

УДК 615.384+616-085: 616.151.5

ПАТОГЕНЕЗ І ЛІКУВАННЯ ДИСЕМІНОВАНОГО ВНУТРІШНЬОСУДИННОГО ЗСІДАННЯ КРОВІ З ВИКОРИСТАННЯМ ОРИГІНАЛЬНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗУ ТА РЕОСОРБІЛАКТУ

Курган М.Г.¹, Кокоруж М.В.¹, Курган Г.М.², Новак В.Л.¹

¹ ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМНУ», м. Львів, Україна.

² Zdravotni ustav se sidlem v Usti nad Labem, oddeleni virology, Praha.

Резюме. Доведено, що дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові (ДВЗ) зумовлене одночасною активацією систем тромбіну, плазміну, калікреїну. Візуально гіперкоагуляцію маніфестує наявність мікротромбів, утворених внаслідок негайної фібрин-тромбоцитної ізоляції сторонніх об'єктів у кровообігу. Від їх величини та кількості залежить візуальний прояв гіпокоагуляції. Для лікування ДВЗ і шоку в породіллі після кесаревого розтину та в хворій оперованій з приводу раку матки застосували гепарин. Через півгодини після його інфузії відмічено нормалізацію гемостазу та тиску крові. Продукти гемолізу з кровообігу видалили оригінальним плазмаферезом. Як гепатопротектор використали реосорбілакт. Ускладнень не відмічено.

Ключові слова: дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові, патологія пологів, гепарин, плазмаферез.

ВСТУП

Серед акушерських ускладнень, які спричиняють смертність, кровотечі є однією з основних. За деякими даними, в Росії смертність від них сягає 1/5 з усіх причин акушерської летальності [1; 2]. Переважають кровотечі зумовлені набутими коагулопатіями. Відмічено також, що кровотечі іншого механізму, наприклад атонічні, переходять в коагулопатичні з формуванням синдрому ДВЗ [2; 3]. З метою гемостазу в породіль застосовують окситоцин, трансамін, контрікал, трасилол, новосевен, гемаферез, і при крововтраті 1300–1400 мл видаляють матку [1]. На стадії гіперкоагуляції ДВЗ рекомендують застосування гепарину [2; 4; 5]. Причиною ДВЗ є поступлення в кровоплив речовини цитолем – тромбoplastину (Т), який вивільняється при деструкції клітин і тканин. Домінує розуміння, що Т активує тромбіногенез, який зумовлює гіперкоагуляцію з мікротромбозом (перша фаза ДВЗ). У відповідь активується плазміногенез з виникненням гіпокоагуляції та кровотечі (друга фаза ДВЗ) [2–5]. Цей симптомокомплекс описаний під назвами «синдром внутрішньосудинного зсідання» – С. L. Achneider, 1951 р.; «тромбо-геморагічний синдром» – М.С. Мачабелі, 1962 р.; «розсіяна внутрішньосудинна гемокоагуляція» – С. Raby, 1970 р.; «коагулопатія споживання» – Н. G. Lasch, 1975 р. тощо. В протипагу цьому інші вважають, що інфузією Т в здоровому інтактному організмі гіперкоагуляцію з тромбозом викликати неможливо через протидію «першої» та «другої» протизсідуючих систем, які зумовлюють гіпокоагуляцію без ознак гіперкоагуляції [6]. У відповідь на тромбoplastинемію, ендотелій продукує інгібітор комплексу тканинного Т з чинником VІа, і цим блокує «зовнішній» механізм зсідання крові. На всіх етапах ДВЗ відмічено прояви «сладж-синдрому». ДВЗ зумовлює ураження печінки, нирок тощо, які часто спричиняють летальність [3–5].

