

МУЛТИОРГАНСКА ДИСФУНКЦИЈА КОД ТРУДНИЦЕ С АБРУПЦИЈОМ ПЛАЦЕНТЕ И ДИСЕМИНОВАНОМ ИНТРАВАСКУЛАРНОМ КОАГУЛАЦИЈОМ

Александра КЕЗИЋ¹, Радмила СПАРИЋ², Биљана СТОЈИМИРОВИЋ¹, Вера МИЛЕНКОВИЋ²

¹Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Абрупција плаценте је најчешћи акушерски узрок поремећаја коагулације, као што је дисеминована интраваскуларна коагулација. Може настати код жена без значајних поремећаја у клиничком стању или у већ успостављеној прееклампсији. Хипертензија се јавља код 5-8% трудница и може се компликовати прееклампсијом. Прееклампсија представља сложен клинички синдром чија патофизиологија није довољно јасна. Основни поремећај је оштећење васкуларног ендотела. Као резултат овог оштећења у прееклампсији може настати мултиорганска дисфункција. Она се клинички најчешће манифестује хематолошким и поремећајима бубрега, као и поремећајима функције јетре и централног нервног система. Представљамо трудницу са неадекватно регулисаном хипертензијом у трудноћи, што је довело до развоја прееклампсије, која се касније компликовала абрупцијом плаценте и дисеминованом интраваскуларном коагулацијом са мултиорганском дисфункцијом. Истакнут је значај правовременог препознавања и лечења коагулационог поремећаја операцијом ради одстрањења окидачких механизма за настанак дисеминоване интраваскуларне коагулације, без којег би све симптоматске и супортивне терапијске мере остале без ефекта. Иако је хируршко лечење болеснице предузето у фази настанка коме, акутног респираторног дистрес синдрома и инсуфицијенције бубрега, када је смртност и 70%, постигнут је опоравак функције свих захваћених система органа осим бубрега, што је захтевало наставак трајног лечења хемодијализама.

Кључне речи: дисеминована интраваскуларна коагулација; хипертензија; абрупција плаценте; мултиорганска дисфункција

УВОД

У физиолошкој трудноћи настају морфолошке и функционалне промене гениталних и екстрагениталних органа због нормалног развоја плода и порођаја. Најзначајнија адаптација захвата урогенитални, кардиоваскуларни и хематопоезни систем. У другом тромесечју трудноће дијастолни крвни притисак се снижава за 15 mm Hg а систолни за 30 mm Hg у односу на вредности пре трудноће, услед смањења периферног васкуларног отпора и повећања минутног волумена због повећане фреквенције рада срца и запремине плазме. У раној трудноћи бубрежни проток крви и јачина гломерулске филтрације повећавају се за око 50%. До краја трудноће постепено се успостављају вредности пре трудноће, без значајних промена у интрагломерулском притиску и пермеабилности. Поремећај адаптивних промена може довести до хипертензије, која остаје водећи узрок перинаталног морталитета [1]. Хиперкоагулабилно стање је последица смањења фибринолизе и повећања вредности свих прокоагулантних фактора осим фактора XIII, а нарочито фибриногена [4]. Хиперкоагулабилност погодује настанку многих патолошких стања – од венских тромбоемболија до дисеминоване интраваскуларне коагулације (ДИК). ДИК је увек секундарни феномен који може изазвати абрупција плаценте, емболија плодом водом, сепса, унутарматерична смрт плода, хеморагијски шок, прееклампсија и неадекватна трансфузија крви.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Другоротка стара 37 година упућена је из регионалног здравственог центра у установу терцијарне здравствене заштите пет дана после царског реза због развоја ДИК, акутне бубрежне инсуфицијенције и настанка коме и акутног респираторног дистрес синдрома (ARDS). Царски рез је урађен због тешке абрупције плаценте и последичне унутарматеричне смрти плода. У регионалном центру је започето лечење асистираним вентилацијом и хемодијализама. При пријему су дијагностиковани: дубока кома (Глазгов-3), хипертензија (210/135 mm Hg), тахикардија (фреквенција 120 откуцаја у минути), неправилно дисање и изражени едеми. Гинеколошким прегледом утврђени су вагинално крварење и увећан утерус. Ехосонографским прегледом искључено је постојање резидуалног ткива плаценте и посумњало се на крварење у трбушној дупљи. Лабораторијским анализама уочени су: анемија, леукоцитоза, тромбоцитопенија (Hb 91 g/l, Le $28 \times 10^9/l$, Tr $73 \times 10^9/l$), азотемија (уреа 21,2 mmol/l, креатинин 365 μ mol/l), лезија јетре (GOT 62 IU/l, GPT 52 IU/l, алкална фосфатаза 120 IU/l, γ GT 76 IU/l). Остале анализе показале су: поремећај коагулације (PTT 102,1 s, PT 81,7%, INR 1,14, фибриноген 4,78 g/l, Д-димер 1792 μ g/ml, $AT3$ 61%), хипоксемију (pO_2 9,4 kPa) и повишене вредности LDH (4528 IU/l) и CK (247 IU/l). Централни венски притисак (CVP) био је 18 cm H_2O . Због виталне угрожености, урађени су: експлоративна лапаротомија, евакуација хематома из трбушног зида,

