



**М. Г. Курган, М. В. Кокоруз, Д. М. Курган,
В. Л. Новак**

Інститут патології крові та трансфузійної медицини
НАМН України, м. Львів

Коагулопатична кровотеча при розсіяному внутрішньосудинному зсіданні крові. Терапія гепарином і лікувальним плазмаферезом

Одним із проявів розсіяного внутрішньосудинного зсідання крові (РВЗК) є коагулопатична кровотеча. РВЗК часто виникає при деяких акушерських ускладненнях, деструктивних травмах, внутрішньосудинному гемолізі, розпаді пухлин. Вони спричинюють появу в кровоплинні тромбопластину (Т) у вигляді шматочків цитолем або екстрагованих із них субстанцій. Припускають, що Т активує утворення тромбіну, який спричинює гіперкоагуляцію з мікротромбозом (І фаза РВЗК). Поява мікротромбів активує плазміногенез і виникнення гіпокоагуляції, кровотечі, гіпотонії (ІІ фаза РВЗК). Ускладнення І та ІІ фаз вважають проявами ІІІ фази РВЗК [4, 7, 9]. У ХХ ст. цей симптомокомплекс описаний як синдром внутрішньосудинного зсідання (С. L. Achneider, 1951), синдром дефібринації (M. Stefanini et al., 1962), тромбогеморагічний синдром (M. C. Мачабелі, 1962), розсіяна внутрішньосудинна гемокоагуляція (С. Raby, 1970), коагулопатія споживання (H. G. Lasch, 1975). Деякі дослідники (Б. А. Кудряшов, 1975) вважали, що гіперкоагуляцію у здоровому інтактному організмі інфузією Т викликати неможливо через протидію «першої» та «другої» протизсідальних систем, які зумовлюють гіпокоагуляцію без ознак гіперкоагуляції. Ендотелій стінок судин продукує інгібітор, комплекс якого з Т і фактором VІІа блокує «зовнішній» механізм зсідання крові. Дехто вважає, що фаза гіперкоагуляції зазвичай не маніфестується й не повертає увагу лікаря [3, 9, 10].

В експерименті тромбопластинемію відтворюють інфузією гемолізованої крові, гомогенату гетерогенного чи алогенного головного мозку, навколоплодової рідини або завданням травм [5, 7, 10]. У разі масованого надходження Т в кровоплин РВЗК перебігає бурхливо. Виникають кровотеча, гіпотонія, шок [3, 4, 9]. Для лікування РВЗК у І фазі застосовують гепарин. Його дозування до кінця ще не з'ясоване. Рекомендують вводити гепарин дозою від 2500 до 5000

ОД на добу підшкірно або внутрішньовенно, крапельно, часто зі свіжозамороженою плазмою дозами від 750 ОД/год. до 15000–20000 ОД на добу [3, 4]. Застосування гепарину на ІІ–ІІІ фазах РВЗК є дискусійним [3, 4, 10]. Породіллям із атонічною кровотечею вводять окситоцин. За наявності коагулопатії застосовують трансамін, контрикал, трасилол, новосевен, плазмаферез [4, 10]. Крововтрату 1300,0–1400,0 мл у породіль вважають показанням для екстирпації матки. Летальність при наведеному лікуванні сягає 26,0–30,0 % [4, 9, 10].

Мета дослідження. Вивчити залежність клінічних проявів РВЗК від ступеня дисперсності інфузованого тромбопластину, а також ефективність його лікування гепарином і плазмаферезом.

Матеріали і методи дослідження. У дослідках на щурах лінії «Вістар», перша серія дослідів (СД), РВЗК моделювали інфузією 20 мл/кг маси тіла Т у вигляді зависі гомогенату алогенного головного мозку (ЗАМ). У другій СД безпородним псам вводили 20 мл/кг маси тіла екстракту його гомогенату (ЕАМ). У третій СД псам на другій хвилині після інфузії ЕАМ внутрішньовенно болюсно вводили гепарин – 350 ОД/кг маси тіла. Для отримання 20 мл ЗАМ 10 г нативної речовини мозку змішували з 90 мл 0,9% розчину NaCl, гомогенізували, центрифугували 15 хв при g 1000. ЕАМ отримували із ЗАМ після її дворазового центрифугування по 20 хв при g 2200. До, під час і після інфузії ЕАМ псам під місцевою анестезією прямим методом вимірювали тиск крові у стегновій артерії, визначали біологічним способом на розі матки щура рівень брадикініну артеріальної та венозної крові [7, 8], кількість тромбоцитів. У четвертій СД щурам вводили завись живої, отриманої на агарі добової культури E. coli в 0,9% розчині NaCl по $15 \cdot 10^8$ – $20 \cdot 10^8$ мікробних тіл в 1 мл і вивчали ультраструктуру їх оточення методом електронної мікроскопії [11].

