

ASPECTELE EVOLUTIVE ALE FENOMENULUI „SLUDGE” ÎN ȘOCUL HEMORAGIC EXPERIMENTAL

P. BRÎNZEU

membrou corespondent al Academiei Republicii Socialiste România

P. IGNAT, N. BOTA, M. TEODORESCU-BRÎNZEU și O. POPA

Comunicare prezentată în ședința Secției de științe medicale din 22 decembrie 1977

ASPECTS ÉVOLUTIFS DU « SLUDGE » AU COURS DU CHOC HÉMORRAGIQUE EXPÉRIMENTAL. Le « sludge » est un processus pathologique qui se rencontre au niveau de la microcirculation au cours de l'état de choc hémorragique. Il se caractérise par ralentissement circulatoire, fragmentation de la colonne sanguine et perte de stabilité des éléments figurés du sang. Sa principale manifestation est l'agrégation intravasculaire des hématies.

L'étude du « sludge » porte sur 24 chiens. Les observations ont été effectuées par bio-microscopie et cinématographie sur l'épiploon extériorisé de l'animal. L'organe extériorisé est maintenu dans un bain de soluté physiologique à 37°C, ce qui permet d'éviter les artéfacts qui sont la conséquence de l'exposition à l'air et de la dessiccation de l'épiploon. Le modèle expérimental est présenté en détail dans le travail.

L'étude fait partie d'une suite de travaux portant sur les troubles de la microcirculation au cours de l'état de choc. Elle contient quelques observations inédites, ainsi qu'une classification évolutive du « sludge ».

Le « sludge » est un phénomène évolutif complexe qui se déroule en étapes, chaque étape révélant des aspects caractéristiques qui reflètent la gravité du choc. Le passage d'une étape à l'autre se fait progressivement. Les lésions peuvent être généralisées sur toute l'étendue de l'épiploon ou bien localisées, selon l'action des facteurs d'ordre général (modifications physico-chimiques du sang) ou d'ordre régional et local (modifications pariétales des vaisseaux, présence de thrombus intravasculaires etc.).

Les étapes évolutives sont les suivantes :

- une première étape, caractérisée par le ralentissement circulatoire et un aspect granité ou boueux du sang ;
- une deuxième étape, caractérisée, par l'agglomération érythrocytaire, les hématies circulant groupées en amas qui se dissocient facilement ;
- une troisième étape d'agrégation érythrocytaire au cours de laquelle les globules rouges circulent sous forme de masses cohérentes qui ne se dissocient pas.

Les lésions qui correspondent aux deux premières étapes sont réversibles, tandis que les agrégats érythrocytaires, dans le sens qui leur est attribué par les auteurs, représentent des lésions irréversibles. De toute façon il ne faut pas confondre le sludge, qui est un phénomène d'ensemble, avec l'agrégation érythrocytaire, qui ne représente qu'une étape de ce phénomène.

Le sludge étant un phénomène d'ordre physique, on peut établir une classification évolutive en tenant compte des lois du mouvement des liquides qui contiennent plusieurs constituants.

Le sang est un milieu hétérogène formé de deux constituants principaux, le plasma — qui est un constituant fluide, et l'ensemble des hématies — qui est un constituant fluidifié. Par fluidification on comprend ici le processus d'entraînement des globules rouges dans un mouvement qui présente globalement des propriétés semblables à celles associées au mouvement d'ensemble d'un milieu fluide. Ce processus de fluidification a donc lieu par l'intermédiaire du mouvement du plasma où l'ensemble des globules rouges est immergé.

Le mouvement du constituant fluidifié, c'est-à-dire les globules rouges, parcourt plusieurs phases que l'on retrouve dans l'évolution du phénomène sludge. Normalement on a à faire à une phase de dispersion uniforme qui correspond au mouvement physiologique du sang. Le ralentissement de la circulation et les modifications du rapport plasma/globules réalisent les aspects granité ou boueux qui correspondent à une phase de dispersion granulaire. L'agglomération des hématies, à leur tour, correspond à une phase de conglomération dense, en zones

séparées, avec conservation de la capacité de fluidification. Il est à remarquer que tant que la capacité de fluidification est conservée l'évolution est réversible. L'agréation érythrocytaire, enfin, correspond à une *phase de conglomération dense, avec perte de la capacité de fluidification.* Cette phase appartient à un processus irréversible parce que les globules rouges ont perdu la qualité de constituant fluidifié. C'est la situation des agrégats érythrocytaires et des thrombus qui se rencontrent au niveau de la circulation terminale dans les états de choc.

Cette classification mérite d'être retenue car elle permet, selon les auteurs, d'établir l'étape évolutive dans laquelle se trouve un animal en état de choc.

Manifestările de ordin reologic la nivelul microcirculației, în șocul experimental, se caracterizează, în principal, prin încetinirea circulației, fragmentarea coloanei sanguine și prin tendința spre agregare a hematiilor. Acest proces este cunoscut sub denumirea de „sludge”, iar manifestarea sa cea mai comună constă în prezența agregatelor de hematii în circulația sanguină. În literatura de specialitate există însă numeroase divergențe de păreri cu privire la acest proces patologic, unele situații sînt greșit interpretate, iar confuziile sînt frecvente. Astfel, numeroși autori consideră noțiunile de „sludge” și de „agregate eritrocitare” ca fiind identice, în timp ce agregatele de hematii nu reprezintă, așa cum vom arăta, decît un stadiu final în cadrul fenomenului complex care este „sludge”-ul. Sînt autori care susțin că agregarea hematiilor se manifestă și în stări fiziologice, confundînd fenomenul de agregare cu circulația hematiilor în grupuri, mai mari sau mai mici, datorită unor modificări în raportul plasmă/globule. Alți autori consideră fenomenul „sludge” ca fiind generalizat, în timp ce condițiile locale pot determina, după cum se va vedea, apariția lui numai în unele sectoare ale circulației. În fine, sînt autori care vorbesc de existența de agregate de hematii în capilare, deși se cunoaște că în capilare hematiile circulă numai în șir indian.