ретровезикалног и ретроперитонеумског простора и тотална хистеректомија с обостраном аднексетомијом. Рендгенски снимак плућа и срца показао је врло мале плеуралне изливе обострано, а ехосонографски преглед абдомена слику акутне инсуфицијенције бубрега, уз нормалан налаз на осталим паренхимним органима. Настављено је лечење свакодневним хемодијализама. У терапију су укључени антибиотици (меропенем, теикопланин и метронидазол), фраксипарин, блокатори H_2 рецептора, инфузије нитроглицерина и плазме. Налаз компјутеризоване томографије (СТ) ендокранијума није показао патолошке промене. Хемокултуре су биле стерилне. После настанка хематемезе и мелена праћених падом хемоглобинемије, искључен је фраксипарин, дате су трансфузије крви и примењен је пантопразол. Лабораторијским анализама бележи се снижење вредности *D*-димера, *LDH* и леукоцита, нормализовање нивоа тромбоцита и хепатограма са стабилизовањем вредности хемоглобина и фибриногена. Због нормализовања вредности гасних анализа, прекинута је асистирана вентилација. Десет дана после хистеректомије стање свести се такође нормализовало.

С обзиром на то да је и даље било неопходно лечење хемодијализама, болесница је примљена на Нефролошку клинику Клиничког центра Србије, где је дала податак да од почетка трудноће има хипертензију и да је лечена метилдопом. Забележено је повећање диурезе на један литар, без смањења вредности азотних једињења у крви. Одржавала се еритроцитурија и протеинурија од 1,5 g на дан. Ехосонографски је уочено смањење уздужног пречника бубрега уз наглашенију хиперехогеност паренхима. Гастродуоденоскопијом, због поновних мелена, откривен је крварећи улкус на булбусу дуоденума. Лечена је конзервативно соматостатином, пантопразолом и трансфузијама крви. Ехосонографски преглед срца показао је значајан излив испред десне коморе промера од 15 mm, без знакова тампонаде. Интензивирани су ултрафилтрације, а хемодијализе су спровођене без хепарина. Контролни ехосонограм срца показао је значајно смањење перикардног излива. Функција бубрега се није опоравила, те је урађена артериовенска фистула на левој подлактици, чиме је болесница припремљена за хронично лечење хемодијализама. Лабораторијски параметри су искључили даље постојање ДИК. После 64 дана болесница је пуштена на даље лечење хемодијализама у надлежном центру три пута недељно.

ДИСКУСИЈА

Дијагноза хипертензије се може поставити код 5-8% трудница, а прееклампсија представља водећи узрок морбидитета и морталитета код њих [1, 3]. Иако су дефинисани бројни фактори ризика, патогенеза овог поремећаја је сложена и још недовољно ис-

питана. Оштећење ендотела и развој прокоагулантне активности су почетни механизми настанка ДИК у прееклампсији [4]. Други механизам настанка ДИК код приказане болеснице било је ослобађање тромбoplastина у њену циркулацију због абрупције плаценте и мртвог плода.

Спектар манифестација ДИК је широк – од компензованог стања без клиничких знакова с лабораторијским показатељима повећаног стварања и разградње фактора коагулације, до стања неконтролисаних крварења (мале вредности тромбоцита и мала концентрација фибриногена уз повећање концентрације *D*-димера и производа деградације фибриногена) [2, 4, 5]. У лечењу ДИК главни циљ је уклањање његовог узрока, уз додатне мере лечења [5]. Код ДИК у тешкој абрупцији плаценте превасходни циљ је хитан порођај и одржавање оптималног циркулаторног волумена трансфузијама концентрованих еритроцита и тромбоцита и инфузијама свеже смрзнуте плазме. Уколико се наведене мере примене на време, очекује се спонтани опоравак хемостатских поремећаја.

Приказана болесница је при пријему у Институт за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду имала потпуно испољену мултиорганску дисфункцију, код које је морталитет и до 70% [6]. Адекватно лечење хистеректомијом и евакуацијом хематома спроведено је тек у фази генерализованих поремећаја. Уз респираторну потпору, болесница је свакодневно дијализирана. Водило се рачуна да се, с једне стране, избегне позитиван баланс течности као претећи фактор за погоршање едема плућа код већ постојећег *ARDS*, а, с друге стране, избегне хипотензија и успоставе адекватна хемодинамика и оптимални перфузиони притисак на нивоу бубрега како би се подстакле репараторне промене и опоравак функције бубрега. Значајно је да се после хистеректомије с обостраном аднексетомијом нису испољила крварења, иако су вредности лабораторијских показатеља ДИК (нижи ниво тромбоцита и повишене вредности *D*-димера) и даље биле ван граница нормалних. У терапију је због тога уведен фраксипарин с обзиром на то да је у питању био компензовани ДИК ниског степена. У лечењу ДИК, без обзира на узрок, широко се примењује хепарин, нарочито нискомолекуларни, иако не постоје докази да он у абрупцији плаценте смањује морбидитет и морталитет [4]. Употреба нискомолекуларног хепарина била би оправдана уколико се лабораторијски потврди ДИК с интактном циркулацијом без видљивог крварења, ради прекидања *circulus vitiosus*. Пошто у нашој лабораторији није рађен *FDP*, мерене су вредности *D*-димера као показатеља степена активности ДИК.

