

Tulburări de coagulare asociate perioadei de sarcină

Pregnancy associated coagulation disorders

Carmen Georgescu, Mihai Mitran, Ciprian Pop-Began

Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie
„Panait Sârbu” București

Abstract

Pregnancy, delivery and puerperium are imperfect physiological periods where risk factors adds to multiple physiological adaptative changings for allograft tolerance.

Facing the risk in every pregnancy, there can be traced different pathological high risk situations, the most complex being coagulation disorders.

Trombotic and fibrinolytic mechanisms are intricate, the balance is fragile. Other mechanisms are also added such as: Kinine pathway, Renine-Angiotensine- Aldosterone, Complement, Pros-

taglandine methabolism, Platelet activation.

Because of clinical severity which requires rapid and qualified intervention and facing other pregnancy associated pathology, coagulation disorders represents a major cause of complications during pregnancy, delivery and puerperium.

Diagnostic and prevention of irreversible coagulopathy becomes current objective, when the hemmorrhagic accident is the main cause of maternal morbidity and mortality.

Keywords: pregnancy, coagulation disorder.

Rezumat

Sarcina, nașterea și lăuzia sunt etape fiziologice imperfecte, unde factorii de risc se sumează multiplelor modificări fiziologice adaptative pentru tolerarea allogrefei.

În fața realității prezenței riscului în evoluția oricărei sarcini, se conturează entități morbide cu pondere ridicată de risc, cea mai complexă fiind tulburarea de coagulare.

Mecanismele trombotice și fibrinolitice se întrepătrund, echilibrul lor fiind foarte fragil pe un spațiu de siguranță extrem de redus. La acesta se adaugă întrepătrunderea cu alte sisteme cum ar fi: sistemul Kininelor, RAA, sistemul complementului, metabolismul PG, activarea trombocitului prin injurie, endotoxine, hipoxie.

Prin tabloul clinic dramatic care necesită sancțiune terapeutică urgentă și calificată, ca și prin asociere cu oricare dintre formele de patologie indusă, asociate sau preexistente sarcinii, pentru care constituie factor de risc major, tulburarea de coagulare ocupă primul loc în cadrul complicațiilor sarcinii, nașterii și lăuziei.

Cunoașterea și prevenirea desfășurării ireversibile a coagulopatiei devine un deziderat actual, când încă hemoragia deține supremația între cauzele morbidității și mortalității materne (1,20% morbiditate și 51 % mortalitate).

Cuvinte-cheie: sarcină, tulburări de coagulare

Introducere

Riscul, ca o componentă constantă a sistemului evolutiv deschis, însoțește evoluția oricărei sarcini. Sarcina, nașterea și lăuzia sunt etape fiziologice imperfecte. În fața realității prezenței riscului în evoluția oricărei sarcini, se conturează entități morbide cu pondere ridicată de risc, cea mai complexă fiind tulburarea de coagulare.

Sindroamele hemoragice, frecvent întâlnite drept complicații în obstetrică, întunecă prognosticul vital și funcțional al

femeii gravide.

Hemoragia constituie cauză directă de deces în 47,8% din cazurile de deces de cauză obstetricală, în perioada 1975-1989, la noi în țară, ocupând primul loc drept cauză de deces matern în țările dezvoltate (după OMS, 1990).

În contextul modificărilor adaptative de sarcină, intricate fiziopatologic cu urgențele obstetricale (hemoragii mici și repetate sau dimpotrivă abundente, șocul obstetrical din nașterile prelungite, retenția de ou mort, disgravidii

majore de ultim trimestru, apoplexia utero-placentară, embolia amniotică), coagulopatiile constituie fie substratul morfopatologic, fie complicația lor.

În puține cazuri delimitarea este netă, sancțiunea terapeutică adresându-se efectului și nu cauzei, care poate fi obscură sau imposibil de determinat în condițiile actuale, ca de exemplu în apoplexia utero-placentară, de unde nu rareori eșecuri profesionale.

Încă din 1933, Bieckman a arătat drept cauză a incoagulabilității sângelui o scădere a fibrinogenului. Două căi fundamentale stau la baza acestui proces: C.I.D. și protoliza intravasculară.

Problema cea mai importantă și neclară este dacă aceste două căi decurg separat sau trec dintr-una în alta, consecințele terapeutice fiind evidente (mai ales în contextul fiziopatologic al sarcinii complicate cu hematom retroplacentar).

Se pune de asemenea problema ce este mai important pentru apariția hemoragiei post-partum: acțiunea de inhibare a coagulării prin produse de scindare sau liza trombilor pe locul de inserție placentară.

Particularitățile metabolismului acidului arahidonic în sarcina normală și mai ales patologică, jocul între metabolizarea sa trombocitară la tromboxan A și cea de la nivelul endoteliului vascular în

protaciclina și PgI2 pot releva consecințe terapeutice.

De asemenea, un rol încă insuficient cunoscut îl pot avea proteinele placentare. Acestea sunt numai câteva din multiplele necunoscute ale particularităților fiziologice și fiziopatologice ale coagulării în sarcină, suficiente pentru justificarea încercării de a cunoaște mai mult, în vederea unei corecte și neezitante sancțiuni terapeutice.

Scopul cercetării propuse este detectarea, prin metode de triaj orientat, a acelor gravide cu risc hemoragic și de a preveni declanșarea accidentelor sau, în cazul în care acestea s-au produs, efectuarea unui control eficient, ca și o încercare de codificare a conduitei în hemoragia pre, intra și post-partum la gravida aparent indemnă.

Modificările factorilor hemostazei în sarcină

Debutul unei sarcini înseamnă, printre altele, pentru organismul matern, schimbări majore în echilibrul coagulare-fibrinoliză, o creștere a tuturor factorilor de coagulare, cu excepția FXm, care au ca rezultat hipercoagulabilitatea de sarcină. Aceasta nu conduce însă la CID decât în cazuri patologice, datorită faptului că factorii de coagulare sunt circulanți sub formă inactivă, iar activitatea lor este inhibată de antagoniștii sintetizați în concentrație crescută.

Hipersecreția de cortizol și estrogeni, descărcările de factori tromboplastinici din placenta, LA și uterul gravid modifică echilibrul fluidocoagulant al sângelui prin prezența factorilor coagulanți. Descărcările de activatori tisulari ai plasminogenului din uter (concentrația lor scade progresiv în timpul sarcinii ca urmare a eliberării în circulația sistemică) modifică discret echilibrul litic, în sensul activării activatorilor fibrinolitici. Este posibil ca această modificare să participe și placenta, care secretă un proactivator tisular al plasminogenului.

Inhibitorul statusului de coagulare, în fapt al trombinei, este antitrombina III (AT III), care în sarcina necomplicată rămâne în limite normale printr-o sinteză crescută față de consum. Orice producție crescută de trombină este inactivată de AT III prin formarea complexului trombină-antitrombină (T-AT).

În sarcina normală AT III, NT, PDF și D-dimeri sunt normali, ca o mărturie a echilibrului coagulării. În timpul sarcinii, nivelurile scăzute ale trombinei și vitaminei K contracarate de concentrația crescută a celorlalți factori ai complexului protrombinic previn instalarea unor disfuncții ale formării trombinei.

Sarcina determină modificări cantitative ale unora din factorii sangvini ai coagulării și fibrinolizei.

Fibrinogenul plasmatic crește cu 30-100% de la primul până la ultimul trimestru (Nilsson J.M., 1993).

Cantitatea totală de fibrinogen circulant este în sarcina la termen dublă față de cantitatea din afara stării de gestație. Nivelul fibrinogenului revine la valori bazale după aproximativ 5 luni de la naștere.

Sarcina nu pare a influența concentrațiile sangvine ale protrombinei (FII), proaccelerinei (Fv), F. Hageman (FXII), FXIII, fibrinostabilizator (Ratnoff, 1953).

