

УДК 618—005.1+618.174]—07

А. А. ГРИГОРЯН, Р. М. АВАНЕСЯН, В. К. МЕЛКОНЯН

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АКУШЕРСКОГО ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В проведенных экспериментах на кроликах создавалась модель акушерского тромбогеморрагического синдрома, основным симптомом которого является гипофибриногенемия. Доказывается, что предварительное введение гепарина пресекает внутрисосудистое свертывание крови и защищает фибриноген от потребления путем нейтрализации плацентарного тромбопластина. Произведено успешное применение гепарина с целью остановки гипофибриногенемического кровотечения у 18 роженниц.

Предлагается применять гепарин в акушерских отделениях при диагностированном гипофибриногенемическом кровотечении.

Применив в классификации кровотечений патогенетический принцип, М. С. Мачабели [4, 5] выдвинула теорию тромбогеморрагического синдрома (ТГС), развитие которого подчиняется общепатологическим закономерностям, единым для различных патологических состояний— акушерских, хирургических, гематологических и пр., сопровождающихся гипоафибриногенемическим кровотечением. Открытие коагулопатических синдромов является важным достижением современной коагулологии, так как влечет за собой изменение тактики лечения нарушений гемостаза.

Синдром дефибринации, афибриногенемия, гиперфибринолиз оказались не различными явлениями, а звеньями единой цепи ТГС, который развивается вследствие появления в кровотоке тромбина и характеризуется двухфазностью. Первая фаза—гиперкоагулемия—есть результат усиления тромбопластической активности крови, вторая—гипокоагулемия—захватывает фибринообразовательный процесс.

Акушерский ТГС, представляя собой частный случай ТГС, не развивается самостоятельно, а всегда есть следствие акушерской патологии, являясь приобретенным страданием [6]. При нормально протекающих родах физиологический тромбоз сосудов маточно-плацентарной площадки начинается только в послеродовом периоде. На месте сокращения маточных сосудов выделяется плацентарный тромбопластин, что создает условия для локального внутрисосудистого тромбообразования. При акушерской патологии сокращения сосудов может не произойти, вследствие чего плацентарный тромбопластин всасывается в сосудистое русло и начинает переводить фибриноген в фибрин. Образовавшиеся фибриновые сгустки разносятся по всему организму, закупоривая мелкие и крупные сосуды внутренних органов, что клинически проявляется

шоком и гипофибриногемическим кровотечением. В ответ на фибрин-эмболизм рефлекторно стимулируется защитный фибринолиз, имеющий целью растворить фибриновые эмболы и защитить внутренние органы от поражения.

Афибриногемическое кровотечение представляет собой тяжелое осложнение родового акта, вследствие чего ошибка в диагнозе исключительно опасна. Гемокоагуляционное обследование в таких случаях должно быть быстрым, так как своевременная диагностика гипофибриногемии является одним из условий эффективного лечения. Обзор литературы показывает, что для экспресс-диагностики количественные тесты непригодны, так как требуют значительного времени [2, 4, 19]. М. С. Мачабели [9] предлагает вниманию практических врачей простую схему диагностики акушерского ТГС, основанную на клинической картине и способности венозной и маточной крови к свертыванию.

Исходя из патогенеза ТГС, было предложено [6—10] нейтрализовать циркулирующие в кровотоке тромбопластин и тромбин антикоагулянтом прямого действия—гепарином, блокирующим потребление фибриногена.

В настоящей работе приводятся экспериментальные и клинические данные о диагностике и лечении акушерского ТГС гепарином. Поставлены эксперименты на 70 кроликах весом от 1900 до 4000 г (две серии исследований). В каждой серии, продолжительностью 60 мин, изучались в динамике показатели гемокоагуляции и электрокардиографическая картина. После окончания опыта кролики забивались и подвергались патогистологическому исследованию. Заборы крови для коагулологического анализа брались из выделенной под местной анестезией яремной вены. Гепарин применяли внутривенно в количестве 25—50 ед. на кг веса. Модель акушерского ТГС воспроизводилась путем внутривенного введения экстракта человеческой плаценты в дозе 1 мл на кг веса.