У мултисистемској органској дисфункцији развија се системски запаљењски одговор који смањује интензитет метаболичких и нормалних ћелијских процеса и стварање енергије, а као феномен адаптације за опстанак ћелија у критичним условима настаје мултипла органска дисфункција. Претпоставља се да је

мултиорганска дисфункција пре функционални не-го структурни поремећај, и да се промене дешавају на нивоу митохондрија [7]. То доводи у питање депозицију фибрина у микроваскулатури и микротромбозе као главни механизам оштећења органа [8]. Сматрамо да је основни узрок мултиорганске дисфункције код приказане болеснице кашњење у извођењу хистектомије, чије одлагање је довело до тешког поремећаја општег стања. Први корак у лечењу оваквих болесница мора бити одстрањивање утеруса или, уколико за то не постоје услови, што хитније упућивање у здравствени центар у којем постоје услови за адекватан мултидисциплинарни терапијски третман чији иницијални корак мора бити операција.

Изолована примена конзервативних метода лечења после порођаја оправдана је само онда када није дошло до апоплексије утероплацентне и последичне мултиорганске дисфункције. Међутим, код приказане болеснице функција бубрега се није опоравила, па је припремљена за хронични програм хемодијализе. Патохистолошка потврда основног процеса није добијена. Биопсија бубрега није урађена због тешког стања болеснице и манифестних поремећаја коагулације. Хронична инсуфицијенција бубрега могла је да настане због кортексне некрозе као последице ДИК, који је изазван абрупцијом плаценте и прееклампсијом. Уколико је некроза мањег степена, може наступити делимична резолуција. У овом случају вероватно је прогресирала као хронична инсуфицијенција бубрега. Може се рећи да је преезистирајућа неконтролисана хипертензија код болеснице представљала увод у низ

догађаја који су уследили (суперпонирана прееклампсија, абрупција плаценте, унутарматерична смрт плода, ДИК и мултиорганска дисфункција).

Правовремено препознавање и лечење поремећаја коагулације код трудница и предузимање хируршких и конзервативних мера за спречавање и санирање његових компликација основни је метод спречавања настанка мултиорганске дисфункције у акушерству.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hayman R. Hypertension in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynecology* 2004; 141-10.
2. Bick RL. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Objective criteria for diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(5):999-1044.
3. Vigil-De Gracia P, Montufar-Rueda C, Smith A. Pregnancy and severe chronic hypertension: maternal outcome. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23(3):285-93.
4. Letsky EA. Disseminated intravascular coagulation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2001; 15(4):623-44.
5. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. What's new? *Crit Care Clin* 2005; 21(3):449-67.
6. Cabre L, Mancebo J, Solsona JF, et al, and the Bioethics Working Group of the SEMICYUC. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making 2005; 3(7):927-33.
7. Vincent JL, De Backer D. Does disseminated intravascular coagulation lead to multiple organ failure? *Crit Care Clin* 2005; 21(3):469-77.
8. Singer M, De Santos V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive endocrine-mediated metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004; 364:545-8.

MULTIORGAN DYSFUNCTION IN A GRAVID WOMAN WITH PLACENTAL ABRUPTION AND DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

Aleksandra KEZIĆ¹, Radmila SPARIĆ², Biljana STOJIMIROVIĆ¹, Vera MILENKOVIĆ²

¹Institute for Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute for Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The most frequent obstetrical cause of coagulation disorders as disseminated intravascular coagulation is placental abruption, which can be found in women without any apparent clinical disturbances or in the state of established preeclampsia. Hypertension occurs in 5-8% of all pregnancies and may be complicated by preeclampsia. Preeclampsia is a complex clinical syndrome with insufficiently clear pathophysiology based on the damage of the vascular endothelium. As a result of this, generalized endothelial disruption in preeclampsia, a multiorgan dysfunction, can develop, most frequently reflected in the clinical presentation with haematological and renal disturbances and with a disordered function of the liver and central nervous system. We are presenting a case of a gravid woman with poorly regulated hypertension that resulted from development of preeclampsia, later complicated by placental abruption and disseminated intravascular coagulation (DIC) with multi-organ dysfunction. The importance of rapid recognition of coagulation disorder and the attempt at surgical treat-

ment aiming at removal of the triggering mechanisms of DIC was shown, suggesting all the symptomatic therapeutic measures would be ineffective. Although our patient was surgically treated in the phase of generalised disorder characterised by development of coma, acute respiratory distress syndrome and renal insufficiency when mortality was 70%, the recovery of functions of all involved organs was achieved, except for the renal function that required chronic haemodialysis treatment.

Key words: disseminated intravascular coagulation; hypertension; placental abruption; multiorgan dysfunction

Aleksandra KEZIĆ
Institut za urologiju i nefrologiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel.: 011 2687450
Faks: 011 3617127
E-mail: pusku@verat.net