S-au găsit creșteri semnificative ale concentrațiilor ale FVII proconvertină, globulină antihemofilică FVIII, F. Christmas, F Stuart-Prower (Fx) (Todd, 1965).

Concentrația FXI Rosenthal a fost găsită scăzută în timpul sarcinii (Ratnoff, 1959) și la naștere (Nossel, 1966).

În timpul sarcinii, adezivitatea plachetară ca și numărul trombocitelor par că nu se modifică (Shaper, 1968). Agregarea indusă de trombină (irreversibilă) este foarte accelerată în timpul sarcinii (Farbiszewski, 1970, Boiler, 1969).

În timpul sarcinii, cu toate că cei mai mulți factori ai coagulării cresc, TS și TC se mențin normale. Trombelastograma de la mijlocul spre sfârșitul sarcinii arată hipercoagulabilitate potențială (Avttén, 1974) prin:

✕ scurtare importantă a segmentului r (timpul de generare a tromboplastinei endogene);

✕ r+k diminuează (k este timpul de formare inițială a cheagului);

✕ elasticitatea maximă este crescută.

Această hipercoagulabilitate potențială din cursul sarcinii este un mecanism de apărare, asigurând un răspuns mai rapid și mai intens dacă apar condiții de inițiere a sa.

Creșterea factorilor plasmatici ai coagulării a fost explicată prin: excesul de estrogeni (Alessandrescu), existența factorilor placentari (Crainic-Kotlar, 1961).

Activitatea fibrinolitică

Este diminuată în timpul sarcinii, cele mai scăzute valori se înregistrează înaintea instalării travaliului (Biesenski, 1958). Concentrația plasmatică a plasminogenului nu se modifică sau arată creșteri mici în sarcina tardivă (Hedner, 1971). Activatorul plasminogenului este diminuat în ultima parte a sarcinii (Woodfield, 1968) pentru a crește spre termen.

α 1 antitripsină și α 2 macroglobulină (inhibitorii plasmatici ai proteazelor) sunt intens crescuți în timpul sarcinii.

Prođușii de degradare a fibrinei cresc progresiv în timpul sarcinii (Woodfield, 1968) ca urmare a creșterii formării de fibrină prin mărirea CID și intensificării secundare a fibrinolizei, datorită probabil descărcărilor de factori tromboplastinici din leziunile placentare.

Modificările factorilor hemostazei în timpul travaliului

În timpul expulziei fătului și după expulzia placentei se produce o hipercoagulabilitate sangvină evidențiată prin scurtarea T. Howell.

Activitatea globulinei antihemofilice, FVIII, crește brusc în timpul delivrenței, apoi scade în decurs de circa 1 oră, rămânând crescută în lăuzia precoce. Concentrația plasmatică a FIX este diminuată în timpul travaliului și crește ușor în lăuzia precoce.

Etiopatogenia tulburărilor de coagulare în sarcină

Piatra turnantă a patologiei gestationale este rejețul allogrefei reprezentate de embrion, făt și sistemul sau de corelare, nutriție și protecție care este placenta.

Acest rejet se poate face prin: insuficiența fenomenelor de facilitare pentru tolerarea grefei fetale și prin conflictul imunitar dintre mamă și antigenele trofoblastice.

Cauza necunoscută are la origini factori genetici, imunologici, favorizați de circumstanțe obstetricale pe un teren particular.

Dezechilibrul prostaglandinelor, în particular prostaciline și tromboxan A2, este un element principal al mediației acestor anomalii. Sistemul prostaglandinic, cu interconexiunile sale cu alte sisteme ale mediatorilor (sistemul kinine, sistemul

renină-angiotensină) creează anomaliilor vasculare un rol central în fiziopatologia sarcinii.

Modificările vasculare concomitente, induse, responsabile de anomaliile metabolismului prostaglandinelor au ca punct final ischemia uteroplacentară, ce duce la eliberarea de tromboplastină și instalarea tulburărilor de coagulare.

Situațiile obstetricale particulare definesc entități clinice deosebite, cu evoluție și prognostic diferit, dar la care întâlnim constant tulburarea de coagulare.

În toate complicațiile obstetricale, care se încadrează în marea și heterogena denumire de "șoc obstetrical", sunt prezente primitiv sau secundar (complicație a complicațiilor) tulburările de coagulare.

Prin diferite mecanisme etiopatogenice, unele cunoscute, altele încă obscure, sunt activate următoarele mecanisme: eliberarea de tromboplastină activă în circulație, eliberarea de endotoxine infecțioase, retenția de substanțe procoagulante, activarea FXII, eliberarea unui inhibitor circulant de tip heparinic (PDF), factori imunologici.

Ischemia uteroplacentară constituie evenimentul fiziologic major al unei serii de stări patologice specifice sarcinii al cărui lanț se intersectează practic cu întreaga patologie de reglare homeostatică și al cărui eveniment final este tulburarea de coagulare.

Parametrii hemodinamici sunt diminuați la multiple niveluri și structuri materne, conducând la apariția leziunilor vasculare.

Leziunile patologice primare majore sunt: hemoragia și necroza secundară arterioconstricției, endotelioza capilară glomerulară și lipsa de decidualizare a segmentelor miometrice ale arterei spiralate. Evenimentul central fiziopatologic este disfuncția celulei endoteliale, cu creșterea sensibilității vasculare la substanțe presoare și activarea cascadei coagulării (activarea trombocitelor, creșterea antigenului FvIII, reducerea nivelului antitrombinei III). Factorii de creștere plachetari eliberați de celule endoteliale au un efect puternic vasoconstrictor.

Perturbarea circulației utero-placentare presupune: obstacol la pătrunderea sângelui în compartimentul vascular matern al placentei; în raport cu porțiunile hemodinamic excluse are loc perturbarea

drenajului sangvin la acest nivel.

Obiectivarea se face prin scăderea valorii fluxurilor sangvine miometrial și utero-placentar, ca urmare a modificării distribuției sangvine la nivelul uterului și teritoriului utero-placentar, care fiziopatologic sunt atribuite creșterii rezistenței vasculare la flux, fapt ce antrenează secundar diminuarea presiunii de perfuzie în ramurile de aport utero-placentare.

Arterele care traversează miometrul sunt mai puțin modificate comparativ cu vasele de aport ale placentei situate în decidua bazală.

Principala caracteristică a arterelor de distribuție este limitanta elastică internă (structură absentă la nivelul arterelor utero-placentare și arterelor bazale din decidua). La nivelul segmentelor distale ale arterelor utero-placentare, înaintea deschiderii în spațiul intervilos, citotrofoblastul persistă ca înveliș intern al acestor vase, corespunzând traiectului lor decidual, până în săptămâna 38-40 de gestație, convertind arterele utero-placentare în canale lungi ce realizează adaptarea funcțională a acestora la creșterea progresivă a aportului sangvin (Brosens, 1967).

Sarcina complicată s-ar asocia cu o invazie citotrofoblastică insuficientă înăpoia deciduei bazale (Brosens, 1972).

Invazia citotrofoblastică a arterelor spiralate deciduale este însoțită de modificări ale structurilor peretelui vascular. Celule musculare netede și colagenul care compun media arterei sunt înlocuite printr-o matrice care conține citotrofoblast, resturi celulare și fibre cu densitate optică diferită ("fibrinoid") (Brosens, 1964).

Prezența fibrinei la nivelul mediei arterelor uterului gravid în timpul sarcinii normale permite expansiunea vaselor.

Ischemia utero-placentară relativă sau absolută poate fi generată de:

a. Deviațiile mecanismelor fiziologice ale adaptării cu instalarea HTA;

b. Eliberarea unuia dintre principalele sisteme hipertensoare (angiotensină II, vasopresină, sistemul kininic) sau carența unui factor hipotensor (prostaglandină A).

