

АНТИТРОМБИН III ПРИ ШОКЕ И ДИССЕМИНИРОВАННОМ ВНУТРИСОСУДИСТОМ СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ

Х.А. Винаццер

Лаборатория свертывания крови, Линц, Австрия

Механизм гемостаза — это тщательно сбалансированное равновесие между проэнзимами, активаторами и ингибиторами. Активация системы гемостаза, всегда происходящая в месте повреждения, сопровождающегося кровотечением, вызывает образование фибрина, необходимого для закрытия раны. Однако активные ферменты образуются в избытке и нужно предотвратить их попадание в кровоток. Именно для этого существует эффективная система ингибиторов. Одним из наиболее важных среди них является антипромедин III (АТ III), который инактивирует не только тромбин, но также факторы IXa, Xa и XIa. Действие АТ III существенно усиливается в присутствии гепарина. Хотя скорость реакции между АТ III и указанными ферментами зависит от концентрации гепарина, их полную инактивацию осуществляет исключительно АТ III. Эти отношения легко увидеть по уменьшению тромбинового времени и парциального тромбопластинового времени (рис.1), которые показывают, что при 75%-ной активности АТ III эффект гепарина составляет 50%, а при активности АТ III, равной 50%, эффект гепарина уменьшается до 20%. Таким образом, недостаток АТ III сопряжен с повышенной склонностью к тромбообразованию. По сравнению с относитель-

но редким врожденным дефицитом АТ III его приобретенная форма при шоке весьма распространена и регулярно встречается у пациентов отделений интенсивной терапии.

При сепсисе активация системы свертывания крови происходит следующим образом (рис.2). При грамположительном сепсисе разрушение лейкоцитов сопровождается высвобождением эластазы и тромбопластина. Эластаза образует неактивный комплекс с АТ III. Тромбопластин активирует фактор VIIa и вызывает свертывание крови по внешнему пути. При грамтрицательной инфекции бактериальный эндотоксин воздействует на сосудистый эндотелий, вызывая тем самым активацию фактора XII и запуская свертывание крови по внутреннему пути. При этом разрушаются и лимфоциты, которые также вы-

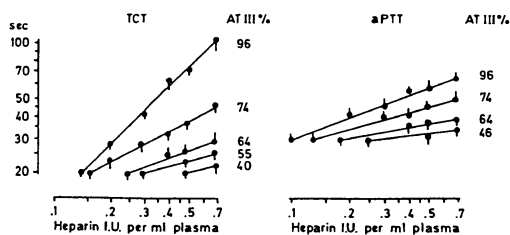


Рис.1. Зависимость влияния гепарина на тромбиновое время (ТСТ) и парциальное тромбопластиновое время свертывания (аРТТ) от различной активности АТ III.

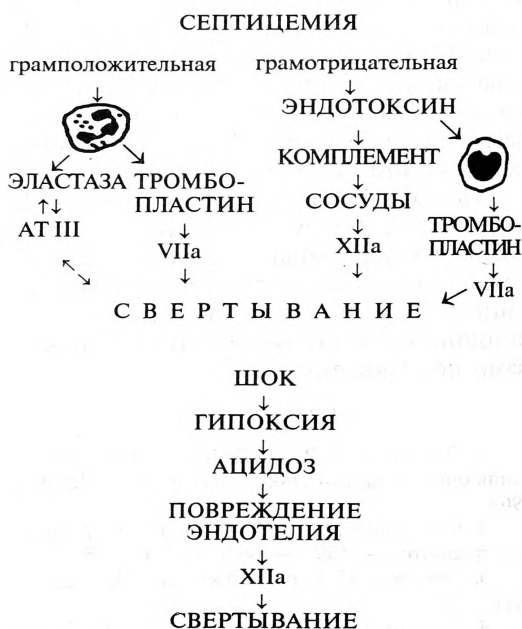


Рис.2. Связи между септициемией, шоком и свертыванием крови.