МЕТА ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчити залежність клінічних проявів ДВЗ від ступені дисперсності Т, який поступив у кровообіг і ефективність застосування гепарину, плазмаферезу, реосорбілакту для профілактики та лікування його ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідях на псах і щурах ДВЗ моделювали інфузією 20 мг/кг маси тіла Т у вигляді зависі (З) шматочків цитолем алогенного головного мозку (М) (1 серія дослідів (СД)) чи екстракту (ЕМ) з них (2 СД). У 3 СД після інфузії ЕМ внутрішньовенно вводили гепарин 300 ОД/кг маси тіла. Для отримання 20 мл зависі 10 г нативної речовини М змішували з 90 мл 0,9 % розчину NaCl, гомогенізували, центрифугували 15 хв при g 1000. Екстракт отримували із зависі після двохразового по 20 хв при g 2200 центрифугування. До, під час і після інфузії ЕМ у псів-самців під місцевою анестезією визначали тиск крові в стегновій артерії, рівень вільних кінінів у плазмі артеріальної та венозної крові [7], показники коагулограми, а в псів-самців – парціальні функції нирок. В 4 СД щурам інфузували завись живої добової на агарі культури E. coli в 0,9 % розчині NaCl по 15·10⁸–20·10⁸ мікробних тіл в 1 мл або по 0,1 г/мл шматочків скла (КС) і вивчали ультраструктуру їх оточення після інфузії [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Інфузії зависі М або КС зумовили утворення несумісних з життям внутрішньосудинних згустків. У центрах згустків при електронній мікроскопії виявлено шматочки цитолем або скла (фото 1). Інфузія E. coli викликала збудження, яке змінювалося адинамією і до години шурі гинули. В електронному мікроскопі встановлено, що тіла E. coli на 15–20 секундах від моменту інфузії були оповиті фібрином і тромбоцитами (фото 2). Гранули тромбоцитів, контактуючих із тілами E. coli, були контрастними. На 55–60 с після інфузії тіла E. coli виявляли у просвітах судин і вакуолях фагоцитів, а через 4 хв – тільки в вакуолях фагоцитів. Тобто, внутрішнє середовище негаймо відмежувало сторонні об'єкти (тіла E. coli, шматочки скла, цитолем) фібрином і тромбоцитами. Поверхня сторонніх об'єктів для чинників контактної активації гемостазу, зокрема чинника Гагемана (ЧХП системи гемокоагуляції) є «чужою» і при контакті з нею він активується. Його локальна активація є доцільною для утворення гемостатичних згустків на раневій поверхні стінок судин. Інфузовані сторонні об'єкти зумовили появу ЧХПа, який започаткував тромбіногенез, фібриногенез і активацію тромбоцитів. На «чужій» поверхні сторонніх об'єктів, як на раневій, відбулися процеси тромбогенезу. Це проявилось фібрин-тромбоцитною ізоляцією сторонніх об'єктів і формуванням розсіяних згустків крові.

Поступлення ЕМ у судинне русло спричинило короткотривале збудження, яке змінила адинамія та зникли реакції на больові подразники. На початку інфузії кров втрачала здатність до зсідання, тому показники коагулограми визначати не вдавалося. Виявлено продукти деградації фібрину (ПДФ), тромбоцитопенію, відмічено геморагію. Від першої хвилини інфузії кількість вільних кінінів плазми венозної крові зросла в 14–15, а артеріальної у 38–40 разів, зникла їх артеріо-венозна різниця, артеріальний тиск стрімко знизився до 60–65 мм рт. ст. Тобто інфузія ЕМ зумовила синхронний фібриногенез, фібриноліз, кінінемію. Від п'ятої хвилини після інфузії ЕМ рiг матки шура на внесення плазми крові не реагував, тому біологічну активність і відповідно рівень вільних кінінів визначити не вдалося. Через добу здатність крові зсідатися відновились. Парціальні функції нирок зменшилися до 1/6–1/5 частини від вихідного рівня і до 10 доби відновилися до його половини.

Введення гепарину після інфузії ЕМ значно вплинуло на її наслідки. Тиск крові в артерії був нижчим від вихідного і сягав 95–100 мм рт. ст. Ріг матки шура на внесення плазми не реагував. У тварин значно швидше відновлювалися реакції на больові подразники та рухова активність, нормалізувався тиск крові. Кров не зсідалася, але геморагії не відмічено. У периферичній крові з'явилися тромбоцити. Через добу здатність крові зсідатися відновились. Парціальні функції нирок зменшилися на третину вихідного рівня і до 10 доби нормалізувалися.