Se accepta intervenția reninei placentare. Eliberarea în cantitate sporită a reninei se datorează:

◆ Retenția hidrosalină net amplificată prin: vasoconstricție renală, hiperaldo-

sterism datorat accentuării deficitului de Na⁺, are drept consecință diluarea proteinelor plasmatiche cu scăderea presiunii coloidosmotice și redistribuția lichidelor extracelulare conducând la hipovolemie și presiune venoasă centrală scăzută.

◆ Alterări lezionale renale: la nivelul glomerulului prin hipertrofia celulelor endoteliale, hiperplazia mezangiolui, depozite fibrinoide subendoteliale, creșterea rezistenței vasculare la flux sangvin renal, scăderea pasivă a debitului intrarenal cu antrenarea hipotensiunii în aparatul juxtaglomerular.

◆ Ischemia utero-placentară cu exacerbarea secreției de renină.

c. Prezența leziunilor placentare și a acestora corespunzătoare sediului de inserție placentară. La nivelul placentar s-a evidențiat predominanța modificărilor degenerative: infarcte, necroze vilozitare, degenerescență fibrinoidă a arterelor deciduale materne, proliferarea citotrofoblastului și subțierea membranei trofoblastice.

La nivel uterin (Hustin, 1975) a subliniat responsabilitatea creșterii tonusului bazei miometrial, diminuării relative a numărului deschiderilor vasculare sau a reducerii calibrului vaselor.

Hustin a clasificat leziunile arterelor uterine în:

✗ aterom al arterei placentare, leziune patognomonică, localizată la nivelul plăcii bazale, alcătuită dintr-o acumulare de fibrină și macrofage burate de lipide;

✗ depozite hialine parietale;

✗ îngroșări fibromusculare ale intimei arterei miometrice situate în vecinătatea plăcii bazale;

✗ persistența și/sau dedublarea limitantei elastice interne la nivelul arterei miometrice;

✗ tromboze arteriale sau venoase care se pot asocia cu necroză hemoragică a caducii, amorsând decolarea placentară.

Leziunile vasculare uterine, care se instalează cu mult timp înaintea apariției simptomatologiei clinice, pot fi implicate în limitarea mecanismelor de autoreglare a circulației utero-placentare cu scăderea importantă a presiunii de perfuzie sangvină, condiționând reducerea fluxului sangvin utero-placentar, absența supradistensiei vasculare, transmisia fără amortizare a variațiilor presiunii sangvine, conservarea limitată la stimulii vasomotori ai porțiunilor vasculare (numai până la joncțiunea miometro-deciduală).

Depunerea materialului fibrinoid este prezentă în condiții patologice de defect de adaptare și în arterele renale, în celulele endoteliale și mezangiale, cu reducerea fluxului sangvin renal și secundar al filtrării glomerulare cu favorizarea retenției de Na^+ și creșterea ARP.

Se constată și depunere parțială de IgM și IgG în ansele capilare, mezangiu, care ar putea fi depozitate secundar depunerilor de fibrină și fibrinogen în glomerul sau ar putea să reprezinte un proces patologic mediat prin complexe imune, în corelație cu modificările imunității celulare. Leziunile vaselor renale constau în: endotelioză, micșorarea spațiului dintre podocite, depuneri de fibrină extrabazal.

Modificările histologice arteriale sunt asemănătoare cu cele din rețelul allogrefelor.

Din secvențele lanțului patogenetic sunt acceptate:

- conceptul imunologic, care ar situa această manifestare în categoria bolilor autoimune, anticorpii antitrofoblastici produși de organismul matern, agresând proprii glomeruli renali, care, ca structură antigenică și comportament imunologic, sunt asemănătoare trofoblastului.

Trofoblastul poate stimula formarea de anticorpi și imunitatea mediată celular.

Gravidele cu preeclampsie prezintă deficit de anticorpi anti-HLA, sugerând absența răspunsului matern la antigeni fetalii sau placentari.

Multe preeclampsii sunt homozigote pentru HLA la locusul B (răspuns imun legat de gena HLA recesiv).

Ar fi posibilă incriminarea unei deficiente selective în producerea IgG cu un răspuns prin IgE la un anumit antigen. Se constată o scădere a imunității mediate celular în preeclampsie. Se constată o creștere a C3 și activității hemolitice prin creșterea factorului B.

Masa placentară mare blochează IgG blocanți rămânând o suprafață placentară și receptori în alte organe (rinichi) pe care se vor cupla anticorpi și Lk antiplachetare și limfocite sensibilizate, care vor declanșa reacții patologice microvasculare.

- teoria apariției CID cronic, fie local la nivel uterin (Stalker), fie generalizat (Bonnar) cu predominanță renală, hepatică, pulmonară.

Acțiunea de trigger a fracțiunii C3 a complementului în declanșarea procesului de CID cronic face legătura ca secvență fiziopatologică între cele două teorii.

Vosospasmul generalizat, datorat unui răspuns vascular prelungit la AT II (prin modificarea axului funcțional renină-angiotensină-aldosteron, datorită unui deficit al enzimei sale specifice, angiotensinază) reprezintă cheia modificărilor patologice ce constituie și veriga fiziopatologică esențială în patologia specifică stării de gestație.

În aceste cazuri se realizează modificări hemodinamice ce pot fi încadrate în stări de "șoc cronic" definit prin perfuzia tisulară scăzută. În preeclampsie se observă o creștere a fibronectinei datorită rezervelor endoteliale și scăderea producției vasculare de prostacilină (Stubbs).

Nivelul plasmatic scăzut de anti-trombină III este corelat cu gradul morbidității materne și fetale.

Activitatea fibrinogenului tisular (TPA), care este eliberat de peretele vascular și neutralizat de ficat, este reglată de acțiunea lui asupra fibrinei și de prezența în plasmă a inhibitorului rapid al TPA.

În preeclampsie, nivelurile TPA sunt crescute, contribuind la procesul de depunere intravasculară de fibrină. Sunt descriși doi inhibitori TPA, diferiți imunologic, unul izolat din țesutul placentar, celălalt produs de celulele endoteliale.

Trombocitele constituie un important rezervor al inhibitorului TPA din celulele endoteliale. Turnover-ul trombocitelor în preeclampsie este crescut reflectat prin niveluri plasmatic crescute de substanțe ca P tromboglobulină (Redman). Creșterea turnover-ului plachetar este cauzată și de alți stimuli cum ar fi: complexe imune care reacționează cu un receptor de suprafața plachetelor, deficit de prostacilină sau lezare vasculară prin vasospasm.

Creșterea activității TPA este datorată și prezenței în plasmă a altor proteine de sarcină care interferează cu activitatea plasminogenului (proteina A plasmatică asociată cu sarcina, care este crescută în preeclampsie).

Interrelația sistemelor reglatoare circulatorii și hemostatice în sarcină îmbracă aspecte particulare și complexe, existând posibilitatea declanșării patologice a cascadei de activare a coagulării cu agravarea reciprocă și întreținerea mecanismelor patogenice.

Substanțe vasopresoare:

- ✗ histerotonina secretată de decidua crește reactivitatea vasculară la substanțe vasopresoare ca renina și catecolaminele;

- ✗ rinina secretată de stratul sincițial mărește reactivitatea vasculară la angiotensina prin diminuarea producerii de PGA;

- ✗ serotonina secretată de decidua și vilozități stimulează macula densă cu creșterea secreției de renină. MAO scăzută determină secreția de serotonină;

- ✗ histamina secretată de sincitiotrofoblast crește reactivitatea vasculară;

- ✗ tromboplastina secretată de decidua bazală, vilozitățile coriale și fibrele musculaturii uterine favorizează microtromboze în arterele precapilare cu ischemie renală, secreție de renină, activarea sistemului renină-angiotensin-aldosteron și HTA, cu accentuarea ischemiei renale și uteroplacentare;

- ✗ activarea sistemului ARP duce la retenție hidrosalină, alterări renale lezionale, ischemie uteroplacentară, hipovolemie cu hipotensiune în aparatul juxtaglomerular;

Angiotensina II induce modificări morfofuncționale endoteliale. Sensibilitatea vasculară particulară a gravidei dă un răspuns modificat la angiotensină.