Результати лабораторних досліджень опрацьовували методом статистичного аналізу медичного та біологічного процесів [8]. Дослідження проводили відповідно до етичних принципів Гельсінкської декларації 1975 р. та її перегляду в 1983 р.

Результати дослідження та їх обговорення. Інфузії ЗАМ зумовили утворення великих внутрішньосудинних згустків (рис. 1).

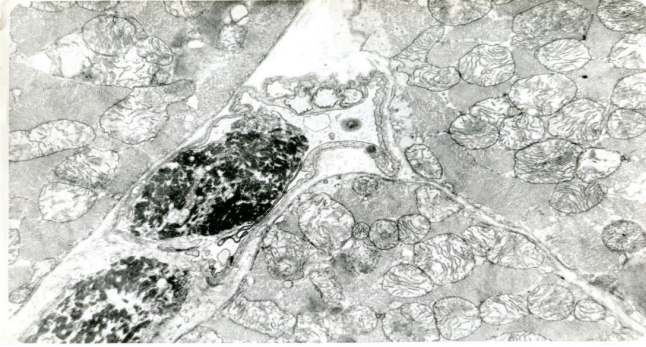


Рис. 1. Електронна мікроскопія. Капіляр міокарда щура на 15–20-й секундах після інфузії зависі мозку. Фібринові нашарування на шматочках цитолем. Збільшення 4500 х. Обробка методом F. J. Stone et al., 1974.

Електронною мікроскопією виявлено, що згустки склалися зі шматочків цитолем, оточених фібрином. У перші хвилини після інфузії тварини гинули. Інфузія *E. coli* викликала збудження шурів, яке змінювалося адинамією, і до години вони гинули. Тіла *E. coli* на 15–20-й секундах після інфузії були оповиті фібрином і тромбоцитами (рис. 2).

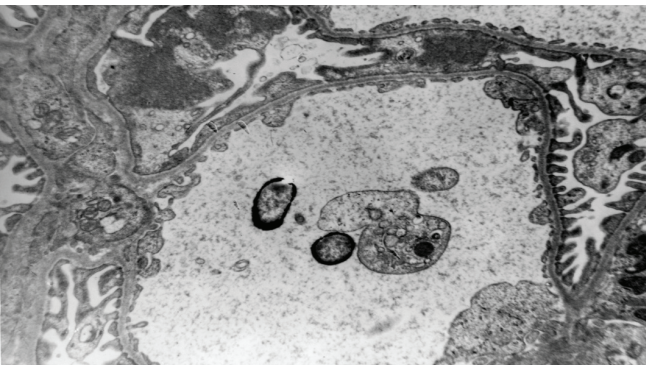


Рис. 2. Електронна мікроскопія. Капіляр печінки щура на 15–20-й секундах після інфузії зависі тіл *E. coli*. Тіла бактерій (поперечний зріз) покриті фібриновими нашаруваннями. Контактують тромбоцит, його гранули (лізосоми) активовані. Збільшення 12000 х. Обробка методом F. J. Stone et al., 1974.

Внутрішнє середовище миттєво відмежувало сторонні об'єкти (шматочки цитолем, тіла *E. coli*) фібрином і тромбоцитами. Їх поверхня для факторів контактної активації гемостазу, зокрема фактора XII системи гемокоагуляції (ФХІІ), є «чужою». Активація ФХІІ від раневої «чужої» поверхні ушкоджених стінок судин спрямована на утворення гемостатичного

згустка для припинення кровотечі. Введені внутрішньовенно шматочки цитолем, тіла *E. coli* зумовили активацію ФХІІ в усьому судинному руслі. На їх «чужій» поверхні відбувалися відомі реакції гемостазу [5]. Це виявилось фібрин-тромбоцитною ізоляцією сторонніх об'єктів і формуванням розсіяних згустків крові. Візуально цей процес сприймається як фаза гіперкоагуляції РВЗК.

