

В. П. СКИПЕТРОВ  
Б. И. КУЗНИК

АКУШЕРСКИЙ  
ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЙ  
СИНДРОМ

Восточно-Сибирское  
книжное издательство  
1973

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО  
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РСФСР  
МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени Н. П. ОГАРЕВА

---

В. П. СКИПЕТРОВ  
Б. И. КУЗНИК

АКУШЕРСКИЙ  
ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЙ  
СИНДРОМ

ИРКУТСК  
ВОСТОЧНО-СИБИРСКОЕ КНИЖНОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО, 1973  
ЧИТИНСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

## ВВЕДЕНИЕ

Выяснение патогенеза кровотечений в родах и в раннем послеродовом периоде — одна из самых актуальных проблем современного акушерства. Важность этой проблемы обусловлена тем, что в последние 10—15 лет при общем снижении материнской смертности процент летальных исходов от геморрагий неуклонно увеличивается. По данным Н. С. Бакшеева (1963, 1965), среди причин материнской смертности на Украине первое место занимают кровотечения. Если в 1959 г. на их долю приходилось 32,3 проц., то в 1962 и 1963 гг. они составили соответственно 34 и 35,5 проц. всех летальных исходов в родах. В сельской местности РСФСР с 1950 по 1953 гг. частота смертельных геморрагий в родах увеличилась с 18,3 до 36,2 проц. (А. А. Терехова, 1955). В Таджикской ССР среди причин материнской смертности в родах кровотечения составляли в 1961 г. 31,8 проц., а в 1964 г. — 32,9 проц. (М. Т. Пулатова, 1966). М. А. Петров-Маслаков и М. А. Репина (1968), обобщив опубликованные в отечественной литературе факты, приходят к заключению, что среди причин материнской летальности кровотечения занимают первое-второе место.

В зарубежных странах (США, Япония, Польша) за последние 15—20 лет смертность от геморрагий в родах стала ведущей причиной летальности. На ее долю приходится от 30 до 40 проц. всех смертельных исходов (Даго и сотр., 1952; Л. Грабовецка, Я. Лесиньски, 1965; Nozue, 1967; Lucas, Jackson, 1968 и др.).

В последние годы заметно увеличился процент патологических кровотечений в родах. Так, в акушерской клинике Ужгородского университета кровопотеря более 400 мл отмечалась у 18,9 проц. женщин (И. Н. Рембиз и соавт., 1965). В Белоруссии кровотечения осложняют от 9

до 15 проц. родов (И. М. Старовойтов и соавт., 1963), в РСФСР — от 7 до 12 проц. (М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина, 1968). В Институте акушерства и гинекологии АМН СССР (Ленинград) патологическая кровопотеря в 1963—1966 гг. наблюдалась у 6,8 проц. рожениц, кровотечения же более 1 литра составили 0,9 проц.

Невероятно высок процент нефизиологических потерь крови в Средней Азии и на Крайнем Севере: в Якутске они осложняют до 43—56 проц., в Таджикистане — до 38,4 проц. всех родов (Л. В. Подгаевская, 1969, 1970; О. П. Кузнецова, 1966). В Душанбе кровопотеря более 400 мл наблюдалась почти у 50 проц. рожениц и родильниц, причем у 7,61 проц. она превышала 1000 мл (М. Т. Пулатова, 1966).

Особенно часто патологические кровопотери наблюдаются у рожениц с токсикозом второй половины беременности (Я. Н. Дульцин, 1963; Н. Н. Савицкий, 1965; Л. В. Подгаевская, 1970; Н. И. Клинова, 1969, 1971).

До недавнего времени развитие геморрагий в родах объясняли либо повреждением родовых путей, либо нарушением сократительной деятельности матки. Однако в последние годы выяснено, что в процессе послеродового гемостаза значительную роль играет тромбообразование в сосудах маточно-плацентарной площадки и что многие кровотечения обусловлены нарушениями гемокоагуляции, развивающимися при различных осложнениях родов. Причина этих геморрагий часто связана с дефицитом фибриногена, поэтому самым распространенным названием таких кровотечений является гипо-или афибриногенемия. Геморрагии вследствие приобретенного уменьшения фибриногена и других гемокоагулирующих соединений описаны при всех осложнениях беременности и родов. Афибриногенемические кровотечения носят, как правило, профузный характер и нередко заканчиваются летально.

Коагулопатические кровотечения представляют новую область патологического акушерства, поэтому сведения о частоте афибриногенемических геморрагий пока немногочисленны и разноречивы. По данным О. Kaser (1956), D. Reid (1959) Н. Stamm и сотр. (1963), такие кровотечения встречаются довольно часто, 1—5 случаев на 1000 родов. По мнению F. Beller (1957), большинство геморрагий в последовом и раннем послеродовом периодах обу-

словлено расстройством свертывания крови. М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина (1968) наблюдали афибриногению в 0,08 проц. родов. В Чехословакии среди акушерских кровотечений афибриногения составляла в 1955—1956 гг. — 7,1 проц., в 1957 — 1958 гг. — 12 проц., в 1959—1960 гг. — 26,6 проц. и в 1961 г. — 38,8 проц. (J. Koutsky и сотр., 1963). Столь быстрое нарастание частоты этого осложнения, несомненно, объясняется улучшением диагностики и организацией при родильных домах лабораторий свертывания крови. Н. Никонов и сотр. (1964), проанализировав данные литературы, считают, что расстройства гемокоагуляции встречаются в 70 проц. случаев эмболии околоплодными водами, в 32 проц. — внутриутробной смерти плода, в 25 проц. — преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, в 18 проц. — предлежания и в 16 проц. случаев плотного прикрепления плаценты.

Прогноз афибриногемических кровотечений крайне неблагоприятен, материнская смертность очень высока. Н. Stamm и сотр. (1963) полагают, что не менее 50 проц. смертности от кровотечений обусловлено афибриногемией. N. Paxson, A. Cook (1964) на 139 таких случаев имели 11 проц. материнской смертности. Аналогичные факты приводятся и другими клиницистами (D. Reid, 1959; Е. Т. Михайленко, 1963). По мнению J. Moulinier (1950), не менее 50 проц. тяжелых афибриногемических геморрагий заканчивается летально.

К настоящему времени изменения свертываемости крови при беременности, в родах и в послеродовом периоде изучены уже достаточно полно. Только в отечественной литературе этому вопросу посвящены сотни статей и десятки диссертаций, а также монографии М. А. Петрова-Маслакова, М. А. Репиной (1968), Н. С. Бакшеева, А. А. Лакатоша (1968), М. С. Мачабели (1970), М. Т. Пулатовой (1970).

Вместе с тем кардинальный вопрос — о пагогенезе расстройств свертывания крови при акушерских осложнениях — остается спорным и мало изученным. Восполнению этого пробела посвящается данная работа, в которой обобщаются многолетние исследования авторов и их сотрудников по выяснению механизмов развития акушерских коагулопатических кровотечений.

## ГЛАВА I

### **ПРОЦЕСС СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И ОСТАНОВКИ КРОВОТЕЧЕНИЯ**

Свертывание крови является сложной ферментативной реакцией, в которой принимают участие соединения, находящиеся в плазме, форменных элементах, а также различных тканях. За последние 10—15 лет в отечественной литературе появился ряд обзорных статей и монографий, раскрывающих механизмы формирования кровяного сгустка (Р. А. Рутберг, 1957; Л. В. Белик, Е. Л. Ходорова, 1957; А. А. Маркосян, 1960, 1966, 1970; Б. А. Кудряшов, 1960, 1961, 1968, 1970; В. П. Балуда и соавторы, 1962; М. С. Мачабели, 1961, 1962, 1970; А. Н. Филатов, М. А. Котовщикова, 1963; Г. Довгялло, В. Крыжановский, 1969; Ч. С. Гусейнов, 1971 и мн. др.). Вот почему в этой главе мы ограничимся лишь краткой характеристикой плазменных и сывороточных факторов, а также роли тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и тканевых факторов сосудистой стенки в механизме свертывания крови и остановки кровотоков. Это диктуется необходимостью сделать более ясным и понятным изложение последующего материала.

#### **Плазменные и сывороточные факторы свертывания крови**

Решением Международного комитета по номенклатуре компонентов гемостаза плазменные факторы обозначаются римскими цифрами. В настоящее время установлена биохимическая природа тринадцати плазмен-

ных соединений, принимающих участие на различных этапах процесса гемокоагуляции.

**Ф а к т о р I** — фибриноген — белок глобулярной природы, молекулярный вес его колеблется в пределах 330000—700000. При электрофорезе занимает промежуточное положение между  $\beta$  и  $\gamma$  глобулинами. Это соединение термолabile. Образуется фибриноген в ретикулоэндотелиальной системе, главным образом в печени и легких. Предполагается, что в печени происходит окончательное «доделывание» молекулы фибриногена (М. С. Мачабели и сотрудники, 1966). Период полураспада точно не установлен и, по данным отдельных авторов, достигает 8 суток. Концентрация в норме колеблется в пределах 200—500 мг%.

Молекула фибриногена состоит из трех пар полипептидных цепей, слагающихся в симметрическую димерную структуру. При этом карбоксильные концы трех параллельных цепей одного мономера противостоят карбоксильным концам другого (Kleipe, 1968).

Если ввести фибриноген, меченный  $I^{131}$ , то выделение его осуществляется главным образом с мочой и слюной. Часть фибриногена поступает в околососудистое пространство и скапливается в тканях и органах, создавая депо фактора I плазмы.

Методом флюоресцентных антител показано, что после экспериментальной дефибринации фактор I вначале обнаруживается в рибосомах и лишь затем в растворимой части паренхиматозной клетки. Фибриноген, несмотря на большой молекулярный вес, проникает сравнительно легко из сосудов в лимфу, где находится на относительно стабильном уровне. Около 75 проц. фибриногена пребывает в сосудистом русле и около 25 проц. — во внесосудистом пространстве.

Полное восстановление уровня фибриногена после дефибринации у человека происходит за 36 часов.

В процессе свертывания крови фибриноген превращается в фибрин. При резком снижении концентрации фактора I плазмы наблюдается не только повышенная кровоточивость, но и медленное заживление ран, что связано с участием фибриногена в репаративных процессах.

**Ф а к т о р II** — протромбин — белок зуглобулиновой природы, образуется в печени при участии витамина K. Удаление или повреждение печени всегда приводит к

развитию резкой гипопротромбинемии. Митохондрии печени, полученные дробным центрифугированием, при инкубации с витамином К и глобулинами сыворотки способны в искусственных условиях синтезировать протромбин. Регуляция этого процесса осуществляется селензой, вырабатывающей гуморальное вещество, влияющее на синтез протромбина (Л. И. Геллер, 1959).

Молекулярный вес протромбина, полученного из крови человека, равен  $68700 \pm 200$ . Белковая часть составляет около 90 проц. протромбина. Углеводная часть молекулы представлена гексозой, нейраминовыми кислотами и ацетилглюкозаминами (Lanchantin и соавторы, 1968).

Протромбин хорошо растворяется в воде, физиологическом растворе, адсорбируется на  $BaSO_4$ , трехзамещенном фосфорнокислом Са, гидроокиси Al и Mg. Период биологического полураспада протромбина равен около 18 часов. За это время после полной гепатиектомии в крови остается около 15 проц. протромбина.

Концентрация протромбина в крови гораздо больше, чем это требуется для нормального свертывания и составляет приблизительно 9—12 мг%.

Существует предположение, что протромбин является основным фактором, необходимым для образования аутопротромбинов (аутопротромбина С, или ф-ра X, ф-ров VII и IX) и претромбина, являющегося непосредственным предшественником тромбина (Seegers и соавторы, 1955—1969).

В процессе свертывания крови протромбин переходит в тромбин. Молекулярный вес тромбина приблизительно в 2 раза меньше протромбина. Это дает основание предполагать, что протромбин распадается на 2 молекулы тромбина. Однако подобного мнения придерживаются далеко не все исследователи.

Тромбин необходим для перевода фибриногена в фибрин. Кроме того, лишь при участии тромбина осуществляется вязкий метаморфоз тромбоцитов, выделение пластиночных факторов в плазму, активация плазменных соединений, принимающих участие в свертывании крови, ретракции и фибринолизе.

**Ф а к т о р III — тромбопластин** — содержится в самых различных тканях и при их повреждении поступает в кровоток. Кроме того, тромбопластин способен выде-

ляться из интактных артерий и вен при возбуждении как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (Б. И. Кузник и сотрудники, 1964—1973; Л. Г. Воронянская и соавторы, 1964—1966; В. П. Мищенко, 1966—1972; Д. М. Зубаиров и сотрудники, 1966—1972). За последнее время показано, что тромбопластин выбрасывается из различных тканей в процессе возбуждения (Б. И. Кузник, В. Ф. Русяев, 1973).

**Фактор IV** — ионы кальция — принимают участие на всех этапах процесса свертывания крови. В норме содержание кальция в крови соответствует 9—11 мг%. Однако лишь ионы Са, способные к диффузии, участвуют в свертывании крови. Они необходимы для образования протромбиназы, перехода протромбина в тромбин и фибриногена в фибрин. Кроме того, ионы кальция играют важную роль в формировании тромбоцитарной пробки. Кальций способен связывать гепарин, благодаря чему свертывание крови может ускоряться. В отсутствие кальция нарушается агрегация кровяных пластинок и ретракция кровяного сгустка. Наконец, ионы кальция способны тормозить фибринолиз.

**Фактор V** — проакцелерин, или лабильный фактор — соединение, по своей природе относящееся к псевдоглобулинам, хорошо растворимо в воде и 0,9 проц. NaCl. Молекулярный вес его равен 182000, содержание в плазме человека 0,03—0,05 проц. Место выработки фактора V окончательно не установлено. Предполагается, что проакцелерин способен вырабатываться в органах, богатых ретикуло-эндотелием и, в частности, в печени. Однако удаление печени не приводит к исчезновению фактора V из крови, что свидетельствует о возможности синтеза этого соединения другими органами.

Фактор V довольно быстро разрушается в оксалатной плазме при температуре 37°. В холодильнике этот процесс протекает довольно медленно и требует около недели. Инактивация проакцелерина происходит при нагревании плазмы до 56° в течение 3 минут.

Активация фактора V осуществляется тромбином. При этом происходит отщепление от проакцелерина пептидов, благодаря чему молекулярный вес его уменьшается. Большие дозы тромбина приводят к падению активности фактора V. Согласно данным большинства

авторов, это соединение необходимо для образования протромбиназы.

Следует заметить, что активный АС-глобулин иногда называют фактором VI плазмы. Это наименование неверно, ибо в том и другом случае речь идет об одном и том же соединении.

Фактор VII плазмы — конвертин, сывороточный ускоритель превращения протромбина (РСА), или стабильный фактор, — относится к глобулинам. Молекулярный вес его колеблется от 50000 до 100000. Образуется в печени. Инкубация печеночных клеток в присутствии витамина К и глобулинов сыворотки ведет к резкому увеличению в среде активности фактора VII. Однако подавление пуромицином синтеза белка на 98 проц. не сопровождается уменьшением концентрации фактора VII. Отсюда делается вывод, что витамин К оказывает влияние на полипептидный предшественник, синтезируемый в печени, в результате чего в конечном итоге образуется конвертин (Vabior, 1964).

Фактор VII хорошо растворим в воде и 0,9 проц. NaCl, быстро разрушается при нагревании до 58°, долго сохраняется в консервированной крови и плазме, адсорбируется на гидроксиды алюминия и сернокислом барии, задерживается 50 проц. асбестовым фильтром. Конвертин необходим для образования протромбиназы в присутствии тромбопластина. В плазме это соединение обладает относительно слабым действием. Его активация осуществляется тканевыми соками, а также, возможно, раневой поверхностью. Кроме того, фактор VII может активироваться в результате последовательного вступления в реакцию XII, XI и IX факторов свертывания крови (Shanberge, Matsuoka, 1966).

Фактор VIII — антигемофильный глобулин (АГГ) — относится к  $\beta_2$ -глобулинам. Молекулярный вес его равен 200000. Это соединение легко растворимо в воде, относительно термолабильно (разрушается в течение 5 минут при температуре 56°C), быстро инактивируется в сыворотке. При комнатной температуре АГГ из плазмы исчезает в течение 24 часов. Концентрация фактора VIII в норме соответствует 0,02—0,05 проц. от общего содержания белков. Место образования окончательно не установлено. За последние годы высказывается предположение, что это вещество синтезируется в печени, почках,

селезенке, а также лимфоцитами. Период полураспада фактора VIII соответствует от 2 до 4 часов.

Фактор VIII необходим для образования протромбиназы в присутствии фосфолипидов (тромбопластического фактора) эритроцитов и тромбоцитов.

Фактор IX — Кристмаса, плазменный тромбопластиновый компонент (РТС) или антигемофильный глобулин В—по химической природе является  $\beta_2$ -глобулином с молекулярным весом 111000, хорошо растворим в воде и физиологическом растворе, термолабилен (разрушается при  $50^\circ$  в течение 10 мин). Образуется в печени при участии витамина К. Период полураспада его равен 23,4 часа. Это соединение необходимо для образования протромбиназы при наличии тромбопластических субстанций эритроцитов и тромбоцитов. В норме содержание фактора IX крайне мало — около 1 мг%.

Фактор Кристмаса в процессе свертывания крови переводится в деятельное состояние продуктом контактной активации, который возникает в результате взаимодействия факторов XII и XI с фосфолипидом и ионами  $\text{Ca}^{++}$ .

Фактор X — Стюарт — Прауэра — по своей природе относится к  $\alpha$ -глобулинам, растворим в воде, разрушается при нагревании до температуры  $56^\circ$  в течение 30 мин. Образуется фактор X в печени, для чего необходим витамин К. Это соединение адсорбируется на сернокислом барии и целлюлезе. Активация фактора X осуществляется тромбопластином при обязательном участии конвертина.

Перевод фактора X в активное состояние сопровождается уменьшением размера его молекулы и резкой потерей отрицательного заряда. Активированный же фактор X, взаимодействуя в присутствии  $\text{Ca}$  и фосфолипидов с Ас-глобулином, способствует превращению протромбина в тромбин.

Следует отметить, что обнаруженный в 1948 году Б. А. Кудряшовым новый компонент системы свертывания крови и получивший название тромботропин, идентифицирован в настоящее время как фактор X (Б. А. Кудряшов, 1968).

Фактор XI — предшественник тромбопластина (РТА или РТС) — относится к глобулинам, занимая при электрофорезе промежуточное положение между  $\beta_1$  и  $\gamma$ -глобу-

линами. Это соединение разрушается при нагревании до температуры  $60^{\circ}$  в течение 30 мин.

РТА осаждается сульфатом аммония (диатомовой землей). Обнаружить фактор XI можно как в плазме, так и в сыворотке. При хранении плазмы активность РТА повышается. Молекулярный вес фактора XI соответствует приблизительно 100000—200000, место выработки не установлено. Повреждение самых различных органов не отражается существенным образом на концентрации фактора XI. Это позволяет предполагать, что РТА синтезируется ретикулоэндотелием.

Фактор XI активируется фактором Хагемана.

Фактор XII — контакта, или Хагемана — содержится как в плазме, так и в сыворотке. При электрофорезе занимает промежуточное положение между  $\beta$  и  $\gamma$ -глобулинами. Фактор XII является гликопротеидом. В его состав входят нейтральные сахара, аминсахара и сиаловая кислота. Фактор XII термоустойчив, ибо теряет свою активность при нагревании до  $65^{\circ}$ , место образования его не выяснено. Это соединение является застрельщиком процесса свертывания крови. Оно необходимо для образования протромбиназы в присутствии фосфолипидного фактора эритроцитов или тромбоцитов.

Фактор XII активируется стеклом, коллагеном, кожей, адреналином, жирными кислотами с длинной цепью, щелочной фосфатазой, эллаговой кислотой, АДФ и др. При этом наступает резкое ускорение свертывания крови. Активация фактора Хагемана приводит к увеличению его молекулярного веса, а также снижению способности растворяться в воде. Вещества, несущие положительный заряд (спермин, цитохром С, рибонуклеаза, лизоцим), тормозят активацию фактора контакта (Nossel и соавторы, 1968).

Фактор XIII — фибринстабилизирующий (ФСФ), или фибриназа—вещество глобулярной природы, необходимое для формирования окончательного фибрина. Фибринстабилизатор изменяет внутримолекулярные взаимоотношения в фибрине, делая его нерастворимым в 5 М растворе мочевины. При этом происходит отщепление от фибрин — мономера углеводных компонентов — манозы, галактозы, сиаловой кислоты и др.

Фактор XIII активируется тромбином. Под его влиянием происходит образование поперечных ковалентных

связей (наступает реакция транспептидации). Возможно, что активация фибриназы осуществляется раневой поверхностью. Так, при введении тромбина в сосуды с неповрежденной стенкой образуются рыхлые сгустки, легко растворяющиеся в присутствии плазмينا. В сосудах же с поврежденной интимой тромбин вызывает появление плотных тромбов (В. П. Балуда, 1963, 1965).

Фактор XIII препятствует растворению кровяного сгустка, повышает агрегацию и адгезивность тромбоцитов, а также резистентность сосудистой стенки (В. П. Балуда и соавторы, 1968, 1969).

### **Кровяные пластинки и их роль в процессе свертывания крови**

В структурном отношении тромбоциты здоровых людей представляют полиморфные образования, окруженные отграничивающей мембраной. Число их колеблется от 200000 до 350000 в  $1 \text{ мм}^3$ .

В наружном слое мембраны кровяных пластинок имеются плотные нити, состоящие из мукополисахаридов. Цитоплазма тромбоцитов содержит множество канальцев и пузырьков, идентичных по виду плазматической мембране.

В кровяных пластинках различают периферическую зону — гиаломер и центральную — грануломер. При соприкосновении с кожей или раневой поверхностью волокна гиаломера, переплетаясь между собой, образуют на периферии отростки различной величины — от небольших зазубрин до псевдоподий. Грануломер состоит из зерен (гранул) и чаще всего расположен в центре тромбоцита, хотя иногда зерна рассеяны по всей поверхности равномерно. Зерна тромбоцитов в зависимости от величины и строения разделяются на  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\Delta$ ,  $\epsilon$  — гранулы (Schulz, Hipler, 1959). В составе гранул содержится ряд соединений, принимающих участие в свертывании крови. Кроме того, в протоплазме тромбоцитов выявляются многочисленные образования фибриллярного, пластинчатого и гранулярного характера. В гиаломере же обнаружены тонкие петлистые структуры, напоминающие эндоплазматический ретикулум и имеющие отношение к ретракции кровяного сгустка (Э. И. Терентьева и соавторы, 1963).

Тромбоциты периферической крови в зависимости от условий их образования в костном мозге можно разделить на 2 большие группы:

1. Нормальные формы: юные, зрелые, старые, формы раздражения; 2. Патологические формы: незрелые, юные, дегенеративные, патологические формы раздражения.

Химический состав тромбоцитов чрезвычайно сложен. В них обнаружены белки, жиры, углеводы, макроэргические соединения. Предполагается, что в состав кровяных пластинок входят почти все известные в настоящее время энзимы (Platt и соавторы, 1963).