Antivasopresoare:

- ✗ MAO secretate la nivel vilozitar din trofoblast corion și vase și la nivelul plăcii bazale. Blochează formarea catecolaminelor și inactivează serotonina.

- ✗ PGE scade reactivitatea vasculară și blochează formarea angiotensinei II.

- ✗ Fosfataza alcalină blochează secreția de renină și scade reactivitatea vasculară.

Reactivitatea vasculară la gravide este crescută prin:

- ocuparea receptorilor vasculari prin vasoconstrictori endogeni, care previn legarea cu antagoniști externi, scăderea numărului receptorilor vasculari sau scăderea afinității acestor receptori vasculari;

- mărirea secreției de derivați ai acidului arahidonic, leukotriene, EDRF (endotelium derived relaxing factor) care scad efectul substanțelor vasoconstrictoare;

- scăderea generală a capacității musculaturii netede vasculare de a reacționa la stimuli presori.

Producția placentară de tromboxan este crescută în preeclampsie, unde există o schimbare a balanței dintre prostacilină și tromboxan. Arterele placentare normale produc mai mult PGI₂ decât tromboxan. În preeclampsie scade producția de prostacilină, iar lipsa efectului sau citoprotector contribuie la

lezarea endoteliului. În reducerea acută a fluxului sangvin placentar în timpul contracției se eliberează peroxizi la nivel placentar.

Ischemia utero-placentară, activarea leucocitelor și reacțiile imunologice cresc producția de peroxizi care stimulează sinteza de prostaglandină.

Teofilina (inhibitorul fosfodiesterazei) restabilește rezistența vasculară la ATII la gradele hipertensive.

Fibronectina este implicată în leziunile endoteliale. Producții fibrinolitici cu greutate moleculară mai mică produc leziuni endoteliale și eriberare de fibronectină (Valey).

În eclampsie crește nivelul plasmatic al fibronectinei și altor proteine sintetizate în endoteliu: activatorul plasminogenic tisular F von Willebrand.

Nivelurile plasmatică ale fibronectinei sunt crescute numai când CID este compensat. Nivelurile crescute ale fibronectinei plasmatică în sarcină ar fi date de leziunile generalizate al endoteliului (și nu de placentă normală - Bhatia).

Patologia hemostazei preexistente sarcinii

Deficitul factorilor coagulării, hipocoagulabilitatea și sindromul hemoragic sunt legate între ele, dar nu se suprapun.

Deficitul unui factor poate fi compensat sau poate determina HIPOCOAGULARE.

Același tablou clinic poate fi realizat de deficitul izolat al unuia sau mai multor factori. Aceeași cauză etiologică poate determina deficitul mai multor factori. Cauze etiologice diferite pot determina același factor.

Patologia coagulării cunoaște următoarele cauze:

1. fibrinogenopatiile;
2. patologia trombocitelor;
3. deficit de factori plasmatici;
4. prezența de anticoagulant circulant;
5. asocierea diversilor factori.

Tulburări de coagulare în sarcină

Modificările factorilor plasmatici, trombopenia și modificările fluxului sangvin nu produc alterări ale hemostazei în sarcină, travaliu sau lăuzie, dar pot releva și/sau agrava boli preexistente sau pot interfera cu mecanisme fiziopatologice

ale bolilor asociate sau induse de sarcină. La gravida normală există mecanisme de protecție a endoteliului vascular, și anume: antioxidanți, antiagreganți naturali, echilibrul în sistemul prostaciclina-tromboxan.

Patologia

Tulburări ale hemostazei în sindroame hematologice:

- ✗ ANEMIA FANCONI;
- ✗ ANEMIA APLASTICĂ.

Diateze hemoragice

Sindroamele hemoragice se clasifică obișnuit în:

1. Sindroame hemoragice prin alterări vasculare (vasculopatii):

- purpură vasculară congenitală sau dobândită.

2. Sindroame hemoragice prin alterări plachetare:

- numerice: trombopenii;
- trombocitemii.
- calitative: trombastenii;
- trombopatii.

3. Sindroame hemoragice prin tulburări ale mecanismul coagulării (coagulopatii):

- congenitale:
 - a. Activarea factorilor coagulării cu deficiențe ale acestora dobândite;
 - b. Fibrinoliza: primară;
 - secundară.
- c. Activarea sistemului monocit-macrophag:

- purpură complexă;
- CID.

Etapa reologică:

- purpură ortostatică;
- purpură mecanică.

Faza de acțiune a factorilor naturali antitrombotici: naturali:

- purpură prin prezența în exces a anticoagulanților dobândiți.

Oricare din bolile care provoacă alterarea hemostazei pot fi întâlnite în sarcină.

Trecem în revistă principalele entități morbide întâlnite în patologia hemostazei.

Tulburări cauzate de anomalii de interacțiune dintre plachete și vase

1. Telangiectazia hemoragică ereditară
2. Boli ale țesutului conjunctiv:

- ✗ osteogenesis imperfecta;
- ✗ sindrom Marfan;
- ✗ sindrom Ehlers-Danlos (cutis hiperalastică).

3. Vasculite secundare:

- ✗ lupus eritematos sistemic;
- ✗ sepsis.

4. Scorbutul

5. Sindromul Schonlein-Henoch (purpură anafactoidă) - trombocitopenii.

✗ Distrugere crescută sau captare (sechestrare):

- purpură imunologică prin medicamente;
- splenomegalie, hipersplenism;
- tulburări acute infecțioase și inflamatorii;
- sindrom hemolítico-uremic;
- purpură trombotică trombocitopenică;
- sindromul Wiskott-Aldrich.

✗ Deficiențe datorită scăderii producției:

- producție redusă:
 - leucemie și alte boli maligne;
 - anemii aplastice medicamente și toxine;

■ trombocitopenii ereditare: sindrom Tarr, sindrom Schwartzman;

- deficiențe de trombopoietină:
 - factori de coagulare dependenți de vitamina K (F II, F VII, F IX, F X);
 - boli hepatice prin scăderea producției F VII, F VIII, CID, creșterea fibrinolizei;
 - flora intestinală alterată;
 - malabsorbție;
 - tratament cumarinice.

■ hipotiroidism asociat cu deficiențe de F VIII și F IX;

■ deficiente dobândite datorită creșterii distrugerii în:

- CID;
- purpură fulminans;
- enterocolite necrozante;
- tromboză localizată venoasă sau arterială.

■ Anticoagulanți patologici: stări de heparin like dobândite:

- urticaria pigmentosa;
- leucemia cu mastocite;
- hemangioame gigant;
- boli congenitale de cord cianogene;
- CID;
- trombocitopenii izoimune.

Tulburări ale funcției plachetare:

- Trombastenia (boala Glanzmann);
- Sindromul Bernard-Soulier cu plachete gigant este trombocitoangiopatie congenitală cu TC prelungit, fragilitate capilară crescută, consum de protrombină, patologic, probabil prin deficit de factor 3 trombocitar;

■ Anomalii de eliberare a trombotelor:

- boala pool-ului de stocaj;
- mecanism anormal de eliberare.

■ Boala von Willebrand;

■ Tulburări dobândite.