Потрапляння ЕАМ у внутрішньосудинне русло зумовило короткотривале збудження, за яким настала адинамія та зникли реакції на больові подразники. Вже на початку інфузії кров втрачала здатність до зсідання, що виявлялося геморагією. Показники коагулограми, які ідентифікують за часом утворення або лізису фібрину, визначити не вдалося. Виявлено продукти деградації фібрину (ПДФ), тромбоцитопенію. Через 35–40 с після інфузії зафіксовано різке зниження артеріального тиску, збільшення рівня брадикініну (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив інфузії екстракту гомогенату алогенного головного мозку на артеріальний тиск і рівень брадикініну артеріальної та венозної крові псів ($n = 5$), $M \pm m$, p

Показники	До інфузії	Після інфузії, через:		
		40 с	15 хв	1 год.
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	$145,4 \pm 5,3$	$60,2 \pm 2,2$ $p < 0,01$	$65,3 \pm 1,3$ $p < 0,01$	$75,3 \pm 1,7$ $p < 0,01$
Брадикінін артеріальної крові, пг/мл	$25,8 \pm 0,9$	$1200 \pm 56,0$ $p < 0,01$	Реакція відсутня	Реакція відсутня
Брадикінін венозної крові, пг/мл	$66,3 \pm 2,7$	$1250 \pm 97,0$ $p < 0,01$	Реакція відсутня	Реакція відсутня

Примітка. $p < 0,01$ порівняно з до інфузії.

Як бачимо з табл. 1, кількість брадикініну плазми венозної крові зросла у 18, артеріальної – у 46 разів, зникла їх артеріовенозна різниця, артеріальний тиск різко знизився. Різке зростання рівня брадикініну в кровоплинні зумовлене дією активованого калікреїну на кініноген. Брадикінін здатний позаконкурентно викликати розширення прекапілярних сфінктерів, що сприяє фіксації гемостатичного згустка і зумовлює гіпотонію. Через 5 хв після інфузії екстракту мозку рог матки щура на внесення плазми крові не реагував, тому рівень брадикініну визначити не вдалося. Причина відсутності реакції рогу матки щура у цій ситуації не відома.

Тромбін лізував фібриноген до молекул фібрин-мономера. Для їх монтажу в нитки фібрин-полімера площа «чужої» поверхні екстрагованих тромбопластинових субстанцій виявилася недостатньою. Вільні молекули фібрин-мономера плазмін розщеплював до ПДФ, яким властива антикоагулянтна активність. Кров втратила здатність до зсідання. Активовані тромбіном тромбоцити не знаходили «чужої» поверхні для фіксації, і їх руйнував плазмін. Візуально такий

стан виявлявся фазою гіпокоагуляції. Через добу показники систем гемокоагуляції і фібринолізу були в межах норми. Інфузія ЕАМ започаткувала одночасне утворення тромбіну, плазміну та калікреїну. Вони синхронно спричинили процеси фібриногенезу, фібринолізу, кініногенезу з гіпокоагуляцією, геморагією, капіляростазом, гіпотонією, шоком.

Болюсно внутрішньовенне введення 350,0 ОД/кг маси тіла гепарину на другій хвилині після інфузії ЕАМ дало змогу уникнути її наслідків. У псів швидко відновлювалися реакції на больові подразники та рухова активність, нормалізувався артеріальний тиск крові (табл. 2). Кров не зсідалася, але в ній виявлено тромбоцити. Припинялася геморагія. Через добу показники системи гемокоагуляції та фібринолізу були в межах норми.

Таблиця 2

Вплив введення гепарину на другій хвилині після інфузії екстракту алогенного головного мозку на артеріальний тиск, рівень брадикініну крові ($n = 5$), $M \pm m$, p

Показники	До інфузії	40 с після інфузії	Після введення гепарину, через:	
			10 хв	1 год.
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	145,6 ± 1,3	60,3 ± 0,2 $p < 0,01$	75,8 ± 0,7 $p < 0,01$	86,3 ± 0,4 $p < 0,01$
Брадикінін, артеріальна кров, пг/мл	26,7 ± 0,9	1200 ± 76,0 $p < 0,01$	Реакція відсутня	Реакція відсутня
Брадикінін, венозна кров, пг/мл	68,6 ± 2,9	1260 ± 98,0 $p < 0,01$	Реакція відсутня	Реакція відсутня

Примітка. $p < 0,01$ порівняно з до інфузії.