Систему гемостаза характеризовали следующие тесты: время свертывания крови по Ли-Уайту, время рекальцификации плазмы по Бергертоф-Рока, толерантность плазмы к гепарину по Зиггу, протромбиновый индекс по Квику, тромбиновое время по Сирмаи, число тромбоцитов, содержание фибриногена по Мачабели, фибринолитическая активность крови по Стефанини-Дамешеку. Полученные цифровые данные обработаны статистически.

В I серии опытов (36 кроликов) воспроизводилась модель ТГС. Кровь для исследования брали до введения экстракта плаценты и через 3, 6, 30 и 60 мин после инъекции. Внутривенное введение экстракта плаценты вызывает у кроликов беспокойство, одышку, тахикардию, судороги, непроизвольное отхождение мочи и кала. Спустя 3 мин после инъекции экстракта по сравнению с исходными данными отмечается статистически достоверное усиление гемокоагуляции. Время свертывания крови ускоряется в 2 раза, число тромбоцитов уменьшается в 1,5 раза, содержание фибриногена понижается на 53,5%. Повышения фибринолитической активности не выявлено (рис. 1). На снятых ЭКГ обна-

567—7

руживается резкое нарушение сердечного ритма по типу экстрасистолической аритмии.

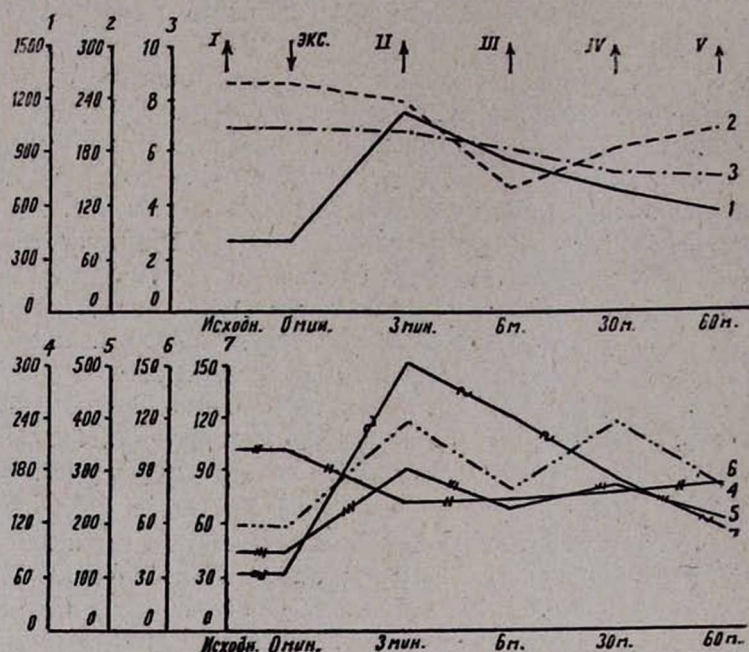


Рис. 1. Показатели гемокоагуляции при введении экстракта плаценты. 1—свертывание крови; 2—число тромбоцитов; 3—фибриноген; 4—рекальцификация; 5—толерантность; 6—протромбиновый индекс; 7—тромбиновое время. I—V—заборы крови. Стрелка показывает момент введения экстракта.

Спустя 6 мин после введения экстракта при сравнении с исходными данными отмечается углубление нарушений в системе гемостаза. Так, время свертывания крови удлиняется в 1,8 раза, число тромбоцитов падает в 2,7 раза, концентрация фибриногена продолжает уменьшаться. Повышения фибринолиза не выявлено. На снятых ЭКГ—экстрасистолическая аритмия, смещение интервала ST во всех отведениях ниже изолинии. На 30-й минуте опыта, наряду с продолжающимся ухудшением коагуляционного статуса, приостанавливается падение концентрации фибриногена и числа тромбоцитов и начинается повышение фибринолитической активности крови. На снятых ЭКГ сердечный ритм восстановлен, экстрасистол нет. В конце опыта показатели гемостаза приближаются к исходным (рис. 1). Продолжается повышение фибринолитической активности крови. Электрокардиографически обнаруживается улучшение в системе легочной артерии.

При патологоанатомическом исследовании забитых кроликов отмечаются ателектаз легких и полнокровие печени. В гистологических препаратах печени, почек и легких выявлена закупорка капилляров фибриновыми сгустками (рис. 2).