Tulburările sistemului de coagulare

Deficite congenitale ale factorilor de coagulare:

- hemofiliile; deficiențe de F VIII, F IX, F X, F V, F II, F I;

- deficiențe de F XI, F II, F I;

- deficiențe de F XIII;

- deficiențe de F XII (Hageman);

- deficiențe de prekalicreină (Flechster);

- deficit de F II: hipoprotrombinemie, disproteinemie;

- deficit F V: parahemofilia;

- deficit F VII: hipoproconvertinemia;

- deficit F X: deficiența Stuart;

- deficiență combinată de factori;

- deficiență de inhibitor de plasmină.

Defecte genetice de coagulare:

- afibrinogenia se transmite recesiv autozomal;

- deficiențe de factor labil (F V), boala Owren, parahemofilia;

■ se transmite dominant autozomal incomplet:

- deficiența de factor stabil (F VII) hipoconvertimie;

■ recesiv autozomal:

- deficiență F VIII, hemofilia: recesiv legat de sex;

- deficiență F IX (Christmas), hemofilia B, recesiv legat de sex;

- deficiență F X Stuart, recesiv autozomal;

- deficiență F XI, hemofilia C, recesiv autozomal;

- deficiență F XII Hageman, recesiv autozomal;

- deficiență F XIII de stabilizare a fibrinei, recesiv autozomal;

- deficiență F II, hipoprotrombinemie congenitală.

■ recesiv autozomal:

- pseudohemofilia, boala von Willebrand, hemofilia vasculară.

■ dominant autozomal:

- deficiențe ale elementelor sangvine:

◆ trombastenii, sindrom Glanzmann, recesiv autozomal;

◆ trombocitopenie familială, dominant autozomal:

- recesiv autozomal sau recesiv legat de sex.

◆ trombocitopenia cu aplazia radiului recesiv autozomal.

Sindroame hemoragice prin alterări vasculare (vasculopatii)

Deficitul interesează endoteliul vasului, matricea din zona subendotelială, țesutul conjunctiv din peretele vasului. Cuprinde și situațiile în care se formează vase sangvine anormale.

1. Purpura vasculare prin malformații structurale ale vasului și ale țesutului conjunctiv prin anomalii ale collagenului și probabil ale elastinului (boala Ehlers-Danlos, osteogenesis imperfecta), deficiența congenitală de hidroxilizină, pseudoxantomatoză elastică cu defect la nivelul fibrei elastice din arterele mici.

2. Purpura vasculare prin anomalii dobândite ale țesutului:

- conjunctiv:

- Avitaminoza C (Scorbutul): defect în sinteza collagenului. Se asociază cu anemie moderată și trombopenie pasageră;

- Purpura senilă: leziunea majoră este pierderea collagenului, elastinului și a celulelor grase din țesutul dermului;

- Purpura casectică: se produce prin defect complex de vitamine în special vitamina C;

- Purpura din sindromul Cushing: se datorează catabolismului glucidic crescut. Peretele vasului se subțiază, se atrofiază și se rupe spontan prin forța curentului sanguin sau la o presiune traumatică minoră.

3. Purpura vasculare congenitale prin leziuni la nivelul zonei subendoteliale ale vasului (boala Rendu-Osler, telangiectazia hemoragică ereditară). Este o anomalie ereditară de tip autozomal dominant localizată predominant la nivelul venelor, difuz în toate organele. Se formează fistule arteriovenoase în special în plămâni, dar și hepatic, splenic, cerebral. Numărul lor crește cu vârsta.

4. Purpura vasculară prin lezarea celulelor endoteliale, purpura Henoch-Schonlein, purpura alergică, purpura anafilactoidă. La nivelul capilarelor și în arteriolele de calibru mic este prezentă o reacție inflamatorie cu creșterea permeabilității vasculare, cu exsudat și hemoragie perivasculară. Leziunea este indusă de complexe imune care conțin IgA2.

5. Purpura vasculare dobândite sau secundare:

- infecții: meningococ, pneumococ, febră tifoidă, malarie, rikettsii. Trombocitele pot

fi moderat scăzute, pasager contribuind la dezvoltarea purperei.

- medicamente: sulfonamidele, procainpenicilina, allopurinolul, chinina, belladonna, iodurile, aspirina;

- disglobulinemii: purpura hiperglobulinemica, purpura la bolnavi cu proteine anormale;

- purpura ortostatică.

6. Purpura vasculare rare: prin auto-sensibilizare la eritrocite, auto-sensibilizare la ADN, după administrare de anticoagulante.

7. Purpura trombopenică secundară este rară la gravide. Însoțește infecțiile virale și bacteriene; frecvent în anemiile megafoblastice, carențe vitaminice, hipofibrinogenemii.

8. Purpura trombopenice idiopatice

Boala Werlhoff. Sarcina nu agravează evoluția purperei. Splenectomia de necesitate făcută în cursul sarcinii mărește riscul mortalității. Hemoragiile pe care le pot prezenta la naștere bolnavele cu PTI provin din dilacerările părților moi ale filierei genitale și din inciziile chirurgicale; nu din zona de inserție placentară.

9. Purpuratromboticătrombocitopenică (PTT) (sindrom Moschkwitz). Debut acut cu afectare difuză a microcirculației cu leziuni obstructive ale arteriolelor, febră, simptome neurologice, purpură, trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, disfuncție renală severă. O dată cu apariția insuficienței hepatice și renale, se obiectivează CID.

10. Purpura trombopenică secundară

Este rară la gravide. Însoțește infecțiile virale și bacteriene, frecvent în anemiile megafoblastice, carențe vitaminice, hipofibrinogenemii.

Boli cauzate de trombocite

■ Producție scăzută

Se produc prin:

- durata de viață scăzută;
- sechestrare.

■ Producție scăzută de trombocite:

1. Număr redus de megacariocite în măduva osoasă prin:

- infiltrarea măduvei ca în leucemii, limfoame, mielom multiplu, granulopatie, metastaze;

- hipoplazie medulară.

■ Idiopatică;

■ Secundară: radiații, insecticide, alcool, medicamente;

■ Virusuri:

- anomalii congenitale.

- Pancitopenie Fanconi;
- Trombocitopenia ciclică, infecții (rubeolă congenitală);
- Trombocitopenia autozomal recesivă.

2. Trombocitopenie ineficientă (număr de megacariocite normal sau crescut):

- anomalii ereditare:
- trombocitopenia autozomal dominantă;
- anomalia May-Hegglin;
- sindromul Wiskott-Aldrich;
- anemii megaloblastice.
- sindroame mielodisplazice.

Scurtarea duratei de viață a trombocitelor

1. Creșterea distrucției plachetare ca în trombocitopenii imune din:

- purpura trombocitopenică idiopatică autoimună Werlhof;
- trombocitopenia autoimună secundară;

■ trombocitopenia indusă prin medicamente, prin mecanism de sensibilizare:

- purpura post-transfuzională;
- trombocitopenia imună neonatală;
- trombocitopenia datorită alloantigenilor corpiilor.

2. Consumul excesiv de trombocite în:

- purpura trombocitopenică (PTT) - Sindromul MOSCHWITZ;
- sindromul hemolítico-uremic;
- hemangiom cavernos;
- infecții acute;
- by-pass cardiopulmonar.

■ Sechestrarea trombocitelor în splină:

- hipersplenism;
- splenomegalie congestivă;
- ciroză hepatică infiltrativă;
- boală Gaucher;
- boală Kala-Azar.

Sindroame hemoragice prin alterarea etapei tromboplastinoformării

Boala von Willebrand (hemofilia vasculară) este caracterizată prin manifestări hemoragice asemănătoare cu cele ale hemofiliei, iar paraclinic, prin alungirea TS, diminuarea adezivității plachetelor care sunt în număr normal, scăderea importantă a FVIII și lipsa unui precursor plasmatic al FVIII. Manifestările hemoragice în timpul sarcinii sunt rare, în schimb sunt frecvente hemoragiile grave în post partum (Van Creveld, 1962, Hill, 1966).