Інфузія ЕМ спричинила синхронний генез тромбіну, плазміну і калікреїну. Цим пояснюється збільшення кількості ПДФ, миттєве зростання концентрації вільних кінінів, стрімка гіпотонія. Тромбін лізував молекули фібриногену до фібрин-мономеру. Відсутність достатньої площі «чужої» поверхні на екстрагованих субстанціях ЕМ унеможливила налипання молекул фібрин-мономеру та монтаж з них ниток фібрину. Плаваючі молекули фібрин-мономеру плазмін лізував до ПДФ, які, як відомо, є антикоагулянтами. Активовані тромбіном тромбоцити не знаходили «чужої» поверхні для фіксації і тому їх також руйнував плазмін. Утворені калікреїном вільні кініни (брадікінін) розширили прекапілярні сфінктери, тобто розладнали капілярну пульсацію і спричинили гіпотонію. Гепарин, введений в оптимальній кількості, нейтралізував тромбін, плазмін, калікреїн, інгібував фібриногенез, фібриноліз, руйнування тромбоцитів і блокував гіпотензивну дію кінінів. Кровотечу припинили згустки тромбоцитів, активованих гепарином. Гепарин у значній мірі попередив ураження нирок [9].

Гемостатична дія гепарину відома при проведенні операцій на органах грудної клітки з застосуванням апаратів штучного кровообігу (АШК). Для попередження зсідання крові в екстракорпоральному контурі АШК застосовують значні дози гепарину. Гепаринізована кров втрачає здатність до зсідання, але це не спричинює капілярної кровотечі з операційної раневої поверхні. Кровотечу з пошкоджених капілярів у цих умовах попереджує тільки утворення тромбоцитних згустків. Отже, в певних умовах, судинно-тромбоцитний гемостаз функціонує як автономна система, незалежна від гуморального (фібриногенезного) механізму утворення гемостатичного згустка. Тобто, в організмі існують автономні дублюючі механізми утворення гемостатичних згустків, які проявляються на певних рівнях порушень гемокоагуляції та фібринолізу.

Перший рівень гемостазу (ІРГ) відбувається в рані стінки судини утворенням гемостатичного згустка злипанням молекул фібрин-мономеру в нитки фібрин-полімеру і налипання тромбоцитів. ІРГ припиняє кровотрату з проникаючих ран судин інтактного організму.

Другий рівень гемостазу (2РГ) виникає при блокуванні гепарином систем фібриногенезу, фібринолізу та активації гепарином тромбоцитів і налипання їх на ранах стінки судин. 2РГ припиняє кровотрату при проникаючих ранах судин в умовах набутих порушень системи гемостазу (ДВЗ).

Клінічні випадки. Отримані в експериментах дані знайшли підтвердження у клінічній практиці. У породіллі П., 22 роки, після родорозршення кесаревим розтином виникла гіпотонія. Інфузували рефортан. Розвинулася геморагія. Трансфузії еритромаси, свіжозамороженої плазми, «теплої» крові, плазмозамінників поліфункціональної дії, тотальне видалення матки кровотечу не зупинили. Майже через добу після кесаревого розтину ми виявили ДВЗ, геморагічний шок (Hb 35 г/л), гіпотонію – артеріальний тиск (АТ) 60/0 мм рт. ст., тромбоцитопенію, кровотечу. Болюсно внутрівнено ввели 350 МО/кг маси тіла гепарину. Через 25–30 хв після його інфузії кровотеча припинилася, АТ зріс до 85–90 /50–55 мм рт. ст., в крові появилися тромбоцити. Час зсідання крові (проба Лі-Уайт) не менше 20 хв підтримували ін'єкціями гепарину протягом 10 годин і ще 10 годин – фраксипарину, дозу якого поступово зменшили та припинили. Через добу для нормалізації функцій печінки застосували реосорбілакт. Післяопераційний період без ускладнень.

Хворий І., 43 роки при операції Вертгайма (екстирпація матки з причини раку шийки) ввели несумісну за групою та резусною належністю донорську кров. Виникла гематурія, гіпотонія, шок. Нами при огляді через 2 години після вказаної операції виявлено шок, внутрішньосудинний гемоліз, гемоглобінурію, ДВЗ, кровотечу, гіпотонію (АТ 60/0 мм рт. ст.). В периферичній крові виявили вільний гемоглобін, ПДФ, тромбоцитопенію. Внутрішньовенно хворий болюсно ввели 300 ОД/кг маси тіла гепарину. Через 20–25 хв кровотеча припинилася, АТ зріс до 90–95/55–60 мм рт. ст. В кровообігу з'явилися тромбоцити і їх кількість зростала. Застосували оригінальний плазмаферез [10], який проводили до отримання плазми звичного кольору. Ексфузію заміщували кристалкоїдами, свіжозамороженою плазмою. Час зсідання крові (проба Лі-Уайт) не менше 20 хв підтримували ін'єкціями гепарину протягом 10 годин і ще 10 годин – фраксипарину, дозу якого зменшили і припинили. Через добу для нормалізації функцій печінки застосували реосорбілакт. Ускладнень не відмічено.