Ферменты имеют значение не только для жизнедеятельности тромбоцитов. Они играют важную роль в процессе остановки кровотечения и фибринолиза.

Из кровяных пластинок выделен ряд соединений, принимающих участие в свертывании крови и фибринолизе, а также влияющих на тонус кровеносных сосудов. Эти вещества получили название тромбоцитарных, или пластиночных факторов. Обозначаются они в отличие от плазменных и сывороточных соединений арабскими цифрами.

**Фактор 1 пластинок.** Открыт Wage и соавторами (1948). Это соединение подобно Ас-глобулину (фактору V плазмы). Адсорбируется оно из плазмы. Фактор I находится как на поверхности, так и в грануломере тромбоцитов. Предполагается, что внутрь Ас-глобулин попадает в момент отщепления кровяных пластинок от мегакариоцитов.

Как и Ас-глобулин плазмы, фактор I пластинок принимает участие в образовании протромбиназы. Это соединение ускоряет свертывание цельной крови, укорачивает время рекальцификации и протромбиновое время плазмы, лишенной Ас-глобулина. Акцелераторная активность кровяных пластинок значительно уступает фактору V плазмы (Owgen, 1948; Йосиока, 1959; Б. И. Кузник, 1964).

**Фактор 2 пластинок.** Открыт теми же исследователями, что и предыдущий. Это соединение в присутствии тромбина ускоряет переход фибриногена в фибрин и способствует образованию сетчато-нитчатой субстанции. Предполагается, что фактор 2 блокирует действие ингибитора 3 фазы процесса свертывания крови.

Фактор 2 тромбоцитов относится к белкам глобулярной природы. Он легко растворим в воде, адсорбируется  $BaSO_4$ , осаждается ультрацентрифугированием (120000g), не способен к диализу, отличается значительной устойчивостью к протеолитическим ферментам, лишен фибринолитической активности. По характеру своего действия напоминает фермент (Farbiszewski и соавт., 1966).

Фактор 3 пластинок — тромбопластический, необходим для образования протромбиназы. Это соединение относится к фосфолипидам типа кефалина (фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин). По всей видимости, активность тромбопластического фактора определяется не только кефалинами, но и кислыми мукополисахаридами (Thomas и соавт., 1968). Фактор 3 адсорбируется  $BaSO_4$ , может быть отделан на ультрацентрифуге, не извлекается водой, постепенно теряет свою активность при хранении.

Тромбопластический фактор содержится в так называемой «тромбоцитарной пыли». Это мельчайшие частицы, происходящие из осмофильных гранул. Кроме того, фактор 3 находится в секреторных гранулах и перитромбоцитарной оболочке.

Фактор 3 пластинок является основным соединением тромбоцитов, необходимым для нормального осуществления процесса свертывания крови.

Фактор 4 пластинок, или антигепариновый, как показывает название, связывает гепарин. Это соединение локализуется в гиаломере тромбоцитов, может быть извлечено водой, адсорбируется  $BaSO_4$  и каолином, относится к термостабильным белкам (выдерживает нагревание до  $100^\circ$  в течение 10 мин.), может быть отцентрифугировано на высоких скоростях, разрушается под влиянием протеолитических ферментов. Антигепариновым действием обладают также неповрежденные кровяные пластинки, что зависит в значительной степени от выхода фактора 4 в плазму. Тромбин и фактор контакта способствуют выделению антигепариновой субстанции в кровь.

Физиологическая роль антигепаринового фактора тромбоцитов во многом еще не ясна. Известно, что в крови здорового человека концентрация гепарина крайне низка. Вполне возможно, что фактор 4 пластинок,

связывая гепарин, несколько ускоряет свертываемость крови, а также усиливает агрегацию, адгезивность и вязкий метаморфоз тромбоцитов — реакции чрезвычайной важности для остановки кровотечения.

Фактор 5 пластинок — фибриногеноподобный, или фибриноген, находится как на поверхности, так и внутри тромбоцитов. Из кровяных пластинок выделены 2 фракции фибриногена — адсорбированная (плазменный фибриноген) и экстрагируемая (интратромбоцитарный фибриноген). По-видимому, последний попадает в кровяные пластинки при отшнуровывании их от мегакариоцитов. Тромбоцитарный фибриноген оказывает влияние на проницаемость мембраны тромбоцитов.

Фактор 5 пластинок, как и плазменный фибриноген, свертывается при добавлении тромбина. Однако он отличается от плазменного фибриногена относительной термостабильностью. Фибрин, полученный из тромбоцитарного фибриногена, хуже полимеризуется.

Согласно мнению большинства исследователей, фактор 5 необходим для агрегации тромбоцитов.

Антифибринолитический фактор обнаружен Johnson (1953). Действие его отчетливо проявляется в плазме и не выявляется при использовании эуглобулиновой фракции (Astrup, 1957; Б. И. Кузник, А. П. Короткова, 1969).

Ингибиторы фибринолиза в тромбоцитах по своему составу и механизму действия неоднородны (Ч. С. Гусейнов, 1965; С. А. Радченко, В. И. Феденков, 1968; Astrup и соавторы, 1969). В кровяных пластинках обнаружены как антиплазмин, так и антиактиваторы (связывают активатор плазминогена).

Антитромбопластический фактор обнаружен Spaet (1954). Это соединение препятствует образованию протромбиназы, замедляет перевод протромбина в тромбин и усиливает действие гепарина. В условиях нормы антитромбопластический фактор в процессе свертывания крови роли не играет.

Ретрактозим — комплекс соединений, обеспечивающих ретракцию кровяного сгустка. Главным из них является контракильный белок, напоминающий по своим свойствам актомиозин мышечных волокон и названный тромбостенином. Это соединение способно синтезироваться бесклеточной массой кровяных пласти-

нок в присутствии рибосом, АТФ и ряда ферментов. Экстракцией бикарбонатом из тромбостенина был выделен компонент А, напоминающий актин. В присутствии полиэтенсульфата удалось изолировать компонент М, соответствующий миозину.

В процессе ретракции кроме тромбостенина требуется кофактор ретракции, тромбин, сывороточный фактор ретракции, ионы К и др. Более подробно на этом вопросе мы остановимся в соответствующем разделе монографии.

Сосудосуживающий фактор (вазоконстрикторный), или серотонин, по своей природе является 5 — гидроокситриптамином. Обнаружен впервые Rapport и соавторами (1948), однако из кровяных пластинок выделен Вгассо, Curti (1953). Большая часть серотонина располагается в цитоплазматических гранулах в свободном виде. В тромбоциты серотонин, как и катехоламины (адреналин, норадреналин), проникает через систему канальцев, связывающих осмофильные (или плотные) тельца с мембраной пластинки. Обогащение тромбоцитов серотином происходит при прохождении крови через сосуды желудочно-кишечного тракта и печени. В плазме серотонин быстро разрушается моноаминоксидазой и выводится с мочой.

Выделение серотонина не происходит при блокаде гликолиза. Агрегация тромбоцитов всегда сопровождается освобождением вазоконстрикторного фактора, что связано с повышением проницаемости мембраны кровяных пластинок.

Действие серотонина многообразно. Он обладает сосудосуживающим эффектом, повышает кровяное давление, в малых концентрациях уменьшает проницаемость сосудов, связывает гепарин, ускоряет переход фибриногена в фибрин, несколько усиливает ретракцию кровяного сгустка.

Предполагается, что серотонин играет важную роль в механизме возникновения анафилактического шока. Кроме того, серотонин принимает участие в осуществлении нормальной деятельности ЦНС, сердечно-сосудистой системы и двигательного аппарата (Е. А. Громова, 1966).

Фибринстабилизирующий фактор (ФСФ), или фибриназа, аналогичен фибринстабилизатору плазмы (фактору XIII). Обнаружен в кровяных пластинках Lüscher (1957). Вопрос о его происхождении до

настоящего времени не выяснен. Предполагается, что это соединение в тромбоцитах содержится в значительно большей концентрации, чем в плазме.

Активатор плазминогена, или кофактор стрептокиназы — соединение, способствующее лизису кровяного сгустка, описан впервые Gross и соавт. (1960, 1961). В дальнейшем было установлено, что в кровяных пластинках имеется не только проактиватор и активатор, но и значительное количество плазминогена. Все эти вещества обладают различными биохимическими свойствами. Предполагается, что кровяные пластинки играют важную роль в возникновении спонтанного фибринолиза у человека и животных.

Тромбоциты здоровых людей способны частично корригировать недостаток АГГ в плазме больных истинной гемофилией, что зависит от свойства пластинок адсорбировать на своей поверхности фактор VIII плазмы. В суспензии тромбоцитов обнаружены протромбин, конвертин, АГГ, фактор Кристмаса, факторы Стюарт-Прауэра, РТА.

Все эти соединения образуют так называемую «плазматическую атмосферу» тромбоцитов. При агрегации или разрушении кровяных пластинок указанные вещества могут попадать в плазму и принимать участие в различных звеньях процесса свертывания крови.

### **Эритроциты и их роль в процессе свертывания крови**

Еще в прошлом веке было известно, что разрушенные эритроциты способны ускорять свертываемость крови. Однако лишь после исследований Shinowaga (1951), обнаружившего, что лизированные эритроциты способны заменить пластинки в тесте генерации тромбопластина, началось детальное изучение роли красных кровяных телец в процессе свертывания крови. Было показано, что разрушенные эритроциты здоровых и больных людей, а также различных животных значительно повышают степень тромботеста, сокращают время свертывания крови и рекальцификации обычной и бестромбоцитной плазмы (Quick и соавт., 1954 — 1967; Gaertner и соавт., 1961 — 1968; В. П. Балуда и соавт., 1957 — 1963; Б. И. Кузник и соавт., 1961 — 1969). Вскоре оказалось, что интактные эритроциты также способствуют форми-

рованию кровяного сгустка (Mc Kellar, Dacie, 1958; Inglisch, Haliday, 1961; Б. И. Кузник, 1961—1971; Gærtner и соавт., 1963—1968; И. Я. Ашкинази, 1965—1971).

В настоящее время известно, что в составе эритроцитов содержится большинство факторов свертывания, обнаруженных в кровяных пластинках. Ниже приводятся эритроцитарные факторы свертывания крови.

1. Тромбопластический фактор (эритроцитин, эритропластин) — соединение, заменяющее кровяные пластинки в тесте генерации тромбопластина, а также повышающее потребление протромбина в обычной и бестромбоцитной плазме (Shinowaga, 1951; Qiuck и соавт., 1954; В. П. Балуда, 1957; Б. И. Кузник и соавт., 1961—1969; Я. И. Выговская, 1965 и др.). Находится этот фактор главным образом в строме эритроцитов. По своей химической природе эритроцитин относится к липопротеидам. В его состав входят пептиды, свободный холестерин и фосфолипиды. Из последних соединений наибольшее значение имеют фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин. Сфингомиелин и лецитин, содержащиеся в красных кровяных тельцах, резко повышают активность фосфатидилсерина. Следует отметить, что по активности тромбопластический фактор эритроцитов превосходит аналогичное соединение кровяных пластинок.

Тромбопластическим действием обладают также неповрежденные эритроциты (Inglisch, Haliday, 1961; Б. И. Кузник, 1964, 1965; Л. Г. Воронянская, 1966; И. Я. Ашкинази, 1965—1969). Более того, тромбопластическая субстанция может переходить из интактных красных кровяных телец в плазму (Mc Kellar, 1958; Inglisch, Haliday, 1961; Б. И. Кузник, 1964; И. Я. Ашкинази, А. Я. Ярошевский, 1964). Это свойство, получившее название «эффект отдачи», резко повышается под влиянием адреналина, ацетилхолина, гистамина и тромбина (С. С. Двойнишникова, 1966; Г. Я. Ашкинази, 1968; А. Д. Наумов, 1969).

Особенно важную роль играет тромбопластический фактор эритроцитов в механизме развития гиперкоагуляции в случае массового разрушения красных кровяных телец.

2. Антигепариновый фактор — обнаружен в эритроцитах рядом исследователей (Rapport, Ames,

1957; В. П. Балуда, Н. А. Горбунова, 1959; Б. И. Кузник и сотрудники, 1961 — 1969; А. Д. Наумов, 1965; Л. Г. Воронянская, 1965).

Биохимическая природа его не ясна. Известно, что это соединение не осаждается  $\text{BaSO}_4$ , выдерживает нагревание до  $60^\circ$  в течение 30 минут, не теряет своей активности на протяжении месяца при хранении на льду. Предполагается, что антигепариновый фактор является сложным термостабильным белком.

Гепарин может быть связан также интактными эритроцитами. Установлено, что уже через 5 минут после вливания гепарина концентрация его в крови падает на 50 проц. Последнее объясняется адсорбцией гепарина на поверхности красных кровяных телец. Кроме того, гепарин способен проникать внутрь стареющих эритроцитов.

По-видимому, эритроциты играют важную роль в регуляции обмена гепарина.

3. Фибриноген эритроцитов — адсорбируется из плазмы. Значение этого процесса для регуляции свертываемости крови выяснено лишь в последние годы. Установлено, что эритроциты адсорбируют в среднем на своей поверхности  $1,327 \times 10^5$  молекул фибриногена. Если количество фибриногена в плазме падает ниже 100 мг%, то происходит освобождение этого белка эритроцитами, в противном случае он адсорбируется на поверхности красных кровяных телец.

Фибриноген играет важную роль в процессе агрегации эритроцитов. Кроме того, адсорбированный на поверхности эритроцитов фибриноген в результате действия тромбина свертывается, благодаря чему красные кровяные тельца прочнее фиксируются между нитями фибрина.

Эритроциты приблизительно в 1,5 — 2 раза ускоряют переход фибриногена в фибрин (Б. И. Кузник, 1964; А. Д. Наумов, 1969; А. В. Савушкин, 1971). Это отчасти связано с нейтрализацией гепарина, а также действием каталитической поверхности красных кровяных телец.

4. Антифибринолизин эритроцитов — соединение, препятствующее растворению кровяного сгустка. Это вещество находится в жидкой фазе красных кровяных телец и по своей природе является антиактиватором плазминогена (Ю. П. Никитин и соавт., 1969).

Выраженным антифибринолитическим действием обладают интактные эритроциты, что делает сгусток устойчивым к действию плазмينا (Б. И. Кузник, 1964; Я. Д. Красик, 1968; А. Д. Наумов, 1969).

5. Фибринстабилизирующий фактор (ФСФ, фибриназа) обнаружен в эритроцитах рядом исследователей (Vuluc и соавт., 1963; В. П. Балуда и соавт., 1967; А. Д. Наумов, 1966). Фибринстабилизирующим действием обладают не только разрушенные, но и интактные эритроциты. ФСФ эритроцитов делает сгусток более плотным и устойчивым к действию плазмينا.

6. Активаторы фибринолиза — находятся в стромах красных кровяных телец. Природа их неоднородна. В эритроцитах обнаружены следы плазминогена (Kunzer, Haberhausen, 1964), а также его активаторы и проактиваторы (Б. И. Кузник и соавторы, 1964—1968; Sakuragawa, 1966; Ю. П. Никитин и соавторы, 1969).

7. Фактор R эритроцитов, иначе называемый фактор адгезивности, открыт Hellem в 1958 г. В настоящее время показано, что этим соединением является АДФ. При соприкосновении с раневой поверхностью небольшая часть эритроцитов разрушается, что приводит к освобождению АДФ и образованию тромбоцитарной пробки. Механизм этого явления будет описан ниже (см. стр. 31).

Эритроциты способны адсорбировать на своей поверхности АГГ, фактор Кристмаса, РТА, фактор Хагемана, конвертин и др. Предполагается, что эритроциты, как и тромбоциты, окружены «плазматической атмосферой», играющей важную роль в формировании красного хвоста тромба.

### **Лейкоциты и их роль в процессе свертывания крови**

Длительное время в литературе господствовало мнение, что белые кровяные тельца в условиях нормы не играют важной роли в процессе свертывания крови. Однако за последние годы установлено, что тромбопластический фактор лейкоцитов обладает свойствами тканевой протромбокиназы (Б. И. Кузник, Е. Л. Кузменко, 1970). Эти данные позволили предположить, что при определенных условиях белые кровяные тельца могут явиться застрельщиками образования кровяного сгустка.

Кроме того, установлено, что лейкоцитам принадлежит чрезвычайно важная роль в осуществлении микроциркуляторного гемостаза, стимуляции фибринолитической активности крови и реканализации затромбированных сосудов.

В составе белых кровяных телец обнаружены следующие факторы, влияющие на свертываемость крови и фибринолиз.

1. Тромбопластический фактор — найден в моноцитах (Elseman, Stefanini, 1954), лимфоцитах Б. И. Кузник и соавт., 1962—1970; Lisiewicz, 1965; В. К. Альпидовский, 1957), зрелых и незрелых нейтрофилах (Cattan, 1965—1968; Б. И. Кузник и соавт. 1970) и эозинофилах (Archer, 1960).

2. Антигепариновый фактор — содержится в лимфоцитах (Б. И. Кузник и соавт., 1962—1970; Lisiewicz, 1965), зрелых и незрелых нейтрофилах (Archer, 1960; Б. И. Кузник и соавт., 1962—1970; Lisiewicz, 1965—1970), а также эозинофилах (Archer, 1962; Lisiewicz, 1964).

3. Естественные антикоагулянты, обладающие антитромбопластическим и антитромбинным действием, находятся главным образом в базофилах (Martin, Roka, 1951—1953; К. Рудзит). Кроме того, соединение, напоминающее гепарин, обнаружено в нейтрофилах здоровых людей (Б. И. Кузник и соавт., 1970). Очень слабое антитромбинное действие присуще лимфоцитам (Б. И. Кузник и соавт., 1964, 1970).

4. Плазминоген. Согласно данным Barnhart, Riedle (1964), это соединение вырабатывается исключительно эозинофилами, находящимися на разных ступенях созревания. Наибольшая концентрация плазминогена обнаружена в зрелых эозинофилах, не поступивших в кровеносное русло. За последние годы высказано предположение, что плазминоген также синтезируется базофилами (Y, Frick, U. Frick, 1966) и нейтрофилами (Procopowicz, 1968).

5. Стимуляторы фибринолиза выявлены в гранулоцитах. В лейкоцитах найдены активатор, проактиватор плазминогена, а также лизокиназы (Jans, 1963; 1964; Б. И. Кузник и соавторы, 1962—1970). Следует отметить, что растворению сгустка способствуют различные протеазы, кислые и щелочные фосфатазы,

в большом количестве содержащиеся как в грануло-, так и агранулоцитах.

6. Ингибиторы фибринолиза — обнаружены в лимфоцитах (Б. И. Кузник и соавторы, 1964—1970; В. К. Альпидовский, 1967). Природа их пока не выяснена.

7. Фибринстабилизирующий фактор найден в лимфоцитах. Активность его невелика (Б. И. Кузник и соавторы, 1968, 1970; Е. Л. Кузменко, 1971).

Лейкоциты окружены «плазматической атмосферой». Белые кровяные тельца здоровых и больных различными лейкозами содержат АГГ, протромбин, фибриноген, Ас-глобулин, коинвертин, РТА и фактор Хагемана.

Таким образом, лейкоциты могут принимать участие как в образовании, так и растворении кровяного сгустка.

### **Тканевые факторы сосудистой стенки и их роль в процессе свертывания крови**

Известно, что кровь циркулирует в замкнутой системе сердца и сосудов. До тех пор, пока сохраняется целостность эндотелия, кровь находится в жидком состоянии. Травма сосуда всегда приводит к тромбообразованию. Это связано с целым рядом факторов и в первую очередь с освобождением тканевых соединений, влияющих на свертываемость крови. В настоящее время в сосудистой стенке обнаружены вещества, ускоряющие, замедляющие свертываемость крови и влияющие на ее фибринолитическую активность. К ним относятся следующие соединения.

1. Тромбопластин. Это соединение обнаружено во всех крупных сосудах (Astrup, Perlick). В мелких сосудах активность тромбопластина относительно невелика (Д. М. Зубаиров, 1969). Наибольшая тромбопластическая активность присуща интимае, наименьшая — адвентиции. Поверхностный слой сосуда — эндотелиальные клетки — также содержит довольно активный тромбопластин (Perlick, 1959, Б. И. Кузник, 1964; В. В. Альфонсов, 1967).

Это соединение относится к высокомолекулярным липопротеидам. Оно не теряет своей активности при нагревании до 100° в течение 30 мин. и при изменении pH от 2 до 11. В составе тромбопластина обнаружен холестерин, цереброзиды, фосфатидилэтаноламин, фосфати-

дилхолин, сфингомиелин, глюкозиды. Белковый компонент тканевого тромбопластина содержит 15 различных аминокислот. Тромбопластин сосудистой стенки адсорбируется  $BaSO_4$  и бентонитом, экстрагируется этиловым эфиром, не способен к диализу, длительно сохраняет свою активность на холоде.

Тромбопластическая активность связана с клеточными мембранами, размер которых превышает 0,4 мк в диаметре, особенно активны фрагменты мембран диаметром 0,4—0,9 мк. Тромбопластическое действие тканей зависит от супермолекулярной организации фосфолипидов тромбопластина. Более высокая активность создается в том случае, если число положительных зарядов фосфатадилэтанолamina превосходит отрицательные фосфатидилсерина, что зависит от специфичного для каждой ткани набора фосфолипидов, а также от связанных с ними белков мембран (Д. М. Зубаиров и соавт., 1969).

2. Конвертиноподобный фактор сосредоточен в основном в интиме сосуда. По-видимому, это соединение адсорбируется из плазмы эндотелием и при повреждении последнего принимает участие в образовании протромбиназы (Б. И. Кузник, В. В. Альфонсов, 1964—1966).

3. Антигепариновый фактор находится во всех слоях сосудистой стенки, в том числе и в эндотелиальных клетках (Perglick, 1959; Б. И. Кузник, В. В. Альфонсов, 1964—1966).

4. В а с к у л о к и н а з а—фермент, переводящий фибриноген в фибрин в отсутствие тромбина. Это соединение термостабильно, не инактивируется гепарином и для своего действия нуждается в присутствии ионов  $Ca$ . Активность его невелика. Действует васкулокиназа относительно медленно. Можно предполагать, что в процессе свертывания крови этот фактор значительной роли не играет.

5. Антитромбопластический фактор обнаружен в стенке артерий и вен. Природа его не ясна. Так как это соединение нейтрализуется толуидиновым синим и протамин—сульфатом, то естественно предположить, что оно относится к кислым мукополисахаридам.

6. Комплекс антитромбинов. К ним прежде всего должен быть отнесен гепарин и гепариноподобные

вещества, синтезирующиеся тучными клетками, расположенными в большом количестве в соединительной ткани по ходу артериол, венул и капилляров. Тучные клетки также найдены в крупных сосудах, главным образом, в наружной оболочке. Особенно много их в аорте, коронарных артериях, воротной вене и легочной артерии.