În cazuri de femei homozigote cu hemofilia A s-au descris hemoragii importante la naștere (Israels, 1951).

Prin prezența de antitromboplastine pot apărea sindroame hemolitice rare în LED, endocardita subacută, periarterita nodoasă, penmfigus, ciroza hepatică, tuberculoză. Sunt excepțional asociate cu sarcina. S-au descris sindroame hemofilice prin prezența în plasmă a unui inhibitor al F VIII normal, care apare la câteva săptămâni după naștere și pare a fi consecința unui mecanism imunologic, organismul matern elaborând anticorpi antiglobulină antihemofilică ca rezultat al pătrunderii în circulație a unor fragmente placentare.

Sindroame hemoragice prin alterarea etapei trombiniformării

Sunt caracterizate prin alungirea TQ. Sindroamele în care este prezentă carența unui singur factor al complexului protrombinic sunt extrem de rare.

Sindroamele dobândite caracterizate prin sinteza alterată a tuturor acestor factori se datorează hipovitaminozei K sau leziunilor grave și întinse ale parenchimului hepatic.

Sindroame hemoragice prin alterarea etapei fibriniformării

La gravide tulburările fibriniformării au ca urmare creșterea frecvenței avorturilor și a morții fetale intrauterine, dezlipirii premature de placenta normal inserată (Eastman, 1966). S-au descris hemoragii prin prezența unui inhibitor circulant de tip heparinic în unele complicații ale sarcinii: embolie cu lichid amniotic (Reid, 1953), decolarea prematură a placentei normal inserată (Masure, 1954) după extracția manuală a placentei (Iurgens, 1954).

Se pare că în toate aceste cazuri defectul coagulării este consecința PDF eliberați în cantitate mare ca urmare a CID.

În CID, manifestările hemoragice se asociază cu: hipovolemie, hipotensiune, șoc, prin acțiunea F XII, care este urmată de producerea de bradikinină și a interacțiunii citokinelor (ca factori de necroză tumorală și interleukină 1).

CID-ul cronic apare în carcinomatoză, tromboembolismul venos recurent (sindrom Trousseau).

Carcinomul produce CID prin: invazie tisulară cu eliberare de factori tisulari sau activare directă a complexului protrombinazelor de mucină sau un factor procoagulant neoplazic.

Boli asociate sarcinii care induc tulburări de coagulare

Modificările coagulării în boli hepatice

Cauzele de sângerare în bolile de ficat:

1. Factori anatomici:

- hipertensiunea portală prin varice esofagiene și splenomegalie cu trombocitopenie secundară;

- ulceratii peptice;

- gastrită.

2. Anomalii funcționale hepatice:

a) scăderea sintezei de proteine procoagulante: fibrinogen, protrombină, FV, F VII, FIX, FX;

b) scăderea sintezei proteinei C, a proteinei S, a antitrombinei NI care induce stare de hipercoagulabilitate cu favorizarea CID;

c) scăderea absorbției și a metabolizării vitaminei K;

d) sistemul monocit macrofag din ficat (SRE) este insuficient funcțional și nu are capacitatea de epurare, ceea ce conduce la CID sau fibrinoliză sistemică primară.

3. Complicațiile tratamentului în bolile de ficat:

- perfuziile excesive pot produce spălarea trombocitelor și diluarea factorilor de coagulare;

- infuzia de concentrat de complex protrombinic în exces duce la consumul de factori proprii;

- administrarea de heparină.

În bolile hepatice se constată modificări ale timpului de protrombină, timpului parțial de tromboplastină (TPT), trombopenie, fibrinogen normal sau scăzut.

Modificările coagulării în bolile renale

1. Nefropatii vasculare;

2. Nefropatiile interstițiale nu se însoțesc de modificări ale coagulării.

3. Nefropatiile tubulare sunt fără modificări ale coagulării.

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

BOLILE DE SISTEM HEMATOPOETIC:

- LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ;

- LEUCOZA ACUTĂ;

- LIMFADENOZA CRONICĂ - LIMFOGRANULOMATOZA MALIGNĂ, AFECȚIUNILE SPLINEI;

LEZIUNI ALE PIELII ȘI MUȘCHILOR;

AFECȚIUNI PANCREATICE;

BOALA REUMATISMALĂ;

TULBURĂRI DE COAGULARE ÎN DIABETUL ZAHARAT;

TULBURĂRI DE COAGULARE ÎN HIV;
COMPLICAȚIILE TRANSFUZIEI DE SÂNGE.

În sângele conservat lipsesc F V, F VIII, antitrombină III.

Maladii specifice sarcinii

Mecanismele de activare a coagulării în complicațiile obstetricale sunt: eliberarea de tromboplastină activă în circulație, eliberare de endotoxină infecțioasă, retenție de substanțe procoagulante, activarea F XII, imunologice, inhibitor circulant de tip heparinic (ar fi PDF), ca în avortul septic, embolia amniotică, decolarea prematură de placentă normal inserată, extracție manuală de placentă.

Preeclampsia

Se caracterizează printr-o funcție disarmonică a: reactivității vasculare, echilibrului fluidocagulant, sistemului kininic, activității prostaglandinelor.

Are la origine ischemia utero-placentară.

Anomalia vasculară este concomitentă, indusă și responsabilă de modificările metabolismului prostaglandinelor. Diminuarea producției de prostaciline în unitatea fetoplacentară determină scăderea secreției de renină renală ce duce la diminuarea secreției de aldosteron, cu scăderea volumului plasmatic matern.

Hipovolemia plasmatică sau absența expansiunii volemice normale în sarcină este caracteristică pentru preeclampsii; prin reducerea presiunii de perfuzie placentară, mărește ischemia utero-placentară, accentuează eliberarea de celule trofoblastice necrozate care eliberează tromboplastina. Aceasta, ajunsă în circulația pulmonară, inițiază procesul de CID.

Hipoperfuzia utero-placentară duce la creșterea reactivității a secreției de rinină uterină care concurează la HTA maternă. În fiziopatologia HTA se intercondiționează cu potențial de autoîntreținere și agravant următorii factori: vasoconstricția ce are drept consecință acidoza, deficitul din activitatea prostaglandinelor, scăderea debitului cardiac, scăderea presiunii venoase centrale, alterarea parametrilor reologici (diminuarea deformabilității eritrocitelor, hipervâscozitatea), reducerea volumului plasmatic, leziunile endoteliale, hipoperfuzia placentară și/sau limitarea mecanismelor de autoreglare ale

vascularizației utero-placentare. Scăderea raportului prostaglandine PGI₂/Tromboxan A₂ are drept consecință: creșterea sensibilității la angiotensină II, vasoconstricție arteriolară, agravarea leziunilor celulelor endoteliale (care sunt ele însele producătoare de prostaciline), vasoconstricția venoasă, creșterea permeabilității vasculare (care combinată cu vasoconstricția venoasă poate fi responsabilă de edemele periferice sau edemul pulmonar).

HTA maternă este rezultatul creșterii reacționale a secreției de renină din uter, creșterii sensibilității la angiotensină II, vasoconstricției arteriolare.

HTA agravează leziunile endoteliale.

Progresiv, pot apărea tulburări de coagulare de tip CID la a căror origine stau: leziunile celulare endoteliale producătoare de prostaciline, hiperagregabilitatea plachetară indusă de dezechilibrul PGI₂/Tromboxan A₂ și o eliberare acută de tromboplastină de origine trofoblastică. Acest micro-CID se traduce biologic prin modificarea numărului de plachete, apariția de PDF, scăderea fibrinei și creșterea T.S.

Preeclampsia se găsește în "CID cronic".