свобождают тромбопластин, активирующий внешний путь гемокоагуляции. При шоке, независимо от его причины, имеют место периферический стаз и гипоксия, которые вызывают ацидоз, повреждение эндотелия и активацию свертывания по внутреннему пути (рис.2).

Существует тесная корреляция между фазой и тяжестью шока, с одной стороны, и изменениями системы гемокоагуляции — с другой (рис.3). В I фазе, или при начинающемся шоке, происходит активация свертывания крови, сопровождаемая сокращением парциального тромбопластинового и тромбинового времени, а также увеличением уровня фибриногена как белка *быстрого реагирования*. Однако продолжительность этой фазы измеряется минутами. За ней может последовать либо восстановление, либо переход во II фазу, то

Phase	aPTT	Plat	TCT	Fibr	II,V,VIII	EGT	RT	AT III
I	↓	↔	↔	↑	↑	-	→	↔
II	↔	↓	↔	↔	↔	+	→	↓
III	↑	↓	↑	↓	↓	-	↑	↓
IV	↑↑	↓↓	↑↑	↓↓	↓↓	+	↑↑	↓↓

Рис.3. Изменения коагуляционных тестов при шоке. Обозначения: aPTT — активированное парциальное тромбопластиновое время; Plat — тромбоциты; TCT — тромбиновое время; Fibr — фибриноген; II,V,VIII — факторы II,V,VIII; EGT — этаноловый тест; RT — рептилазное время; AT III — антитромбин III.

есть прогрессирование шока. Эта фаза сопровождается переходом гиперкоагулемии в начинающуюся гипокоагулемию с одновременным уменьшением активности AT III и появлением растворимых комплексов фибрин-мономера, определяемых по этаноловому тесту. В этой фазе образуются фибриновые микросгустки, которые могут блокировать микрогемодикуляцию в жизненно важных органах. В качестве защитного механизма из сосудистой стенки происходит выброс активатора фибринолиза, что вызывает развитие III фазы, то есть развернутой картины шока. Этот активатор разрушает как фибрин, так и фибриноген. Некоторые из продуктов деградации фибрин/фибриногена тормо-

зят полимеризацию фибрина и подавляют адгезию тромбоцитов, что еще больше усиливает кровоточивость. Вместо перехода в III фазу существует также вероятность усугубления и дальнейшего развития коагулопатии потребления. Условием для этого является значительное падение активности AT III, который перестает инактивировать тромбин и другие активные прокоагулянты, а следствием — более или менее полное потребление фибриногена, AT III, тромбоцитов и на сегодня почти неконтролируемая кровоточивость. Это IV фаза, которая называется по-другому необратимым шоком (рис.3).

Клинические исследования

Мы лечили 16 пациентов из отделения интенсивной терапии с шоком различной этиологии во II—IV фазах с признаками ДВС [1]. Гепарин был введен больным непрерывно внутривенно в дозе от 250 до 500 МЕ/час. Влияние гепарина на коагуляционные тесты отчетливо зависело от активности AT III в плазме крови пациентов. Более того, между активностью AT III и выраженностью симптомов шока была установлена прямая корреляция. 5 из этих пациентов поступили в IV фазе шока и все они погибли, в то время как ни один из больных, госпитализированных во II или III фазах шока, не умер.

Эти результаты навели нас на мысль об инфузиях концентратов AT III другим 15 пациентам, которые поступили в состоянии шока, обусловленного сепсисом, множественной травмой или печеночной комой. По соображениям технической простоты сразу же после первого взятия крови пациентам был введен AT III в дозе 1000 Ед, а затем через 24 и 48 часов еще по 500 Ед. Каждые 4—6 часов пациентам проводились те же тесты, что и в первой серии наблюдений. Через 15 минут после инфузии активность AT III при остром ДВС была восстановлена примерно на 50%, тогда как при стабильном состоянии — до 90%. Более того, время полувыведения AT III из кровотока при относительно стабильном состоянии пациентов составляло около 20 часов, а при остром ДВС (рис.4) — только 4 часа.