Dar lacuna cea mai importantă în acest domeniu o constituie, după părerea noastră, lipsa unor studii privind aspectele evolutive și clasificarea evolutivă a fenomenului „sludge”. Unii autori, printre care Lack și colab. [12], Laine și colab. [13], Marmont și colab. [14], fac aprecieri pur cantitative. Alți autori, ca Ditzel [10], Odell și colab. [15], Bonard și Ricci [1], Labram și Lastradet [11], fac clasificări în care se bazează pe sediul leziunilor, în arteriole, venule sau capilare, și pe mărimea lor. Dintre aceste clasificări, nici una nu este satisfăcătoare. Clasificările cantitative nu țin seama de aspectul și natura leziunilor, iar cele bazate pe sediul leziunilor trebuie și ele respinse, deoarece manifestările de debut pot apare atît la nivelul arteriolelor, cît și la nivelul venulelor, în funcție de natura și de sediul factorilor determinanți.

În prezenta lucrare ne propunem să aducem unele clarificări privind natura fenomenului „sludge”, desfășurarea lui în timp și, bazîndu-ne pe observații personale, să stabilim o clasificare evolutivă a acestui fenomen. Lucrarea reprezintă termenul final al unei lungi experimentări referitoare la manifestările de ordin hemodinamic și reologic la nivelul circulației terminale, în stările de șoc [2—9].

MATERIAL ȘI METODĂ

Ca animal de experiență, am ales cîinele, iar ca model experimental șocul hemoragic. Pentru acest studiu am experimentat pe un lot de 24 cîini, 15 masculi și 9 femele, cîntărind în medie 8 kg.

Modelul experimental folosit de noi diferă de celelalte modele experimentale, fiind mai simplu și mai ușor de realizat. Se procedează în modul următor :

- animalul este curarizat, intubat și ținut sub respirație artificială ;
- se cateterizează ambele artere femorale pentru a se înregistra kimografic presiunea arterială (P.A.), pe de o parte, și pentru a obține sîngerarea animalului, pe de altă parte ;
- se cateterizează ambele vene femorale, pentru a se introduce un cateter în vena cavă inferioară și a se înregistra presiunea venoasă centrală (P.V.C.), precum și pentru a se administra eventual droguri pe celălalt cateter ;
- se practică apoi laparotomia mediană, efectuînd o hemostază minuțioasă. Se exteriorizează marele epiplon și se plasează animalul pe pe o parte pentru a putea fixa epiplonul la microscop ;
- se menține epiplonul umed, acesta fiind plasat într-o baie de organ la 37° în soluție Ringer sau ser fiziologic ;
- se folosește un proiector standard pentru a furniza lumina necesară transiluminației în vederea studiului și a cinematografierii ;
- se alege un sector de microcirculație care se urmărește pînă la sfîrșit ;
- se începe sîngerarea care trebuie efectuată lent. Sîngerarea se continuă pînă ce P.A. ajunge la 4 cm Hg, ceea ce corespunde unei pierderi de 30—40% din sîngele circulant ;
- se așteaptă apoi cca 2—6 ore pentru a se instala șocul, între timp înregistrîndu-se P.A. și P.V.C.

Folosind acest model experimental, am urmărit modificările circulației terminale prin biomicroscopie pe epiplonul exteriorizat al animalului. Am ales o anumită plajă care ni s-a părut mai potrivită și, pentru ca rezultatele să fie mai concludente, am urmărit-o de la începutul experienței pînă la sfîrșitul ei. Observațiile au fost materializate prin cinefiere și prin fotografiere directă. Filmele obținute au fost deosebit de prețioase pentru un studiu mai adîncit, deoarece ele permit să se sesizeze și cele mai mici modificări la nivelul microcirculației. Observațiile noastre s-au extins însă asupra întregului epiplon și oriunde au apărut leziuni care ne-au interesat, le-am fotografiat sau le-am filmat.

În afara înregistrării P.A., a P.V.C., a frecvenței pulsului, au fost recoltate probe de sînge pentru a observa modificările constantelor biologice curente. De asemenea, menționăm că animalele noastre au servit și altor colective interesate în studiul stărilor de șoc.

Astfel, această experimentare s-a încadrat într-o acțiune complexă, de cercetare centralizată.

REZULTATE

Modificările care se produc în cursul șocului la nivelul microcirculației sînt caracteristice și relativ ușor de urmărit. Privite în ansamblu, aceste modificări pot fi de ordin hemodinamic, legate de variațiile de calibru vascular, fie de ordin reologic, legate de mișcarea și compoziția lichidului circulant. Primele modificări care se observă sînt modificările

de calibru ale rețelei circulației terminale, urmate de modificări reologice care, toate, provoacă perturbări ale perfuziei tisulare. Aceste modificări se produc înaintea apariției manifestărilor clinice ale șocului și se intrică prezentînd variații care merg, în general, în același sens.