Як бачимо з табл. 2, через 40 с після інфузії екстракту мозку артеріальний тиск крові різко знизився й одночасно зріс рівень брадикініну. Від 10-ї хвилини після інфузії гепарину зафіксовано поступову нормалізацію артеріального тиску крові, появу в кровоплинні тромбоцитів, припинення кровотечі за відсутності здатності крові до зсідання. Гепарин нейтралізував активність тромбіну, плазміну, калікреїну, брадикініну, ПДФ, інгібував фібриногенез, фібриноліз, руйнування тромбоцитів. Активовані гепарином тромбоцити налипали на раневу поверхню судин і утворювали гемостатичні згустки.

Під час операцій на органах грудної клітки зсідання крові в екстракорпоральному контурі апарата штучного кровотоку блокують гепарином. Залежно від тривалості операції його доза становить від 150,0 до 400,0 ОД/кг маси тіла. Кров у цьому випадку втрачає здатність до зсідання, але кровотеча з операційної раневої поверхні відсутня. Утворення в цих умовах гемостатичних згустків зумовлене активацією гепарином агрегації та адгезії тромбоцитів.

Показовими є кінчні спостереження.

Клінічний випадок 1. У породіллі П., 22 роки, після родорозродження кесаревим розтином виникла гіпотонія. Інфузували рефортан. Виникла геморагія.

Трансфузії концентрату еритроцитів, свіжозамороженої плазми, «теплої» крові, розчинів поліфункціональної дії, тотальне видалення матки кровотечу не зупинили. Майже через добу після кесаревого розтину діагностовано РВЗ, геморагічний шок (Hb 35 г/л), гіпотонію – артеріальний тиск (АТ) 60/0 мм рт. ст., тромбоцитопенію, кровотечу. Болюсно внутрішньовенно ввели 350,0 ОД/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 з'явилися тромбоцити. Час зсідання крові (проба Лі – Уайт) не менше 20 хв підтримували ін'єкціями гепарину впродовж 18–20 год. і ще 20 год. – фраксипарину. Післяопераційний період без особливостей, порушень функцій життєво важливих органів не зафіксовано.

Клінічний випадок 2. Хворий І., 43 роки, під час операції Вертгайма (екстирпація матки через рак шийки) ввели несумісний за груповою та резусною належністю концентрат донорських еритроцитів. Виникла гематурія, гіпотонія. Під час огляду через 2 год. після операції констатовано шок, внутрішньосудинний гемоліз, гемоглобінурію, РВЗ, коагулопатичну кровотечу, гіпотонію (АТ 60/0 мм рт. ст.). У периферійній крові виявили вільний гемоглобін, ПДФ, тромбоцитопенію. Внутрішньовенно хворий болюсно ввели 300 ОД/кг маси тіла гепарину. Через 15–20 хв кровотеча припинилася, АТ зріс до 90–95/55–60 мм рт. ст. У крові з'явилися тромбоцити, і їх кількість поступово зростала. Застосували оригінальний лікувальний плазмаферез [11], який проводили до отримання плазми звичного кольору. Ексфузію заміщували розчинами поліфункціональної дії, свіжозамороженою плазмою. Час зсідання крові (проба Лі – Уайт) не менше 20 хв підтримували ін'єкціями гепарину впродовж 18–20 год. і ще добу – фраксипарину. Післяопераційний період перебігав нормально.

Гепарин, уведений болюсно внутрішньовенно дозою 300–350 ОД/кг маси тіла, інгібував тромбін, плазмін, калікреїн, ПДФ, брадикінін, руйнування тромбоцитів і активував їх адгезію та агрегацію, унаслідок чого припинялася кровотеча, нормалізувався тиск крові. Ефективність гепарину виявилася в одному випадку на початку, а в другому – через добу після виникнення РВЗК. Тобто застосування вказаної дози гепарину є безальтернативним і саногенно виправданим, незалежно від тривалості РВЗК. Деривати клітин, гемоглобін, продукти фібриногенезу та фібринолізу з кровоплинні видалено плазмаферезом.