Гепарин и гепариноподобные соединения являются кислыми мукополисахаридами. Содержание последних в стенке сосуда очень велико и достигает 0,65 проц. от веса сухого остатка (Gore, Larkey, 1964). В тучных клетках найдена гиалуроновая кислота, хондроитин-сульфат А, В и С, сульфат гепарина, гексозамин, хондроитин-4 — сульфат, хондроитин-6 — сульфат, дерматансульфат, кератосульфат и др. Многим из этих веществ присуще антитромбинное действие.

В артериях также содержится вещество, способное связывать тромбин и обладающее свойствами липида. Это соединение довольно стабильно при нагревании, адсорбируется  $\text{BaSO}_4$  и бентонитом, не диализуется, не нейтрализуется протамин-сульфатом и не проявляет антитромбопластического действия. Другой антиромбин неизвестной природы относительно термостабилен (теряет свою активность при нагревании до температуры  $56^\circ$  в течение 30 мин), хорошо сохраняется при температуре  $-10^\circ$ , но быстро разрушается при  $+4^\circ$ .

Антикоагулянты сосудистой стенки не только препятствуют свертыванию крови. Они также способствуют просветлению плазмы. Это объясняется дегрануляцией тучных клеток, расположенных в сосудистой стенке после жировой нагрузки.

7. Активаторы фибринолиза обнаружены как в крупных, так и в мелких сосудах. Находятся они во всех слоях артерии и вены. Концентрируются эти вещества, главным образом, в адвентиции.

Стимуляторы фибринолиза способны оказывать влияние на все этапы растворения кровяного сгустка. В различных сосудах найдены следы пламиногена, проактиватор и активатор проактиватора.

Большинство исследователей считает, что активатор пламиногена находится, главным образом, в интима сосуда, в адвентиции же, как правило, обнаруживается проактиватор. Активаторы пламиногена играют важную роль в процессе локального растворения кровяного

сгустка, а также в регуляции фибринолитической активности крови.

8. Ингибиторы фибринолиза содержатся как в артериях, так и венах (В. П. Балуда, 1963; Б. И. Кузник, 1964—1971; В. В. Альфонсов, 1966; Ю. П. Никитин, 1965—1971). Предполагается, что этим соединением является антиплазмин (Serneri и соавт., 1965).

9. Фибринстабилизирующий фактор (ФСФ, фибриназа) в тканях находится в значительно большей концентрации, чем в крови. В стенке сосуда это соединение обнаружено В. П. Балудой (1963). По-видимому, с наличием фибринстабилизирующего фактора отчасти связан антифибринолитический эффект сосудистых экстрактов.

Таким образом, при травме сосуда создаются благоприятные условия для формирования тромба с последующей реканализацией сосуда.

### Естественные антикоагулянты

В крови человека и различных животных содержатся вещества, препятствующие свертыванию крови и получившие название естественные антикоагулянты. В норме их концентрация относительно невелика. Однако при целом ряде патологических состояний содержание естественных антикоагулянтов может резко возрастать, что является одной из причин нарушения свертываемости крови. К антикоагулянтам относятся вещества, препятствующие образованию тромбопластина (антитромбопластины), связывающие тромбин (антитромбины) и плазменные факторы (ингибиторы плазменных факторов), ослабляющие ретракции кровяного сгустка (ингибиторы ретракции). Некоторые из этих соединений могут вмешиваться одновременно в различные фазы процесса свертывания крови.

Основным антикоагулянтом является гепарин. Это соединение продуцируется тучными клетками, находящимися в адвентиции сосудов (Jorgens, 1946; К. К. Рудзит, 1965). Особенно богаты гепарином лёгкие, печень и скелетные мышцы.

Согласно классификации С. М. Бычкова (1949), гепарин по своему строению относится к группе кислых мукополисахаридов и содержит значительное количество гексозаминов, гексурановой и серной кислот. Гепарин —

мукополисахарид — полисерноокислый эфир с высоким содержанием серы (11,5—13,5%), состоящий из последовательно чередующихся уроновых кислот и гексозамина. В молекулу гепарина входят такие кислоты как глюконовая, изуроновая и кетуриновая. Молекулярный вес его — 16000—17000 (Jorges, 1946). Гепарин — соединение с наибольшим числом сульфогрупп, т. к. в его молекуле сульфированы все аминогруппы (Freedman, 1964). Гепарин стандартизируется биологически. Считается, что 1 мг гепарина имеет активность, равную 130 МЕ.

Антикоагулянтное действие гепарина обусловлено преимущественно сильным отрицательным зарядом (Jorges, 1946; С. М. Бычков, 1949) из-за наличия в его молекуле большого числа кислых радикалов. Последние определяют высокую способность гепарина вступать в химические соединения с различными белками и образовывать комплексы. Э. Перлик (1965), А. А. Маркосян (1968) считают, что антикоагулянтные свойства гепарина основаны на способности увеличивать отрицательный заряд тромбопластина, тромбина и фибриногена, препятствуя их взаимодействию.

Гепарин — антикоагулянт с полипотентным участием в механизме свертывания крови и других реакциях организма. Для проявления активности гепарина необходимы плазменные кофакторы 1 и 2. Гепарин препятствует образованию протромбиназы, а также связывает факторы IV, V, VII, VIII, IX, X и XII (Е. М. Лейкина, 1957; O. Brien, 1958; 1960; Niewiarowski, Wegrzynowicz, 1971).

Гепарин также инактивирует тромбокиназу, вытесняя из нее фосфолипиды и образуя неактивный комплекс гепарин-протеин (Chargaff и соавт., 1940). Между тромбопластином и гепарином существует настоящий антагонизм: раствор толуидинового синего, окрашивающийся гепарином метахроматически в фиолетовый цвет, после добавления тромбопластина приобретает первоначальную окраску (Э. Перлик, 1965).

По мнению O'Brien (1959), гепарин преимущественно задерживает превращение протромбина в тромбин. Вместе с тем он тормозит действие тромбина, вступая с ним в обратимую связь (Jurgens, Beller, 1954). М. С. Мачабели (1961), проанализировав сведения литературы, приходит к выводу, что действие гепарина

в основном сводится к разрушению активного тромбопластического комплекса, а также к предупреждению аутокаталитического образования тромбина, т. е. он в большей мере нарушает выход тромбина, нежели его влияние на фибриноген.

Гепарин уменьшает адгезивность тромбоцитов (Д. М. Зубаиров, Г. И. Дерягина, 1962), тормозит их агрегацию (Zucker, 1967), ухудшает ретракцию сгустка (Jurgens, 1954).

В крови гепарин нейтрализуется антигепариновым фактором тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов (особенно лимфоцитов), ионами кальция, а также адсорбируется на фибрине. Введенный гепарин быстро удаляется из организма — примерно за 4—6 часов. Он выводится с мочой, поглощается тканями и инактивируется гепариназой.

Гепарин влияет также и на фибринолитическую активность крови. В малых дозах он стимулирует фибринолиз вследствие торможения антиплазмина (В. П. Казначеев, 1960), а в высоких — угнетает протеолитические реакции (Э. Перлик, 1965). В. П. Казначеев указывает, что гепарин, активируя липопротеидную липазу, уменьшает концентрацию бета-липопротеидов, и таким образом тормозит фибринолиз. Kraft (1962) считает, что стимуляция фибринолиза не связана с антикоагулянтным действием гепарина и проявляется в дозах, не влияющих на свертывание крови.

Гепарин ингибирует все протеолитические и муколитические ферменты крови и тканей. Основная его роль сводится к регуляции проницаемости гисто-гематических барьеров и обмена капиллярно-соединительнотканых структур. Гепарин является конкурирующим антагонистом гиалуронидазы вследствие своего структурно-химического сходства с гиалуроновой и хондроитинсерной кислотами. Кроме того, он может взаимодействовать с гиалуронидазой непосредственно, образуя неактивный комплекс, что меняет проницаемость сосудов. Обладая антиэкссудативным действием, гепарин уменьшает проницаемость сосудов, вызванную гистамином (Р. И. Сукерник, 1965), и тем самым препятствует поступлению в кровь из тканей продуктов клеточного метаболизма, содержащих тромбопластические субстанции. Внутривенное введение человеку 10000 ЕД. гепарина существенно

уменьшает концентрацию гистамина и увеличивает гистаминопектические свойства крови (Л. И. Геллер, З. П. Козлова, 1968). При избытке гепарина ткани легче переносят гипоксию и становятся более резистентными к различным повреждающим воздействиям (В. П. Казначеев, А. А. Дзизинский, 1965; А. А. Маркосян, 1965).

Гепарин тормозит пропердино-комплементарную систему и таким образом ингибирует реакции антиген-антитело. Инактивация комплемента блокирует многие протеолитические процессы, предупреждая гемолиз эритроцитов, расщепление белков крови и образование шокогенных продуктов. Гепарин повышает осмотическую устойчивость эритроцитов и их резистентность к кислотному гемолизу (В. П. Казначеев).

Гепарин связывается антигепариновым фактором тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и повреждающихся тканей. Кроме того, гепарин способен нейтрализоваться кальцием, а также антигепариновым сывороточным фактором, образующимся в процессе свертывания крови.

Антитромбопластины действуют на липидный комплекс тканевого тромбопластина, в результате чего происходит его разрушение. Кроме того, антитромбопластины препятствуют переходу протромбина в тромбин.

Антитромбопластические соединения обнаружены в тромбоцитах, эритроцитах, лейкоцитах и сосудистой стенке. В условиях нормы эти вещества в процессе свертывания крови играют ничтожную роль.

Антитромбины могут быть разделены на 2 большие группы: быстрого и медленного действия. В настоящее время предполагается существование шести антитромбинов, получивших обозначение римскими цифрами.

Антитромбин I является фибрином. Последний чрезвычайно быстро адсорбирует на своей поверхности тромбин, благодаря чему тромбообразование носит локальный характер. В процессе ретракции и фибринолиза адсорбированный тромбин может вновь выделяться в плазму.

Антитромбин II — комплекс гепарина с кофактором I плазмы. Это соединение не только блокирует действие тромбина, но и усиливает активность антитромбина I и III. Комплекс этот может распадаться на гепарин и кофактор.

**Антитромбин III** — антикоагулянт медленного действия. Его влияние проявляется лишь через 15—30 минут после инкубации с тромбином. Антитромбину III принадлежит важная роль в инактивации тромбина, освобождающегося вместе с сывороткой при ретракции кровяного сгустка. Антитромбин III нередко обозначают как сывороточный антитромбин.

**Антитромбин IV** — антикоагулянт немедленного действия. Под его влиянием инактивация тромбина осуществляется довольно быстро (за 5—15 минут). Это соединение также препятствует переходу протромбина в тромбин. Кроме того, антитромбин IV усиливает действие антитромбина III.

**Антитромбин V** — соединение, обнаруженное в крови больных ревматизмом. Предполагается, что оно также находится в сыворотке здоровых людей, однако концентрация его крайне низка. Антитромбин V относится к ингибиторам немедленного действия. Это соединение блокирует тромбин.

**Антитромбин VI** возникает в результате деградации фибриногена при воздействии активного плазмينا. Относится к антитромбинам немедленного действия. Антитромбин VI препятствует действию тромбина на фибриноген и тем самым тормозит образование фибрина. Следует отметить, что при разрушении фибриногена также образуется вещество, обладающее антитромбопластическим действием. Это соединение отличается от антитромбина VI большей термоустойчивостью (выдерживает нагревание до 60° в течение 15 минут). Образуется оно значительно позднее, чем антитромбин VI, и полностью разрушается тромбином.

При лизисе фибрина также возникают соединения, обладающие антитромбинной активностью и препятствующие адгезивности и агрегации кровяных пластинок.

Ингибиторы плазменных факторов в условиях нормы, по-видимому, не встречаются. Однако при целом ряде патологических состояний в крови появляются соединения, способные блокировать действие плазменных факторов.

### **Современные представления о механизме гемостазы**

Термином «гемостаз» обозначается целый комплекс физиологических процессов, приводящих к остановке

кровотечения. По мнению Quick (1963, 1967), существует два механизма гемостаза: 1) сосудисто-тромбоцитарный, или микроциркуляторный, гемостаз и 2) свертывание крови и последующая ретракция образовавшегося сгустка.

Такое подразделение очень удобно, ибо оно подчеркивает существенные различия, наблюдаемые при остановке кровотечения из мелких (артериолы, венулы, капилляры) и крупных (артерии, вены) сосудов. Если в первом случае ведущее значение в ограничении кровопотери играет сосудисто-тромбоцитарный компонент, то во втором — процесс образования кровяного сгустка.

### **Сосудисто-тромбоцитарный компонент гемостаза**

Микроциркуляторный гемостаз включает в себя остановку кровотечения из мелких сосудов с относительно низким кровяным давлением — проксимальных и терминальных артериол, метаартериол, прекапилляров, истинных капилляров и венул. В настоящее время установлено, что остановка кровотечения в зоне микроциркуляции складывается из следующих компонентов: 1. Временного сосудистого спазма, сопровождающегося прекращением кровотечения. 2. Адгезивности, агломерации и вязкого метаморфоза тромбоцитов с образованием тромбоцитарной пробки. 3. Уплотнения и сокращения тромбоцитарной пробки.

Травма всегда сопровождается спазмом мелких кровеносных сосудов. Известно, что тонус сосудов контролируется вегетативной нервной системой. Возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы способствует сужению кровеносных сосудов, парасимпатического — их дилатации. При травме сосуда освобождается холинэстераза (Quick, 1969), блокирующая ацетилхолин и тем самым способствующая сужению кровеносных сосудов под влиянием медиатора симпатической нервной системы. К вазоконстрикции также приводит болевая реакция, сопровождающая травму и повышающая тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Однако основное значение в вазоконстрикции принадлежит биологически активным аминам (серотонину, адреналину, норадреналину), выделяющимся из кровяных пластинок.

В тромбоцитах имеются и другие соединения (кроме серотонина и катехоламинов), суживающие кровеносные сосуды. К ним относится вещество, обнаруженное Willebrandt и соавт. в 1956 г. и являющееся по своей природе фосфолипидом.

Следует отметить, что эритроциты и лейкоциты также содержат серотонин и другие сосудосуживающие соединения. Однако роль их в процессе остановки кровотечения относительно невелика.

Спазм сосудов может привести лишь к временной остановке кровотечения. Основное значение для гемостаза в зоне микроциркуляции принадлежит тромбоцитарной пробке.

Образование тромбоцитарной пробки носит этапный характер. Уже через 1—2 сек. после травмы мелких сосудов кровяные пластинки начинают прилипать к поврежденной поверхности (этот процесс получил название адгезии), к ним присоединяются другие тромбоциты, благодаря чему конгломерат из кровяных пластинок увеличивается подобно снежному кому. Вначале образующаяся тромбоцитарная пробка легко проходима для крови, от нее отрываются агрегаты кровяных пластинок и жидкость просачивается наружу. Эта фаза продолжается 2—4 минуты и носит название обратимой агрегации. Тромбоциты при ней морфологически не изменяются. В дальнейшем наступает вязкий метаморфоз тромбоцитов, кровяные пластинки теряют правильную форму, мембрана их истончается, а гранулы и митохондрии выходят в плазму. Морфологические изменения приводят к тому, что пробка становится непроходимой для тока крови. Эта фаза носит название необратимой агрегации.

Адгезивность тромбоцитов относительно мало изученное явление. Оно не зависит ни от одного известного плазменного фактора, проявляется в отсутствии ионов Са и не нарушается даже при таких заболеваниях, как болезнь Виллебрандта и тромбостения. Предполагается, что адгезия в основном обусловлена электрофоретическими явлениями.

Известно, что в условиях нормы интима по отношению к адвентиции заряжена отрицательно (Sawyer и соавт., 1953—1965; Д. М. Зубаиров и соавт., 1964; В. Ф. Русяев, 1967, 1968—1970; А. Д. Маркосян и соав-

торы, 1968, 1970). Величина этого потенциала колеблется в пределах 5-20 мв.

Все форменные элементы, в том числе и тромбоциты, по отношению к окружающему раствору также несут довольно сильный отрицательный заряд (в пределах — 12—16 мв).

Таким образом, в условиях нормы электрический потенциал создает внутри сосуда силовое поле, препятствующее прилипанию форменных элементов к интима сосуда.

Многочисленные исследования показывают, что при ранении сосуда происходит реверсия потенциала, т. е. интима приобретает положительный заряд по отношению к адвентиции (Sawyer и соавт., 1953—1968; Perlick, 1959; В. Ф. Русяев, 1967; А. К. Чепуров и соавт., 1970). Это создает условия для прилипания кровяных пластинок к внутренней оболочке сосуда.

Важная роль в развитии адгезии отводится электрокинетическому или Z-потенциалу — разности потенциалов, возникающей между дисперсной средой и дисперсионной фазой. Изменение Z-потенциала сосуда или тромбоцитов может привести к уменьшению или усилению адгезивности.

Адгезия протекает совершенно нормально в отсутствии АДФ. Вместе с тем это соединение повышает прилипание тромбоцитов к сосудистой стенке и одновременно уменьшает электрофоретическую подвижность тромбоцитов. АМФ и АТФ, вызывая противоположные сдвиги, значительно снижают адгезию кровяных пластинок (Larsen и соавторы, 1968; Bitts и соавторы, 1968; Gröttum, 1969). Гепарин, а также кислые мукополисахариды с молекулярной структурой, напоминающей гепарин, ненасыщенная леноленовая кислота, увеличивают дзета-потенциал сосудистой стенки и тромбоцитов и тем самым уменьшают адгезивность кровяных пластинок (Deuveler и соавт., 1968; Larsen и соавт., 1969).

Прилипание тромбоцитов к раневой поверхности усиливается под влиянием адреналина и норадреналина, что в значительной степени связано с уменьшением дзета-потенциала (Hampton, Hardisty, 1967; А. А. Маркосян и соавторы, 1970).

Тромбин не вызывает адгезивности тромбоцитов, но значительно усиливает этот процесс. Сказанное отчасти

может быть связано с уменьшением отрицательного заряда интимы сосуда (В. Ф. Русяев, 1967; Б. И. Кузник, 1968; А. Х. Чепуров, 1969) и кровяных пластинок. Известно, что малые дозы тромбина увеличивают электрофоретическую подвижность тромбоцитов, большие — тормозят ее. Отсюда можно сделать вывод, что при появлении в сосудистом русле тромбина происходит нейтрализация заряда на поверхности тромбоцитов, в силу чего уменьшается отталкивание от отрицательно заряженного эндотелия и создаются условия для прилипания тромбоцитов к сосудистой стенке. Кроме того, тромбин способствует выделению АДФ из кровяных пластинок, что также приводит к усилению адгезии.

Агрегация по своему механизму намного сложнее адгезии. Условно она может быть разделена на 2 фазы — обратимая (1) и необратимая (2) агрегация.

В процессе склеивания тромбоцитов между собой важная роль принадлежит АДФ. Еще в 1956 году Вопп показал, что при свертывании крови АТФ тромбоцитов переходит в АДФ. Вскоре было установлено, что адгезивность тромбоцитов определяется величиной гематокритного показателя (Hellem, 1958, 1960; Gaarder и соав., 1961; Б. И. Кузник и соавт., 1964). Особенно сильно на образование тромбоцитарной пробки оказывают влияние разрушенные эритроциты. Эта реакция зависит главным образом от агрегации кровяных пластинок (Owgen, 1966). Усиление слипчивости тромбоцитов под влиянием эритроцитов связано с наличием АДФ (Gaarder и соавт., 1961). При травме сосуда часть эритроцитов всегда разрушается (Hugues, 1953; Б. И. Кузник, 1964, 1968; Б. И. Кузник, В. В. Альфонсов, 1964; Johnson, 1966; Pederson и соавт., 1966, 1967), что приводит к освобождению АДФ и агрегации кровяных пластинок.

Важную роль в процессе агрегации тромбоцитов играет тромбин. При травме выделяется тромбопластический фактор тканей, быстро (за 10—12 сек.) переходящий в активный тромбопластин. Это ведет к появлению тромбина и свертыванию фибриногена на поверхности тромбоцитов. Кроме того, тромбин повышает проницаемость мембраны кровяных пластинок, что вызывает выход АДФ на поверхность и способствует усилению агрегации (Haslam, 1964).

Сильным агрегирующим агентом является коллаген. Механизм его действия чрезвычайно сложен. Под влиянием коллагена происходит выход АДФ из тромбоцитов на поверхность мембраны.

Кроме того, коллаген не только приводит к агрегации тромбоцитов, но и способствует свертыванию крови. Это связано с интактной триплетной структурой, ибо денатурированный коллаген подобных изменений не вызывает. Предполагается, что расположенные на расстоянии друг от друга полярные группы коллагена действуют на агрегацию тромбоцитов за счет активирования фактора Хагемана. Действительно, все известные активаторы фактора XII имеют отрицательно заряженные группы, нейтрализация которых ведет к потере активности. Если фактор Хагемана адсорбируется на отрицательно заряженных поверхностях, то происходят конформационные изменения, приводящие в конечном итоге к его активации и способности агрегировать кровяные пластинки (Nossel и соавт., 1969).

Агрегация тромбоцитов наступает при добавлении в плазму адреналина, норадреналина, серотонина и других биологически активных аминов (Born, 1965; Harrison, 1966; В. П. Мищенко, О. Якубенко, 1966; Luscher, 1969; Stehbens, 1969).

В отличие от адгезии для нормальной агрегации кровяных пластинок необходимы ионы Са. По-видимому, Са и другие двувалентные ионы необходимы для образования мостиков между соседними тромбоцитами при их взаимодействии с АДФ (Born, 1967; Sneck и соавт., 1968). Они также блокируют действие дезагрегаторов (Pahgan и соавторы, 1968). Предполагается, что ионы Са стимулируют АДФ-азную активность, вызывая быстрое и значительное накопление АДФ на мембране тромбоцитов (Silver, 1970).

Агрегация тромбоцитов нарушается при отсутствии фибриногена. Мнение, что под влиянием тромбина фибриноген тромбоцитов переходит в липкий фибрин, способствующий склеиванию пластинок (Schmidt и соавт., 1965), не было подтверждено многими исследователями, ибо агрегация тромбоцитов может осуществляться в присутствии гепарина, связывающего тромбин (Deykin и соавт., 1965; Silver, 1970; К. М. Лакин и соавт., 1971). В последние годы показано, что фибриноген значительно

понижает электрофоретическую подвижность кровяных пластинок, падение которой до 80 проц. от нормы приводит к агрегации тромбоцитов. Эта реакция не зависит от освобождения АДФ, ибо присутствие АТФ-азы не меняет интенсивности агрегации (Grottum, 1969).

Для агрегации кровяных пластинок требуются особые белковые плазменные соединения, получившие название фактор и антифактор Виллебрандта. Механизм действия указанных веществ пока еще не выяснен.