La animalul normal circulația în arteriole și venule este rapidă, coloana sanguină apare omogenă, bine colorată, cu marginile nete (fig. 1). În șoc, se produce vasoconstricția, care predomină la nivelul arteriolei, iar circulația se încetinește. Marginile coloanei sanguine apar neregulate și, în stratul periferic de plasmă, se observă depunerea leucocitelor la perete (fig. 2). Anoxia tisulară, datorită vasoconstricției și excluderii din circuit a rețelei capilare, determină formarea de metaboliți cu acțiune vasodilatatoare. Coloana sanguină nu mai este omogenă, apar spații clare între globulele roșii datorită proporției crescute de plasmă. În arteriola dilatată coloana sanguină prezintă un *aspect granitat* (fig. 3). Spațiile clare dintre globule se măresc, iar elementele figurate tind să formeze grupuri (fig. 4). Această tendință spre agregare este mai evidentă în figura următoare. În acest mod se formează *aglomeratele de hematii* (fig. 5). În fine, dacă șocul se agravează, se formează mase coerente, care sînt *agregatele de hematii*. Ele sînt evidente în arteriolă și într-o colaterală venoasă (fig. 6).

Aspectele descrise mai sus, caracteristice fenomenului „sludge”, pot fi foarte diferite, iar trecerea de la un aspect la altul se face treptat. Leziunile pot fi generalizate pe toată întinderea epiplonului supus observației. Ele pot însă interesa numai un anumit sector sau numai cîteva vase ale acestuia. În figura 7, de exemplu, arteriola este în stare de contracție intensă, în timp ce rețeaua venoasă prezintă fenomene limitate de „sludge” (aspect granitat). În figura 8, de exemplu, circulația este rapidă în arteriolă și în venula inferioară. În venula superioară circulația este încetinită și există un aspect granitat. Același aspect granitat se observă într-una din ramurile de bifurcație arterioară, determinat de prezența unui tromb. În figura 9, celălalt ram al bifurcației arteriolare prezintă un aspect granitat care se observă în toată rețeaua venoasă. În arteriolă se observă doi emboluși care migrează.

Condițiile circulatorii locale pot deci determina aspecte diferite de „sludge” în stadiile precoce ale șocului. *Aspectul granitat* apare primul și se manifestă sub forma unei coloane sanguine fin granulare, așa cum se observă pe figurile precedente. Alteori, diferențele de tonalitate sînt mai mici și aspectul este acela de sînge noroios (fig. 10).

În ceea ce privește *aglomeratele de hematii*, acestea se caracterizează prin circulația globulelor roșii în grupuri, din ce în ce mai bine individualizate, așa cum se observă în figurile 11 și 12. Caracteristic este faptul că hematiile își păstrează conturul și că fenomenele sînt reversibile. Cînd, spre exemplu, la nivelul unei convergențe venoase, una din ramuri prezintă aglomerate de hematii, acestea dispar în trunchiul venos eferent (fig. 13).

În evoluția șocului, modificările de ordin hemodinamic și reologic sînt urmate de modificări importante de ordin biologic, interesînd și factorii plasmatici ai coagulării. În aceste condiții, se formează *agregatele de hematii*. De data aceasta este vorba de mase coerente în care nu se mai disting contururile hematiilor (fig. 14 și 15). Cercetări recente elec-

Fig. 1. — Circulație normală. În arteriolă și venulă coloana sanguină apare omogenă, cu marginile bine conturate.

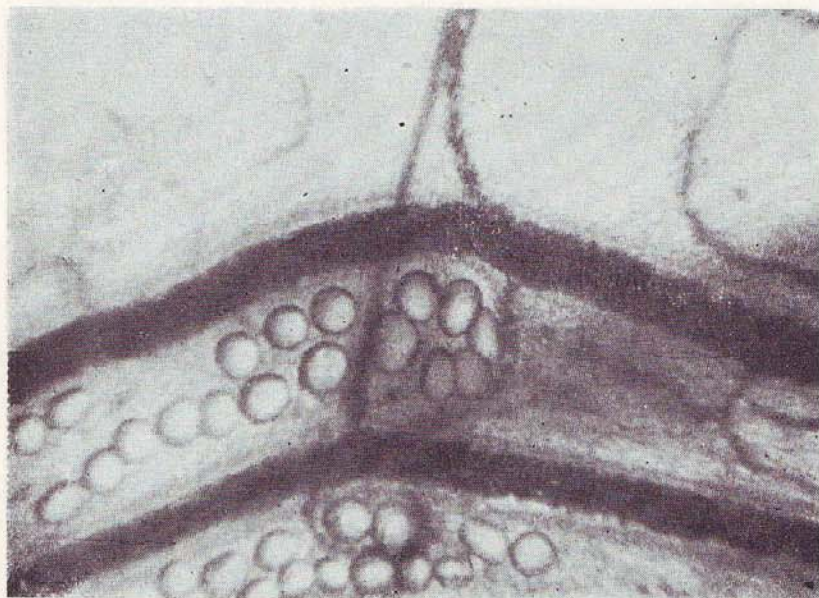


Fig. 2. — Circulația este încetinită în arteriolă și venulă. Marginile coloanei sanguine apar dințate.