Висновки. Тромбопластин, як індикатор ран і кровотечі, започатковує утворення гемостатичного згустка через налипання фібрин-мономера і тромбоцитів на раневу «чужу» поверхню. Утворення брадикініну зумовлює локальну гіпотонію, запобігаючи відриванню гемостатичного згустка, а поява продуктів деградації фібрину запобігає генералізації гемокоагуляції. Прояви гіпер-, гіпокоагуляції у разі РВЗК залежать від ступеня дисперсності тромбопластину. Мікротромбоз (перша фаза РВЗК) є результатом налипання на «чужий» поверхні шматочків цитолем молекул фібрин-моно-

мера і адгезії тромбоцитів. Поверхня екстрагованих субстанцій тромбопластину є недостатньою для їх налипання, і плазмін лізував їх до продуктів деградації та руйнував тромбоцити, що зумовлювало гіпокоагуляцію, геморагію (друга фаза РВЗК). Гепарин, уведений хворим болосно внутрішньовенно дозою 300–350 ОД/кг маси тіла, у будь-якому періоді тривалості РВЗК

інгібував тромбін, плазмін, калікреїн, брадикінін, продукти деградації фібрину, руйнування тромбоцитів, що припиняло кровотечу та нормалізувало артеріальний тиск крові. Використання лікувального плазмаферезу видаляло з кровоплину тромбопластин і продукти фібриногенезу та фібринолізу.

Список літератури

1. А. С. 833208 СССР, МКИ А61В10/00, G 01N33/48. Способ стабилизации кининов в плазме крови / Курган М. И. // Бюл. № 6. – 30.05.1981 (А. С. 833208 USSR, МКИ А61В10/00, G 01N33/48. Method of kinin stabilization in blood plasma / Kurgan M. // Bull. N 6. – 30.05.1981).
2. Веремеенко К. Н. Кининовая система / К. Н. Веремеенко. – К. : Здоров'я, 1977. – 183 с. (Veremeyenko K. Kinin system / K. Veremeyenko. – K. : Zdorovia, 1977. – 183 p.).
3. Виговська Я. І. Діагностика розладів гемостазу та сучасна лікувальна тактика / Я. І. Виговська. – Львів : Галицька видавничка спілка, 2010. – 160 с. (Vygovska Y. Diagnostic of hemostasis disorders and modern medical tactic / Y. Vygovska. – Lviv : Publishing Galician Association, 2010. – 160 p.).
4. Кемеров С. В. Диагностика и лечение при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови / С. В. Кемеров // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 364–366 (Kemerov S. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome / S. Kemerov // Kazansk. Med. J. – 2012. – N 2. – P. 364–366).
5. Курган М. И. Два типа реакции системы защиты гомеостаза / М. И. Курган // Проблемы гематологии. – 1980. – № 10. – С. 47–50 (Kurgan M. Two types of reaction of the homeostatic deference system / M. Kurgan // The problems hematomol. – 1980. – N 10. – P. 47–50).
6. Пат. 73461 Україна (UA), МПК А61М1/36. Спосіб дискретного лікувального плазмаферезу / Новак В. Л., Курган М. Г., Прокопчук С. Ю. [та ін.]; заявник і патентотримувач ДУ «ІПКТМ НАМН України» № 200312121043; заявл. 22.12.2003; опубл. 15.07.2005, Бюл. № 7. (Patent 73461 Ukraine (UA), МПК А61М1/36. Method of discrete therapeutic plasmapheresis / Novak V., Kurgan M., Prokopchuk S. [et al.]; the applicant and patent holder SI "IBPTM NAMS Ukraine" № 200312121043; appl. 22.12.2003; publication date 15.07.2005, Bulletin N 7).
7. Disseminated Intravascular Coagulation / J. U. Becker, C. R. Wira, S. A. Conrad [et al.] // Crit Care Med. – 2008. – Vol. 36, N 3. – P. 683–689.
8. Marzeniuk V. P. System analysis methods of medical and biological processes / V. P. Marzeniuk, A. G. Nakonechny. – Ternopil : Ukrmedknyha, 2003. – 141 p.
9. Mato J. Suspected Amniotic Fluid Embolism Following Amniotomy: A Case Report / J. Mato // AANA Journal. – 2008. – Vol. 76, N 1. – P. 53–59.
10. Postpartum Heparin Therapy for Patients with the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets (HELLP) is Associated with Significant Hemorrhagic Complications / L. Detti, F. Mecassi, A. Piccioli [et al.] // J. Perinatology. – 2005. – Vol. 25. – P. 236–240.
11. Stone F. J. The Ultrastructural localization of Fibrinogen at the Erythrocyte Surface and in the Capillary Endotelium / F. J. Stone, H. A. Coren, D. Frisch // Cell Tiss. Res. – 1974. – Vol. 153, N 2. – P. 253–260.