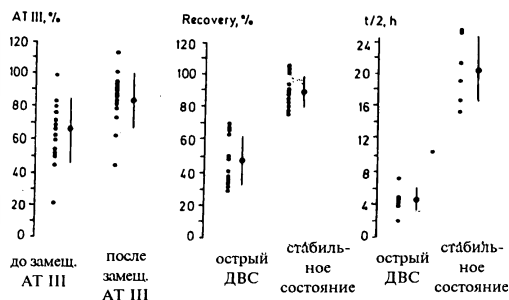


Рис.4. Восстановление активности (%) и время полужизни AT III ($t/2$, ч) при остром ДВС и при относительно стабильном состоянии.

В описанных случаях особый интерес представляет тот факт, что из 6 пациентов в IV фазе шока выжили пятеро и только один погиб [2]. В результате данного исследования возник ряд дополнительных вопросов, которые стали предметом дальнейшего изучения [3]. В этом проспективном исследовании были уравниены 3 группы пациентов с шоком различной этиологии и ДВС. Больным 1-й группы гепарин вводили внутривенно в ударной дозе 1000 МЕ, а затем по 300 МЕ/час, во 2-й — проводили заместительную терапию препаратами AT III в количествах, обеспечивающих поддержание его активности на уровне около 100%, в 3-й — то же, что и во 2-й группе, но с добавлением гепарина в дозе 1000 МЕ, а затем по 100 МЕ/час. Активность AT III определяли через каждые 4 часа круглосуточно по тем же коагуляционным тестам, что и в предыдущих сериях. Как только его активность у больных 2 и 3-й групп падала ниже 80%, заместительную терапию возобновляли. Мы предполагали, что ДВС находится под полным контролем, если активность AT III без дополнительного замещения держится на уровне около 100%, исчезают растворимые комплексы фибрин-мономера, а другие тесты обнаруживают тенденцию к нормализации. Оценка результатов исследования была проведена тогда, когда число пациентов в каждой группе достигло 17. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, причинам шока и ДВС (сепсис, травма, печеночная кома), а также по тяжести симптомов.

При сопоставлении активности AT III, определяемой с использованием хро-

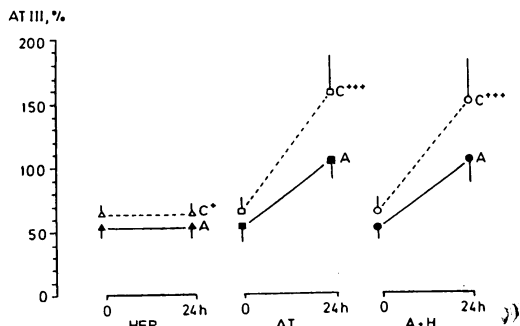


Рис.5. Активность (A) и концентрация (C) AT III при ДВС: влияние замещения 1000 Ед AT III.

могенного субстрата, и концентрации AT III, определяемой методом радиальной иммунодиффузии, было установлено, что на всем протяжении ДВС концентрация AT III превышает его активность. Это объясняется тем, что при определении концентрации измеряются как активный AT III, так и его неактивные комплексы, что особенно заметно в начальной стадии заместительной терапии (рис.5). Общее потребление концентратов AT III в расчете на одного больного составило в среднем 7615 ± 4321 Ед во 2-й группе и 12614 ± 10678 Ед в 3-й группе. Хотя это различие не является статистически достоверным, больным 3-й группы фактически требовалось значительно большее количество AT III. В случаях травмы, чтобы избежать инфузии неконтролируемых количеств AT III, кровопотерю восполняли за счет суспензии отмытых эритроцитов в человеческом альбумине. Больным 1 и 2-й групп было перелито в среднем около 1000 мл суспензии, а больным 3-й группы — 2800 мл. Особый интерес представляют сравнительные данные о длительности сохранения симптомов ДВС в трех группах (табл.1). Среди 51 пациента всех трех групп было 7 смертельных случаев; их распределение по причинам смерти, фазам шока и группам представлено в табл.2.