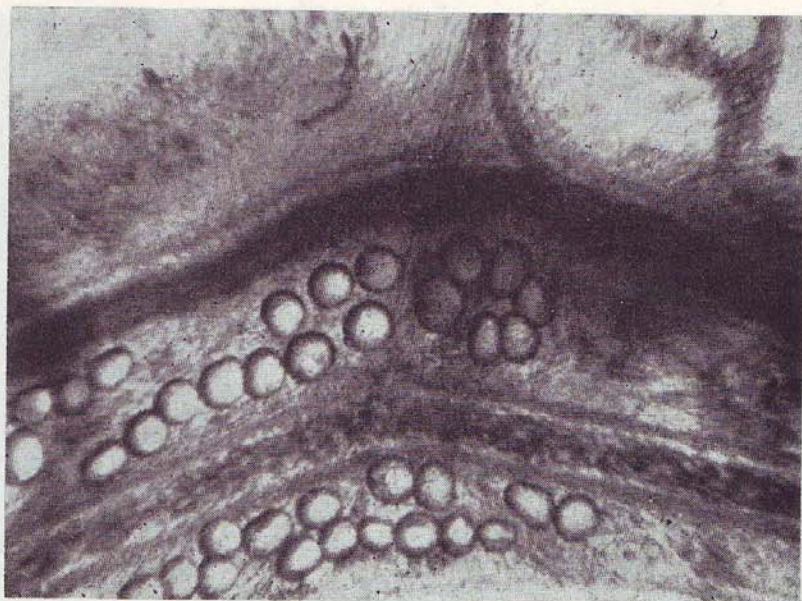


Fig. 3. — Aspect granitat în arteriolă. Proportia de plasmă este crescută iar circulația mult încetinită.

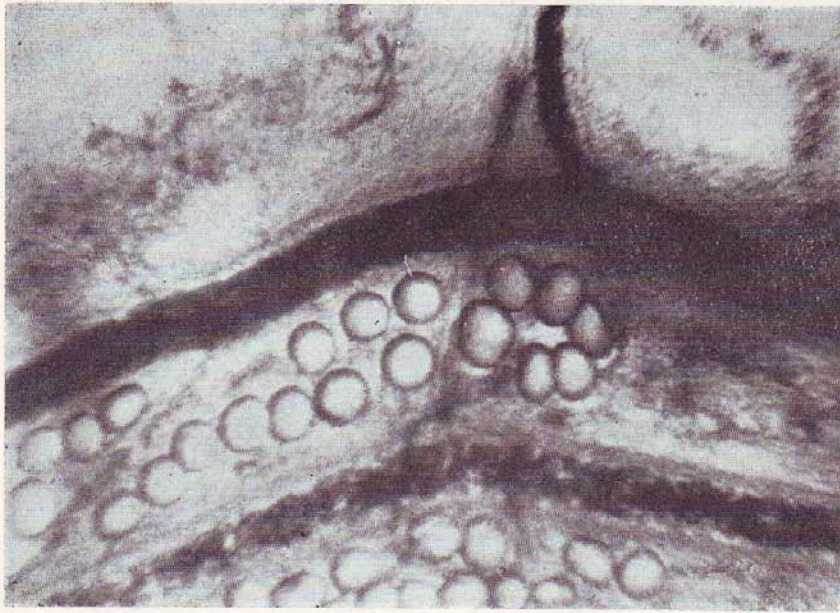


Fig. 4. — Spațiile clare în arteriolă sînt pe alocuri mai mari și hematiile încep să se grupeze.

Fig. 5. — Aspect de aglomerare eritrocitară în arteriolă.

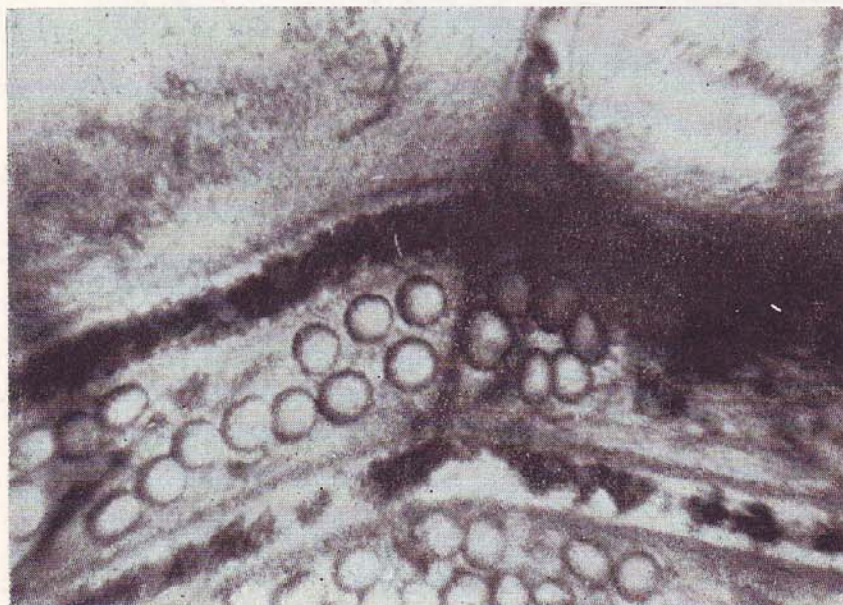
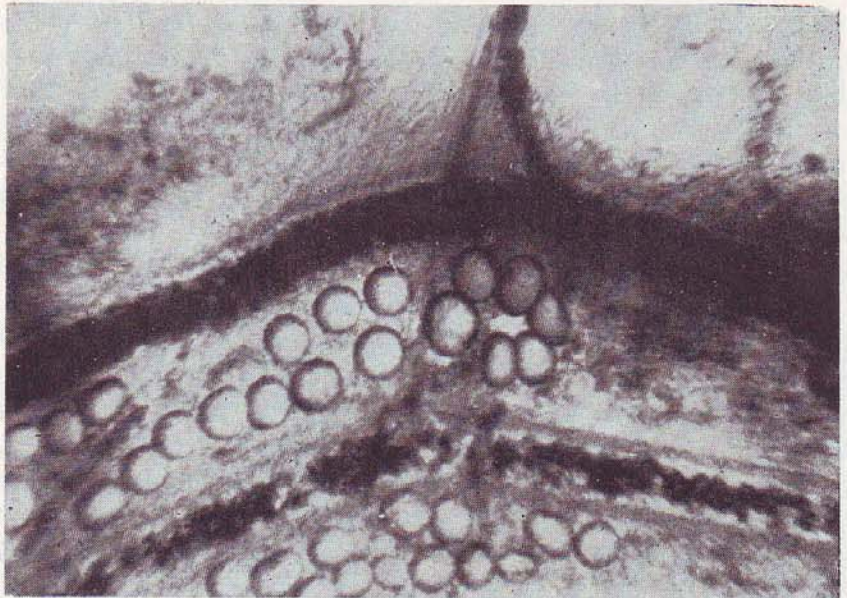


