

3. Антикоагулянтная терапия дикумарином, фенилином вызывала быстрое и резкое снижение протромбина и тромбопластической активности в первые же дни лечения. Толерантность к гепарину оказалась более стойкой.

Содержание фибриногена и фибринолитическая активность мало изменялись от введения антикоагулянтов этой группы и нормализовались в более поздние сроки, когда другие показатели свертывающей системы были уже в пределах нормы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов Н. З. Лаб. дело, 1957, 5.—2. Егоров П. И. и Панченко В. М. Тер. арх., 1961, 3.—3. Зубанров Д. М. Вопр. мед. химии, 1962, т. VIII, вып. 2.—4. Мачабели М. С. Тер. арх., 1961, 2.—5. Чижевская С. И. Казанский мед. ж., 1961, 2.

Поступила 24 октября 1963 г.

КОАГУЛОПАТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ ТРОМБОЦИТЕМИЮ

Проф. М. С. Мачабели

Отделение экспериментальной и клинической коагулологии (зав. — доктор мед. наук М. С. Мачабели) Института экспериментальной и клинической хирургии и гематологии АМН СССР (Тбилиси)

Гемостатическая картина при тромбоцитемиях отличается пестротой (М. С. Мачабели, 1961, 1962; И. А. Кассирский, 1962; Ю. И. Лорие, И. В. Фриновская, 1962, 1963; Ларье с сотр., 1955; Спейт с сотр., 1956; Спейт, 1957; Маршалл с сотр., 1957; Арлотти с сотр., 1957; Бунамо, 1957; Сулье с сотр., 1957; Фретланд, 1960). По этому поводу Вассерман и другие (1958) пишут, что диссонанс в результатах удивляет, но его нельзя объяснить только техническими различиями.

Нами и нашими сотрудниками постоянно обследуются больные с различными заболеваниями, в числе которых встречаются эритремия, хронический миелолейкоз, в частности остеосклеротическая форма, хронический лимфолейкоз, лимфогрануломатоз, рак различной локализации, метастатический диссеминированный карциноматоз костного мозга, спленомегалия, состояние после спленэктомии, а также после кровопотери. Нас заинтересовали 35 человек, у которых заболевание сопровождалось тромбоцитемией до 2 000 000.

По клиническим признакам больные с тромбоцитемией были разделены на четыре группы: 1) без клинических нарушений гемостатического процесса, без кровотечений и тромбозов, 2) с тромботическими явлениями, 3) с геморрагическими явлениями, 4) с тромботическими и геморрагическими явлениями одновременно. Принадлежность больных к одной и той же группе была непостоянной. В зависимости от динамики заболевания, клинических признаков и данных коагулограммы один и тот же больной может быть отнесен сначала к одной группе, затем к другой. Каждая группа характеризуется типичными коагулопатическими синдромами с преимущественным поражением одного звена гемостатической системы и закономерными нарушениями в других.

Для оценки основной функциональной способности тромбоцитов, их тромбопластической активности наиболее показательны тест потребления протромбина и тест генерации тромбопластины (ТГТ). Но при тромбоцитемии потребление протромбина неизменно нормально. Самым ценным показателем, способным выявить поражение тромбоцитарного аппарата при этом заболевании, оказался ТГТ, его основной вариант (тромбопластиновая смесь составлена из ингредиентов крови пациента и субстрата плазмы донора) или вариант, когда в тромбопластиновую смесь включены только пластинки больного. Результаты обследования представлены ниже.

1. Тромбоцитемия без тромбозов и кровотечений

У большинства таких больных гемостаз по всем фазам и факторам, в основном нормален. Только ретракция кажется усиленной и ускоренной, что обусловлено хрупкостью легко крошащегося сгустка, не удерживающего сыворотку. Время рекальцификации и толудиин-тромбиновое время укорочены, а толерантность плазмы к гепарину повышена. Тромботест у некоторых больных указывает на гиперкоагуляцию. Уровень фибриногена устойчив в пределах нормы. Тест на фибриноген Б (криофибрин) отрицателен.

Результаты ТГТ не однозначны. Их можно разделить на четыре типа, из которых два — с нормальной активностью и временем выхода тромбопластина, а два — с патологической

1-й тип ТГТ. Стандартно приготовленная испытуемая взвесь тромбоцитов дает в ТГТ нормальное или ускоренное время. Если эта взвесь разводится до концентрации, приблизительно равной концентрации взвеси тромбоцитов, приготовленной из крови донора, то показатели ТГТ остаются нормальными. Пластинки больного в таких случаях качественно нормальны.

