

Zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC) u pacjentów z posocznica

Magdalena Kalwas-Śliwińska, Beata Degórska, Magdalena Ostrzeszewicz, Piotr Jurka, Joanna Bonecka

z Katedry Chorób Małych Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Posocznica (sepsa) to zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (systemic inflammatory response syndrome – SIRS), do którego dochodzi w odpowiedzi na zakażenie na tle wirusowym, bakteryjnym bądź

grzybiczym (1, 2). Średnia przeżywalność u psów z posocznica szacowana jest na 25–50%, zaś u kotów wynosi ona jedynie 10–25% (3, 4, 5). Tak znaczna śmiertelność uwarunkowana jest nie tylko zbyt późnym

rozpoznanem, dynamicznym przebiegiem samego procesu czy trudnościami w leczeniu, ale także groźnymi powikłaniami, mogącymi komplikować obraz kliniczny i stan pacjenta z sepsą. Przykładem takiego powikłania jest zespół rozsianego krzepnięcia naczyniowego (disseminated intravascular coagulation – DIC). Chociaż skrót DIC przyjął się w polskiej literaturze weterynaryjnej, to bywa też nazywany zespołem defibrynacji, koagulopatią ze zużycia oraz zaburzeniem zakrzepowo-krwotocznym ze zużycia (consumptive thrombohemorrhagic disorder; 6, 7, 8, 9). Jego zła sława (i przewrotne odczytywanie skrótu DIC przez lekarzy klinicystów jako „Death is coming” czyli: „Nadchodzi śmierć”) ma swoje źródło w trudnościach związanych z wczesnym rozpoznaniem tego zespołu,

skomplikowanym i mało skutecznym leczeniem oraz potencjalnie śmiertelnym przebiegu wynikającym przede wszystkim z uszkodzenia niedokrwiennego i niedotlenienia komórek ważnych dla życia narządów, co określa się mianem zespołu niewydolności wielonarządowej (multiple organ dysfunction syndrome – MODS; 10). Udowodniono, że śmiertelność u pacjentów z posocznicią, u których doszło do rozwoju MODS, wzrasta wraz z liczbą niewydolnych narządów. Kenney i wsp. (11) wykazali, że wynosi ona 25% u psów z posocznicią niepowikłaną zespołem niewydolności wielonarządowej, natomiast jeżeli rozwinię się u nich MODS, wówczas śmiertelność wzrasta aż do 70%.

Zespół krzepnięcia wewnątrznaczyniowego nie jest chorobą pierwotną, ale zaburzeniem wtórnym, u małych zwierząt stanowi najczęściej powikłanie posocznicy, chorób zakaźnych (na tle wirusowym, bakteryjnym, pasożytniczym i pierwotniaczym), chorób nowotworowych, wstrząsu, udaru cieplnego, zapalenia trzustki, urazu, chorób nowotworowych, zaawansowanej choroby wątroby oraz rozległej martwicy tkanek. W piśmiennictwie rozszkieł krzepnięcia wewnątrznaczyniowe klasyfikuje się czasem nie jako oddzielne zaburzenie, ale objaw (8, 9, 12). Zespół DIC polega na aktywacji układu krzepnięcia, powstaniu licznych zakrzepów w mikrokrążeniu i stopniowym zużyciu czynników krzepnięcia, co w ostatniej fazie prowadzi do spontanicznych krwotoków (6).

Do rozwoju tego zespołu może dojść w wyniku trzech mechanizmów:

1. Aktywacji zewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia krwi przez czynnik tkankowy uwalniany z uszkodzonych tkanek (w wyniku zapalenia, urazu, bezpośredniego działania endotoksyny, ale również z komórek nowotworowych – płuc, żołądka, trzustki, jelit, komórek białaczkowych, zwłaszcza pod wpływem chemioterapeutyków)
2. Uszkodzenia śródbłonka naczyniowego i aktywacji wewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia (w posocznicy dochodzi do tego najczęściej z powodu niedotlenienia, kwasicy i zastój krwi, ale za uszkodzenie śródbłonka naczyniowego mogą odpowiadać również, na przykład: wiremia, obecność kompleksów antygen-przeciwciała czy gwałtowne podniesienie temperatury ciała)
3. Bezpośredniej aktywacji czynników krzepnięcia, co obserwuje się, na przykład w przebiegu zapalenia trzustki (7, 8, 12).