Fig. 6. — Agregate de hematii pe cale de formare, în arteriolă și într-o colaterală venoasă. Coloana sanguină începe să se fragmenteze și în venula principală.

Fig. 7. — Arteriolă în stare de vasoconstricție intensă. Aspect granitat segmentar în rețeaua venulară.

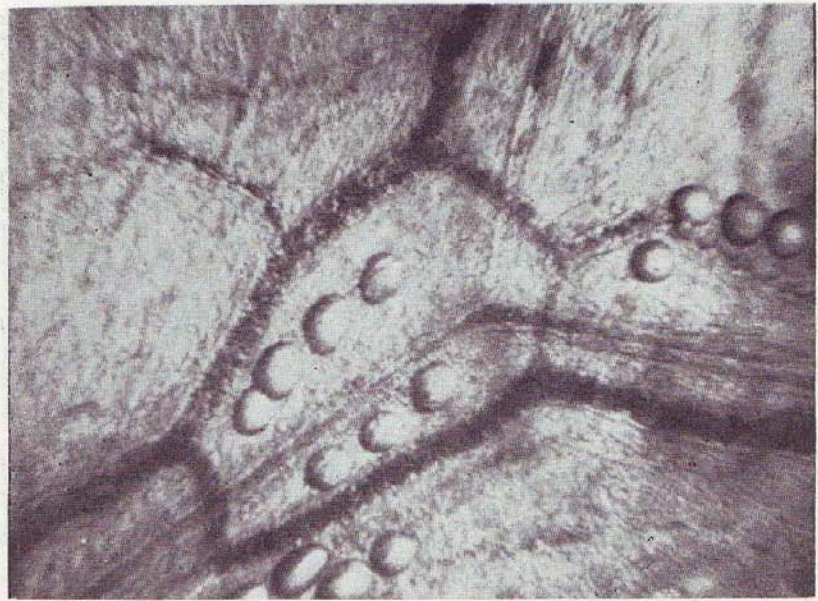


Fig. 8. — Aspect granitat în venula superioară și într-una din ramurile de bifurcație arteriolară, determinat de prezența unui tromb. Circulație normală în arteriolă și în venula inferioară.

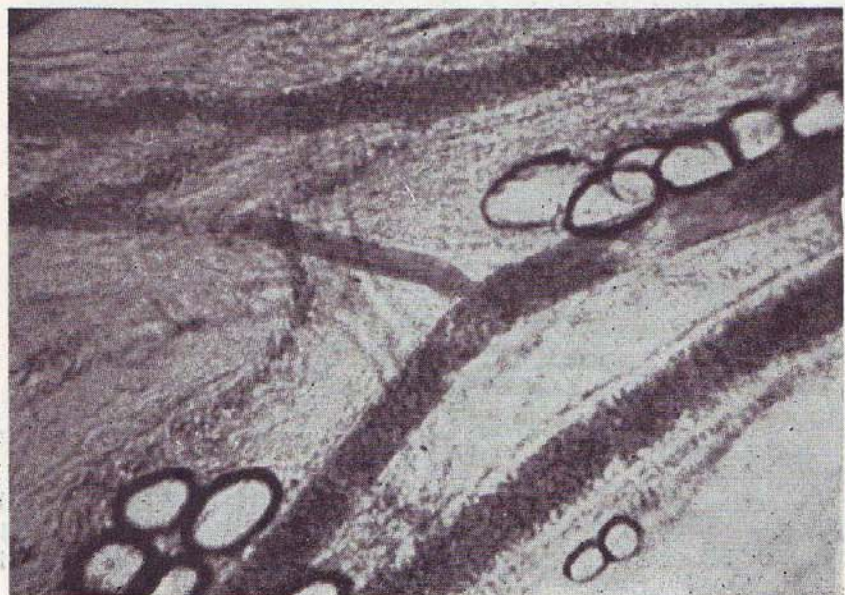


Fig. 9. — Aceeași plajă. Aspect granitat în toată rețeaua venulară. În arteriolă se observă doi emboli albi și un aspect granitat, dar în celălalt ram de bifurcație.