По результатам исследования можно заключить, что полное замещение AT III значительно уменьшает продолжительность ДВС. Дополнительное введение гепарина не имело лечебного эффекта. Напротив, у больных с ДВС на

Таблица 1

Длительность сохранения симптомов ДВС		
Группы	Время, ч	P
1-я	110±48	1:2 < 0,0001
2-я	42±28	1:3 < 0,001
3-я	57±32	2:3 недостоверно

фоне травматического шока сочетание гепарина с полным замещением АТ III вызвало усиленное кровотечение. Поскольку случаев со смертельным исходом было мало, различия между группами по летальности являлись недостоверными. Однако очень важно было знать, может ли применение АТ III при определенных обстоятельствах быть средством спасения жизни пациента или речь идет просто о симптоматическом лечении. Для ответа на этот вопрос было проведено еще одно исследование, хотя и по упрощенной схеме. Были сформированы две группы пациентов с ДВС, обусловленным исключительно сепсисом или септическим шоком, одну из которых лечили гепарином, а другую — препаратами АТ III. Рандомизацию больных проводили по простой числовой шкале по мере их поступления. Концентраты АТ III вводили по той же

Таблица 3

Зависимость выживаемости от метода лечения ДВС

Группы больных	n	Выжили		Умерли		p
		абс.	%	абс.	%	
Все фазы шока						
1-я	85	59	69	26	31	
2-я	85	74	87	11	13	<0,005
IV фаза шока						
1-я	17	3	18	14	82	
2-я	20	14	70	6	30	<0,001

чаях септического шока. Однако было важно сопоставить наши данные с результатами других исследователей [4—7] (табл.4). Поскольку цифры, представленные в табл.4, были получены в ходе исследований, проведенных в разное время, в разных клиниках, не всегда по одинаковым схемам, они не подлежат статистической обработке. Тем не менее совокупность данных, полученных разными авторами, указывает на различную выживаемость больных с септическим шоком без замещения и с замещением АТ III, подобно тому, что мы наблюдали в наших рандомизированных и сопоставимых сериях исследований.

Таблица 2

Распределение умерших по причинам смерти и фазам шока

Причины шока	Группы больных		
	1-я	2-я	3-я
Травма	1 (II)		
Сепсис	1 (III)	1 (IV)	1 (III)
Печеночная кома			1 (III), 2 (IV)

схеме, что и в предыдущем исследовании. В зависимости от тяжести случая активность АТ III определяли каждые 6—12 часов. Другие коагуляционные параметры исследовали один раз в сутки. Основной целью данного исследования было оценить выживаемость больных обеих групп. По истечении 4 лет наблюдений в каждой группе было по 85 пациентов (табл.3). Полученные результаты показали удивительно хороший исход после замещения АТ III по сравнению с таковым после гепаринотерапии, особенно в наиболее тяжелых слу-

ВЫВОДЫ

Благоприятное действие гепарина на течение ДВС можно ожидать лишь при условии достаточной активности АТ III, которая не должна быть меньше 80%. При проведении заместительной терапии концентратами АТ III нужно иметь в виду, что в случаях острого ДВС активность АТ III восстанавливается только примерно на 50%, а период полужизни становится менее 4 часов. По этой причине может возникнуть потребность в частом введении АТ III под контролем его активности в крови. Расчет концентрации АТ III основан на том, что 1 Ед активности на 1 кг массы тела (МТ) в случаях острого ДВС повышает активность АТ III в плазме примерно на 1%. Формула для расчетов необходимого количества АТ III (в единицах активности) будет следующей:

$$100 - \text{АТ III (\%)} \times \text{МТ (кг)}.$$

Выживаемость при септическом шоке без замещения и с замещением АТ III

Исследователи	Больные после гепаринотерапии		Исследователи	Больные после заместительной терапии АТ III	
	выжили	умерли		выжили	умерли
Spero et al [4]	11	37	Hellgren et al. [8]	2	1
Aasen et al. [5]	3	19	Kreuz et al. [9]	31	1
Seitz et al. [6]	1	12	Seitz et al. [6]	15	13
Vinazzer et al. [7]	4	12	Vinazzer et al. [7]	18	6
Всего	19	80	Всего	66	21