2-й тип ТГТ. Стандартно приготовленная испытуемая тромбоцитная взвесь дает в ТГТ нормальное время или даже ускоренное. Однако если она разводится до концентрации тромбоцитной взвеси, приготовленной из крови донора, то показатели ТГТ становятся патологическими и указывают на задержку образования и падение активности кровяного тромбопластина. В таких случаях испытуемые пластинки качественно неполноценны, но, будучи увеличены в количестве, компенсируют дефект, причем иногда с избытком.

3-й тип ТГТ. Стандартно приготовленная испытуемая взвесь тромбоцитов дает в ТГТ патологические показатели. Разведение этой взвеси до концентрации, приблизительно равной концентрации тромбоцитной взвеси, приготовленной из крови донора, приводит к еще большему ухудшению результатов ТГТ. В таких случаях испытуемые пластинки качественно неполноценны, причем настолько, что дефект не компенсируется увеличением их концентрации.

4-й тип ТГТ. Стандартно приготовленная испытуемая тромбоцитарная взвесь дает в ТГТ патологические показатели. Разведение взвеси до нормальной концентрации приводит к парадоксальной реакции — образование кровяного тромбопластина ускоряется, а его активность увеличивается до нормы. В таких случаях пластинки качественно полноценны, но действие их блокировано. Коагулопатический синдром — взаимозависимость и координация между различными компонентами коагулирующей системы — описан при тромбоцитемии с геморрагическими явлениями.

Следовательно, при тромбоцитемии без тромбозов и кровотечений функциональная неполноценность тромбоцитов встречается не часто, а если и развивается, то никогда не доходит до значительной степени, так как снижение тромбопластической активности тромбоцитов компенсируется их увеличенным количеством и в результате фактора 3 всегда достаточно для нормального потребления протромбина в своротке. Более характерной для этой группы больных будет нормокоагулемия или же некоторая гиперкоагулемия, не доходящая, однако, до степени предтромботического состояния.

2. Тромбоцитемия с тромботическими явлениями

Белые тромбы. При нормальном уровне факторов свертывающей и противосвертывающей системы крови тромбоцитемия часто приводит к закупорке капилляров и крупных сосудов сбившимися в кучу пластинками и другими клеточными элементами. У здоровых людей тромбоциты в кровотоке занимают краевое положение, образуя в сосудах один из полупроницаемых барьеров. При увеличении количества тромбоцитов они начинают отходить от сосудистых стенок и принимать, подобно эритроцитам, осевое положение в кровотоке или сбиваются в кучу. В отличие от тромбов, образование которых связано с изменением активности плазменных факторов, с появлением тромбина и с превращением фибриногена в фибрин, такие агрегаты принято называть «белыми тромбами».

Коагулопатический синдром при тромботической тромбоцитемии. Предтромбоз и тромбоз при тромбоцитемии связаны с усилением активности первой фазы гемостаза: время теста потребления протромбина нормально или удлинено, ТГТ говорит об ускорении образования кровяного тромбопластина и об усилении его активности. Разведение стандартно приготовленной взвеси и испытуемых пластинок до концентрации, равной контрольной, обычно приводит к нормализации ТГТ. Иногда, несмотря на разведение, ТГТ продолжает указывать на гиперкоагулемию.

Число тромбоцитов при тромбоцитемии с тромботическими явлениями очень непостоянно. Нередки случаи с количеством тромбоцитов меньше одного миллиона, но чаще с более высоким их содержанием. Ретракция сгустка усилена. Время спонтанного свертывания, время рекальфикации, толудин-тромбиновое время обычно укорочены, а толерантность плазмы к гепарину повышена. Тромбозы иногда вызывают на гиперкоагулемию при физиологическом уровне фибриногена. Активность факторов протромбинового комплекса в пределах нормы. Фибринолитическая активность крови чаще несколько снижена. Изменения всех этих показателей соответствуют влиянию увеличенного количества полноценных тромбоцитов.

У некоторых пациентов было обнаружено появление в плазме крипрофибрина. Именно у этих пациентов заболевание осложнилось тромбозом вен.

Особо стоят случаи, когда, наряду с повышенной тромбопластической активностью тромбоцитов, появляется падение концентрации фактора V и усиление фибринолитических потенций, не приводящее, однако, к фибриногенопении. Такое состояние гемостаза связано с защитной реакцией организма на тромбоз или предтромбоз.

Оно напоминает особенности гемостаза 4-й клинической группы (развитие тромбозов и кровотечений одновременно) и может рассматриваться как предвестник фибринолитического кровотечения в связи с переходом защитной реакции в патологическую. После того как тромбоз произошел, число тромбоцитов может упасть, что уменьшает опасность дальнейшего тромбообразования.