Вслед за обратимой наступает фаза необратимой агрегации, которая возникает под влиянием тромбина. Под действием последнего уже через 15 сек. кровяные пластинки склеиваются в агрегаты, объединяясь между собой при помощи мостиков. Мембрана кровяных пластинок при этом не изменяется, хотя в отдельных тромбоцитах появляются признаки распада протоплазмы. В дальнейшем тромбоциты плотней прилегают друг к другу. Через 45—90 сек. можно видеть, что часть тромбоцитов становится мутной, протоплазма набухает, пластинки как бы сдавливают друг друга, хотя дефекты в мембране обнаружить не удается. Отдельные тромбоциты при этом теряют гранулы, в других — количество зерен остается неизменным. Через 2—3 минуты после внесения тромбина кровяные пластинки выглядят набухшими, протоплазма их становится бледной. Альфа-гранулы тромбоцитов расщепляются на мелкие пузырьки, которые образуют круги, имеющие трехслойную оболочку. Эти скопления постепенно продвигаются к периферии тромбоцита и выталкиваются в окружающую среду. В дальнейшем тромбоциты не теряют свою форму, они лишь истончаются и удлиняются. В протоплазме таких пластинок можно различить митохондрии, других гранул, как правило, не бывает. Кровяные пластинки плотно прилегают друг к другу, в промежутках между ними располагаются нити фибрина. Часть пластинок в процессе вязкого метаморфоза лизируется, у других — появляются в мембране серьезные повреждения (Rodman, Masson, 1967; Grottum, 1970). В результате вязкого метаморфоза тромбоцитарная пробка уплотняется и становится совершенно непроницаемой для тока крови.

Единой теории, объясняющей механизм агрегации, до сих пор не существует. Правда, за последние годы

(Gaarder Laland, 1964; Hellem, Owren, 1964; Born, 1965—1969) высказано предположение, согласно которому в процессе агрегации важную роль играют заряды тромбоцита и агрегирующих агентов. Известно, что молекула АДФ при соприкосновении с поверхностью тромбоцита имеет 3 свободные отрицательно заряженные валентности. Две из них связываются с ионами  $Ca$ , а третья двух соседних молекул присоединяет к себе еще один ион. Аналогичным образом действует аденозинтетрафосфат, имеющий 5 свободных отрицательных валентностей. Возможно, что в этой реакции определенную роль играет снижение отрицательного заряда тромбоцитов, способствующее склеиванию пластинок друг с другом (Hellem, Owren, 1964).

Born (1967), обобщая огромную литературу, накопившуюся по данному вопросу, приходит к выводу, что существует два возможных механизма агрегации. Прежде всего, АДФ,  $Ca$  и антифактор Виллебрандта образуют мостики, связывающие соседние тромбоциты. Однако не исключено и другое объяснение. Молекула АДФ может изменять конфигурацию белка на поверхности кровяных пластинок, в результате чего возникают дисульфидные связи между тромбоцитами и фибриногеном. В пользу второй теории говорят следующие факты: 1. После добавления АДФ происходит набухание тромбоцитов и они изменяют свою форму. 2. Очень небольшое количество АДФ вступает в связь с тромбоцитами. 3. Агрегация ингибируется веществами, способными блокировать SH — группы, а также соединениями, которые оставляют SH — группы интактными, но разрывают дисульфидные связи.

Таковы современные представления о механизме адгезии и агрегации кровяных пластинок.

Важную роль в процессе остановки кровотечения из мелких сосудов отводится сократимости (ретракции) образовавшейся пробки.

Процесс ретракции чрезвычайно сложен. Ранее указывалось, что в тромбоцитах имеется особый контрактильный белок, получивший название тромбостенина и напоминающий по своим свойствам актомиозин мышечных волокон. Тромбостенин способен сокращаться. Это приводит к подтягиванию тромбоцитов друг к другу, что ведет к сближению фибриновых нитей и делает тромбоцитарную пробку более компактной.

Для осуществления ретракции требуется тромбин, который облегчает переход тромбоцитов в шаровидную форму и способствует высвобождению энергии, необходимой для уплотнения тромбоцитарной пробки.

### Процесс свертывания крови

Основы современной теории процесса свертывания крови заложены нашим соотечественником профессором Дерптского (Тартусского) университета А. А. Шмидтом. Им впервые было высказано предположение, что свертывание крови является ферментативным процессом. Взгляды А. А. Шмидта (1861—1895) в дальнейшем нашли блестящее подтверждение в работах В. А. Подобанского (1911), Б. А. Кудряшова и соавт. (1948—1969) и мн. других.

В настоящее время большинство исследователей процесс формирования сгустка условно разделяют на 3 стадии: в первой происходит образование протромбиназы, во второй — протромбин переходит в тромбин и в третьей — фибриноген превращается в фибрин.

Формирование протромбиназы является наиболее сложной реакцией. В настоящее время установлено, что ее образование носит этапный характер. В первую очередь возникает протромбиназа при участии тканевого тромбопластина, затем эритроцитарного и тромбоцитарного тромбопластических (фосфолипидных) факторов.

Процесс тромбообразования всегда связан с повреждением сосудистой стенки. При этом выделяется небольшое количество тромбопластина и создаются условия для появления следов протромбиназы. Указанная реакция получила название внешнего механизма формирования протромбиназы. Для ее осуществления требуется конвертин (фактор VII), акцелератор-глобулин (фактор V) и фактор Стюарт-Прауэра (фактор X). Взаимодействие между этими соединениями происходит следующим образом.

Выделяющийся тромбопластин способен активировать фактор X плазмы, переводя его в деятельное состояние. Посредником в этой реакции выступает фактор VII и конвертиноподобное соединение, обнаруженное в различных тканях. Фактор  $Xa^*$  вступает во взаимодейст-

\* Буквой а обозначается активный фактор.

вие с ас-глобулином, фосфолипидом (это соединение входит в состав тромбопластина) и ионами  $Ca$ , образуя активный комплекс, получивший название протромбиназы (Barton, 1968; Barton, Hanagan, 1969; Wroman, 1971; Mignano 1972 и мн. другие).

Во вторую очередь происходит формирование протромбиназы при участии тромбопластического фактора эритроцитов или тромбоцитов (внутренний механизм). Большинство исследователей считает, что вначале в реакцию вовлекаются эритроциты и лишь затем кровяные пластинки (Spaet, 1962; Б. И. Кузник, 1964—1972; Johnson и сотрудники, 1966—1968 и мн. др.). Травма сосуда сопровождается всегда разрушением небольшой части эритроцитов, что приводит к освобождению тромбопластического фактора, благодаря чему наступает формирование протромбиназы по внутреннему механизму. В этой реакции принимают участие факторы V, VIII, IX, X, XI и XII, а также ионы  $Ca$ .

В настоящее время установлено, что травмированная поверхность является активатором фактора Хагема-на. Последний, переходя в деятельное состояние, активирует фактор XI. В дальнейшем происходит взаимодействие фактора XIIa и XIa с фосфолипидом и  $Ca^{++}$ , благодаря чему образуется комплексное соединение, способное активировать фактор IX. Одни реакции, протекают по механизму каскада, когда фактор, переходя в деятельное состояние, способен активировать другие плазменные соединения (Mc Farlane, 1964—1968), другие — приводят к формированию комплексов. В конечном итоге происходит активация фактора X, который взаимодействует с ас-глобулином, фосфолипидами эритроцитов и  $Ca$ , образуя протромбиназу, способную переводить протромбин в тромбин.

Аналогично происходит образование протромбиназы при участии тромбопластического фактора кровяных пластинок. Однако выделение последнего отмечается главным образом в процессе вязкого метаморфоза кровяных пластинок, что и обеспечивает более медленное течение описанной реакции.

Мы особо хотим подчеркнуть, что протромбиназы при участии тромбопластина и эритроцитарного тромбопластического фактора образуется сравнительно немного.

Однако она способствует появлению первых порций тромбина, столь необходимых для вязкого метаморфоза тромбоцитов, освобождения пластиночных и активации плазменных факторов.

Переход протромбина в тромбин осуществляется под влиянием протромбиназы. Эта реакция носит ферментативный характер и заключается в отщеплении от протромбина полипептидов с различным молекулярным весом.

Процесс формирования фибрина может быть условно разделен на 3 этапа. Вначале под влиянием тромбина происходит отщепление фибринпептидов А и В и образуются мономеры фибрина. Эта реакция является ферментативной. На втором этапе (физико-химическом) фибрин—мономеры агрегируют, благодаря чему возникает фибрин—полимер (фибрин S). В этой реакции принимают участие ионы Са. Наконец, на третьем этапе (ферментативном) фибриназа, переходящая в активное состояние под действием тромбина, способствует отщеплению от фибрина сиаловой кислоты, в результате чего образуется плотный фибриновый сгусток, или фибрин I. Предполагается, что фибринстабилизирующий фактор способствует отщеплению от фибрина свободных специфических SH групп.

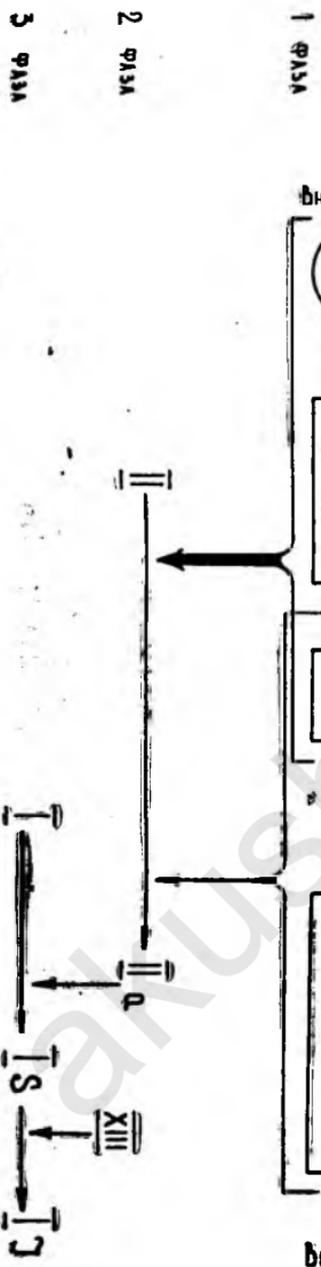
Все сказанное позволяет представить процесс свертывания крови в виде следующей упрощенной схемы (рис. 1).

Появлением фибрина не заканчивается процесс свертывания крови. Вслед за этим происходит ретракция кровяного сгустка и фибринолиз.

Процесс ретракции кровяного сгустка был изложен ранее. Здесь же следует подчеркнуть, что в этой реакции принимают активное участие кровяные пластинки, а также плазменные соединения. В результате ретракции сгусток становится компактным, плотным и прочно закрывает просвет поврежденного сосуда. Процесс ретракции заканчивается приблизительно через 3 часа после того, как сформируется сгусток.

Долгое время предполагалось, что при ретракции нити фибрина стягивают края травмированного сосуда, что способствует надежной остановке кровотечения. Однако, как показали исследования Rubinstein (1962), сила ретракции достигает всего  $1,2 \times 10^4$  дин/см<sup>2</sup>, что явно

ВНУТРЕННИЙ МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ ПРОТРОМБИНАЗЫ



ВНЕШНИЙ МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ ПРОТРОМБИНАЗЫ

Рис. 1. Упрощенная схема процесса свертывания крови

недостаточно для подтягивания и сближения краев артерий.

При сокращении сгустка выделяется сыворотка, богатая тромбином. До тех пор, пока тромбин не нейтрализуется антитромбинами, он может вызывать дополнительное свертывание крови и тем самым способствовать местному образованию и закреплению тромба.

А. А. Маркосян (1965) и Т. Н. Горшкова (1965—1969) показали, что внутривенное введение кроликам ретрактивной сыворотки приводит к повышению в крови концентрации свободного гепарина и его кофакторов I и II. Одновременно при этом возрастает фибринолитическая активность крови. Предполагается, что при ретракции сгустка в кровь поступает особое соединение, названное условно «фактор информации». Это вещество, выделяясь в кровь, рефлекторно препятствует дальнейшему течению гемокоагуляции и нарастанию тромба в размере. Увеличение же фибринолитической активности способствует в дальнейшем растворению образовавшегося тромба и реканализации сосуда.

Таковы основные положения современного взгляда на процесс формирования кровяного сгустка.

### Фибринолиз

3

Немногим более 200 лет назад итальянский патолог Морганьи показал, что кровь случайно погибших людей теряет способность к свертыванию. Однако лишь в 1893 году Дастре приходит к выводу, что эта реакция носит ферментативный характер. Дастре предполагал, что вначале происходит свертывание крови, а уж затем растворение образовавшегося сгустка. Вот почему этот процесс получил название фибринолиза.

В течение длительного времени фибринолиз почти не привлекал внимания исследователей. И лишь в пятидесятых годах нашего века началось детальное изучение процесса растворения кровяного сгустка. В результате этого было установлено, что фибринолиз представляет довольно сложную ферментативную реакцию, в которой принимают участие не только вещества, находящиеся в плазме, но также в тканях и форменных элементах крови. Ниже приводится краткая характеристика этих соединений.

Плазминоген (профибринолизин) — соединение, относящееся к  $\beta$ -глобулярной фракции белков и вырабатываемое гранулоцитами. По своей химической природе оно неоднородно. Предполагается, что плазминоген, выделяемый эозинофилами, несколько отличается от аналогичного вещества, вырабатываемого нейтрофилами и базофилами. По мере накопления в гранулоцитах профибринолизин поступает в кровь, где и проявляется его действие. Плазминоген термостабилен, растворим в физиологическом растворе и кислотах, не способен к диализу через целлофановые мембраны. В крови и лейкоцитах он находится в неактивном состоянии. Молекулярный вес его равен 81000.

Содержание плазминогена изменяется в крови человека в различные возрастные периоды. Наиболее велика его концентрация в молодом возрасте (20—30 лет), к 50 годам содержание плазминогена уменьшается почти в 2 раза, а к старости (69—97 лет) несколько возрастает. Особенно низкие цифры плазминогена обнаружены в крови недоношенных детей.

Плазминоген встречается не только в крови, но и в различных тканях и жидкостях организма. Он обнаружен в сосудистой стенке, почках, эндометрии, миометрии, сперме, слюне. Вполне возможно, что вещество, подобное плазминогену, синтезируется некоторыми тканями организма (Astrup и соавторы, 1958).

Профибринолизин обладает чрезвычайным сродством к фибриногену. При образовании сгустка плазминоген адсорбируется на фибрине, что способствует лизису тромба.

В циркуляции, а также при формировании сгустка, происходит активация плазминогена. При этом образуется активный фермент, получивший название плазмин (фибринолизин). Молекулярный вес последнего несколько меньше, чем у плазминогена и соответствует 75400. Предполагается, что активность плазмина связана с наличием остатка гистидина, локализованного в легкой цепи.

Плазмин хорошо растворим в кислотах, а также физиологическом растворе хлористого натрия. Он обладает меньшей, чем плазминоген, устойчивостью к температуре и разрушается в течение 5 минут при  $+70^{\circ}\text{C}$ . Являясь протеолитическим ферментом, плазмин спосо-

бен гидролизовать не только фибриноген и фибрин, но и факторы VIII, V и II. Последнее соединение разрушается лишь при активации плазминогена хлороформом. В организме под влиянием плазмина расщепления протромбина не происходит (М. С. Мачабели, 1962).

В опытах *in vitro* при использовании высоко очищенных препаратов плазмин с одинаковой скоростью разрушает как фибрин, так и фибриноген. При этом образуются свободнорастворимые пептиды, число которых превышает 27. Вместе с тем в циркуляции расщепление фибриногена почти не происходит. Это находит следующее объяснение. В крови образующийся плазмин очень быстро нейтрализуется антиплазмином, в результате чего не происходит разрушения фибриногена и других растворимых белков плазмы. Если же образуется фибрин, то наступает быстрая адсорбция плазминогена и его последующая активация. В тромбе же отсутствуют благоприятные условия для инактивации плазмина. Последний разрушает фибрин и выделяется в плазму, где нейтрализуется свободными антиплазминами (Rasmussen, 1965).

Активаторы плазминогена — комплекс веществ, обнаруженных в плазме, форменных элементах, тканях и различных жидкостях организма. Эти соединения переводят неактивный плазминоген в плазмин. Sherry и соавторы (1959) предлагают следующую классификацию активаторов плазминогена:

1. Естественные активаторы:

а) Тканевые активаторы (лизокиназы и фибринокиназы);

б) Активатор плазмы (плазменная киназа) и других биологических жидкостей (лимфы, слез, слюны, желудочного сока, желчи);

в) Активатор лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов, базофилов);

г) Активатор тромбоцитов;

д) Активатор эритроцитов;

е) Комплекс активаторов в моче (урокиназы);

ж) Трипсин;

з) Плазмин.

2. Активаторы бактериального происхождения:

а) Стрептокиназа;

б) Стафилокиназа;

в) Бактериальные липополисахариды.

3. Другие вещества:

а) Хлороформ и другие органические растворители;

б) Пептон.

Активаторы плазминогена обнаружены в самых различных тканях человеческого организма: мозговых оболочках, сердце, сосудах, железах внутренней секреции, легких, почках, тканях желудочно-кишечного тракта, головном и спинном мозгу, коже, синовиальной оболочке суставов, в плевре и брюшине, мочевом пузыре, мочеточниках и др. (Astrup, 1956; Todd, 1964; Sandberg, 1964; Б. И. Кузник и соавт., 1964—1972; В. П. Скипетров и сотр., 1964—1972; А. И. Грицюк, 1969).

Тканевой активатор отличается большой термостабильностью, не разрушается при длительном хранении, за что получил второе название — стабильного активатора. Это соединение не растворяется в воде, прочно связано с протоплазматическими структурами клеток и может быть извлечено лишь в искусственных условиях. Отсюда возникло предположение, что тканевой активатор не способен выделяться в кровь и действует только локально в месте повреждения тканей. Однако Л. В. Смолко (1970) доказала, что существуют две формы тканевых активаторов, одна из них легко экстрагируется из тканей физиологическим раствором (водорастворимая форма), другую можно извлечь только тиоцианатом калия.

В тканях также имеются и другие активаторы фибринолиза, получившие название тканевых лизокиназ или фибринокиназ. Эти вещества оказывают свое действие на проактиватор плазминогена, переводя его в деятельное состояние. В отличие от тканевого активатора лизокиназы легко растворяются в воде, свободно экстрагируются из тканей и поступают в кровоток, вызывая активацию фибринолиза.

Фибринолитический потенциал тканей находится в прямой зависимости от ее васкуляризации (Astrup, 1966).

Икемори Гесуке (1968), исследуя ткань почек, показал, что наибольшее содержание тканевого активатора находится в микросомной фракции клубочковой зоны и клеток медулярного слоя, расположенных вокруг мел-

ких сосудов. Р. Д. Сейфула и соавторы (1969) установили, что среди ультраструктур клеток почки самой высокой фибринолитической активностью обладают микросомы, далее следуют фракции миохондрий и ядра. Вполне возможно, что это действие обусловлено не только наличием истинного тканевого активатора, но и урокиназы, вырабатываемой почечной тканью.

Следует заметить, что Ю. П. Никитин (1969) приводит данные, которые ставят под сомнение наличие лизокиназ в различных тканях.

а) В самых различных органах человека, а также в артериях и венах обнаружен проактиватор плазминогена. Пока совершенно не ясно, под влиянием каких соединений это вещество способно переходить в активатор. Высказывается предположение, что тканевой проактиватор аналогичен плазменному (Ю. П. Никитин, 1968, 1969).

б) Активатор плазминогена содержится в плазме. Кроме того, это соединение находится в женском молоке, слюне, семенной жидкости. Возможно, что активатор попадает в плазму из сосудистой стенки (Sergeri и соавторы, 1964; Б. И. Кузник и соавторы, 1964 — 1969) и форменных элементов крови.

в) Характеристика активаторов фибринолиза, содержащихся в форменных элементах, приведена нами ранее.

г) Урокиназа — активатор плазминогена, обнаруженный в моче. Согласно данным большинства авторов, образование урокиназы происходит в почках. Физиологическая роль ее может заключаться в лизисе фибрина, отложившегося в почках и препятствующего фильтрации мочи. По своей структуре урокиназа неоднородна. Это белок, хорошо растворимый в воде, обладающий термостабильностью (при РН, равном 7,4, не происходит расщепления урокиназы даже при температуре 100°). Максимальной активностью, переводящей плазминоген в плазмин, обладают фракции мочи с молекулярным весом 27000, 54000 и 104000. Вполне возможно, что существуют молекулярные агрегаты урокиназы, а также половинки ее молекулы. Последние могут быть либо активными субъединицами, либо предшественниками активной урокиназы. Поступать в мочу они могут непосредственно из плазмы крови, куда выделяются эндотелием почечных сосудов (Kaula и соавторы, 1967). По

своим свойствам урокиназа значительно отличается от тканевого активатора плазминогена (Pandolfi, 1969) как молекулярным весом, так и электрофоретической подвижностью. Высказывается предположение, что уменьшение фибринолитической активности мочи является одной из основных причин развития уролитиаза.

д) Трипсин—фермент, содержащийся в плазме, лейкоцитах и тромбоцитах. Активация плазминогена трипсином является ферментативным процессом. При этом происходит расщепление молекулы профибринолизина с образованием активного фермента. Однако избыток трипсина может разрушить не только плазминоген, но и плазмин.

е) Плазмин аутокаталитически способен активировать плазминоген. По всей видимости, в сосудистом русле всегда происходит образование небольшого количества плазмина. Это соединение способно переводить плазминоген в плазмин, и таким образом, поддерживать постоянный уровень активности фибринолиза.

ж) Кислые и щелочные фосфатазы переводят плазминоген в плазмин. Эти соединения находятся в тромбоцитах, лейкоцитах, а также различных тканях. Согласно данным Г. В. Андреевко и Л. В. Чечкиной (1968), фосфатазы в опытах *in vitro* угнетают процесс фибринолиза. Будучи же введенными в кровь, эти вещества стимулируют фибринолитическую активность. Вероятно, действие фосфатаз опосредовано через другие ферментативные системы.

з) Фактор Хагемана. Вопрос о роли фактора Хагемана в активации фибринолитической системы крови до последнего времени остается нерешенным. По мнению Азпаг (1959), контакт крови со стеклом приводит не только к ускорению ее свертывания, но и к активации фибринолитической системы.

Отсюда было высказано предположение, что фактор Хагемана является одновременно застрельщиком свертывания крови и фибринолиза. Фактор XII относится к плазменным проактиваторам плазминогена. Однако в последующем было установлено, что фактор Хагемана может непосредственно активировать плазминоген (Азпаг и соавт., 1964—1965). Высказывается предположение, что активированный фактор контакта способен вступить в реакцию с антиплазмином, что и лежит в ос-

нове повышения литических свойств крови. Следует отметить, что Д. М. Зубаиров и сотрудники (1969), И. Я. Ашкинази (1969, 1971) и др. отрицают участие фактора XII в активации фибринолиза.

Активаторы бактериального происхождения. Стрептокиназа — фермент, выделяемый гемолитическим стрептококком группы А, С и способствующий переводу проактиватора плазминогена в деятельное состояние.