Стаття надійшла до редакції журналу 15 липня 2015 р.

Коагулопатична кровотеча при розсіяному внутрішньосудинному зсіданні крові. Терапія гепарином і лікувальним плазмаферезом

М. Г. Курган, М. В. Кокоруж, Д. М. Курган, В. Л. Новак

Розсіяне внутрішньосудинне зсідання крові (РВЗК) при акушерській патології, гемолізі, деструктивних травмах зумовлює тромбопластинемія (Т) у вигляді шматочків цитолем і екстрагованих із них субстанцій. Т активує генез тромбіну, плазмину, калікреїну. Розладнується система гемостазу з виникненням тромбоцитопенії, геморагії, гіпотонії. З'ясовано, що прояви гіпер-, гіпокоагуляції РВЗК залежали від ступеня дисперсності Т. Мікротромби виникали через налипання на «чужу» поверхню шматочків цитолем фібрин-мономера (ФМ) і тромбоцитів. Площа поверхні екстрагованих субстанцій Т виявилася недостатньою для налипання молекул ФМ, і плазмін лізував їх до продуктів деградації (ПДФ). Як антикоагулянти, ПДФ зумовлювали гіпокоагуляцію, кровотечу. Брадикінін, утворений дією калікреїну, зумовлював гіпотонію. Гепарин, уведений внутрішньовенно болосно дозою 300–350 ОД/кг маси тіла, інгібував активність тромбіну, плазмину, калікреїну, ПДФ, брадикініну. В клінічних випадках інфузія гепарину припиняла розпад тромбоцитів, кровотечу; нормалізувався тиск крові. Із кровоплину Т видаляли плазмаферезом.

Ключові слова: розсіяне внутрішньосудинне зсідання, коагулопатія, шок, гепарин, плазмаферез.

The Coagulopathy Bleeding in Disseminated Intravascular Coagulation. Therapy by Heparin and Treatment Plasmapheresis

M. Kurgan, M. Kokoruz, D. Kurgan, V. Novak

Introduction. The passing of some obstetric complications, intravascular haemolysis and destructive traumas are complicated by the syndrome of disseminated intravascular coagulation (DIC). DIC is caused by presence of thromboplastin (T) in the blood flow – pieces of cytoplasmic membranes or substances that are extracted from membranes. T causes formation of trombin, plasmin, kallikrein by activation of XII factor of heamocoagulation system. The activation of these enzymes disturbs the haemostasis system. It is known, that beginning of DIC is the phase of hyper-coagulation with formation of disseminated microthrombosis. It activates the processes of fibrinolysis. The blood loses the ability to coagulate, and it is the phase of hypo-coagulation. As a result, haemorrhage, hypotension, thrombocytopenia appears.

Materials and research methods. It is ascertained that hyper-, hypo-coagulation in case of DIC depends on the grade of dispersion of thromboplastin, which enters in bloodstream. It is proved, that pieces of cytoplasm membranes were shrouded by fibrin and platelet during 15-20 seconds after infusion. Fibrin-monomer and platelets adhere to the surface of pieces of cytoplasm membranes, which are recognized as "alien" and montage fibrin polymer. As a result, there is a formation of blood microthrombuses. The surface area of the extractive substances T wasn't sufficient for such montage and plasmin lyses free molecules of fibrin-monomer to degradation products (DP). DP has the anticoagulation properties and cause hypocoagulation and bleeding. Bradykinin, synthesized under kallikrein, causes hypotonia. Heparin, given bolus intravenously in dose 300-350 U/kg of body mass, inhibited the activity of trombin, plasmin, kallikrein, DP, bradykinin.

Results of the investigation and their discussion. Heparin infusion stopped lysis of platelets, bleeding, normalized the blood pressure in clinical cases. The symptoms of DIC completely disappeared, clinical status of patients returned to normality. T had been removed from bloodstream by plasmapheresis.

Keywords: disseminated intravascular coagulation, coagulopathy, shock, heparin, plasmapheresis.