Uszkodzenie śródbłonka naczyniowego, do których dochodzi w przebiegu sepsy i które potęgowane jest przez kwasicę, zastój krwi i niedotlenienie, powoduje odsłonięcie czynnika tkankowego (tissue factor

– TF, nazywany tromboplastyną tkankową lub III czynnikiem krzepnięcia krwi) znajdującego się na błonach komórek leżących pod śródbłonkiem naczyniowym i aktywację wewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia. Obecnie uważa się, że to właśnie TF stanowi główne ogniwo łączące procesy zapalenia i układ krzepnięcia krwi (10, 12). W przeciwieństwie do komórek mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych, ekspresja TF w komórkach śródbłonka i monocytach w warunkach fizjologicznych jest śladowa i dotychczas uważano, że, o ile ciągłość ściany naczynia jest zachowana, to czynnik ten nie ma kontaktu z krążącą krwią, a zatem aktywacja procesu krzepnięcia nie jest możliwa (13). Pogląd ten zweryfikowały jednak doniesienia o obecności TF (pochodzącego prawdopodobnie z aktywowanych komórek śródbłonka naczyniowego lub leukocytów) we krwi krążącej i podkreślające możliwość jego zaangażowania w proces propagacji krzepnięcia w miejscu uszkodzenia ściany naczynia, a nawet jego potencjalny związek z występowaniem zawału mięśnia sercowego (14, 15). W 2006 r. zespół prof. Ronald Bacha (16) opisał zjawisko ukrywania (encryption) aktywności TF. Ukryty TF o zahamowanej zdolności prozakrzepowej (czyli zasłoniętych miejscach aktywnych) pozostaje na powierzchni błony komórkowej w postaci homodimerów. Jest on w stanie wiązać czynnik VII/VIIa, jednak powstały kompleks ma niską zdolnością prozakrzepową. Rola ukrytego TF wciąż wymaga dokładnego poznania, pozostając niewątpliwie jedną z ciekawszych zagadek hematologicznych i potencjalnych elementów łączących proces zapalenia z procesem krzepnięcia. Obecnie wiadomo, że w sytuacji uogólnionego zapalenia, obserwowanego w przebiegu sepsy, obecne w krążeniu mediatory zapalenia, takie jak: endotoksyna, czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α), lipoproteiny i czynniki wzrostu, zwiększają ekspresję TF na komórkach śródbłonka i krążących monocytach. Angażują one zatem „pułę zapasową” czynnika tkankowego i przyczyniają się w ten sposób do aktywacji procesu hemostazy. Uważa się, że u podstaw aktywacji krzepnięcia w wyniku zapalenia leży właśnie wzbudzenie ekspresji TF w świetle łożyska naczyniowego (10, 17). Kolejne doświadczenia pozwolą ustalić, czy u pacjentów z posocznicią dochodzi także do zwiększonej aktywacji ukrytego TK. Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że u ludzi z sepsą produkcja TF przekracza produkcję jego inhibitora (tissue factor pathway inhibitor – TFPI). Fakt, że poziom TFPI utrzymuje się w granicach wartości referencyjnych bądź ulega tylko nieznacznemu podwyższeniu, podczas gdy ilość TF zwiększa się

Disseminated intravascular coagulation (DIC) in patients with septicemia

Kalwas-Śliwińska M., Degórski B., Ostrzeszewicz M., Jurka P., Bonecka J.,

Department of Small Animal Diseases with Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences – SGGW

In patients with sepsis very often all three predispositions to thromboembolic state, described as “Virchow’s triad” (hypercoagulability, stasis of blood and endothelial injury) exist. Therefore, disseminated intravascular coagulation (DIC) is a common sequela of systemic inflammatory response to infection. DIC is a complex syndrome in which excessive intravascular coagulation leads to multiple-organ microthrombosis and finally to paradoxical bleeding. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is a consequence of the acute phase of DIC and is associated with substantial mortality in patients the intensive care units. The article describes the defects in coagulation encountered in septic patients and concentrates on the pathophysiological changes that link inflammation and coagulation.