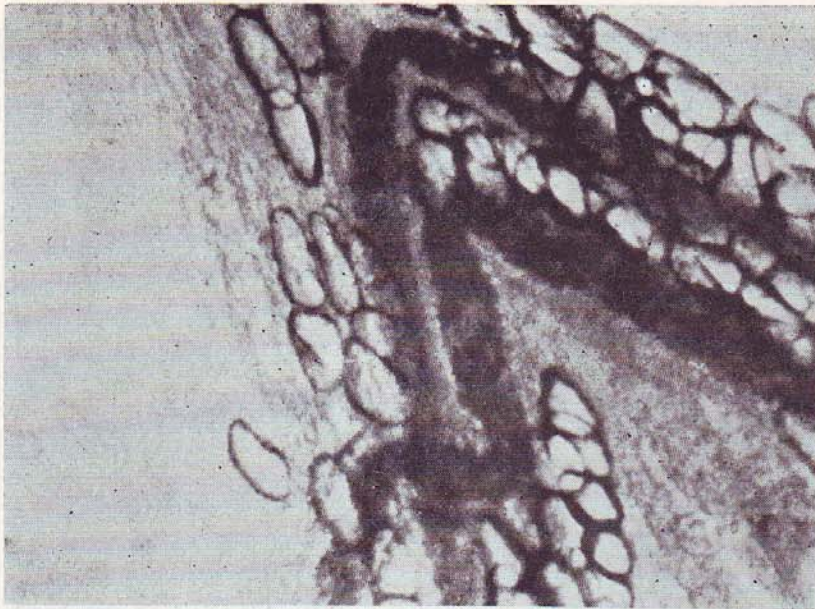


Fig. 10. — Aspect de singe noroios.

Fig. 11. — Debut de aglomerare eitrocitară.

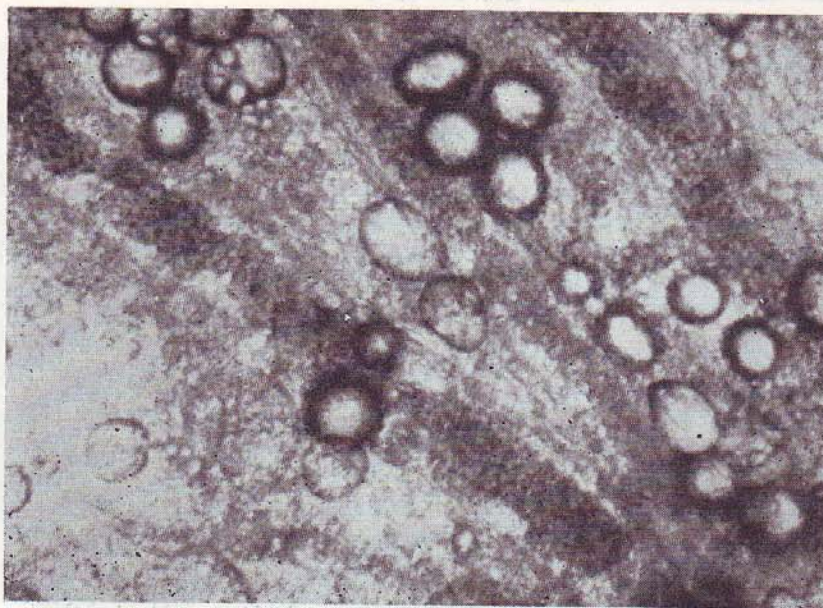
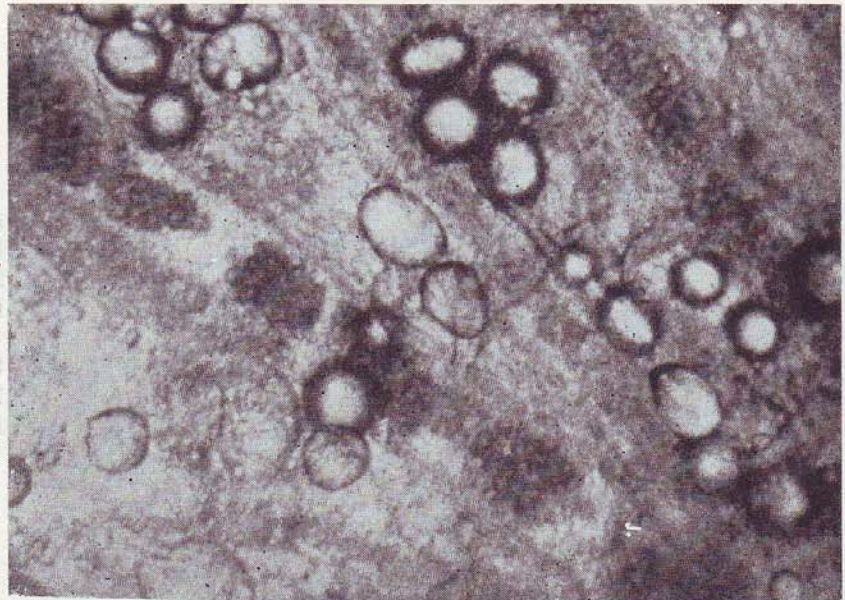


Fig. 12. — Aglomerate de hematii. Se poate distinge încă conturul hematiilor.

Fig. 13. — Aglomerare eritrocitară care dispare la nivelul convergenței venulare.