Во II серии опытов (34 кролика) после исходного забора крови предварительно вводили гепарин, после чего—экстракт плаценты. В

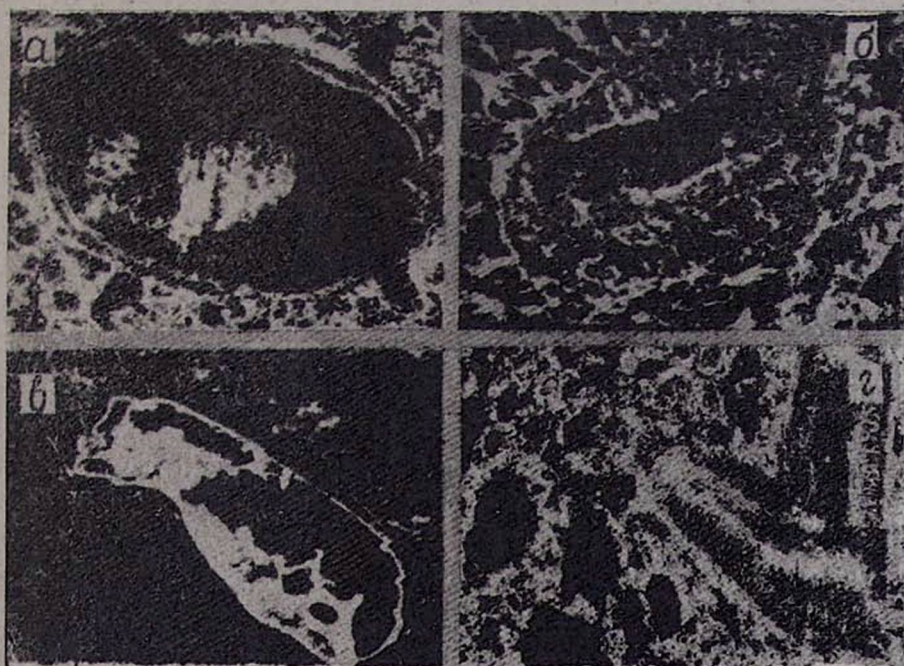


Рис. 2. Гистологическая картина при введении экстракта плаценты. а. Просвет крупной артерии легкого закрыт фибрином и форменными элементами крови. Окр. по Вейгерту. Ув. 400х. б. Просвет капилляров легкого заполнен фибрином. Окр. по Вейгерту. Ув. 200х. в. Просвет артерии легкого заполнен фибрином. Окр. по Вейгерту. Ув. 400х. г. Просвет вены заполнен фибрином. Окр. по Вейгерту. Ув. 400х.

данной серии попадание экстракта в сосудистое русло не вызывало явлений шока, что наблюдалось в I серии опытов. Через 3 мин. после инъекции экстракта содержание фибриногена снижалось всего на 8,9% исходной величины (рис. 3). Повышения фибринолиза не выявлено, снятые кардиограммы не отличались от исходных. При анализе проб крови, взятых спустя 30 и 60 мин после введения экстракта плаценты, обнаруживается тенденция к восстановлению показателей гемостаза. При патологическом исследовании кроликов изменений со стороны внутренних органов и закупорки капилляров фибриновыми сгустками не выявлено.

Результаты проведенных экспериментов указывают на важную роль тканевых субстанций плаценты в патогенезе гипофибриногенемии. Попадание плацентарного тромбопластина в кровоток вызывает двухфазные изменения в гемокоагуляции, сопровождающиеся гипофибриногенемией. Понижение концентрации фибриногена, очевидно, связано с его потреблением, а не лизисом со стороны фибринолитической системы, так как повышение фибринолиза начинается при уже диагностированной гипофибриногенемии. Отсутствие факта активации фибринолиза в

первые минуты опыта зависят от свойств плацентарного экстракта, содержащего антифибринолитические соединения [12] и не содержащего активаторов плазминогена [20, 13].