Keywords: sepsis, disseminated intravascular coagulation (DIC), tissue factor (TF).

w sposób znaczący, przyczynia się do nasilenia stanu nadkrzepliwości w przebiegu posocznicy (17, 18, 19, 20). Na modelu królika udało się też wykazać, że podanie TF po zastosowaniu endotoksyny w infuzji dożylniej jest w stanie zainicjować rozwój DIC (21).

Aktywacja kaskady krzepnięcia, do której dochodzi w pierwszej fazie DIC, powoduje powstawanie mikrozakrzepów i postępujące zużycie czynników krzepnięcia z jednoczesnym uruchomieniem procesów fibrynolizy. Komórki śródbłonka naczyniowego w odpowiedzi na powstające zakrzepy i mediatory zapalenia, takie jak TNF- α czy interleukina-1, uwalniają do krążenia aktywatory plazminogenu. Aktywatory te, z których za najistotniejszy uważa się tkankowy aktywator plazminogenu (tissue plasminogen activator – tPA), pozwalają na przekształcenie plazminogenu w plazminę, która tnie włókna fibryny na fragmenty określane mianem produktów degradacji fibryny i fibrynogenu FDPs (fibrin degradation products), są one silnymi inhibitorami funkcji płytek krwi. Aktywność fibrynolityczna plazminogenu równoważona jest przez jego naturalny inhibitor PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) uwalniany przez komórki śródbłonka i hamujący aktywację plazminy. Udowodniono, że u pacjentów z posocznicią dochodzi do obniżenia stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu z jednoczesnym podwyższeniem poziomu jego inhibitora, co

upośledza proces fibrylizacji i odpowiada za utrzymywanie się zakrzepów w mikrokrążeniu (10, 22).

W badaniu analizującym zaburzenia krzepnięcia krwi u 20 psów z naturalnie występującą posocznicą w porównaniu do grupy kontrolnej wykazano: znaczące wydłużenie czasu protrombinowego (PT) i czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), podwyższenie stężenia D-dimerów i FDP. Potwierdziło ono także informację o tym, że u pacjentów z posocznicą stężenia dwóch najważniejszych antykoagulantów endogennych, czyli antrytrombiny i białka C, są obniżone. Co ciekawe: liczba płytek krwi u pacjentów z sepsą nie różniła się w sposób istotny od ich liczby u pacjentów z grupy kontrolnej (4).

Rozwój rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego w posocznicy jest więc wyznacznikiem nie tylko aktywacji układu krzepnięcia, ale także zahamowania procesów przeciwkrzepliwych oraz upośledzenia fibrylizacji. Złożoność procesu patofizjologii DIC tłumaczy, dlaczego jest on tak trudny w leczeniu. Nawet jeżeli uda się zapobiec powstawaniu nowych zakrzepów u pacjenta (np. podając heparynę), to rozwiązuje się tylko jeden z wielu współistniejących problemów. Ponadto DIC jest niezwykle dynamicznym zaburzeniem, a jego terapię komplikuje dodatkowo dwufazowość zachodzących zmian (faza pierwsza – nadkrzepliwoci, faza druga – zużycia

czynników krzepnięcia i płytek krwi, a co za tym idzie paradoksalnego krwawienia). Z uwagi na to, że u pacjentów z sepsą ryzyko rozwoju DIC jest szczególnie wysokie, w opiece nad nimi należy uwzględnić monitorowanie wszystkich parametrów klinicznych i laboratoryjnych, które pozwalają na szybkie rozpoznanie tego zaburzenia.