Болюсне внутрішньовенне введення 300-350 МО/кг маси тіла гепарину інгібувало активовані тромбін, плазмін, калікреїн, нівелювало гіпотонію, попередило утворення ПДФ, руйнування тромбоцитів, активувало їх адгезію. Клінічно дія гепарину проявилася гемостазом, нормалізацією артеріального тиску, попередженням уражень печінки, нирок та інших органів. Терапевтична ефективність гепарину проявилася в одному випадку на початку, а в другому майже через добу після виникнення ДВЗ. Тобто, застосування оптимальної дози гепарину є патогенетично виправданим незалежно від тривалості ДВЗ. Оригінальним плазмаферезом із кровотоку видалені строма зруйнованих еритроцитів, гемоглобін, активовані чинники фібриногенезу та фібринолізу. Застосування реосорбілакту вплинуло саногенно на функції печінки.

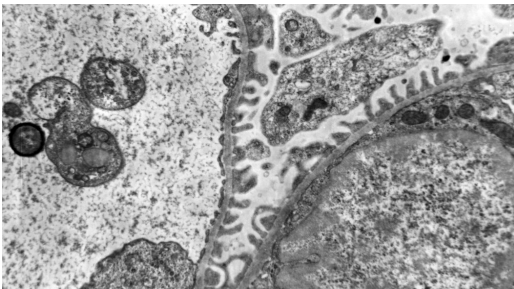


Рис. 1. Капіляр нирки щура на 15–20 секунд після інфузії зависини шматочків скла. Фібринові нашарування на оскоках скла у просвіті капіляру. Електронна мікроскопія. Збільшення 15000 х.

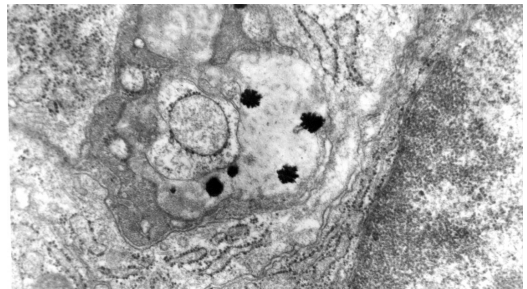


Рис. 2. Капіляр печінки щура на 15–20 секунд після інфузії зависини тіл *E. coli*. Тіла бактерій (поперечний зріз) покриті фібриновими нашаруваннями. Контакт з тромбоцитом. Гранули (лізосоми) тромбоцита активовані. Електронна мікроскопія. Збільшення 12000 х.

ВИСНОВКИ

1. В основі патогенезу ДВЗ є генералізована, синхронна активація утворення тромбіну, плазміну, калікреїну, які спричинюють одночасно фібриногенез, фібриноліз, гіпотонію, тромбоцитопенію та геморагію.
2. Мікротромбоз при ДВЗ є наслідком фібрин-тромбоцитної ізоляції сторонніх об'єктів у кровообігу, тому візуальні прояви гіперкоагуляції (наявність мікротромбів) і гіпокоагуляції (їх відсутність) залежить від ступеня дисперсності тромбопластину, що надійшов у кровоток: його завись зумовлює гіпотонію, тромбоцитопенію, геморагію і мікротромбоз, а екстракт спричинює ті ж зміни, але без мікротромбозу.
3. Гепарин інгібує активовані в умовах ДВЗ тромбін, плазмін і калікреїн, що проявляється збільшенням кількості тромбоцитів, гемостазом, нормалізацією тиску крові тому застосування його для лікування будь-якої стадії ДВЗ є патогенетично обгрунтованим, безальтернативним і забезпечує терапевтичний ефект;

4. Використання оригінального плазмаферезу для лікування ДВЗ є доцільним для видалення з кровообігу продуктів внутрішньосудинного гемолізу, розпаду тканин.