А. И. Грицюк (1969) считает, что в организме человека при введении стрептокиназы существуют 2 пути активации плазминогена. Это связано с наличием в крови 2 проактиваторов: быстро реагирующего со стрептокиназой — проактиватор быстрого действия и медленно реагирующего со стрептокиназой — проактиватор замедленного действия. В результате образуется и 2 типа активаторов плазминогена — активатор быстрого и активатор замедленного действия.

Стафилокиназа продуцируется стафилококком и способствует активации фибринолиза. Единого мнения о механизме действия стафилокиназы не имеется. Предполагается, что это соединение влияет непосредственно на плазминоген. Однако Müllertz, Lassen (1961) считают, что активация фибринолиза стафилокиназой осуществляется через систему проактиватор-активатор плазминогена.

Другие соединения, влияющие на фибринолиз. К этой группе веществ относятся хлороформ, пептон и целый ряд других химических соединений. Механизм действия большинства указанных веществ остается невыясненным. Часть из них активирует плазминоген, другие связывают ингибиторы фибринолиза, третьи влияют на переход проактиватора в деятельное состояние.

Ингибиторы фибринолиза. Ингибиторы фибринолиза находятся в плазме, сыворотке, эритроцитах, лейкоцитах, тромбоцитах, а также различных тканях. К ним относятся ингибиторы активации плазминогена (ингибиторы проактиватора, активатора и активатора проактиватора) и плазмина (антиплазмины). По своей природе они являются  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ -глобулинами. Механизм действия указанных соединений изучен пока недостаточно.

В клинической практике нашли применение искусственные ингибиторы фибринолиза: эпсилон-аминокапроновая кислота (ЭАКК), со структурой, подобной лизину, и циклические аминокислоты — аминометилоциклогексанкарбоксилловая кислота (АМЦГК), парааминометилбензойная кислота (ПАМБА) и ингибитор трипсина, изготовляемый из бычьей околушной железы, — тразилол.

Эпсилонаминокапроновая кислота и ее соли в терапевтических дозах являются ингибиторами активатора пламиногена. Кроме того, эти соединения препятствуют образованию активатора. При больших дозировках ЭАКК тормозит действие пламина и связывает урокиназу.

В отличие от ЭАКК, тразилол угнетает как действие активатора пламиногена, так и пламина. Тразилол также является антитромбопластином, ибо способен блокировать каскадный механизм процесса свертывания крови (Г. Л. Хаберланд, 1970).

Современные представления о процессе фибринолиза детально изложены в монографиях Г. В. Андреевко (1968), И. А. Грицюка (1969), а также обзорных статьях И. А. Ойвина (1966, 1969). Этому же вопросу посвящены труды симпозиума венгерского общества гематологов, изданные на русском языке (1970). Вот почему мы считаем возможным коснуться механизма фибринолиза в общих чертах с тем, чтобы излагаемые в дальнейшем материалы были понятны нашим читателям.

Согласно современным взглядам, фибринолиз, как и процесс свертывания крови, протекает в 3 фазы (рисунк 2). Вначале под влиянием самых различных стрессорных воздействий из сосудистой стенки, а возможно и форменных элементов (главным образом лейкоцитов) выделяются проактиватор пламиногена, а также лизокиназы. Эти соединения обладают активностью протеолитических ферментов. В I фазе фибринолиза тканевые и кровяные лизокиназы воздействуют на проактиватор, отщепляя от него аминокислоты, благодаря чему образуется активатор (фибринолизокиназа). Во вторую фазу под влиянием активатора от находящегося в плазме в неактивном состоянии фермента пламиногена (профибринолизина) отщепляется липопротеидный компонент и образуется активный фермент пламин или фибринолизин. Под влиянием пламина в III фазе фибрин



расщепляется на растворимые молекулы фибринополипептидов, которые в дальнейшем распадаются под действием пептидаз на еще меньшие молекулы. Процесс фибринолиза является необратимым. Образующиеся в процессе расщепления фибрина фрагменты не способны вновь свертываться.

Мы еще раз хотим напомнить, что согласно данным ряда авторов функцию лизокиназы и активатора плазминогена способен выполнять фактор Хагемана. Кроме того, переход плазминогена в плазмин осуществляется под влиянием урокиназы, кислой и щелочной фосфатазы, а также трипсина.

За последние годы показано, что из стенок сосудов может выделяться лабильный активатор плазминогена. В этом случае фибринолиз протекает не в три, а в две фазы: сначала образуется плазмин, под влиянием которого происходит расщепление фибрина.

## Г Л А В А II

### **ЗНАЧЕНИЕ ГЕМОКОАГУЛИРУЮЩИХ СОЕДИНЕНИИ ТКАНЕЙ МАТКИ И ЭЛЕМЕНТОВ ПЛОДНОГО ЯЙЦА В ОСТАНОВКЕ ПОСЛЕРОДОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ**

#### **Гемокоагулирующие свойства плаценты и децидуальной оболочки**

Отделение последа является опаснейшим моментом родового акта. Разрыв сосудов маточно-плацентарной площадки и возникновение громадной раневой поверхности предъявляет к гемостазу чрезвычайные требования. Потеря при нормальных родах всего 50—250 мл крови свидетельствует о необыкновенно эффективной остановке послеродового кровотечения.

До недавнего времени основная роль в послеродовом гемостазе отводилась мускулатуре матки, сокращение которой расценивалось как наложение механической лигатуры на сосуды плацентарной площадки. Поэтому послеродовые геморрагии обычно объясняли нарушением сократительной деятельности матки и трактовали как гипотонические или атонические (Stoeckel, 1925; Г. Г. Гентер, 1938; К. К. Скробанский, 1946; А. И. Петченко, 1954; М. С. Малиновский и многие др.).

Neu (1909) первым указал на важность и физиоло-

гичность внутриматочного тромбообразования на плацентарной площадке для послеродового гемостаза. Однако лишь с конца сороковых годов началось интенсивное изучение роли свертывания крови в этом процессе. Подобный интерес к внутриматочной гемокоагуляции не был случайным, ибо выяснилось, что многие послеродовые кровотечения, трактовавшиеся ранее как гипотонические или атонические, на самом деле обусловлены нарушением свертывания крови. Расстройства гемокоагуляции в акушерской практике обусловлены главным образом приобретенной в родах афибриногемией (чаще гипофибриногемией), а также снижением уровня других плазменных факторов и числа тромбоцитов. Таким образом, можно считать доказанным, что послеродовой гемостаз обеспечивается 2 основными механизмами — сокращением мускулатуры матки (миотампонада) и тромбообразованием в сосудах маточно-плацентарной площадки (тромботампонада).

Вместе с тем процесс гемокоагуляции в матке изучен явно недостаточно. Эффективность остановки послеродового кровотечения позволяет априорно предположить, что это зависит не только от свертываемости крови, но и от гемокоагулирующих свойств тканей матки и элементов плодного яйца, которые непосредственно контактируют с кровью, изливающейся из сосудов плацентарной площадки. Однако сведения о том, какие гемокоагулирующие вещества содержатся в тканях матки и какова их ферментативная активность, немногочисленны и разноречивы. Выяснение этого вопроса позволит понять не только физиологический механизм послеродового гемостаза, но и патогенез афибриногемических кровотечений.

Влияние плаценты на свертывание крови впервые было обнаружено Obata в 1918 году. В опытах на кроликах и пляшущих мышах он показал, что быстрое внутривенное введение плацентарных экстрактов вызывает моментальную смерть животных при явлениях внутрисосудистого свертывания крови, эмболий и судорог. При медленной инъекции или введении малых доз экстракта животные выживали, но у них возникали геморрагии вследствие потери кровью способности свертываться. Эти факты были объяснены наличием в плаценте особого «токсина». Вскоре Mills (1921) обнару-

жил, что плацентарная и децидуальная ткани богаты веществами, ускоряющими свертывание крови. Но лишь в 1945 г. Chargaff доказал, что токсин плаценты представляет тканевой тромбопластин. Ch. Schneider (1947) предположил, что нарушения свертывания крови при беременности и родах находятся в причинной связи с тромбопластическими веществами плаценты и децидуальной ткани. Он подтвердил данные Чаргаффа (1945) о наличии в этих тканях очень активной тромбопластической субстанции. Schneider, Seegers (1951) провели сравнительное изучение тромбопластической активности различных тканей человека. Согласно результатам их исследований, в 1 г мозга и почек содержится 50 тромбопластических ЕД., в легких—200, в плаценте и в децидуальной оболочке в первом триместре беременности—2000, в плаценте в конце гестации—200, а в децидуальной—1500 ЕД (за 1 ЕД принята минимальная летальная доза для мышей весом в 20 г). Таким образом, плацентарная и децидуальная ткани отличаются самой высокой тромбопластической активностью.

Shinowaga (1961) считает, что тромбопластическая активность плаценты к моменту родов в 10 раз выше, чем указывают Шнейдер и Сигерс. Это удалось обнаружить после ультрацентрифугирования плацентарных экстрактов при 53000 об/мин. Суммарная тромбопластическая активность на орган составила 1000000 ЕД. Известно, что плацента к концу беременности весит 500—600 г (И. Ф. Жордания, 1959; А. И. Петченко, 1964). Следовательно, в 1 г ее ткани содержится около 2000 тромбопластических единиц.

Тромбопластин плаценты является составной частью протоплазмы и по своим свойствам относится к липопротеидам. Липидная часть его содержит свободный холестерол и фосфатиды с ненасыщенными жирными кислотами. Тромбопластин плаценты человека сохраняет свою активность после нагревания до 56° в течение 15 минут и утрачивает ее при воздействии такой температуры в течение часа (Shinowaga, 1961).

Методом тонкослойной хроматографии установлено, что в плаценте содержатся следующие фосфатиды: лизолецитин, сфингомиелин, лецитин, фосфатидный серин, фосфатидный этаноламин, а также фосфатидные кислоты и полиглицеролфосфатиды (Nelson и соавт., 1967).

Entschew (1968), исследовав 109 плацент и децидуальных оболочек, полученных при родах и абортах, обнаружил, что липиды находятся преимущественно в цитоплазме синцития и их содержание с прогрессированием беременности увеличивается. Они найдены также в клетках Гофбауэра, в цитоплазме клеток отпадающей оболочки, в соединительнотканых пучках стромы, стенке сосудов и в базальной мембране хориона. Приблизительно две трети липидов относятся к фосфолипидам, одна треть — к стероидам и минимальная часть — к нейтральным жирам. Предполагается, что липиды синтезируются тканями матки и элементами плодного яйца, а не переходят из крови матери. Фосфолипиды определяют проницаемость ворсин плаценты.

Clarke (1966), выделив из гомогенатов ядерную, митохондриальную, микросомную и растворимую фракции, показал, что все органоиды клеток плаценты обладают очень высокой гемокоагулирующей активностью. Особенно она велика во фракции микросом. Автор полагает, что эндоплазматический ретикулум клеток плаценты является триггером для запуска цепной реакции внутриматочного свертывания крови при отделении последа.

Нами проведено сравнительное изучение тромбопластической активности тканей человека, причем наиболее тщательно исследованы ткани матки и элементы плодного яйца (В. П. Скипетров, 1964—1969). В отличие от зарубежных авторов, которые сопоставляли активность тканей в тромбопластических единицах, мы воспользовались иным способом — сравнением активности по той наименьшей концентрации (разведению) экстрактов, которая еще сокращала время рекальцификации и усиливала потребление протромбина в бестромбоцитной плазме.

С помощью такого метода были исследованы тромбопластические свойства 145 зрелых плацент, взятых после родов в срок, и 10 образцов децидуальной оболочки, полученной при кесаревом сечении в конце беременности. Эти эксперименты показали, что экстракты плаценты и децидуальной оболочки обладают очень высокой тромбопластической активностью и существенно повышают степень тромботеста до разведения в 320000 раз. Одновременно изменяется характер сгустка и скорость его образования. В присутствии экстракта он становит-

ся более плотным и с трудом отделяется от стенок пробирок. Экстракты плаценты и децидуа в концентрации до 1:10000 вызывали образование 5—7 степени тромботеста через 5—15, а не через 30 минут, как это предусматривается методом исследования.

Тромбопластические свойства изучаемых тканевых экстрактов оценивались по их влиянию на время рекальцификации и потребление протромбина в бестромбоцитной плазме. Оказалось, что вытяжки плаценты и децидуальной оболочки существенно укорачивают время рекальцификации при разведении их в 320000 раз, а в концентрации 1:80000 и 1:160000 повышают утилизацию протромбина.

Плацента и отпадающая оболочка содержат очень много сосудов и по своей структуре напоминают кавернозную ткань. Известно, что тромбопластическая активность интимы аорты сохраняется до разведения экстрактов в 2000—5000 раз (Б. И. Кузник, В. В. Альфонсов, 1964—1969; Ю. П. Никитин, 1966—1971). Мы предположили, что мощная тромбопластическая активность плаценты связана с большим количеством клеток мелких сосудов. Для проверки данного взгляда были изучены свойства кавернозной ткани полового члена трупов 16 мужчин (И. И. Азрапкин, Н. С. Русейкин, В. П. Скипетров, 1970). При этом оказалось, что действие экстрактов пещеристой ткани проявляется до разведения в 50000 раз. По-видимому, мощные тромбопластические свойства плаценты и децидуа связаны с тем, что их сосуды, помимо трофической функции, присущей всем капиллярам, представляют также барьер, ответственный за иммунологические взаимоотношения матери и плода. Вполне возможно, что сосредоточение в матке столь мощных тромбопластических соединений произошло в связи с развитием гемохориальной плаценты, при отделении которой неминуема большая или меньшая кровопотеря. В процессе эволюции плацента и отпадающая оболочка приобрели такие мощные тромбопластические соединения, которые участвуют в свертывании на плацентарной площадке, обеспечивают эффективный локальный гемостаз и делают кровопотерю при нормальных родах поразительно малой.

В отличие от других исследователей, Н. И. Клинова (1968, 1971) для изучения активности факторов свер-

тывания крови в зрелой плаценте воспользовалась плазмой, содержащей обычное число тромбоцитов. И в этих экспериментах экстракты хориона в разведении 1 : 100 000 достоверно сокращали время образования фибринового сгустка (контроль 101,6", опыт — 81,5",  $P < 0.001$ ). Аналогичные факты получены Л. Ш. Чачибая (1968), R. Slunsky (1967).

Таким образом, плацентарная и децидуальная ткани содержат мощный тромбопластин. Если учесть указания Ридер (1957 — 1959) и Schwenzer (1961) о том, что в родившейся плаценте находится примерно вдвое меньше тромбопластина, чем в неотделившейся, то гемокоагулирующая активность плацентарной ткани окажется еще большей.

Сведения о тромбопластической активности плаценты в динамике беременности единичны. Нами исследованы экстракты 151 хориона, из них 76 — при беременности 5—8 и 75 — при 9—12 недель (В. П. Скипетров, 1964 — 1967). Образцы ткани были получены при операции искусственного прерывания беременности.

Оказалось, что при 5—8-недельной гестации экстракты хориона, будучи разведенными в 80000 раз, существенно сокращают время рекальцификации бестромбоцитной плазмы. Степень тромботеста повышается еще меньшими концентрациями экстрактов (при разведении в 320 000 раз). Хорионы на 9—12 неделе беременности обладают несколько большей коагулирующей активностью, вызывая достоверное укорочение времени рекальцификации в разведении 1 : 160 000 и повышая степень тромботеста в концентрации 1 : 320 000.

Приведенные факты показывают, что плацента в ранние сроки беременности также содержит чрезвычайно мощный тромбопластин. К аналогичному выводу приходят Е. Zwarik (1966), Л. Ш. Чачибая (1968), R. Slunsky (1968) и Н. И. Клинова (1968 — 1970).

В. П. Скипетров (1964 — 1969) установил, что добавление 0,1 мл экстракта зрелой плаценты к гепаринизированной плазме сокращает время ее свертывания с 377 до 22,4 сек. ( $P < 0,001$ ), а децидуальной ткани — с 320 до 22,3 сек. ( $P < 0,001$ ), т. е. гепаринизированная плазма свертывается почти с такой же скоростью, как и обычная. Столь резкое повышение толерантности плазмы к гепарину зависит от очень быстрых темпов образова-

ния тромбина, при которых действие антикоагулянтов не может практически проявиться.

Формирование протромбиназы — самая сложная и наименее изученная стадия процесса свертывания крови. Известно, что в первую очередь образуется протромбиназа при участии тромбопластина, на что уходит приблизительно 10 сек. Это приводит к появлению следов тромбина, необходимых для вязкого метаморфоза тромбоцитов и активации ряда плазменных факторов. В указанной реакции принимает участие фактор V, который переводится в деятельное состояние тромбином. Остается не совсем ясным механизм активирования факторов VII и X (Стюарт — Прауэра). Возможно, что превращение проконвертина в конвертин осуществляется при контакте с чужеродной поверхностью. Однако чисто физический способ активации представляется не совсем убедительным. Было интересно выяснить, не содержится ли в тканях соединений, способных активировать плазменные факторы V, VII и X.

Эти исследования проводились следующим образом. В плазме здоровых людей, разведенной в 20 раз, определялась активность факторов V, VII и X (контроль 1). В дальнейшем выяснялось, способны ли экстракты плаценты, разведенные в 200 раз, ускорять протромбиновое время плазмы с дефицитом изучаемых факторов (контроль 2). Кроме того, готовили смесь, состоящую из 0,1 мл плазмы здорового человека, 0,1 мл экстракта плаценты (разведение в 10 раз) и 1,8 мл физ. раствора (опыт).

Эти исследования показали, что смесь обладает большей активностью фактора V (на 18%) и VII (на 26%), чем испытываемая плазма, примененная изолированно.

Выявленное действие не может зависеть от наличия в экстрактах плаценты конвертино- и акцелериноподобного энзимов, ибо вытяжки, разведенные в 200 раз (контроль 2) и примененные изолированно, существенно удлиняли протромбиновое время плазмы с дефицитом фактора V или VII. Поэтому можно думать, что сами ткани способны активировать проакцелерин и проконвертин. Под влиянием обнаруженных соединений образуется небольшое количество акцелерина и конвертина. Однако этого достаточно для формирования следов

протромбиназы, являющейся инициатором последующих реакций свертывания крови.

Следует отметить, что активаторы факторов V и VII выявлены также в других тканях (сердечной мышце, мозге, печени, почках, легких, предстательной железе).

Прогревание экстрактов при  $56^{\circ}$  приводит к разрушению активатора проакцелерина и не отражается на действии активатора проконвертина. Соединение, переводящее фактор VII в деятельное состояние, не адсорбируется на  $\text{BaSO}_4$ . При комнатной температуре способность экстрактов усиливать действие проакцелерина и проконвертина сохраняется в течение 4—5 дней (В. П. Скипетров, 1968). Nemerson, Spaet (1964) выделили из мозга кролика белковое соединение, активирующее фактор Стюарт — Прауэра. Однако мы в различных тканях не смогли обнаружить субстанции, стимулирующей деятельность фактора X.

Экстракты плаценты и отпадающей оболочки существенно стимулируют 2-ю стадию свертывания крови. Под влиянием экстрактов зрелой плаценты протромбиновое время обычной плазмы ускоряется на 25,2 проц., безакцелериновой — на 30 проц., бесконвертиновой — на 72,3 проц. и плазмы с дефицитом фактора Стюарт — Прауэра — на 49 проц. Экстракты отпадающей оболочки сокращают время превращения протромбина в тромбин в обычной плазме на 23,7 проц., а в безакцелериновой — на 26 проц.

Эти изменения зависят от ряда причин. Укорочение протромбинового времени обычной плазмы связано, очевидно, с суммацией активности стандартного мозгового тромбопластина и тканевых тромбопластических агентов плаценты и децидуальной оболочки. В какой-то мере это объяснение приемлемо и для сокращения протромбинового времени плазмы с дефицитом фактора V, VII или X.

Однако можно думать, что выявленное действие обусловлено также наличием в изучаемых тканях энзимов, подобных факторам V и VII. Следует напомнить, что акцелериноподобный фермент обнаружен также в мозге (Owren, 1947), скелетной и сердечной мышцах, печени (В. П. Скипетров, 1964—1968). Тканевой конвертиноподобный энзим найден в мозге (Verstraete и сотр., 1958), в мышцах, печени, почках, легких, пред-

стательной железе (В. П. Скипетров, 1964—1968;) различных слоях сердца и сосудов (Б. И. Кузник, В. В. Альфонсов, 1964—1969; Л. П. Малезик, 1968—1971).

В плаценте и децидуальной оболочке выявлен энзим, подобный фактору X (В. П. Скипетров и сотрудники, 1967). Аналогичное соединение имеется в скелетной и сердечной мышцах, почках, печени, мозге (В. П. Скипетров, О. Г. Шумахер, 1966—1971).

Нагревание экстрактов плаценты и децидуальной ткани до  $56^{\circ}$  приводит к разрушению энзима, напоминающего плазменный фактор V. Более того, после прогрева экстракты удлиняют время образования сгустка. Этот факт свидетельствует о наличии в плаценте ингибиторов свертывания крови. Обнаруженный антикоагулянт мало чувствителен к разведению и обладает высокой термостабильностью, не разрушаясь при кипячении в течение 5 минут. Однако активность его невелика, ибо он не мешает экстрактам сокращать протромбиновое время обычной плазмы, а также плазмы с изолированным дефицитом факторов. При комнатной температуре акцелериноподобная субстанция сохраняется 2—3 дня, серноокислым барием она не адсорбируется.

Адсорбция экстрактов на серноокислом барии мало сказывается и на активности тканевого конвертиноподобного энзима. При комнатной температуре этот фактор сохраняется 10—11 дней и выдерживает нагревание при  $56^{\circ}$  в течение 10 минут.

Итак, полученные факты позволяют полагать, что в плаценте и в децидуе содержатся тканевые энзимы, подобные плазменным факторам V, VII и X, которые могут частично заменять соответствующие плазменные соединения в образовании протромбиназы при участии тромбопластина.

Однако ускоряющее действие плаценты (а также экстрактов многих других тканей) на протромбиновое время плазмы с дефицитом фактора V, VII или X можно интерпретировать и иначе. Не исключено, что при внутриматочном свертывании крови на плаценте и децидуе адсорбируются тромбин, конвертин, акцелерин и фактор X. Вместе с тем самое продолжительное отмывание кусочков плаценты не приводило к исчезновению веществ, подобных факторам V и VII. Аналогичные факты получены при изучении экстрактов, приготовленных из

длительно перфузировавшейся почки (В. П. Скипетров).

Экстракты хориона, плаценты и отпадавшей оболочки влияют и на 3-ю стадию свертывания крови, существенно уменьшая тромбиновое время плазмы и раствора фибриногена. Экстракты хориона при беременности 5—8 недель сокращают тромбиновое время плазмы на 8,5 проц., хориона 8—12 недель — на 15,4 проц., зрелой плаценты — на 14 проц. и децидуальной оболочки — на 16,6 проц. по сравнению с контролем. Еще более интенсивно вытяжки зрелой плаценты ускоряют свертывание раствора фибриногена (на 23,7%), что обусловлено отсутствием в очищенных системах естественных антикоагулянтов.