Apoplexia uteroplacentară

Este o maladie specifică sarcinii cu etiopatogenie încă obscură contradictorie și evoluție imprevizibilă care reunește toată patologia asociată sarcinii, unde interferența sistemelor reglatoare vascular și hormonal și a sistemului homeostatic este perturbată de apariția, menținerea și agravarea vasospasmului, urmată de tulburări metabolice cu acidoză, blocarea respirației, coagulopatie cu agravarea fenomenelor deja amintite, dar și cu apariția coagulopatiei de consum, hipoxie, MSOF și imposibilitatea de sancțiune terapeutică.

După Sutton (1971), apoplexia uteroplacentară poate îmbrăca următoarele forme:

✗ fără tulburări de coagulare cu fibrinogen normal;

✗ cu fibrinogen sub 200 mg %, cu profil de coagulare alterat:

- scăderea F V, VIII, XII, prezența în circulație a PDF;

✗ cu scăderea F II și X, cu consum al factorilor coagulării prin CID (F I, F III, F V, F VIII, F X, trombocite) urmat de activarea compensatorie a sistemului fibrinolitic. Secundar vasospasmului, se produce eliberare de activatori ai sistemului coagulant.

Sindromul HELLP

Entitate morbidă descrisă de Pritchard în 1954, caracterizată prin: anemie hemolitică, microangiopatică (H), citoliză hepatică (EL), trombocitopenie (LP), manifestările clasice ale preeclampsiei, cu sau fără CID.

Substratul mecanismului etiopatogenic îl constituie microangiopatia trombotică și necrozantă multifocală, cu același mecanism declanșator ca în eclampsie.

SINDROMUL HEMOLITICO-UREMIC POST-PARTUM (Microangiopatia trombotică gravidică post-partum, insuficiența renală acută post-partum idiopatică, nefroscleroză malignă cu anemie hemolitică microangiopatică).

Clinic, prezintă HTA, purpură, anemie hemolitică microangiopatică.

Trombocitopenia nu este obligatorie.

Se presupune o etiologie autoimună a hemolizei.

SINDROMUL SHEEHAN îmbracă tabloul clinic al unei insuficiențe hepatice cu evoluție rapidă și aproape inevitabil letală.

Coagulopatia, asociată insuficienței hepatice, îmbracă aspectul atât al CID primar, cât și al coagulopatiei de consum.

Moartea fătului în uter

Apar tulburări de coagulare prin consum exagerat al factorilor coagulării (F V, F VIII, plachete), dar mai ales prin hipofibrinogenemie.

Embolia amniotică

Apare în situații clinice care asociază alterarea relațiilor anatomice normale între membrana corio-amniotică, placentă și peretele uterin cu o lezare a integrității vasculare uterine, care permit lichidului amniotic să pătrundă în circulație. Embolia amniotică în asociere cu ruptura uterină a fost descrisă în numeroase cazuri, ca și în timpul operației cezariene.

Șocul amniotic apare mixt cardiogen și anafilactic.

Lichidul amniotic pătruns în circulația sistemică are efect antitrombinic, tromboplastinic, activează direct F X, crește agregarea plachetară, crește plasminogenul.

Coagulopatia apărută după operația de cezariană

În coagulopatia apărută după operația cezariană pot fi incriminate

anticoagulantele circulante apărute după intervenții chirurgicale.

Anticoagulantele circulante sunt inhibitori endogeni acuti ai coagulării de natură imunologică.

Sunt descriși autoanticorpi împotriva diferitelor proteine ale coagulării: F VIII, F IX, F VII, F V, F XIII. Inhibitorii F V sunt foarte rari. Anticorpii anti-F V sunt deseori responsabili de accidente hemoragice severe cu evoluție mortală.

Tumori trofoblastice

Prin sistemul proteinelor placentare se produce interferența cu sistemul tromboplastinic.

Corioangiom

Este o tumoare vaso-conjunctivă. Ar fi hamatom dezvoltat din vasele care nu au stabilit legături cu trunchiurile vascular vilozitare.

Sarcinile cu izoimunizare

Din eritrocitele lizate se eliberează tromboplastina tisulară și activatorul plasminogenului.

Se produce defibrinarea consecutivă hemolizei și lizarea endoteliului de complexe antigen-anticorp cu eliberarea de anticorpi ai coagulării.

Trombozele

Sunt procese de coagulare intravasculară localizate la nivelul unor vase mari arteriale și venoase.

Circumstanțe etiologice ale șocului obstetrical

ȘOC HIPOVOLEMIC:

✗ hemoragie acută gravă prin:

- ruptură uterină;
- atonie uterină;
- placenta praevia;
- deshidratare.

✗ coagulopatie din:

- stări septic;
- decolarea de placenta normal inserată;

■ apoplexia utero-placentară;

■ retenție de făt mort;

■ molă;

■ preeclampsie;

■ sindrom hemolítico-uremic;

■ sindrom HELLP;

■ embolie amniotică;

■ embolie pulmonară;

■ coagulopatie post-hemoragică;

■ avort provocat cu soluții hipertone;

■ travaliu prelungit.

✗ hemoragie sarcini cu izoimunizare;

✗ hemoragie - tratamentul șocului hipovolemic sau vasoplegic cu transfuzii masive;

✗ hemoliză autoimună și cea din sindromul hemolítico-uremic;

✗ sindrom utero-vascular;

✗ preeclampsie;

✗ coagulopatii preexistente sarcinii.

ȘOC NORMOVOLEMIC:

■ infecțios;

■ postural;

■ embolii: amniotică, pulmonară;

■ cardiogen: hemodinamic, infarct miocardic acut, toxice cardiace, cardiomiopatie.

✗ reflex visceral cu punct de plecare peritoneal: exteriorizare a uterului, tracțiuni pe pediculii vasculari, inversiunea uterină; și cu potențial hipovolemic secundar: ruptură uterină, ruptura pediculilor vasculari, hematomul ligamentului larg;

✗ neurologic: vascular (hemoragia cerebrală, hemoragia subarahnoidiană), embolia cerebrală, tromboza cerebrală;

✗ insuficiență corticosuprarenală acută;

✗ anestezic;

✗ după rahianestezie;

✗ sindrom Mendelson;

✗ reacție la medicația anestezică.

Din punct de vedere al hemostazei, șocul hemoragie în obstetrică îmbracă două aspecte:

1. coagulopatie de consum prin: CID ca în decolarea de placenta și embolia amniotică - pierderi de fibrinogen prin hemoragie;

2. lizocoagulopatii prin: prezența de fermenți (factori) fibrinolitici ca în retenția de făt mort.

Șocul hemoragic

Hemoragiile acute reprezintă cauza cea mai frecventă a șocului în obstetrică.

Intensitatea hemoragiei, rapiditatea cu care s-a pierdut sângele, durata până la reechilibrare sunt factorii de care depinde instalarea șocului hemoragic.

Hemoragiile de peste 30% din volumul sangvin total produse rapid și necorectate determină șoc hemoragic, deoarece fluxul sangvin tisular scade sub nivelul minim necesar desfășurării normale a metabolismului celular.

Scăderea volemiei duce la diminuarea

debitului circulator și a presiunii arteriale sistemice.

Aceste modificări constituie stimuli pentru baroreceptorii sinocarotidieni și aortici, diminuează ritmul descărcărilor de impulsuri vasodepresoare. Inhibiția baroreceptorilor va avea ca rezultat, pe de o parte, instalarea unei inhibiții vagale și, pe de altă parte, activarea centrilor simpatici bulbari și toracolombari și a descărcărilor de catecolamine.

Acestea vor produce la nivel cardiac stimularea cronotropismului și inotropismului, iar la nivel vascular va determina creșterea tonusului arteriolelor și mai ales a venulelor.

Prin diminuarea capacității sistemului venos, o cantitate apreciabilă de sânge se va mobiliza în circulația efectivă, iar prin vasoconstricția teritoriilor cu receptori adrenergici vor diminua dimensiunile patului vascular.