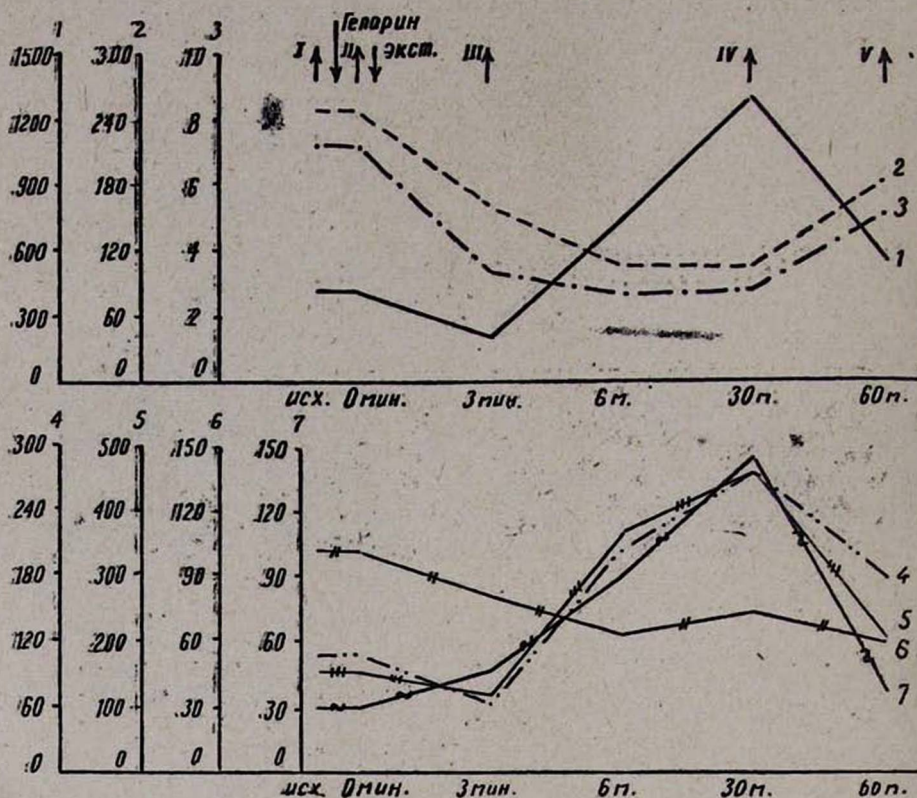


Рис. 3. Показатели гемокоагуляции предварительно гепаринизированных кроликов. Обозначения 1—7, 1—V те же, что на рис. 1. Стрелки показывают момент введения гепарина и экстракта.

Внутрисосудистое свертывание крови сопровождается картиной острой легочно-сосудистой недостаточности, выявленной снятыми ЭКГ, — резкое нарушение сердечного ритма, экстрасистолы, нарушение кровообращения миокарда. Исследования различных авторов показали, что закупорка легочных сосудов приводит к образованию легочно-сосудистых рефлексов [11], спазму мозговых и коронарных артерий [3], нарушению питания миокарда [1].

Эксперименты показали, что повышение фибринолиза не сопровождается дальнейшим падением концентрации фибриногена, что можно объяснить прекращением поступления тромбопластина в кровоток. Полученные нами коагулологические, электрокардиографические и гистологические данные не оставляют сомнения в том, что причиной гипофибриногенемии является внутрисосудистое свертывание крови вследствие всасывания плацентарных соков в кровоток. Такое нарушение

свертывания крови с характерной симптоматикой представляет собой типичный ТГС.

Предварительное введение гепарина снимает картину шока и защищает основное количество фибриногена от утилизации, что подтверждает патогенетическую направленность препарата. Данные опытов позволяют полностью разделить мнение отечественных и зарубежных авторов [5—9, 12, 14, 15, 17] о том, что гепарин является рациональным терапевтическим средством против гипофибриногенемии.

Убедительность экспериментов, данные отечественных и зарубежных авторов позволили нам с успехом применить гепарин при лечении гипоафибриногенемии у 18 рожениц. В наблюдаемой группе первородящих было только двое. По возрасту они распределялись следующим образом: от 18 до 25 лет—3, от 30 до 35—8, от 36 до 40 лет—7 рожениц. Экспресс-диагностика нарушения гемокоагуляции производилась по методике М. С. Мачабели. В клинической симптоматике при кровотечении наблюдали одышку, цианоз, тахикардию, падение артериального давления, боли в грудной клетке. Время свертывания венозной крови у 16 рожениц в среднем составило 1000 сек, у 2 она не свертывалась. У 8 рожениц маточная кровь не свертывалась, у 10 свернулась за 25—30 сек.