Следует отметить, что экстракты хориона, плаценты и отпадающей оболочки вызывают «спонтанное» свертывание плазмы (без добавления  $\text{CaCl}_2$  или тромбина). Образование сгустка в смеси равных объемов плазмы и экстрактов происходит за 1—10 минут, чаще всего в первые 5 минут. Прогревание экстрактов при  $56^\circ$  в течение 10 минут приводит к исчезновению этого действия. При комнатной температуре обнаруженный эффект выявляется 2—3 дня, а при хранении экстрактов в холодильнике при  $+4^\circ$  в течение 7—10 дней.

В хорионе, плаценте и децидуальной оболочке содержатся антигепариновые субстанции. Косвенным указанием на это могут служить следующие наблюдения. Прогревание экстрактов при  $56^\circ$  нарушает их способность свертывать кровь, но не отражается на свойстве сокращать тромбиновое время обычной и гепаринизированной плазмы. Укорочение тромбинового времени вызывают также и экстракты, приготовленные из кусочков плаценты, которые до 9 часов находились в жидкости, оставшейся после растворения эуглобулинов.

Таким образом, экстракты хориона, плаценты и децидуальной оболочки (как и эндометрия небеременных женщин) через ряд промежуточных этапов вызывают быструю конверсию фибриногена в фибрин. Это свойство имеет важное значение для тромбообразования в сосудах маточно-плацентарной площадки, обеспечивая надежность гемостаза.

По современным представлениям формирование плотного тромба в поврежденных сосудах возможно лишь после освобождения из пластинок тромбопласти-

ческого фактора, выходу которого в значительной степени предшествует адгезивность, агрегация и «вязкий метаморфоз» тромбоцитов. Известно, что чем выше адгезивность кровяных пластинок, тем скорее образуется сгусток (Бобек и Чепелак, 1958, 1960; Д. М. Зубаиров, Г. И. Дерянина, 1962; М. С. Мачабели, 1962; Б. И. Кузник, В. П. Мищенко, 1964). На ранних этапах свертывания морфологически интактные кровяные пластинки являются центрами конденсации фибриновых нитей, соединяющихся с псевдоподиями тромбоцитов.

Нами изучалась способность плаценты влиять на адгезивность и агрегацию кровяных пластинок (В. П. Скипетров, 1965 — 1966). Эти исследования показали, что экстракты зрелой плаценты существенно увеличивают как индекс (с 1,26 до 1,72), так и число адгезивных тромбоцитов (с 21,7 до 44,7 проц.). Способность плацентарных экстрактов повышать адгезивность сохраняется 5—15 дней от момента его приготовления.

Наряду с повышением адгезивности экстракты плаценты уменьшают в крови число эритроцитов (с 3873 тысяч до 3693 тысяч) и тромбоцитов (с 212,3 до 152,4 тысячи). Очевидно, ткань плаценты разрушает форменные элементы. Заметим, что кровь, выделяющаяся вместе с последом в раннем послеродовом периоде, имеет признаки гемолиза.

Агрегация кровяных пластинок исследовалась следующим образом: на предметное стекло наносилось 0,05 мл плазмы с обычным числом тромбоцитов и экстракта плаценты, после чего смесь сразу же микроскопировалась при увеличении  $10 \times 40$ . Почти тотчас после смешивания (через 1—6 секунд) возникали конгломераты кровяных пластинок. Тромбоциты теряли четкость контуров, их структура становилась гомогенной. Центрами группировок кровяных пластинок часто служили лейкоциты, которые тоже склеивались друг с другом. Через 20—30 минут число тромбоцитов в смеси уменьшалось в связи с их распадом на мелкие фрагменты. В контрольных наблюдениях, где плазма смешивалась с физиологическим раствором, агрегация начиналась через 5—15 минут, но внешний вид тромбоцитов не менялся. При внесении в плазму мелких кусочков плаценты все кровяные пластинки скапливались вокруг них и претерпевали изменения типа «вязкого метаморфоза».

Способность экстрактов плаценты вызывать агрегацию и вязкий метаморфоз тромбоцитов проявлялась и через 4 месяца хранения (срок наблюдений), что указывает на отсутствие связи между тромбоцитолабилизирующими и тромбопластическими соединениями плаценты. При комнатной температуре тромбопластин разрушается на 7—9 день. Очевидно, повышение адгезивности и наступление агрегации тромбоцитов под влиянием плаценты обусловлено наличием в последней особых субстанций. Возможно, такими веществами являются коллаген, АДФ и микрофибриллы.

Фактор, вызывающий склеивание кровяных пластинок, сохраняет активность после кипячения экстрактов в течение 5 минут. При нагревании до 56° его действие усиливается. Адсорбция экстрактов на серноокислом барии, приводящая к утрате тромбопластических свойств, не прекращает их влияния на склеивание тромбоцитов. Прибавление к 1 мл плазмы 20, 500 и даже 1000 ЕД гепарина не мешает тромбоцитоагрегирующему действию экстрактов плаценты.

Усиление адгезивности и агрегации кровяных пластинок плацентарной тканью имеет важное значение для послеродового гемостаза. При отделении плаценты тромбоциты быстро прилипают к краям поврежденных сосудов маточно-плацентарной площадки, образуя пластиночные тромбы, способствующие остановке послеродового кровотечения.

Сведения о фибринолитических свойствах тканей матки и элементов плодного яйца более многочисленны, но крайне разноречивы.

Впервые о способности тканей влиять на фибринолиз сообщили Fleischer, Loeb (1915). Несколько позднее Demuth, Reisen (1928) показали, что в клетках различных тканей находятся соединения, активирующие фибринолитический проэнзим крови.

Применение более совершенных методов исследования позволило прийти к заключению, что тканевые экстракты при инкубации с плазмой вызывают прямую активацию пламиногена. Этот агент был назван тканевым активатором пламиногена (Astrup, Permin. 1947, 1948).

В тканях также содержится проактиватор пламиногена и лизокиназы.

По всей вероятности, стимуляция фибринолиза в кровотоке человека происходит как непрямым (за счет действия лизокиназа и, возможно, фактора Хагемана), так и прямым путем (за счет освобождения тканевых активаторов и проактиваторов плазминогена). Последние вещества интенсивно выделяются из стенок сосудов при всех стрессорных ситуациях (Б. И. Кузник и сотр., 1964 — 1973; Sernegi и соавт., 1965; Е. К. Богомолва, 1969 — 1972).

Обобщение результатов изучения фибринолитических свойств тканей, в том числе и акушерских, встречает большие затруднения.

Чаще всего для количественной оценки содержания стабильных активаторов плазминогена применяется метод экстракции 2м раствором тиоцианата калия с последующим осаждением HCl при pH-1 (Astrup, Stage, 1952). Нередко для изучения фибринолитических свойств тканей используется метод фибриновых пластинок (Astrup, Müllertz, 1952), в котором активность выражается в площади зон лизиса. Понятно, что сравнение результатов, полученных различными способами, не позволяет создать ясное представление о фибринолитической активности разных тканей.

Изучение фибринолитических свойств плаценты, децидуальной оболочки и миометрия при беременности началось сравнительно недавно. Так, в 1951 г. Lewis, Ferguson нашли активатор плазминогена в плаценте собак, а Phillips и сотр. (1961) обнаружили аналогичное соединение в плаценте человека, полученной в 2 случаях кесарева сечения на 16 и 32 неделях беременности. В плаценте после нормальных родов фибринолитическая активность отсутствовала. Uszynski, Uszynska-Folejewska (1967) установили, что при нормальной беременности концентрация стабильного активатора в плаценте составляет 43,2 ЕД/г, а при внутриутробной гибели плода — 181,3 ЕД/г. Cousin и сотр. (1965) нашли в плаценте человека вещество со свойствами проактиватора плазминогена. Это соединение находится во фракции лизисом, очень прочно связано с клеточными структурами и может быть выделено из тканей лишь после сложных химических воздействий. Clarke, Collins (1969) изучали фибринолитические свойства ядерной, митохондриальной, микросомной и растворимой части хориона, которые были

получены методом ультрацентрифугирования. Свободного плазмина ни в одной из этих фракций клеточных органелл нет. Однако в присутствии стрептокиназы выделенные субстанции вызывали выраженный лизис не прогретых фибриновых пластин, что указывает на наличие клеточного проактиватора. Более всего его содержится во фракции лизосом. Эпсилон-аминокапроновая кислота (ЭАКК) частично подавляет стимулирующее действие клеточных фракций на фибринолиз.

Предполагается, что одним из активаторов фибринолитической системы являются щелочная и кислая фосфатазы (Misirlioglu, Lillehei, 1962; Г. В. Андреевко, 1971). Установлено, что при стрессорных ситуациях наблюдается параллелизм между усилением фибринолитической активности крови и содержанием в ней щелочной фосфатазы. Кислая и щелочная фосфатазы являются прямыми активаторами плазминогена, а роль их кофермента выполняет никотиновая кислота. Стимуляцию фибринолиза при стрессе отчасти объясняют освобождением фосфатаз из стенок сосудов в кровь. Szekely, Nahn (1969) показали, что активность щелочной фосфатазы по мере прогрессирования беременности растет и достигает максимума перед родами. Активность же кислой фосфатазы прогрессивно падает.

Щелочные фосфатазы выделены из зрелой плаценты. Молекулярный вес одной из них равен 70000, другой превышает 200000. Аминокислотный состав обеих фосфатаз приблизительно одинаков. Однако до сих пор не ясно, способны ли щелочные фосфатазы плаценты оказывать влияние на фибринолитическую активность крови беременной женщины (Chosh и соавт., 1968).

По данным Astrup, Albrechtsen (1957), фибринолитическая активность плаценты и децидуальной оболочки на протяжении всей беременности довольно высока и составляет 250—500 ЕД. Правда, эти сведения авторы приводят с вопросительным знаком.

В то же время имеется много сообщений о том, что ткани матки и элементы плодного яйца не стимулируют, а тормозят фибринолиз. Так, Niesert, Bachman (1956), изучив экстракты 25 плацент, отметили наличие в них активных ингибиторов фибринолитической системы. Аналогичные факты получены Wille (1957) при исследовании 27 плацент, взятых после срочных родов. Результаты

этих экспериментов отвергают возможность развития афибриногенемии у рожениц вследствие стимуляции фибринолиза активаторами плацентарного происхождения. Niesert, Bachman и сотр. (1963), изучив 25 плацент, полученных после срочных родов, и 5 взятых у рожениц с преэклампсией, также показали, что послед не содержит тканевого активатора. Идентичные результаты приводятся И. М. Мазитовым (1968), исследовавшим фибринолитическую активность зрелой плаценты (5 случаев) и децидуальной оболочки (4 наблюдения) в конце беременности. Экстракты данных тканей не вызвали растворения фибриновых пластин.

Albrechtsen (1956) не нашел активаторов плазминогена в децидуальной ткани на 3 месяца беременности. Из 35 случаев лишь в 2 образцах децидуальной оболочки содержалось незначительное количество стабильного активатора (20 и 70 ЕД). При самопроизвольных выкидышах он был обнаружен в 15 случаях из 33. В 10 плацентах, взятых после срочных родов, также не удалось найти активатора. Автор приходит к заключению, что при нормальной беременности плацента и отпадающая оболочка не обладают фибринолитическими свойствами и не содержат ингибиторов фибринолиза.

Phillips, Mc Kay (1963) определяли фибринолитическую активность плаценты крыс на 12, 14, 15, 18 и 21 дни беременности. Максимальная концентрация стабильного активатора плазминогена наблюдалась на 14—15 день гестации, а затем она начинала постепенно уменьшаться и к моменту родов становилась совсем незначительной. Аналогично менялись протеолитические свойства плаценты. Авторы полагают, что исчезновение или резкое снижение фибринолитической активности связано со «старением» плаценты. На ранних же этапах беременности фибринолитические агенты препятствуют отложению фибрина и развитию некрозов. Особенностью плаценты, в том числе и человеческой, является исчезновение тканевого активатора плазминогена к концу беременности. Несмотря на результаты собственных исследований, Phillips (1964) утверждает, что матка является органом, содержащим наибольшее количество фибринолитических агентов, которые при попадании в сосудистое русло вызывают чрезмерную активацию фибринолитической системы с последующим лизисом фиб-

риногена и развитием афибриногенемических кровотечений.

Нами (В. П. Скипетров, 1964—1969) установлено, что фибринолитические свойства плаценты определяются сроком беременности. С помощью эуглобулинового метода исследована фибринолитическая активность экстрактов 145 плацент, отделившихся после срочных родов и 10 образцов децидуальной оболочки, полученной при кесаревом сечении в конце беременности, а также 151 хориона, взятого при операциях искусственного прерывания беременности (76 при беременности 5—8 и 75 — 9—12 недель).

Результаты этих исследований показали, что хорион на 2-м месяце беременности обладает невысокой фибринолитической активностью, ускоряя растворение сгустка на 14 проц. по сравнению с контролем. По-видимому, способность хориона на 2-м месяце гестации стимулировать фибринолиз обусловлена наличием в нем небольшого количества стабильных активаторов плазминогена.

Начиная с 3-го месяца беременности плацента приобретает антифибринолитические свойства. Так, экстракты хориона при гестации в 9—12 недель замедляют лизис эуглобулинового сгустка на 22,3 проц. (со 147,8 до 180,6 мин). Наиболее высока антифибринолитическая активность в зрелой плаценте: ее экстракты удлиняют время растворения эуглобулинов на 60 проц. (со 161,8 до 255,1 мин).

Децидуальная ткань, добытая при кесаревом сечении, также тормозит фибринолиз. Добавление 0,5 мл ее экстрактов к реагирующей смеси замедляет растворение сгустка на 30 проц. по сравнению с контролем. При использовании метода Ковальского и сотрудников экстракты плаценты затормозили лизис на 80 проц.

Как известно, эуглобулиновые методы оценивают лишь содержание активаторов и не учитывают ингибиторов фибринолиза, которые не осаждаются в кислой среде. Для учета действия ингибиторов мы предложили модификацию эуглобулинового метода (В. П. Скипетров, 1967—1969), сущность которой заключается в том, что параллельно проводятся две серии исследований. В одной из них экстракт добавляется в реагирующую смесь перед инкубацией ее в холодильнике, а во второй — к осажденной из плазмы эуглобулиновой фракции. Экст-

ракты плаценты и отпадающей оболочки во второй серии замедляли лизис гораздо выраженнее.

Данные об антифибринолитических свойствах хориона, плаценты и децидуа подтверждены Л. Ш. Чачибая (1968) и Н. И. Клиновой (1969, 1971).

Нами исследованы фибринолитические компоненты плаценты методом фибриновых пластин (Б. И. Кузник и сотрудники, 1970). Экстракты наносились на гретые и негретые пластинки изолированно, а также вместе со стрептокиназой или фибринолизинном. Результаты опытов оценивались через 20 часов. Оказалось, что плацента (табл. 1) содержит проактиватор плазминогена в антиплазмин. Активаторов плазминогена в экстрактах плаценты найти не удалось.

Таблица 1

**Фибринолитические компоненты в экстрактах плаценты человека**

Субстрат	Пластинки негретые	Гретые
Экстракт	—	—
Стрептокиназа	+	—
Экстракт + стрептокиназа	+++	—
Фибринолизин	++++	++++
Экстракт + фибринолизин	+++	+++

Примечание: + — лизис под пробой; ++ — на 2—3 мм вокруг пробы, +++ — на 4—5 мм; ++++ — на 6—10 мм; +++++ — больше 10 мм.

Справедливости ради следует заметить, что при нанесении кусочков плаценты, а также осадка, получаемого после центрифугирования экстрактов, на гретые и негретые пластинки, можно обнаружить плазминоген, плазмин, а также активатор профибринолизина. Однако активность указанных соединений относительно невелика. Нет никакого сомнения, что вещества, обладающие фибринолитическим действием, адсорбируются из крови и не могут быть отмыты при обработке плаценты.

Какова же природа антифибринолитических агентов, обнаруженных в плаценте и децидуальной оболочке?

Прежде всего это антиплазмин—вещество, ингибирующее действие фибринолизина на фибрин. Сказанное подтверждается следующими экспериментами. Если к эуглобулинам добавить трупную кровь, то растворение сгустка происходит чрезвычайно быстро. Если же вместе с фибринолизной кровью вносится экстракт плаценты (разведенный 1:9), то скорость растворения эуглобулинов замедляется в 3 раза (Б. И. Кузник, Н. И. Клинова, 1971).

В плаценте также обнаружены ингибиторы активации пламиногена. Эти соединения препятствуют действию урокиназы и тканевого активатора на профибринолизин (Uszynski и соавт., 1969, 1971; Kawano, Uemura, 1971).

Таким образом, к моменту родов плацента и децидуальная оболочка содержат в основном ингибиторы фибринолиза.

Антифибринолитическая активность плацентарной и децидуальной тканей может быть обусловлена не только ингибиторами плазмينا, но и веществами, напоминающими по своим свойствам плазменный фактор XIII. Мы попытались выяснить, нет ли аналогичного энзима в матке и элементах плодного яйца. Результаты этих экспериментов показали (В. П. Скипастров, 1965—1971), что хорион на втором месяце беременности не обладает фибринстабилизирующими свойствами.

На 3-м месяце гестации плацента приобретает фибриназную активность, которая сохраняется вплоть до родов. Экстракты хориона 9—10 недель удлиняют время лизиса сгустка в щавелевокислой мочеvine на 47 проц. по сравнению с контролем (с 86,1 до 126,6 секунд), 11—12 недель — на 75 проц. (с 88,2 до 154 секунд) и экстракты зрелой плаценты — на 88,2 проц. (с 85,2 до 150,4 сек.). Отпадающая оболочка также отличается фибринстабилизирующей активностью: ее экстракты замедляют растворение сгустков на 55 проц. (с 91 до 141 секунды).

В настоящее время фибринстабилизирующий фактор плаценты выделен в чистом виде. По своим свойствам он напоминает фибриназу тромбоцитов. Молекулярный вес его равен приблизительно 165000, активность в 9000 раз превосходит фибринстабилизирующее действие нативной плазмы (Bohn, Schwick, 1971).

Приведенные факты показывают, что ткани, соприкасающиеся с кровью, изливающейся из сосудов плацентарной площадки в родах или при искусственном прерывании беременности, содержат фибриназу. Данное соединение повышает прочность сгустка и делает его резистентным к плазмину (Laki, Chandrasekhar, 1963; Alkiaersig, 1966). Вследствие этого гемостаз в сосудах плацентарной площадки оказывается не только срочным, но и надежным. Тканевая фибриназа участвует в образовании окончательного фибрина и имеет немалое значение для сохранения тромбов в поврежденных сосудах плацентарной площадки, предотвращая преждевременное растворение их плазмином.

Физиологическое действие плацентарного ФСФ не сводится лишь к стабилизации фибрина. Это соединение способствует быстрому заживлению ран, а также обладает выраженной антигистаминовой активностью (Bohn, Schwick, 1971).

Итак, плацента и отпадающая оболочка характеризуются одинаковым или очень близким действием на свертывание крови и фибринолиз, что сопряжено с выполнением одной и той же функции в послеродовом гемостазе — обеспечением быстрой и надежной остановки кровотечения из сосудов маточно-плацентарной площадки.

### **Гемокоагулирующие свойства миометрия при беременности**

В литературе встречаются лишь единичные сообщения о гемокоагулирующих свойства миометрия как у небеременных женщин, так и в течение гестации. При исследовании 12 образцов мышечной оболочки матки, иссеченных при кесаревом сечении, нами установлено, что миометрий в конце гестации имеет довольно высокую тромбопластическую активность. Так, экстракты мышечной оболочки матки небеременных женщин до разведения в 5000—10000, а беременных в 20000—40000 раз существенно повышают степень тромботеста, сокращают время рекальцификации и усиливают потребление протромбина. Следовательно, в конце гестации тромбопластическая активность миометрия значительно возрастает. Это заключение подтверждается также при сопоставле-

нии действия экстрактов (разведение 1:9) на время рекальцификации плазмы. Если вытяжки мышечной оболочки матки небеременных женщин сокращают время свертывания примерно в 5 раз, то в конце гестации — в 7 раз.

Весьма существенно различается влияние экстрактов миометрия беременных и небеременных женщин на толерантность плазмы к гепарину. Если последние ускоряют свертывание гепаринизированной плазмы в 2 раза (с 369 до 185,4 секунды), то первые — почти в 8 раз (с 314 до 40 секунд).

Экстракты миометрия беременных женщин влияют также на 2 и 3 стадии гемостаза. Они существенно сокращают протромбиновое время обычной плазмы (на 17 проц.) и плазмы с низким содержанием проакцелерина (на 20 проц.). Экстракты же мышечной оболочки матки небеременных женщин удлиняют протромбиновое время безакцелериновой плазмы. Очевидно, в процессе беременности в миометрии либо появляется фермент со свойствами плазменного фактора V, либо уменьшается содержание антикоагулянтов, маскирующих действие тканевого акцелериноподобного энзима. Тромбиновое время плазмы под влиянием экстрактов миометрия несколько удлиняется (В. П. Скипетров, 1964—1971)

Одним из аргументов, выдвигаемых в защиту фибриногенолитического генеза афибриногенемии при акушерских коагулопатиях, являются указания на высокую фибринолитическую активность миометрия. Согласно исследованиям Astrup, Albrechtsen (1957), в 1 г мышечной оболочки матки беременных женщин содержится 500—1000 ЕД стабильного активатора плазминогена, причем такая концентрация сохраняется в течение всей гестации. Однако эти факты не подтверждаются другими авторами. Так, Urzynski, Folejewska (1967, 1969) установили, что содержание активаторов плазминогена в миометрии при беременности незначительно: в 1 г мышечной оболочки матки небеременных женщин концентрация активатора плазминогена равна 2,31 ЕД, в начале родов — 0,56 ЕД и во время родов — 0,11 ЕД. У родильниц она еще ниже.

В процессе беременности в матке уменьшается содержание активаторов и увеличивается концентрация ингибиторов фибринолиза. К моменту родов отношение ак-

тиваторов к ингибиторам в матке соответствует 1:12 (Urzynski, Folejewska, 1969).

Нами изучена фибринолитическая активность миометрия, взятого при кесаревом сечении у 12 женщин. Результаты этих экспериментов показали, что миометрий в конце беременности и во время родов отличается крайне низкой фибринолитической активностью. Под влиянием его экстрактов (в реагирующую смесь перед инкубацией ее в холодильнике добавлялось 0,5 мл экстракта, разведенного в 10 раз) время лизиса эуглобулинового сгустка сократилось всего на 10,5 проц. по сравнению с контролем (с 137 до 140,5 минут). Из изученных образцов миометрия лишь два, взятые из нижнего сегмента матки, проявили фибринолитическое действие. Остальные либо не оказали влияния, либо даже замедлили растворение сгустка.

Вместе с тем миометрий небеременных среди тканей человека обладает наиболее высокой фибринолитической активностью; 0,5 мл его экстракта сокращают время лизиса сгустка на 91 проц. (В. П. Скипетров, 1964—1969).