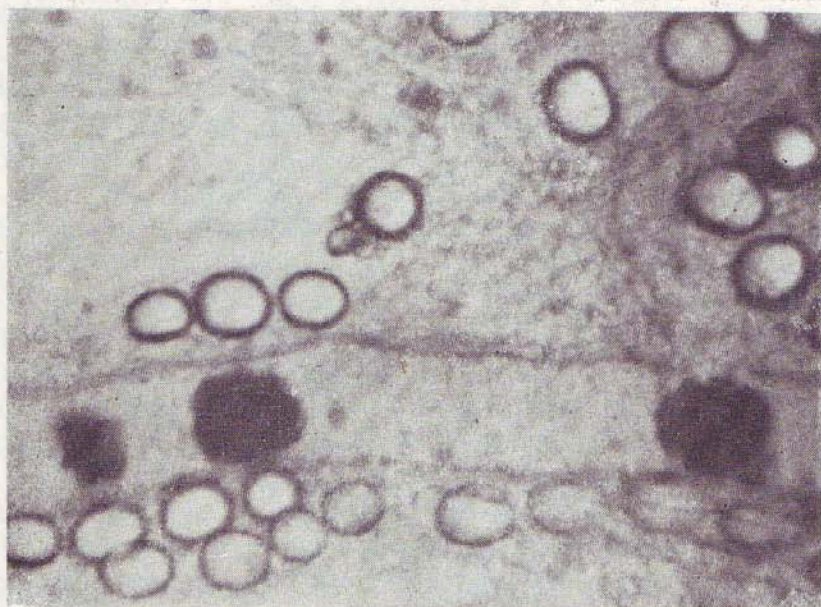
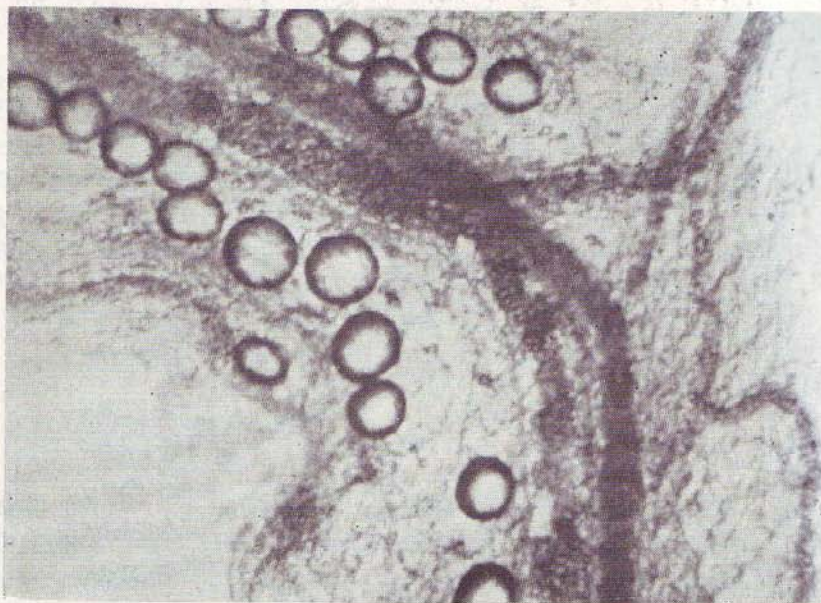


Fig. 14. — Agregate eritrocitare. Nu se mai disting contururile globulelor roșii.

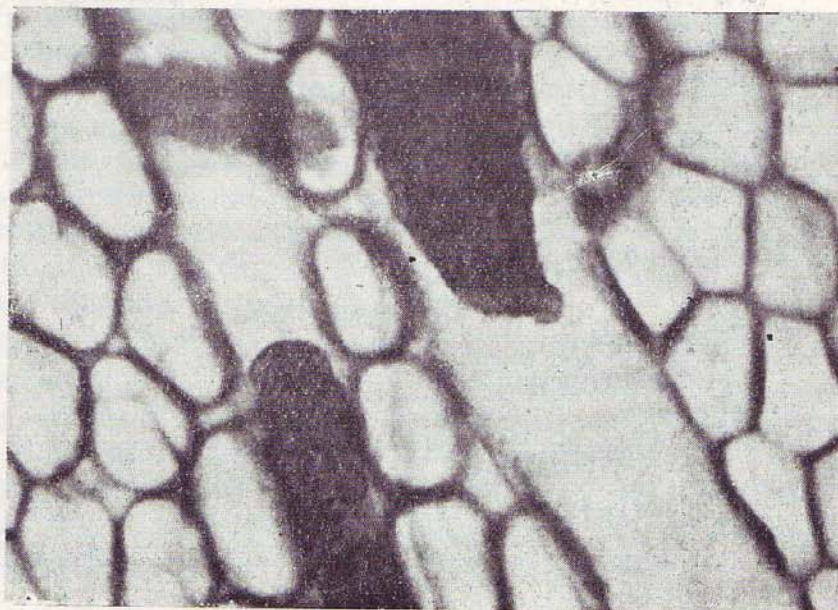


Fig. 15. — Voluminoase agregate eritrocitare. Leziuni ireversibile.

tronmicroscopice au arătat că în jurul acestor mase eritrocitare există o peliculă proteică care poate fi pusă în evidență și prin microscopie optică. Agregatele de hematii, în înțelesul pe care noi îl acordăm acestor fenomene, apar tardiv și caracterizează stadiile ireversibile ale șocului. În stările agonice circulă mase eritrocitare voluminoase, separate de coloana de plasmă, conținând elemente albe. Aceste mase au toate caracterele cheagurilor roșii, în afară de faptul că nu conțin plăcuțe și leucocite, dar acest lucru este greu de evidențiat în condițiile unei observații pe elemente în mișcare.

COMENTARII

Din cele expuse mai sus, reiese că „sludge”-ul este un fenomen complex, consecutiv modificărilor hemodinamice, reologice și biochimice care se produc la nivelul microcirculației în stările de șoc. Este vorba de un proces evolutiv, care apare sub diferite aspecte, în funcție de gravitatea situației patologice. În stadiile de debut, leziunile pot fi reversibile spontan. În stadiile mai avansate, reversibilitatea nu mai poate fi obținută decât terapeutic. În stadiul final, leziunile sînt ireversibile, oxigenarea țesuturilor este complet compromisă și toate măsurile terapeutice sînt ineficiente.