Piśmiennictwo

- Kalwas-Śliwińska M.: Posocznica u ludzi, psów i kotów – etiologia i epidemiologia. *Życie Wet.* 2014, **89**, 572–577.
- Otto C.: Clinical trials in spontaneous disease in dogs: a new paradigm for investigations of sepsis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2007, **17**, 359–367.
- Otto C.: Sepsis in veterinary patients: what can we do and where can we go? *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2007, **17**, 329–332.
- De Laforcade A., Freeman L., Shaw P., Brooks M., Rozanski E., Rush J.: Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *J. Vet. Intern. Med.* 2003, **17**, 674–679.
- De Laforcade A.: Sepsis in the dog: review of the literature. *Proceedings of 10th International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium (IVECCS)*, 2004, 691–694.
- Mathews K.: Disseminated intravascular coagulation. W: *Veterinary Emergency and Critical Care Manual*. Lifelearn Publication, 2006, 417–421.
- Kalwas-Śliwińska M.: Zaburzenie krzepnięcia u małych zwierząt. Część III. DIC, czyli wszystko jest możliwe. *Weterynaria w Praktyce* 2015, **11–12**, 95–97.
- Rybiński Z.: Zespół rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego. W: *Intensywna terapia dorosłych*. Novus Orbis, Gdańsk 1994, 317–328.
- Bosco V.: Coagulopatie. W: *Manuale di pronto soccorso nel cane e nel gatto* (red. Viganò F.). Edra, 2014, 117–126.
- Hopper K., Bateman S.: An updated view of hemostasis: mechanisms of hemostatic dysfunction associated with sepsis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2005, **15**, 83–91.
- Kenney E., Rozanski A., Rush J., De Laforcade-Burees A., Berg J., Silverstein D., Montealegre C., Jutkowitz L., Adamantos S., Ovbey D., Boysen S., Shaw S.: Association

between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003–2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2010, **236**, 83–87.

- Hackener S.: Haematological emergencies. W: *BSAVA Manual of canine and feline emergency and critical care*. BSAVA 2nd edition, Gloucester 2011, 192–214.
- Kotschy M., Kotschy D., Witkiewicz W.: Rola czynnika tkankowego i jego inhibitora w procesie krzepnięcia krwi oraz w powikłaniach zakrzepowych. *Kardiologia Polska*. 2010, **68**, 1158–1162.
- Giesen P., Rauch U., Bohrmann B., Kling D., Roqué M., Fallon J., Badimon J., Himber J., Riederer M., Nemerson Y.: Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 1999, **96**, 2311–2315.
- Rauch U., Nemerson Y.: Circulating tissue factor and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2000; **7**, 273–277.
- Bach R.: Tissue factor encryption. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2006, **26**, 456–461.
- Camerer E., Kolsto A., Prydz H.: Cell biology of tissue factor, the principle initiator of blood coagulation. *Thromb Res* 1996, **81**, 1–41.
- Creasey A., Reinhart K.: Tissue factor pathway inhibitor activity in severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2001, **29**, S 126–129.
- Gando S., Kameue T., Morimoto Y., Matsuda N., Hayakawa M., Kemmotsu O.: Tissue factor production not balanced by tissue factor pathway inhibitor in sepsis promotes poor prognosis. *Crit Care Med.* 2002, **30**, 1729–1734.
- DelGiudice L., White G.: The role of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in health and disease states. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2009, **19**, 23–29.
- Warr T., Rao L., Rapaport S.: Disseminated intravascular coagulation in rabbits induced by administration of endotoxin or tissue factor: effect of anti-tissue factor antibodies and measurement of plasma extrinsic pathway inhibitor activity. *Blood* 1990, **75**, 1481–1489.
- Brainard B., Brown A.: Defects in coagulation encountered in small animal critical care. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2011, **41**, 783–803.
- Madden R., Ward M., Marlar R.: Protein C activity levels in endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in a dog model. *Thromb. Res.* 1989, **55**, 297–307.