3. Тромбоцитемия с геморрагическими явлениями

Петехии при тромбоцитемии никогда не встречаются. Обычно это носовые, десневые, желудочные кровотечения и с других слизистых. Появляются они чаще в связи со всякого рода травмами, с небольшими и большими хирургическими вмешательствами, чем спонтанно. Тромбocyтозы, достигшие такой степени, что 1 фаза гемостаза нарушается, в течение нескольких месяцев клинически ничем не проявляются, и только после длительного бессимптомного периода появляются повторные эпизоды кровоточивости. Типичная для геморрагической тромбоцитемии гемостатическая картина у некровоточащих пациентов названа нами «латентной геморрагической тромбоцитемией».

Коагулопатический синдром при геморрагической тромбоцитемии. Гемостатическая картина при геморрагической тромбоцитемии (латентной и активной формы) характерна. Длительность кровотечения в пределах нормы или незначительно увеличена. Агрегация тромбоцитов нормальна: агломерация происходит быстро, как только мазок нанесен на стекло. Реакция сгустка достаточно или даже ускорена, но сгусток рыхл, состоит из больших фрагментов и легко повреждается при встряхивании. Время спонтанного свертывания обычно в пределах нормы. Время Куика варьирует: оно часто в пределах нормы, но когда бывает удлинено, одновременно наблюдается падение активности фактора V. Потребление протромбина в сыворотке всегда достаточно. Уровень фибриногена и фибринолитическая активность в пределах нормы.

Время рекальцификации чаще не выходит за границы нормы. Но в некоторых случаях после замораживания и оттаивания обогащенной пластинками плазмы оно неожиданно удлиняется, а после разведения физиологическим раствором или бестромбоцитной плазмой вновь укорачивается.

Но ярче всего подчеркнута особенность проявляется в ТГТ при условии включения в состав тромбопластиновой смеси стандартно приготовленной взвеси испытуемых пластинок после ее замораживания и оттаивания, а плазмы и сыворотки — после разбавления в не меньшей степени, чем это указано при описании наших методов (М. С. Мачабели, 1960). Блокада ТГТ обнаруживалась чаще у больных, у которых концентрация тромбоцитов доходила до одного миллиона и выше. При стандартном приготовлении тромбоцитарной взвеси для ТГТ концентрация пластинок увеличивается примерно в шесть раз. Взвесь, приготовленная из крови больного, в которой количество тромбоцитов увеличено, будет соответственно более концентрированной. Концентрацию тромбоцитов, которая в каждом данном конкретном случае привела к блокаде ТГТ, приблизительно всегда можно высчитать.

Однако не у каждого больного с количеством тромбоцитов больше одного миллиона можно продемонстрировать блокаду ТГТ с последующим восстановлением скорости образования и активности кровяного тромбопластина при уменьшении концентрации взвеси пластинок. Если пластинки были малоактивными, то разрушение их замораживанием и дополнительный выход фактора 3 не тормозит образование кровяного тромбопластина и ТГТ продолжает оставаться нормальным или же он несколько улучшается, если до того был патологическим.

Относительно механизма развития коагуляционного дефекта при тромбоцитемии мы выдвигаем несколько предположений. Увеличение числа пластинок ведет к увеличению адсорбции на них фактора V и удалению его из плазмы как в пробирке, так и в живом организме. То, что ингибирующий эффект сильнее у разрушенных замораживанием пластинок, объясняется тем, что скопившаяся строма пластинок лучше адсорбирует фактор V, чем intactные пластинки. Следовательно, кровотечения при геморрагической тромбоцитемии связаны с массовой гибелью пластинок в кровотоке. Возможно также и то, что активность пластинок, ингибирующая образование и выход кровяного тромбопластина, — результат прямого действия двух пластиночных физиологических антикоагулянтов. Деятельность их направлена как против образующего тромбопластина, так и против уже сформированного активного комплекса. Действие одного из антикоагулянтов, кроме того, направлено избирательно против активности фактора V. Когда увеличена концентрация этого ингибитора или обоих вместе, то нарушение ТГТ сопровождается падением активности фактора V. Когда же увеличена концентрация другого антикоагулянта, действие которого не ингибирует активность фактора V, то последний сохраняется в испытуемой крови в достаточном количестве. Неожиданное укорочение удлиненного времени рекальцификации, обогащенной тромбоцитами плазм после разведения ее физиологическим раствором, можно объяснить тем, что как и другие физиологические ингибиторы, так и антикоагулянты пластинок не выдерживают разведения без потери активности.