Этот расчет дает приблизительное значение, которое корректируется по результатам определения активности АТ III после введения. Одновременное введение гепарина не показало какого-либо дополнительного лечебного эффекта. В случаях тяжелых травм это сочетание, наоборот, провоцировало сильное кровотечение. При полном замещении АТ III длительность ДВС может быть значительно уменьшена. Как следует из наших результатов и данных других авторов, в наиболее тяжелых случаях коагулопатии потребления можно добиться существенного повышения выживаемости больных. Таким образом, замещение АТ III при шоке и ДВС представляет собой ценный и даже, быть может, спасительный метод лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blauhut B., Necek S., Kraltlar H., Vinazzer H., Bergmann H. // *Thromb. Res.* — 1980. — Vol. 119. — P. 775—782.
2. Blauhut B., Necek S., Vinazzer H., Bergmann H. // *Thromb. Res.* — 1982. — Vol. 127. — P. 271—278.
3. Blauhut B., Kramar H., Vinazzer H., Bergmann H. // *Thromb. Res.* — 1985. — Vol. 39. — P. 81—89.
4. Spero J.A., Lewis J.H., Hasiba U. // *Thromb. Haemostas.* — 1980. Vol. 43. — P. 28—33.
5. Aasen A.O., Smith-Erichsen N., Amundsen E. // *Scand J. Can. Lab. Invest.* — 1985. — Vol. 45. P. 37—45.
6. Seitz R., Wolff M., Egbring R., Havemann K. // *Haemostas.* — 1988. — Vol. 18. — P. 7—8.
7. Vinazzer H., Blauhut B., Bergmann H. // *Thromb. Res.* — 1986. — Vol. 1. — P. 131.
8. Hellgren M., Javelin L., Hagnevik K., Blomback M., Meden-Brith G. // *Thromb. Res.* — 1984. — Vol. 35. — P. 459—466.
9. Kreuz W.D. Antithrombin III substitution therapy in children with acquired AT III deficiency. In: Breddin UK, Bender N, Scharf RE, eds. Recent advances and new developments in hemostaseology. Basel: Karger, 1986.

ANTITHROMBIN III IN SHOCK AND DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

H.A. Vinazzer

Summary

Antithrombin III (AT III) is the physiological inhibitor of a series of activated clotting factors. Its diminution increases the tendency of thromboembolism. In cases of acute DIC, AT III binds to thrombin and to other activated factors in circulation. Thereby both partners of the reaction become inactive. When by this mechanism the available biologic activity of AT III diminishes below about 50% of normal any further inactivation of active clotting enzymes is greatly inhibited. In such cases, the mechanism of DIC decompensates and the full symptoms of consumption coagulopathy develop. It was, therefore, obvious to attempt a substitution with concentrates of AT III in such cases. In different randomized trials it could be shown which effect AT III concentrates had on the outcome of DIC. In these tests it could be clearly shown that repeated administration of AT III concentrates in a dose that keeps AT III activity constantly around 100% had the following advantages over therapy with heparin. The duration of symptoms of DIC could be considerably shortened from an average of 120 h in the heparin group to 40 h in the AT III substitution group. Furthermore, in most severe cases of acute consumption coagulopathy due to septic shock, the death rate could be considerably and highly significantly diminished in the patients who received AT III. Similar results were also found by different authors who were able to demonstrate that the average survival rate in patients with septic shock increased from 20% to over 70% when AT III was substituted. Key Words: Antithrombin III—Heparin—Diffuse intravascular coagulation.

Статья перепечатана из журнала "Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis" 1 (1): 62—65, 1995 по соглашению с издательством "Lippincott-Raven Publishers" (США).