În cazul unor hemoragii severe cu hipovolemie gravă la care mecanismele compensatorii enumerate nu sunt suficiente, intervine redistribuția debitului cardiac.

Diminuarea dimensiunilor patului vascular sistemic, în afara acestui mecanism, este realizată prin intrarea în funcție a șunturilor arteriovenoase.

În hemoragiile mari, debitul cardiac scade proporțional cu scăderea întoarcerii venoase, irigația tisulară scade progresiv, în teritoriile hipoirigate se instalează tulburări metabolice caracterizate prin intensificarea progresivă a proceselor anaerobe în dauna celor aerobe, din care rezultă cantități crescute de acid lactic, determinând acidoza metabolică, inițial tisulară, apoi sistemică.

În cazul în care nu s-a intervenit terapeutic în timp util sau când hemoragia a continuat, începe deteriorarea progresivă a tuturor mecanismelor compensatorii, ceea ce duce la prăbușirea hemodinamicii. Tulburările metabolice tisulare, acidoza metabolică și acumularea în țesuturi a produșilor metabolici vasoactivi fac ca tonusul sistemelor sfincteriene ale vaselor microcirculației să cedeze. Sechestrarea sângelui în vasele dilatate ale microcirculației face ca întorcerea venoasă la cordul drept să scadă progresiv, concomitent cu scăderea volumului efectiv de sânge circulant, cu diminuarea debitului cardiac și a presiunii arteriale sistemice. În aceste

condiții începe să sufere și irigația organelor vitale protejate anterior. Fluxul coronarian scăzut duce la instalarea unei insuficiențe cardiace dismetabolice, al cărui efect va fi alterarea și mai profundă a condițiilor hemodinamicii.

Diminuarea fluxului cerebral care alterează și funcțiile centrilor subcorticali duce la scăderea influențelor vasomotorii.

Rinichiul al cărui flux sanguin este diminuat intens și precoce după hemoragii prezintă o scădere masivă a filtrării glomerulare. Rinichiul ischemic descarcă renina (poate și alte sisteme presoare) prin care tinde să amelioreze condițiile hemodinamice. Când volemia este foarte scăzută, mecanismele compensatorii au efect agravant asupra funcției renale, agravând și mai mult ischemia și participând la apariția anuriei. Prin hipersecreție de renină rinichiul simulează secreția de aldosteron, care, mărind reabsorbția tubulară a Na și împreună cu ADH activând și reabsorbția apei, scade și mai mult fluxul urinar.

Intestinul ischemic cu mucoasă edematiată și congestionată, cu hemoragii și necroze, permite reabsorbția germenilor gram (-), a endotoxinelor și a altor substanțe toxice provenite din procesele de putrefacție intestinală. Aceste substanțe ajung prin circulația portală în ficat, unde în condiții obișnuite sunt detoxificate. În starea de șoc, ficatul este insuficient, diversele substanțe toxice sunt descărcate în circulația sistemică, unde își exercită efectele nocive, în special asupra hemodinamicii.

De asemenea, în condiții de hipotensiune, intestinul descarcă în circulație VIP (factor presor intestinal). Probabil, din pancreasul ischemic se descarcă în circulația sistemică factorul depresor miocardic.

Urmare a tuturor acestor alterări organice se produce staza sangvină în microcirculație, în condiții de acidoză tisulară favorizând agregarea intravasculară a eritrocitelor, proces la care contribuie și descărcarea factorilor trombolitici din celulele endoteliale și sangvine pe care le distrug.

Procesul intens de coagulare are loc în sectorul microcirculației și dă naștere unei coagulopatii de consum cu fibrinoliză secundară.

Entitățile clinice în care hemoragia dramatică conduce cel mai des la apariția tulburărilor de coagulare în timpul gestației sunt:

✕ sarcina extrauterină cu hemoperitoneu;

✕ placenta praevia;

✕ ruptura uterină.

Tulburările sistemului coagulolitic se suprapun în aceste cazuri cu modificările hemostazei induse de sarcină.

Ruptura uterină

Conduce la tulburări ale coagulării prin:

✕ hemoragie masivă, cataclismică cu ischemie acută și eliberare de factori vasoactivi;

✕ hematoma în parametri cu consum de factori ai coagulării;

✕ iritație socogenă a ligamentelor largi și peritoneală și prin hematoma retroperitoneal.

În ruptura uterină șocul poate îmbrăca ambele aspecte, și anume:

■ hipovolemic, prin pierdere de masă sangvină cu tulburare de coagulare determinată de hipoxie cu acidoză consecutivă și lipsa factorilor de coagulare;

■ normovolemic, cu șoc reflex, cu închiderea periferiei și coagulopatie prin consum de factori și eliberare de activatori.

Hemoragii în delivrență

Mecanismul tulburărilor de coagulare în delivrență poate îmbrăca următoarele forme:

a) CID prin fibrinoliză locală;

b) Șocul hemoragie din atonia uterină, retenție de cotiledoane, ruptură uterină propagată care induce coagulopatie de consum;

c) Coagulopatie prin liză datorată activării inițiale a factorilor din sistemul litic (fibrinoliză primară).

Circumstanțele favorizante ale CID în post-partum pot fi:

✕ administrarea de uterotone: ergotamină și oxiton care produc vasospasm și hipoxie consecutivă și poate iniția cascada coagulopatiei;

✕ estrogenii au efect procoagulant;

✕ fragmentele placentare determină eliberarea de trombolitici tisulari;

✕ după extracția manuală de placenta se constată prezența inhibitorului circulant de tip heparinic (care ar fi PDF în cantitate mare).

Asocierea sau punctul final al întregii patologii legate de sarcină, de la patologia indusă de sarcină până la bolile generale preexistente și/sau concomitente stării de gestație, tulburările de coagulare sunt cel mai frecvent simptom obstetrical, dar și factorul tanatogenetic cel mai redutabil. Tabloul clinic se prezintă ca o coagulopatie complexă și severă, cauzele fiind:

■ pierderi sangvine masive;

■ coagulopatie de consum;

■ hiperfibrinoliză;

■ coagulopatie diluțională;

■ transfuziile masive;

■ acidoză;

■ hipocalcemie.

Bibliografie selectivă

1. Uzan S, Uzan M, Beautis M; Eléments de pluviotathologie de la inhibitor coagulation, is Expressed in Human myometrium and is Absent in leiomyomata; 16th World Congress on Fertility & Sterility, San Francisco, 1998,512
2. Radulescu I, Maria Bari, Mariana Marica, Liliana Balasa, Radulescu D; Etiopatogenia si Fiziopatologia hemoragiilor din post-partum; Obst. Gynec, XXXIX, 1991, 28-36
3. Raby C; Coagulations intrasculaires disséminées et localisées; Ed. Masson et Cie, Paris 1974
4. Richard L. C., Buller H. R., Bovilland J, Tencate J. W; Influence of anesthesia on coagulation and fibrinolytic proteins; Br. J. Anesth.55, 869-872, 1983
5. Sibai B. M., Ramadam M. K, Usta I, Salama M, Mercer B. M,

Friedman S. A; Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome); Am. J. Obst. Gynec., 1993, 169, 1000-1006

6. Jobard J, Pourcher N, Gratecos N, Bayce I; Syndrome hémorragique du à un anticoagulant circulant antifacteur V: correction par transfusion de plasmariois congelé et par échanges plasmatisque; Presse Méd. 12, 1606, 1983
7. Luca V; Hemoragiile obstetricale; Ed.Cerna. 1994
8. Milsson I. M, Coagulation and fibrinolysis; Scand. J. Gastroenterol, 22 (suppl 137), 11-18, 1987
9. Nicolicioiu M, Romosan I, Manescu N; Sindromul de coagulare intravasculara diseminala in insuficienta renala acuta;