В последнее время мы несколько модифицировали эуглобулиновый метод, приспособив его для выяснения баланса активаторов и ингибиторов фибринолиза (стр. 66). При изучении модифицированным способом экстрактов миометрия беременных женщин установлено, что в естественных условиях мышечная оболочка матки в конце гестации обладает антифибринолитической активностью (контроль 150, опыт 180 мин.).

Образцы миометрия, полученные при малом кесаревом сечении, сохраняют свои фибринолитические свойства, правда, они менее выражены, чем у небеременных женщин (Г. Ф. Вдовина, 1972).

Следовательно, к концу беременности фибринолитическая активность миометрия существенно меняется. Если у небеременных женщин он содержит высокую концентрацию активаторов, то к моменту родов уровень этих веществ снижается. В большинстве же случаев миометрий к моменту родов приобретает антифибринолитические свойства.

Экстракты миометрия беременных женщин замедляют растворение фибрин-полимера в щавелевокислой мочеvine, что говорит о наличии энзима, подобного фиб-

риназе. Возможно, данный фермент отчасти определяет антифибринолитические свойства мышечной оболочки матки в конце беременности.

Таким образом, миометрий в конце беременности содержит целый комплекс факторов, влияющих на свертывание крови. Фибринолитическая же активность миометрия к концу беременности резко падает или вообще исчезает. Вот почему активация фибринолиза в послеродовом периоде не может находиться в причинно-следственных отношениях с проникновением в сосудистое русло женщины фибринолитических веществ мышечной оболочки матки.

### **Значение гемокoaгулирующих агентов плаценты и децидуальной оболочки в остановке послеродового кровотечения**

Данные литературы и собственных исследований показывают, что плацента, хорион и отпадающая оболочка содержат мощный тромбопластин, который сохраняет свое действие до разведения экстрактов в 80 — 320 тысяч раз. Кроме того, в этих тканях имеются энзимы, подобные плазменным факторам V, VII, X и XIII, а также субстанции, активирующие проконвертин и проакцелерин. Экстракты названных тканей ускоряют также лабильзацию тромбоцитов.

Крайне важно знать, могут ли тканевые гемокoaгулирующие соединения, особенно тромбопластические, освободиться из клеток при их повреждении или же они находятся в прочных химических связях, а поэтому действуют лишь локально.

Schneider (1947—1964) считает возможность выделения тромбопластина из плаценты и отпадающей оболочки аксиомой, не приводя соответствующих доказательств. Между тем это является одним из контраргументов против теории внутрисосудистого свертывания, выдвинутой Ч. Шнейдером для объяснения патогенеза афибриногемических геморрагий при акушерской патологии (Nilsen, 1963). По мнению Ч. Шнейдера, при отделении последа в ретроплацентарную гематому (при использовании способа Шульца) или в кровь, вытекающую между последом и стенкой матки, происходит аутоэкстракция тканевого тромбопластина из плаценты

и отпадающей оболочки. При ряде условий ( в частности, при повышении внутриматочного давления до величины, превосходящей давление в сосудах матки) ретроплацентарная кровь, содержащая значительное количество тромбопластина, прорывается в кровоток, вызывая интравазальную гемокоагуляцию с потреблением фибриногена и других факторов свертывания.

Решение вопроса о выделении тканевого тромбопластина из плаценты принадлежит Puder (1957, 1959), который изучил и сравнил тромбопластическую активность родившейся и плотно прикрепленной плаценты. Он показал, что наибольшее количество тромбопластина содержится в плаценте после ее ручного отделения. В нормально отделившейся плаценте тромбопластина в 2 раза меньше. Содержание тромбопластических веществ на 4—8 месяце беременности примерно в 1,5 раза больше, чем в самопроизвольно родившемся последе. Данные Puder были проверены и подтверждены Schwenzer (1961). Полученные факты, по мнению авторов, являются вескими аргументами в пользу выделения и утилизации части тромбопластических ресурсов плаценты для тромбообразования в сосудах маточно-плацентарной площадки в послеродовом гемостазе. Puder et Schwenzer считают, что такие физиологические процессы, как отделение последа и остановка послеродового кровотечения, представляют единое целое. Главным же фактором в механизме послеродового гемостаза служит внутриматочное свертывание крови.

Освобождение тромбопластических субстанций в последовом и послеродовом периодах подтверждается исследованиями и других авторов. Так, кровь, выделяющаяся из матки в последовом периоде, свертывается очень быстро, ибо процесс коагуляции начинается еще в ретроплацентарной гематоме под влиянием тромбопластина плаценты и отпадающей оболочки.

В послеродовом периоде маточная кровь не свертывается из-за отсутствия в ней фибриногена, который утилизируется на маточно-плацентарной площадке. Физиологическая роль тромбопластических соединений плаценты заключается в организации послеродового гемостаза. По-видимому, послеродовые кровотечения чаще обусловлены недостаточностью тромбообразования,

чем нарушением сократительной деятельности матки (Bieniarz, 1956).

Очень веские доказательства в пользу освобождения гемокоагулирующих веществ из плаценты получены Н. И. Клиновой (1968—1971) в опытах с перфузией плаценты физиологическим раствором, к которому изолированно добавлялись адреналин (из расчета 0,001 г на 500 мл), холинхлорат (0,5 г на 500 мл), питуитрин (5 ЕД на 500 мл), гистамин (0,001 г — на 5000 мл), либо смесь этих препаратов. Исследования показали, что перфузат резко сокращает время рекальцификации бестромбоцитной плазмы благодаря наличию в нем тромбопластических веществ, выделившихся из плаценты. Перфузат также ускоряет свертывание плазмы под действием тромбина, но не влияет на фибринолиз. Особенно сильное действие на свертываемость крови оказывала жидкость, содержащая адреналин или гистамин. Возможно, что плацента постоянно выделяет тромбопластин в кровоток, влияя на свертывание крови при беременности и во время родового акта.

Маточная кровь в последовом периоде свертывается почти мгновенно, что обусловлено поступлением в нее тромбопластина плаценты и децидуальной оболочки (К. В. Порай-Кошиц, 1963). Быстрая свертываемость маточной крови в период отделения последа (приблизительно в 10—18 раз скорее, чем из вены), по мнению Л. А. Суслопарова (1968), имеет большее значение в послеродовом гемостазе, чем сокращение маточной мускулатуры.

По всей видимости, плацентарный тромбопластин в небольшом количестве попадает в сосудистое русло рожениц даже при нормальном родовом акте (Bieniarz, 1956), что подтверждается динамикой свертывания крови и фибринолиза в течение родов. Согласно наблюдениям очень многих авторов (а также результатов наших исследований), в последовом и раннем послеродовом периодах содержание фибриногена снижается на 5—10 проц. исходной величины, что в значительной мере связано с его утилизацией в процессе внутриматочного гемостаза и особенно внутрисосудистого свертывания под влиянием тромбопластических веществ плаценты и отпадающей оболочки, проникших в кровоток рожениц. Степень снижения фибриногена зависит от длительности

ти последового периода, а также от давления в ретроплацентарной гематоме. Вероятно, плацентарный тромбoplastин, попадающий в кровь рожениц, вызывает частичное внутрисосудистое свертывание (Kaser, 1956; Soulier и сопр., 1957). Hammerstein, Stein (1959) объясняют озноб, часто наблюдаемый после рождения плода, как внешнее проявление реакции на проникший в кровотоки тканевой тромбoplastин. В. А. Алексеев (1966) установил, что степень уменьшения концентрации фибриногена в родах зависит от размера плаценты: чем она больше, чем значительнее падает концентрация фибриногена у рожениц. Эти изменения автор связывает с усилением фибринолитической активности крови в ответ на поступление тканевого тромбoplastина из матки.

Считая проникновение плацентарного тромбoplastина в кровотоки обычным процессом, Mannherz (1960) вкладывает новый смысл в старое требование Альфельда: «Прочь руки от матки!». По его мнению, освобождению тромбoplastических веществ из плаценты и их прорыву в сосудистое русло роженицы способствуют травматические манипуляции, в частности, грубые приемы отделения и выделения последа. Поэтому он категорически возражает против приемов Креде и Кристеллера, рассматривая отказ от них, как профилактику гипо- и афибриногемических кровотечений.

Одним из условий, способствующих локальному гемостазу, в том числе и тромбообразованию в сосудах маточно-плацентарной площадки, является сокращение поврежденного сосуда, что ведет к замедлению или прекращению кровотока (Д. Во, 1961). В медленно текущей крови быстрее достигается действенная концентрация гемокоагулирующих веществ, необходимых для эффективного свертывания крови. В матке спазм сосудов сопровождается сокращением маточной мускулатуры, обеспечивающей механическую тампонаду и способствующей тем самым прекращению кровотечения. В дальнейшем миотампонада подкрепляется другой защитной реакцией — тромбообразованием в крупных маточно-плацентарных сосудах. Именно сочетание этих двух основных процессов — миотампонады и тромботампонады — определяет величину кровопотери в родах. Отделение плаценты начинается между последними потугами и первыми схватками послеродового периода. Рет-

ракция над плацентой начинается отдельными метронами (от 4—5 порядка до концевых), которые и зажимают сосуды. Послед отделяется в результате смещения мышцы матки по отношению к плаценте. Рыхлая ткань децидуальной оболочки подвергается разрушению и происходит разрыв межворсинчатых пространств (Н. П. Лебедев, 1963; Н. С. Бакшеев, 1966). При контракции матки сосуды перекручиваются и механически лигируются. Контракция после родов непродолжительна, и сжатие сосудов поддерживается ретракцией, ритмическими сокращениями матки в последовом и раннем послеродовом периодах (Logand, Szecki, 1957). Механизм миотампонады в послеродовом периоде играет очень важную роль в остановке послеродового кровотечения.

Ряд авторов существенное значение в послеродовом гемостазе придает анатомическим изменениям маточных сосудов, повреждаемых при отделении плаценты. По мнению Labhardt (1950), инициатором образования тромба служит интима сосудов, разрывающихся при отделении последа. Schwenzer (1961) обнаружил, что в сосудах маточно-плацентарной площадки в конце беременности появляются фиброзные разрастания, которые способствуют тромбообразованию в последовом и послеродовом периодах.

Boyd (1960) считает, что морфологических изменений в интимае нет, однако структура сосудов матки такова, что способствует послеродовому гемостазу. Концевые участки маточных артерий имеют вид спиралей. У места впадения сосудов в межворсинчатые пространства они заметно сужены, а затем расширяются в 6—7 раз. При отделении последа разрыв происходит как раз в месте сужения концевых артерий. Спиралевидное строение этих сосудов позволяет им сократиться и сместиться в глубокие слои миометрия. Maher (1957), изучив изменения сосудов матки в области прикрепления детского места, установил, что сразу после родов наступает сокращение и последующая облитерация сосудов. Быстро и эффективно их сокращению способствует, очевидно, наличие в плаценте вазоактивных веществ. В частности, Z. Kogen и соавт. (1965) обнаружили, что с прогрессированием беременности в плаценте резко нарастает содержание серотонина, в то время как активность моноаминоксидазы (энзима, разрушающего серо-

тонин и адреналин) заметно падает, достигая минимума перед родами. По мнению авторов, увеличение концентрации серотонина в матке является одним из пусковых гуморальных механизмов родового акта. Но значение данного соединения этим далеко не ограничивается. По всей вероятности, серотонин является одним из факторов, вызывающим спазм сосудов маточной площадки. Кроме того, серотонин представляет соединение, которое, как и ряд других биологически активных веществ (норадреналин, адреналин, АДФ, тромбин), резко повышает адгезию кровяных пластинок, ускоряя формирование тромбоцитарного тромба.

Какова же роль тканевых гемокоагулирующих веществ плаценты и децидуальной оболочки в послеродовом гемостазе?

В физиологических условиях основное значение в тромбообразовании на плацентарной площадке играют плацента и отпадающая оболочка, которые контактируют с кровью, изливающейся из сосудов. Гемокоагулирующие соединения этих тканей действуют преимущественно локально. Цепная реакция свертывания начинается с момента соприкосновения крови, изливающейся из сосудов, с плацентой и отпадающей оболочкой. При этом параллельно разворачиваются процессы образования протромбиназы при участии тканевого тромбопластина и фосфолипидов (тромбоцитов и эритроцитов), что определяет срочность и надежность послеродового гемостаза.

Современные представления о механизме свертывания крови позволяют считать, что при отделении последа плацентарный и децидуальный тромбопластин являются не только факторами надежности, но и выполняют самостоятельную роль в послеродовом гемостазе. Мы считаем, что большие количества тромбина при отделении последа образуются под непосредственным влиянием протромбиназы, возникающей при участии тромбопластических веществ плаценты и отпадающей оболочки. В результате этого первая, самая продолжительная стадия свертывания крови (образование протромбиназы) резко сокращается, а вторая и третья всегда протекают за очень короткое время.

Подобная последовательность реакций обеспечивает необыкновенно быстрое и эффективное тромбообразование в сосудах маточно-плацентарной площадки еще до

вязкого метаморфоза пластинок. Исключительная эффективность и надежность послеродового гемостаза во многом очевидно, обусловлена тем, что процесс тромбообразования в сосудах плацентарной площадки инцидируется и осуществляется тканевой системой свертывания, которая организует процессы внутриматочной гемокоагуляции и обеспечивает совместно с сокращением мускулатуры матки надежную остановку послеродового кровотечения. Напомним, что активность тромбопластических агентов в плаценте и децидуа не имеет себе равных в других тканях организма. Видимо, это является одной из главных причин относительно небольших кровопотерь при нормальных родах, несмотря на наличие гемохориальной плаценты, отделение которой сопровождается разрывом сосудов и неизбежностью потерь крови.

Одновременно с образованием протромбиназы при участии тромбопластина, но с меньшей скоростью, протекает формирование протромбиназы в присутствии эритроцитарного и тромбоцитарного тромбопластического фактора. Если в первом случае для появления протромбиназы требуется около 10—15 сек, то при участии фосфолипидов эритроцитов 1—2, а тромбоцитов 3—4 минуты и более. Известно, что при образовании пластиночного тромба всегда возникает зона гемолиза (Hugnius, 1953). На поздних этапах свертывания крови гемолизируется около 1 проц. эритроцитов (Shinowaga, 1961). Тромбопластическая же субстанция, выделяющаяся прилизисе красных кровяных телец, значительно ускоряет формирование тромба (Quick, и сотр., 1954—1965; В. П. Балуда и соавт., 1957—1963; Б. И. Кузник и сотр., 1961—1971; И. Я. Ашкинази, 1966—1971 и др.).

Образование протромбиназы при участии эритроцитарного и тромбоцитарного тромбопластического фактора происходит при участии тканей, контактирующих с кровью, которая изливается из поврежденных сосудов плацентарной площадки. Под влиянием тканевых факторов повышается адгезивность и наступает агрегация тромбоцитов, что приводит к образованию пластиночных тромбов в зияющих сосудах маточно-плацентарной площадки. Этому могут способствовать серотонин и адреналин, содержащиеся в плаценте, а также АДФ, выделяющаяся из тканей, эритроцитов и самих кровяных пластинок. На разрушение эритроцитов во время послеродового

периода указывает тот факт, что кровь, выделяющаяся вместе с плацентой и в раннем послеродовом периоде, имеет признаки гемолиза. Возможно, что распад эритроцитов обусловлен наличием в плаценте особого вещества (В. П. Скипетров, 1965).

Маг и сотр. (1965) показали, что АДФ появляется в крови, вытекающей из брыжеечной вены морской свинки, уже через 2—3 сек. после начала кровотечения. За 10—15 сек. 50 проц. АТФ превращается в АДФ, а через 60 сек. в крови обнаруживаются лишь следы АТФ. В контрольных опытах установлено, что основным источником АТФ является не сосудистая стенка, а эритроциты. Стенка же сосудов выполняет роль катализатора в превращении АТФ в АДФ. Агрегация тромбоцитов происходит за 15 сек., за это же время появляются первые волокна фибрина. Таким образом, агрегация тромбоцитов протекает за счет одновременного действия АДФ и тромбина. Не исключено, что тромбин, столь необходимый для освобождения ряда тромбоцитарных факторов свертывания крови, в том числе и тромбопластического, возникает при участии тканевого тромбопластина.

Параллельно с описанными реакциями протекает активация плазменных факторов, необходимых для образования протромбиназы с участием тромбопластического фактора тромбоцитов и эритроцитов. Для этой реакции требуются факторы XII, XI, IX, VIII, X и V. По всей видимости, в ней также участвуют тканевые энзимы, подобные факторам V и X.

Тромбы, образующиеся в сосудах плацентарной площадки, благодаря комплексу соединений, находящихся преимущественно в тромбоцитах (тромбостенин, АТФ, АДФ, фибринстабилизирующий фактор), сокращаются и уплотняются. Серотонин и адреналин кровяных пластинок и децидуальной ткани поддерживают спазм сосудов, приводя к более надежной остановке послеродового кровотечения.

Физиологический тромбоз сосудов плацентарной площадки происходит только в последовом и раннем послеродовом периодах. Этому процессу способствует гиперкоагулемия, постепенно развивающаяся при беременности и достигающая максимума во время родового акта.

Локальный характер гемокоагуляции в матке обеспечивается антагонистическими процессами, связанными с адсорбцией и стехиометрическим взаимодействием ряда факторов свертывающей системы крови. Так, в физиологических условиях 90 проц. тромбина адсорбируется на фибрине (А. Quick, J. Favre-Gilli, 1949). Кроме того, при гемокоагуляции расходуются плазменные факторы II, V и VIII (Д. Во, 1961 и др.). Освобождающийся при ретракции и фибринолизе тромбин нейтрализуется комплексом антитромбинов быстрого (II, IV и V) и медленного (антитромбин III) действия. Поэтому «взрывоподобное» образование тромбина приостанавливается, и свертывание крови протекает локально.

Плацентарная и децидуальная ткани, кроме тромбопластических и других коагулирующих веществ, содержат также соединения, обладающие антифибринолитическими свойствами. Так, тканевая фибриназа превращает фибрин — полимер в окончательный фибрин, который гораздо медленнее лизируется плазмином. Кроме того, растворение тромбов в сосудах плацентарной площадки тормозится антиплазмином плаценты.

Итак, плацентарная и децидуальная ткани содержат целый комплекс очень активных коагулирующих соединений, которые участвуют в локальном внутриматочном свертывании крови, обеспечивая срочную и эффективную тромботампонаду и остановку послеродового кровотечения. Одновременно эти ткани обладают антифибринолитическим действием, что делает послеродовой гемостаз не только срочным, но и продолжительным. Несомненно, что скорость остановки послеродового кровотечения определяется преимущественно локальным действием тканевых субстанций плаценты и отпадающей оболочки.

Аналогичную роль играют тканевые факторы свертывания крови, находящиеся в хорионе. Свое действие они проявляют при остановке кровотечения при операциях искусственного прерывания беременности или самопроизвольных выкидышах.

Несмотря на важную роль тромбообразования в механизме послеродового гемостаза, мы не разделяем мнения Puder и Schwepzger о том, что этот процесс является ведущим. На наш взгляд, выделение из единого механизма какого-то фактора, как основного, вообще вряд ли оправдано. Имеющиеся в настоящее время фак-

ты позволяют считать, что послеродовой гемостаз осуществляется за счет 2 важнейших взаимосвязанных процессов — сокращения мускулатуры матки (миотампонада) и тромбообразования в сосудах плацентарной площадки (тромботампонада). Эта точка зрения разделяется многими экспериментаторами и клиницистами (Neu, 1909; Schneider, 1947—1964; Wille, 1956—1960; С. Д. Астринский, 1962—1965; В. П. Скипетров, 1965—1971 и мн. др.). Нарушение любого из этих процессов неминуемо должно привести к расстройству другого.

В этом отношении весьма примечательны клинические наблюдения Mannherz (1960), который неоднократно при оперативных вмешательствах по поводу преждевременной отслойки плаценты, осложненной афибриногемическими кровотечениями, видел быстрое развитие гематомы в миометрии (матка Кувелера), что приводило к вторичному снижению мышечного тонуса матки и ее атонии.

Аналогичные факты были отмечены в эксперименте Krajewski (1968). Острая кровопотеря в объеме 1 проц. веса у беременных крольчих нарушила маточные сокращения (уменьшилась их амплитуда и одновременно снизился мышечный тонус).

Однако возможность подобного механизма возникновения гипо- или атонии матки почти не изучена. Между тем система свертывания крови не только «латает» поврежденные сосуды, но и принимает участие в регуляции проницаемости капилляров (Copley, 1954 — 1964; В. П. Казначеев, 1960; Д. Во, 1961; Д. М. Зубаиров, 1964 и др.). При расстройствах коагуляции неизбежно изменяется проницаемость сосудов, что в свою очередь нарушает трофику маточной мускулатуры. Вот почему подобный путь развития гипотонии матки не может быть исключен. Эти факты еще раз подтверждают тесное взаимодействие механизмов мио- и тромботампонады в послеродовом гемостазе.

В остановке послеродового кровотечения существенное значение имеет биоэнергетика мускулатуры матки. На 39—40 неделях беременности количество актомиозина в матке достигает 223,3 проц., а его АТФ-азная активность повышается на 134,5 проц. (Е. Т. Михайленко, 1965). Применение средств, увеличивающих энергетичес-

кие ресурсы маточной мышцы, существенно снизило величину кровопотери и уменьшило число случаев гипотонии матки в родах (Е. Т. Михайленко, 1965; В. В. Андрашко и соавт., 1965). Очень хороший эффект дает использование в этих целях 1-проц. раствора АТФ — натрия. Подготовка к родам женщин с применением средств, повышающих тонус и усиливающих сокращения матки, в 3 раза уменьшило частоту развития слабости родовой деятельности и заметно снизило величину кровопотери у рожениц (Д. А. Верхратская и соавт., 1965).

По всей вероятности, изучение молекулярных основ биоэнергетики в миометрии при беременности и родах имеет не меньшее значение, чем исследование механизма тромбообразования на плацентарной площадке. Миотампонада и тромботампонада выполняют в родах единую функцию — обеспечение эффективного послеродового гемостаза.

### ГЛАВА III

#### **ИЗМЕНЕНИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДАХ**

Изучение свертывания крови при гестации и родовом акте имеет почти столетнюю историю. Еще ученик А. А. Шмидта Kruger (1886) наблюдал в течение родов ускорение гемокоагуляции. Однако лишь в последние 15 — 20 лет в связи с разработкой новых методов исследования свертывающей системы крови количество сообщений, посвященных данному вопросу, стало увеличиваться в геометрической прогрессии. Несмотря на большое число работ, до сих пор не сложилось окончательного мнения о характере и закономерностях изменений гемокоагуляции и фибринолиза при беременности, в родах и в послеродовом периоде. Это определяется рядом причин. Многие сообщения базируются на исследовании небольшого контингента женщин, обследование которых производилось в самые различные, произвольно выбранные сроки гестации, родового акта и послеродового периода. Кроме того, использовались разные методы исследования, поэтому результаты отдельных сообщений оказывались трудно сопоставимыми.