4. Тромбоцитемия с тромбоцитарными и геморрагическими явлениями одновременно

Белые тромбы и кровотечения. На фоне нормальной активности свертывающей и противосвертывающей систем крови белые тромбы, образованные сбившимися в кучу полуразрушенными гиперадгезивными тромбоцитами и другими форменными элементами крови, закупоривают капилляры и крупные сосуды механически. Нарушение питания стенок сосудов приводит к эрозиям и разрывам. Разрывы стенок, а следовательно и кровотечения, локализуются на уровне или выше белого тромба.

Тромбогеморрагический синдром. Синдром, названный нами «тромбогеморрагическим», характеризуется развитием кровоточивости след за внутрисосудистым полимикросвертыванием или тромбозом крупных стволов. Он известен в литературе под названием синдрома «дефиринации», так как потребление фибриногена (и других факторов) при нем доходит не только до гипофибриногенемии, но и до вторичной приобретенной афибриногенемии. Если развивалась афибриногенемия, то кровь полностью теряла способность к свертыванию, несмотря на прибавление тромбопластина, тромбина и кальция. Когда же фибриноген частично сохранялся, то фибриновый сгусток сформировывался, но реакция превращения фибриногена в фибрин задерживалась, выход фибрина уменьшался, а сгусток, оставленный в сыворотке той же крови, иногда быстро уменьшался. Удлиненное или даже бесконечное время Куика испытуемой плазмы, тромбиновое время, так же как и время рекальцификации, исправлялись адсорбированной плазмой донора, содержащей фибриноген, если в реакцию не вмешивался истинный гиперфибринолиз.

Физиологический фибринолиз в условиях внутрисосудистого свертывания сначала принимает характер защитной реакции, а затем патологической. Гиперфибринолиз не всегда бывает истинным, то есть приводящим к ускорению лизиса сгустка нормальной крови, помещенной в испытуемую плазму или сыворотку. Это позволяет говорить о падении уровня антифибринолизина пластинок в связи с их потреблением вплоть до развития тромбоцитопении. Усиление же истинной фибринолитической активности может быть связано не только с процессами нервной регуляции, но и с попаданием в кровяное русло активаторов фибринолиза. Тромбогеморрагический синдром может быть вызван не только избытком пластиночного тромбопластина. Он развивается и при нормальном содержании тромбоцитов в связи с попаданием в кровяное русло тканевого тромбопластина, как это встречается в некоторых случаях акушерской патологии. Дифференциальный диагноз между первичным фибринолизом и фибринолизом, связанным с полимикросвертыванием или тромбозом, очень важен для успешной терапии такой патологии.

Гемостатические нарушения при тромбоцитемии с тромбогеморрагическим синдромом обладают определенной четкостью. Они всегда делятся на две стадии — тромбоцитарную и геморрагическую. Первая стадия — стадия гиперкоагулемии — возникает вследствие усиления свертывающих потенций тромбопластинообразовательной фазы гемостаза. Вторая стадия — стадия гипокоагулемии — захватывает преимущественно фибринообразовательную фазу, но в зависимости от степени развития синдрома может проявляться и во всех трех фазах процесса свертывания крови. Чем выше активность первой стадии, тем резче проявляется вторая. Однако большие дозы активного тромбопластина могут привести к смерти еще до проявления кровоточивости.

Результаты проведенных исследований показали, что групповая гемостатическая характеристика больных с тромбоцитемией невозможна. Для успешной целенаправленной терапии каждого конкретного больного необходима точная диагностика коагулопатического синдрома, вызвавшего патологию гемостатического процесса в данном конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кассирский И. А. Пробл. гематол. и перел. крови. 1962, 3.—
2. Лорие Ю. И., Фриновская И. В. Там же.— 3. Мачабели М. С. Вопросы клинической коагулологии. АН СССР, Тбилиси, 1962.— 4. Фриновская И. В. Пробл. гематол. и перел. крови. 1963, 6.— 5. Arlotti O., Ballerini G. Arch. Patol. Clin. Med., 1957, 33, 233—262.— 6. Bounameaux Y. Sang. 1957, 3, 290—291; Acta haematol., 1957, 2, 65—80.— 7. Fretland A. Sang. 1960, 4, 349—355.— 8. Larrieu M. J. et al. Rev. hematol., 1955, 10, 4, 719—724.— 9. Marchal G. et al. Sang. 1958, 8, 666—671.— 10. Soulier J. P. et al. Sang. 1957, 3, 277—290.— 11. Spaet T. H. J. Appl. Physiol., 1957, 11, 1, 119—124.— 12. Spaet T. H. et al. Arch. Internal Med., 1956, 98, 3, 377—383.— 13. Wasserman L. R. et al. Sang. 1958, 7, 560—571.

Поступила 9 марта 1964 г.