5. Застосування інфузій реосорбілакту при досягненні гемостазу в умовах ДВЗ сприяє покращенню функцій печінки

ЛІТЕРАТУРА

1. Серов В.Н. Пути снижения акушерской патологии. Акушерство и гинекология 2007; 5: 8–12.
2. Мацакарія А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Макаров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. Москва: 2002: 190.
3. Stefanini M., Turpini R., Arce A. Inhibitors of tissue thromboplastin in the clinical and experimental defibrination syndrome. Amer. J. Med. Sci. 1962; 72(3): 193–194.
4. Mato J. Suspected amniotic fluid embolism following amniotomy: a case report. AANA 2008; 76(1): 53–59.
5. Detti L., Meccacci F., Piccioli A. et al. Postpartum heparin therapy for patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (hellep) is associated with significant hemorrhagic complications. Journal of Perinatology 2005; 25: 236–240.
6. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и её свёртывания. Москва: Медицина, 1975: 488 с.
7. А. С. 833208 СССР, МКИ А 61 В 10/00; G 01 N 33/48. Способ стабилизации кининов в плазме крови. Курган М.И. – Бюл. № 6. 1981. 30. 05.
8. Stone F.J., Coren H.A., Frisch D. The Ultrastructural localization of fibrinogen at the erythrocyte surface and in the capillary endothelium. Cell Tiss. Res. 1974; 153(2): 253–260.
9. Курган М.И. Два типа реакции системы защиты гомеостаза. Пробл. гемат. 1980; 10: 47–50.
10. Україна 73461. 7А61М1/36. Спосіб дискретного лікувального плазмаферезу. Патент /Новак В.Л., Курган М.Г., Прокопчук С. Ю. Курган Д.М., Примак С.В., Курган Г.М. 2005. 07.15. Бюл. № 7.

ПАТОГЕНЕЗ І ЛЕЧЕННЯ ДИСЕМІНОВАНОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЮВАННЯ КРОВІ С ІСПОЛЬЗУВАННЯМ ОРИГІНАЛЬНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА І РЕОСОРБІЛАКТА

Курган Н.И., Кокоруж М.В., Курган Г.Н., Новак В.Л.

Резюме. Установлено, що дисеміноване внутрисосудисте свертывание крови (ДВС) обусловлено одно-временной активацией систем тромбина, плазмина, калликреина. Визуально гіперкоагуляцію манифестує наявність мікротромбозів, возникших вследствие немедленной фибрин-тромбоцитной ізоляції чужеродних об'єктів в кровотоці. От их величины и количества зависит визуальное проявление гіпокоагуляції. Для лічення ДВС і шока у рожениці після кесарева сечення і у больній, оперированной по поводу рака матки і несовместимой гемотрансфузии применили гепарин. Через полчаса после его инфузии отмечены гемостаз, нормалізація тиску крові. Продукты гемоліза из кровотока удалили оригінальным плазмаферезом. В качестве гепатопротектора использовали реосорбілакт. Осложнений не отмечено.

Ключевые слова: дисеміноване внутрисосудисте свертывание крови, патология родов, гепарин, плазмаферез.

PATHOGENESIS AND TREATMENT OF THE SYNDROME OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION OF BLOOD BY USING THE MODIFIED PLASMAPHERESIS AND RHEOSORBILACTUM

Kurgan M., Kokoruz M., Kurgan G., Novak V.

Summary. It is ascertained that the syndrome of disseminated intravascular coagulation of blood (SDICB) is caused by the simultaneous activations of thrombin, plasmin and callicreine systems. Visually, the hypercoagulation is demonstrated by the availability of microtrombuses of blood, which are formed as a result of instant fibrin-platelet isolations of alien objects in bloodstream. The size and number of microtrombuses affect the visual manifestation of hypocoagulation. Heparin has been injected for treating SDICB, the shock of a woman who underwent Cesarean section, and a patient who underwent an operation of uterus carcinoma and incompatible blood transfusion. Hemostasis and a normalization of blood pressure were observed after infusion in 25-30 minutes. The products of hemolysis were eliminated from the blood flow by modified plasmapheresis. Rheosorbilactum was used as a hepatoprotector. No complications were observed.

Keywords: the syndrome of disseminated intravascular coagulation of blood, birth pathology, heparin, plasmapheresis.

Адреса для листування:

Курган Михайло Гнатович

Канд. мед. наук

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

79044, м. Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

Тел. (032) 238-32-47

E-mail: ipktm@ukr.net