Гепарин в дозе 5—10 тыс ед. вводили внутривенно и капельно при средней кровопотере: 800—1000 мл у 9 рожениц, 1200—1800 мл у 6, 2000—2900 мл у 3 рожениц. Перед дачей гепарина брали венозную кровь для коагулологического исследования. У всех рожениц, когда маточное кровотечение не прекращалось от консервативных и акушерских мероприятий, введение гепарина в ампулу с кровью останавливало кровотечение через 5—15 мин. Содержание фибриногена до введения гепарина было в среднем 2,6 мг/мл, число тромбоцитов 106 тыс, фибринолитическая активность крови, определяемая методом претых фибрин-агаровых пластинок, у 8 рожениц не была повышенной, умеренно повышенной у 8 (площадь лизиса 55 мм²), резко повышенной у 2 рожениц (лизис 359 мм²). На ЭКГ, снятых до введения гепарина, обнаружены явления острой легочно-сердечной недостаточности.

В качестве примера можно привести ЭКГ больной Б. П., 35 лет (история родов 264), снятой при кровопотере 1800 мл; содержание фибриногена 2,5 мг/мл. Ритм сердечных сокращений учащен до 180 в минуту, появились единичные желудочковые экстрасистолы. Возник уширенный глубокий зубец S в отведениях I, V₄, V₅, V₆. Сегмент ST во всех отведениях расположен ниже изолинии. Длительность интервала QT, 0,24 сек, длительность сердечного цикла 0,34 сек. Систолический показатель 71% (рис. 4).

Спустя 6 часов после дачи гепарина брали венозную кровь для повторного анализа. Средние показатели полученных данных указывают на нормализацию гемокоагуляции. Так, число тромбоцитов увеличивается до 150 тыс., содержание фибриногена повышается до 5,6 мг/мл. Активации фибринолиза не выявлено. На снятых ЭКГ явлений нарушения в системе легочной артерии не обнаружено.

Обобщая данные о диагностике и лечении гипофибриногенемии у рожениц, можно сделать следующие заключения. При акушерском кровотечении всегда возможно возникновение ТГС. Для его рациональной терапии необходима быстрая диагностика, что возможно путем приме-

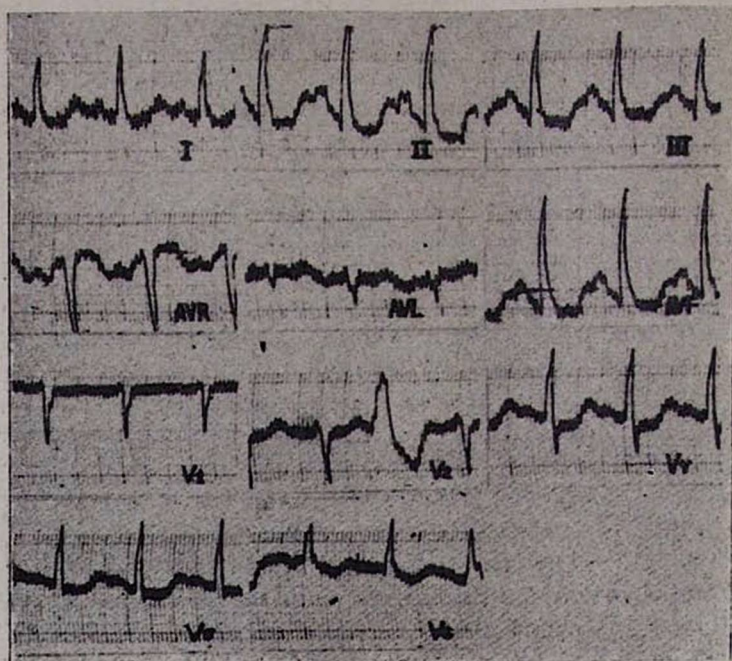


Рис. 4.

нения простой методики М. С. Мачабели в любом родильном отделении. Важным диагностическим и прогностическим способом является ЭКГ в динамике, устанавливающая степень тяжести нарушений в системе легочной артерии и проводимости сердца.