În aceste condiții, noțiunile de „sludge” și de „agregate eritrocitare” nu pot fi apreciate ca fiind identice, așa cum consideră astăzi majoritatea autorilor. Aceste două noțiuni se suprapun parțial, dar noțiunea de „sludge” are o sferă de cuprindere mai mare. Ea apare ca o noțiune supraordinată, față de noțiunile de „aglomerate” sau de „agregate de hematii”, care sînt subordonate, fiecare din ele avînd o sferă de cuprindere și un conținut precis. Am considerat că toate acestea trebuie subliniate pentru o mai bună înțelegere a lucrurilor.

În desfășurarea procesului „sludge”, trecerile de la un aspect la altul se fac, așa cum am văzut, treptat și devine posibilă o clasificare stadială care este, după părerea noastră, superioară clasificărilor existente în prezent, bazate pe cantitate sau pe sediul leziunilor. Cum, pe de altă parte, „sludge”-ul este considerat ca fiind un fenomen de ordin fizic, se poate face această clasificare, ținîndu-se seama de mișcarea lichidelor care cuprind mai mulți constituenți.

Sîngele este un mediu heterogen format din doi constituenți principali, plasma, care este un constituent fluid, și mulțimea globulelor roșii, care este un constituent fluidizat. Prin fluidizare, înțelegem aici procesul de antrenare a globulelor roșii într-o mișcare care prezintă global proprietăți asemănătoare cu cele asociate mișcării generale a unui fluid. Acest proces de fluidizare are deci loc prin intermediul mișcării plasmei, în care mulțimea hematiilor este imersată.

Mișcarea constituentului fluidizat, adică a globulelor roșii, parcurge mai multe faze pe care le regăsim în desfășurarea fenomenului „sludge”. În mod normal, avem de a face cu o fază *uniform dispersă*, care corespunde mișcării fiziologice a sîngelui. Încetinirea circulației și modificarea raportului dintre plasmă și globule realizează aspectul granitat sau noroios, care corespunde unei faze *granular dispersă*. Aglomeratele de hematii, la rîndul lor, corespund unei faze *de conglomerare densă, pe zone separate*,

cu păstrarea capacității de fluidizare. Vom observa că atîta timp cît se conservă capacitatea de fluidizare, parcurgerea fazelor este reversibilă. Agregatele de hematii, în fine, corespund fazei de conglomerare densă cu pierderea capacității de fluidizare, deoarece mulțimea globulelor roșii și-a pierdut calitatea de constituent fluidizat. Aceasta este situația agregatelor de hematii și a trombilor prezenți la nivelul circulației terminale în stările de șoc.

Această clasificare merită să fie reținută, deoarece ea ne permite să stabilim care este etapa evolutivă în care se află un animal în stare de șoc.

CONCLUZII

Fenomenul „sludge” este un proces evolutiv complex, care se întîlnește la nivelul microcirculației, în șocul hemoragic. El evoluează în etape, corespunzînd fazelor caracteristice mișcării unui mediu heterogen cuprinzînd un constituent fluid, plasma și un constituent fluidizat, mulțimea globulelor roșii. De la faza uniform dispersă, care corespunde mișcării fiziologice a sîngelui, fenomenul „sludge” parcurge faza granular dispersă (aspect granulat), faza de conglomerare densă (aglomerate de hematii), cu păstrarea capacității de fluidizare și faza de conglomerare densă cu pierderea capacității de fluidizare (agregate de hematii). Primele faze sînt reversibile, în timp ce ultima a pierdut această proprietate și corespunde șocului ireversibil.

BIBLIOGRAFIE

1. BONARD M., RICCI A., Rev. franç. Clin. Biol., 1958, III, 7, 778—780.
2. BRÎNZEU P., Med. int., 1967, 19, 515—522.
3. BRÎNZEU P., Tim. med., 1968, 3, 219—236.
4. BRÎNZEU P., IGNAT P., Viața med., 1969, 16, 1585—1596.
5. BRÎNZEU P., IGNAT P., Presse méd., 1971, 28, 1292.
6. BRÎNZEU P., GEORGESCU L., LITVAC B., IGNAT P., Ann. Ant. pathol., 1972, 17, 2, 199—210.
7. BRÎNZEU P., IGNAT P., Folia angiolo., 1972, XX, 11—12, 354—358.
8. BRÎNZEU P., IGNAT P., BOTA N., Arch. Union méd. balk. 1973, XI, 1—2, 61—64.
9. BRÎNZEU P., GEORGESCU L., IGNAT P., BOTA N., TEODORESCU M., Morphol. Embryol., 1975, 21, 145—147.
10. DITZEL J., DYERBER J., CRINSTED P., In creased Whole-Blood Viscosity at Lower-Bates of Shear and Hematokrit Levele with Previcus Myocardial Infaretion, 6th European Conference on Microcirculation, Anlborg, 1970, Ed. Karger, Basel, 1971, 56.
11. LABRAM CL., LASTRADET H., Presse méd., 1961, 69, 5, 187—190.
12. LACK A., ADOLPH W., WALSTON W., LEITY G., WINDSOR T., GRIFFITS C., Amer Heart. J., 1949, 38, 5, 654—664.
13. LAINE V., ZILLISCUS M., Acta med. scand., 1950, 137, 2, 37—96.
14. MARMONT A., GAY A., MARIETTI L., Acta haemat., 1957, 18, 1, 49—58.
15. ODELL L., ARAGON G., POTTINGER P., Amer J. Obst. Gyn., 1947, 54, 4, 596—608.

Clinica I chirurgicală, Institutul de medicină, Timișoara

B-dul 23 August nr. 2

și

Catedra de mașini hidraulice,
Institutul politehnic Timișoara

B-dul Mihai Viteazul nr. 1