Исходя из благоприятных результатов клинического применения гепарина и принимая во внимание данные литературы о том, что не менее 50% смертности от акушерских кровотечений обусловлено афибриногенемией [16, 18], можно рекомендовать терапевтическое применение гепарина в родильных отделениях при диагностированной гипоафибриногенемии. Одновременно следует подчеркнуть, что при неустраненной акушерской патологии гемокоагуляционная терапия гепарином лишена всякого смысла.

Аракатская центральная районная больница

Поступила 9/X 1973 г.

Ա. Ա. ԳՐԻԳՐՅԱՆ, Ռ. Մ. ԱՎԱՆԵՍՅԱՆ, Վ. Կ. ՄԵԼԿՈՆՅԱՆ

ԹՐՈՍԵՐԱԶԵՄՈՐԱԿԻԿ ՍԻՆԴՐՈՍԻ ԱՆՏՈՐՈՇՈՒՄԸ ԵՎ ԲՈՒԺՈՒՄԸ

Ա Վ Փ Ն Փ Ն Ն Մ

70 ճարտարների վրա դրված են ընկերքի հանուքի ներերակային ներարկման երկու շարք փորձեր:

Փորձերի առաջին շարքում հանուքի ներարկումը առաջացրեց շոկային երևույթներ և իջեցրեց ֆիրրինոգենի քանակը մինչև 53,5%: Ներքին օրգանների հիստոլոգիկ հետազոտությունը հայտնաբերեց ֆիրրինի խցաններ մազանոթներում:

Երկրորդ շարքի փորձերի ընթացքում ընկերքի հանուքը նախօրոք հեպարին ստացած ճաղարների մոտ առաջացրեց ֆիրրինոգենի նվազում՝ ընդամենը 8,9%: Հեղինակների կողմից կատարված փորձերը ապացուցում են, որ հեպարինը դադարեցնում է արյան ներանոթային մակարդումը և կանխում ֆիրրինոգենի սպառումը:

18 ծննդկանների մոտ, որոնք ծննդաբերության ժամանակ հիպոֆիրրինոգեննեմիկ արյունահոսություն էին ունեցել, հեպարինի ներարկումը ընդհատեց արյունահոսությունը:

Հեղինակները առաջարկում են հիպոֆիրրինոգեննեմիկ արյունահոսությունների դեպքում թերապևտիկ նպատակներով օգտագործել հեպարին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Абрамян Р. А., Григорян А. А. Кровообращение, АН Арм. ССР, 1971, 2, стр. 60.
2. Бакшеев Н. С. Маточные кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде. Киев, 1966.
3. Бакшеев Н. С., Лакатош А. А. Эмболия околоплодными водами. Киев, 1968.
4. Мачабели М. С. Материалы по изучению системы гемостаза у больных раком. Тбилиси, 1958.
5. Мачабели М. С. Вопросы клинической коагулологии. Тбилиси, 1962.
6. Мачабели М. С. Казанский мед. ж., 1967, 1, стр. 37.
7. Мачабели М. С. Казанский мед. ж., 1968, 2, стр. 76.
8. Мачабели М. С. Лабор. дело, 1969, 8, стр. 451.
9. Мачабели М. С. Коагулопатические синдромы. М., 1970.
10. Мачабели М. С., Завриева Н. М., Лабахуа Г. Ш. Мат. конф. по физиол., биохим., фармакол. и клин. примен. гепарина. М., 1965, стр. 66.
11. Парин В. В., Меерсон Ф. З. Очерки клинической физиологии кровообращения. М., 1965.
12. Скипетров В. П. Акуш. и гинец., 1966, 3, стр. 3.
13. Чачибая Л. Ш. Тр. Куйб. мед. ин-та. Куйбышев, 1968, 52, стр. 209.
14. Luke R. G., Siege R. R., Talbert W., Holland N. Lancet, 1970, 2, 7676, 750.
15. Margulis R. R., Dustin R. W., Lowell J. et al. Obstet. Gynec., 1971, 37, 3, 474.
16. Moulinter J. Maternite, 1960, 6, 213.
17. Selye H. Thrombohemorrhagic Phenomena. Springfield, 1966.
18. Stamm H. Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. Basel-New-York, 1962.
19. Revelli E., Leze L., Scarpa F. Minerva Gin., 1966, 18, 2, 49.
20. Wille P. Zbl. Gynäk., 1956, 12, 453.