Мы попытались проанализировать и суммировать данные литературы и собственных исследований, посвященных изменению свертываемости крови и фибринолиза при беременности и родах.

### **Динамика общих коагуляционных свойств крови при беременности, родах и послеродовом периоде**

Показателям, дающим суммарную характеристику способности крови к свертыванию, посвящено наибольшее число работ. По данным Franke, Hogwitz (1932), время образования кровяного сгустка при гестации удлиняется. В ряде сообщений указывается, что свертываемость цельной крови у беременных женщин не претерпевает существенных изменений (Bellwinkel, 1951; Ciulla, Santoni, 1954). Согласно исследованиям А. В. Якутенок (1962), время свертывания крови, рекальцификации плазмы и толерантность к гепарину во второй половине беременности соответствуют норме. М. А. Репина (1963) обследовала ежемесячно 212 здоровых беременных в течение всего срока гестации. Средняя продолжительность времени свертывания крови была у них такой же, как у небеременных женщин. Тенденция к небольшому ускорению гемокоагуляции выявлена лишь в первом периоде родового акта.

Однако большинство исследователей указывает, что беременность приводит к ускорению свертываемости крови (Damble, 1930; Eufinger, Knobloch, 1932; А. Ф. Гришаев, 1953—1955 и др.). Beller (1957) установил, что время рекальцификации при беременности укорочено, между тем как толерантность плазмы к гепарину не изменена. По данным Stamm (1962), скорость свертывания крови, рекальцификации плазмы и толерантность к гепарину обнаруживают тенденции к сокращению лишь в последние 2 месяца гестации, что связано с подготовкой послеродового гемостаза. О. П. Кузнецова (1966) установила, что на 37 — 40 неделе гестации время свертывания крови и толерантность плазмы к гепарину короче, чем у небеременных, на 11 проц. Вместе с тем скорость реакции (R) и образования сгустка (K) на тромбозластограмме слегка сокращаются лишь с 6 месяца беременности. Перед родами эти изменения выражены резко, максималь-

ная амплитуда на ТЭГ увеличивается в 3 раза (Н. С. Никонов и сотр., 1964).

Л. Ш. Чачибая (1968) обследовала 234 женщины с физиологическим течением беременности. На 2 месяце гестации во всех фазах свертывания крови наблюдалась нормокоагулемия, однако уже в эти сроки можно было заметить тенденцию к сокращению времени рекальцификации в пределах физиологических величин. На 3 месяце гестации у небольшой группы женщин развилась гиперкоагулемия, на 4 — 6 — свертывание крови ускорилось заметнее, а на 8 — 9 (сроки беременности указаны по календарным месяцам) — достигло ярко выраженной степени.

Согласно нашим данным, в первом триместре беременности время рекальцификации не изменено, хотя толерантность плазмы к гепарину повышена. К концу беременности скорость свертывания, степень тромботеста, время рекальцификации и толерантность плазмы к гепарину возрастают. Эти изменения в одинаковой степени выражены в обычной и бестромбоцитной плазме (Б. И. Кузник, Н. И. Клинова, Э. Д. Загородняя, 1972).

Таким образом, во время беременности (особенно к концу ее) свертываемость крови повышается, что свидетельствует об усилении защитных свойств организма, направленных на остановку кровотечения в процессе родового акта.

Результаты исследований свертываемости крови в течение родов не обнаруживают столь резких расхождений, как при беременности. Лишь Ratnoff, Holland (1959) не отметили усиления гемокоагуляции в родах. Остальные исследователи (Г. Е. Тарасенко, 1937; Bieniarz, 1956; Koutsky, 1958; Л. З. Балезин, 1964; Л. А. Паршина, 1964; К. В. Порай-Кошиц, 1964 и др.) указывают на резкое ускорение свертывания крови в течение родов и особенно в последовом и раннем послеродовом периодах. По мнению М. А. Репиной (1963), время свертывания крови в периоде раскрытия составляет 170, изгнания — 142, в последовом — 136 и в раннем послеродовом — 131 сек. А. В. Якутенок (1962) обнаружено, что в последовом периоде, по сравнению с первым периодом родов, свертывание крови ускоряется приблизительно в 2 раза, а время рекальцификации и толерантность плазмы к гепарину —

на 35 — 40 проц. Аналогичные факты получены и другими авторами (Л. Б. Боков, 1963; В. А. Алексеев, 1964).

Л. З. Балезин (1964) подметил, что свертываемость крови в родах усиливается тем значительнее, чем больше площадь последа. Противоположные сведения приводит В. А. Алексеев (1965). Согласно его данным, время свертывания крови и рекальцификации плазмы удлиняется тем резче, чем больше объем и вес плаценты.

Усиление гемокоагуляции в родах зависит от величины кровопотери (О. П. Кузнецова, 1966; М. Т. Пулатова, 1966; Л. В. Подгаевская, 1970; Э. Д. Загородняя, 1972 и др.). Так, у рожениц с потерей крови, не выходящей за пределы нормы, толерантность плазмы к гепарину через 30 мин. после выделения плаценты возрастает всего на 9 проц., а при кровопотере от 500 до 1000 мл. — на 20 проц. Подобные же изменения претерпевает и скорость свертывания крови (О. П. Кузнецова, 1966).

В.П. Скипетров (1966, 1967) изучил динамику гемокоагуляции у 56 здоровых рожениц с нормальной величиной кровопотери. Исследования проводились в начале периода изгнания, вслед за отделением, а также через час после рождения последа. Избранные сроки должны были помочь выяснению роли тканевых факторов свертывания крови плаценты и децидуальной оболочки в изменениях гемокоагуляции, наблюдаемых в течение родового акта. Именно при отделении плаценты создаются условия для прорыва в сосудистое русло тканевых соединений. Кроме того, через час после рождения последа в кровь могут поступать новые порции гемокоагулирующих субстанций из децидуа, а также активные соединения, выделяющиеся при ретракции сгустков в сосудах плацентарной площадки.

Результаты этих исследований показали, что сразу после отделения плаценты гемокоагуляция резко ускоряется. Так, время свертывания крови сокращается на 24,3 проц., рекальцификации плазмы с обычным числом кровяных пластинок — на 20,2 проц., толерантность к гепарину на 16,4 проц. Время рекальцификации бестромбоцитной плазмы в этот период укорачивается на 17,5 проц. Еще больше оно сокращается через час после рождения плаценты (на 25 проц.). Последние факты могут быть объяснены попаданием в кровоток тканевых тромбопластических веществ.

В конце первого периода родов и особенно в момент отделения последа обычная и гепаринизированная плазма, не содержащая кровяных пластинок, свертывается приблизительно в те же сроки, что и тромбоцитная небеременных и даже беременных женщин (Э. Д. Загородняя, Б. И. Кузник, 1972). Столь резкое ускорение свертываемости крови связано, по-видимому, с прорывом тканевых гемокоагулирующих субстанций из плаценты и отпадающей оболочки в общий кровоток.

Аналогичного взгляда придерживается Schwenzer и сотрудники (1958), установившие, что время рекальцификации обычной и гепаринизированной плазмы наиболее резко сокращается через 6 часов после родов.

Л. В. Подгаевская (1967 — 1970) изучила процесс коагуляции у 100 рожениц в условиях Крайнего Севера (Якутск). Ею обнаружено, что уже в первом периоде родов время свертывания крови сокращается с 487 до 423, а в раннем послеродовом — до 354 секунд.

В послеродовом периоде гемокоагуляция остается ускоренной примерно в течение 7—10 дней (Runge и сотр., 1954; Л. П. Зубарева, 1965 и др.). Плавной нормализации свертываемости крови не происходит, нередко на 4 — 7 день наблюдается усиление этого процесса (Л. Б. Бокова, 1963). К моменту выписки здоровых рожениц гемокоагуляция нередко бывает ускоренной и достигает нормы лишь на 3 неделе после родов (М. А. Репина, 1963).

М. В. Барамидзе (1967) обследовала 103 женщины после патологических родов (кесарева сечения, применения щипцов или вакуум-экстракторов, ручное и инструментальное обследование полости матки) и обнаружила у них гиперкоагулемию, выраженную тем значительнее, чем травматичнее было акушерское вмешательство. Наибольшее ускорение свертываемости крови наблюдалось при кесаревом сечении. При ручном обследовании полости матки гемокоагуляция изменялась меньше, чем при инструментальном. Последнее свидетельствует о том, что ручное вмешательство является более щадящим. В первые сутки после родов степень тромботеста, время свертывания крови и толерантность плазмы к гепарину повышались. На 3 сутки гиперкоагулемия нарастала, на 7 — 10 — появлялась тенденция к нормализации. Однако лишь к 16 дню изучаемые показатели приближались к

данным, характерным для здоровых небеременных женщин.

Чем больше кровопотеря в родах, тем выраженнее гиперкоагулемия в послеродовом периоде. Особенно она значительна на 8 — 11 сутки, что определяет наиболее частое развитие тромбозов в данные сроки (М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина, 1968).

Одним из общих показателей свертывающей системы крови является количество тромбоцитов. Число кровяных пластинок не дает непосредственного представления об активности отдельных тромбоцитарных факторов, а лишь косвенно указывает на гемостатические возможности отдельных пластиночных субстанций.

Сведения о динамике числа кровяных пластинок при беременности и родах особенно разноречивы. Так, по данным Е. М. Лиозиной (1950), Schwerin (1954), Kennan, Bell (1957), Л. А. Паршиной (1964), количество тромбоцитов во время гестации понижается или находится на нижней границе нормы. Согласно материалам других авторов, число кровяных пластинок при беременности, особенно в последние месяцы, возрастает (Б. И. Копалейшвили, 1931; Е. Т. Тарасенко, 1937; Stamm, 1962; М. А. Репина, 1963 и др.). Мог и соавт. (1960) обнаружили, что количество тромбоцитов у небеременных женщин равно 187, в первом триместре беременности — 210,2, во втором — 276,5 и в третьем — 316,2 тысячи. М. А. Репина отмечает, что число кровяных пластинок с 202 тысяч (при беременности до 12 недель) увеличивается к моменту родов до 269,2 тысячи. Наконец, не менее многочисленная группа исследователей сообщает, что количество тромбоцитов при беременности не подвергается существенным изменениям и колеблется в пределах статистической ошибки (Eufinger, Knobloc, 1932; Bellwinkel, 1951; Margulis и сотр., 1954; Ingraet и сотр., 1960; Möbius, Johnes, 1963 и др.).

Противоречивы результаты исследований числа кровяных пластинок в течение родового акта. По материалам М. А. Репиной (1963), количество тромбоцитов в послеродовом и раннем послеродовом периодах возрастает по отношению к периоду раскрытия с 287,3 до 313,6 и 312 тысяч соответственно. Аналогичная динамика кровяных пластинок в родах выявлена и другими авторами (Kennan, Bell, 1957; Jamain и сотр., 1958; В. П. Карпу-

шин, 1965). Однако в большинстве работ указывается на противоположный характер изменений количества тромбоцитов (Е. Г. Тарасенко, 1937; Schwerin, 1954; Koutsky, 1958; А. Н. Демин, 1962; Möbius, Johnes, 1963; Л. А. Паршина, 1964 и мн. др.). Согласно данным Schwerin и сотр. (1954, 1955), число тромбоцитов после родов падает до 60 — 130 тысяч. Мог и сотр. (1960) нашли, что количество кровяных пластинок в послеродовой период, по сравнению с периодом раскрытия, снижается с 297,7 до 231,3 тысячи.

Падение числа тромбоцитов определяется интенсивностью кровотечения в родах: при потере от 1 до 1,5 л крови количество пластинок снижалось на 16 проц., а большей — на 26 проц. (О. П. Кузнецова, 1966).

Число тромбоцитов начинает уменьшаться еще в первом периоде родов (Vaga, Kotsala, 1956), однако наиболее интенсивно оно снижается в первые часы послеродового периода (Л. А. Паршина, 1964). После рождения плаценты по сравнению с периодом изгнания количество кровяных пластинок уменьшается на 26,6 проц. (В. П. Скипетров, 1966). По мнению Л. В. Подгаевской (1970), число тромбоцитов к концу беременности повышается на 15 проц. и составляет 327 тысяч. В первом периоде родов их количество возрастает до 350000, а в раннем послеродовом снижается до 280000. При внутриматочных манипуляциях с целью отделения плаценты число тромбоцитов падает на 20 — 30 проц. (Г. П. Максимов, С. М. Клименко, 1965).

Большинство исследователей объясняют уменьшение числа кровяных пластинок в родах их использованием для локального гемостаза в сосудах маточно-плацентарной площадки. Однако существует ряд доводов, противоречащих подобной интерпретации. Так, количество тромбоцитов уменьшается еще в первом периоде родов, когда локального гемостаза на плацентарной площадке не происходит. Вместе с тем число агрегированных тромбоцитов возрастает с 15 проц. в первом периоде родов до 50 проц. в послеродовом. При отделении плаценты по способу Дункана агрегация пластинок усиливается намного заметнее, чем при методе Шульца (Nold, Osterwald, 1959). Предполагается, что увеличение процента агрегированных тромбоцитов во время родов связано с поступлением в сосудистое русло тканевых факто-

ров свертывания крови из матки, приводящих к образованию небольшого количества тромбина. Таким соединением, в частности, может быть тромбопластический фактор хориальной зоны плаценты и децидуальной ткани, для проникновения которого в кровоток создаются условия как при нормальных родах, так и особенно при преждевременной отслойке плаценты.

В агрегации кровяных пластинок важную роль играет АДФ. Во время родов концентрация АДФ в крови существенно увеличивается, а АТФ — уменьшается (Stark, Weise, 1962), что, возможно, обусловлено небольшим гемолизом эритроцитов. Усиление агрегации тромбоцитов и уменьшение их числа во время родов может быть вызвано проникновением в кровоток роженицы помимо тромбопластина также и тромбоцитоагрегирующего фактора плаценты и децидуальной оболочки (В. П. Скипетров, 1966). Все это является причиной образования тромбоцитарных эмболов, которые осаждаются и разрушаются в капиллярах различных органов. Подобный механизм не исключает и использования некоторой части тромбоцитов для локального гемостаза на маточно-плацентарной площадке.

Как известно, число кровяных пластинок не меняется при усилении фибринолиза, но всегда снижается при гиперкоагулемии (Beller, Glass, 1959). По мнению Stamm (1962), тромбоциты представляют единственный критерий для дифференцировки этих процессов. Уменьшение числа кровяных пластинок в родах еще раз указывает на то, что протекание родового акта сопровождается усилением коагуляции.

Весьма важным критерием функционального состояния тромбоцитов является их адгезивность. По данным Н. С. Никонова и сотрудников (1964), индекс адгезивности кровяных пластинок у здоровых беременных колеблется в пределах от 1,03 до 1,62, составляя в среднем  $1,33 \pm 0,04$ . Адгезивность тромбоцитов у беременных выше, чем у небеременных. При токсикозах второй половины беременности адгезивность кровяных пластинок резко усиливается (Mc Kay и сотр., 1964). Sharer и соавторы (1968) считают, что адгезивность тромбоцитов при беременности существенно не меняется, но резко возрастает в первые 24 — 72 часа после родов. Согласно исследованиям Л. В. Подгаевской (1969), к концу беременности индекс

адгезивности кровяных пластинок повышается с 1,2 до 1,6. В первом периоде родов адгезивность увеличивается до 2, а в раннем послеродовом — до  $2,4 \pm 0,04$ . На 7 день после родов индекс адгезивности остается резко повышенным и составляет  $1,5 \pm 0,05$ . Аналогичные изменения наблюдаются и при патологической кровопотере в родах.

Активность отдельных тромбоцитарных факторов свертывания крови в первом периоде родов практически не меняется. В момент же отделения последа наблюдается снижение активности тромбопластического и антигепаринового факторов кровяных пластинок (Н. В. Анастасьева, Э. Д. Загородняя, Б. И. Кузник, 1972). Эти данные свидетельствуют о том, что в процессе родового акта под влиянием попавших в кровотоки роженицы тканевых соединений образуется тромбин. Последний приводит к вязкому метаморфозу и дегрануляции тромбоцитов, что и сопровождается снижением активности пластиночных факторов.

Одним из показателей функционального состояния тромбоцитов является ретракция кровяного сгустка.

Beller (1957) не обнаружил изменений ретракции при беременности, после же отделения последа сила сокращения сгустка увеличивалась (Kozanecki, 1958). По данным В. П. Скипетрова (1966), ретракция кровяного сгустка и его плотность в момент отделения плаценты, несмотря на уменьшение числа тромбоцитов, несколько возрастает. Через час после родов эти показатели вследствие повышения фибринолитической активности незначительно уменьшаются. Усиление ретракции в последовом периоде связано с повышением концентрации тромбина и АДФ, а также проникновением в сосудистое русло роженицы тканевой фибриназы из матки.

Наряду с увеличением силы заметно ускоряется в родах и время ретракции. На 37 — 40 неделях беременности ретракция сгустка наступает через 28, в период раскрытия — 24,2, изгнания — 23,4, последовый — 24,5 и в ранний послеродовой через 28,5 мин. (М. А. Релина, 1963).

Весьма интересны исследования динамики серотонина при беременности. Beller, Pollich (1961) установили, что при гестации, особенно перед родами, концентрация серотина снижается. Однако Kuriaki, Inoue (1954), Baltescu и соавт. (1968) показали, что в конце беремен-

ности в моче содержится в 3—5 раз больше 5-гидроксидоловой кислоты. Аналогичные данные получены Ж. Т. Зубченко (1967), показавшей, что содержание серотонина в конце беременности соответствует 7,24, в I периоде родов — 15,3, во втором — 34,8 и в последовом — 31,8 нанограмм/мл. Экскреция 5-гидроксииндоловой кислоты в начале родов составляла 108,8, затем снижалась в период раскрытия до 59,4 и снова нарастала к концу родового акта до 172,1 гамм/час. Вполне возможно, что серотонин играет важную роль в механизме регуляции родовой деятельности. Увеличение же его содержания в течение родового акта объясняется выходом из миометрия и плаценты, где концентрация серотонина в конце беременности очень высока.

В нашу задачу не входит освещение роли серотонина как инициатора и регулятора родовой деятельности, а также анализ механизмов выделения его из плаценты. Вполне возможно, что увеличение концентрации серотонина при беременности и родах в какой-то мере сопряжено с функцией тромбоцитов, которые приобретают во время гестации повышенную способность адсорбировать 5-гидрокситриптамин.

### **Изменение тромбопластической активности крови во время беременности и родового акта**

В настоящее время твердо установлено, что главной ступенью, определяющей скорость всех последующих реакций свертывания крови, является формирование протромбиназы. Сопоставление продолжительности фаз гемокоагуляции показывает, что причину гиперкоагуляции при беременности и родах надо искать в механизме образования протромбиназы.

Л. Ш. Чачибая (1968) обнаружила, что на 3-м месяце гестация на фоне мало измененных показателей общей коагуляционной способности крови потребление протромбина в сыворотке проявляет стремление к активации, одновременно усиливается тест генерации тромбопластина. На 4 — 6 месяцах явления гиперкоагулемии в первой стадии нарастают, а с 7-го становятся весьма выраженными и наблюдаются у всех беременных.

На усиление тромбопластической активности крови при гестации указывают многие авторы (Margulis и

сотр., 1954; А. Д. Исаева, 1965; Л. А. Паршина, 1964 и др.). Однако А. В. Якутенок (1962) не находит изменений тромбопластических свойств крови у беременных, а Beller (1957) отмечает лишь тенденцию к укорочению времени реакции на тромбоэластограмме.

Согласно нашим данным, потребление протромбина в конце беременности увеличено как в обычной, так и бестромбоцитной плазме.

В течение родового акта тромбопластическая активность крови резко усиливается. По данным Л. Б. Боковой (1963), потребление протромбина в первом периоде родов равно 76,1 проц., в третьем — 94,7 проц., между тем как у небеременных женщин оно составляет 50 — 60 проц. Согласно материалам Л. А. Паршиной (1964), тромбопластическая активность крови с 57 проц. в начале родового акта увеличивается в послеродовом периоде до 70 проц. Повышение утилизации протромбина в родах наблюдали Japaïn и сотр. (1959), В. В. Штейнгауэр (1963), О. П. Кузнецова (1965), В. П. Карпушин (1965). Во 2 и 3 периодах родов снижается антитромбопластическая активность крови (А. В. Якутенок, 1962; Л. А. Паршина, 1964). Последнее зависит от величины кровопотери (О. П. Кузнецова, 1966).

Усиление тромбопластической активности крови в родах подтверждается также тромбоэластографическими исследованиями. На ТЭГ при этом наблюдается резкое сокращение времени реакции и образования сгустка, максимальная амплитуда нередко увеличивается в 2 — 3 раза (Beller, 1957).

Нами обнаружено, что в период изгнания протромбиновое время сыворотки, полученной при свертывании обычной плазмы, равно 62,4, в момент отделения плаценты — 74,2 и через час после рождения последа — 86,6 секунды. В плазме с низким содержанием тромбоцитов потребление протромбина у беременных равно 26, в первом периоде родов — 29, а при отделении последа — 36 сек. Подобные сдвиги обусловлены поступлением в кровяной ток тканевых тромбопластических веществ из плаценты и децидуальной оболочки, а также рефлекторным освобождением тромбопластических агентов из стенок сосудов (В. П. Скипетров, 1966; Б. И. Кузник, Э. Д. Загородняя, 1972). При внутриматочных вмешательствах с целью отделения плаценты тромбопластическая активность

усиливается в 2—3 раза. Эти изменения отчасти объясняются освобождением фактора 3 из тромбоцитов, число которых при подобных вмешательствах резко падает (Г. П. Максимов, С. М. Клименко, 1965).

Известно, что в липемической плазме свертывание происходит быстрее (Н. Е. Ганелина и соавт., 1963; В. М. Панченко, Г. Г. Базазян, 1965), ибо липопротеиды низкой плотности обладают тромбопластической активностью (Э. Перлик, 1965). Наряду с этим они вызывают агрегацию кровяных пластинок (Haslam, 1964), активируют плазменные факторы XII (Margolis, 1961), II, V, VII и IX (Э. Перлик, 1965). Влияние жира на свертывание крови тем сильнее, чем больше в нем содержится фосфолипидов, особенно этаноламинофосфатидов, которые по своему действию напоминают тромбопластическую субстанцию тромбоцитов. Алиментарные жировые нагрузки, как правило, приводят к ускорению гемокоагуляции и торможению фибринолитической и антикоагулянтной активности крови (Greig, 1956; А. Л. Мясликов, 1960; Е. И. Чазов, 1962; В. И. Шевченко, 1962 — 1964 и др.).

С прогрессированием беременности содержание альфа-липопротеидов уменьшается, а бета-липопротеидов — возрастает с 49,7 до 77,5 проц. (С. И. Кошкина, К. С. Макаров, 1962). Концентрация липопротеидов у небеременных женщин составляет 591 мг%. В первом триместре беременности она увеличивается до 631 и в третьем — до 861 мг%. Количество альфа-липопротеидов за время беременности снижается с 28,7 до 22,3 проц., гамма-липопротеидов — с 21,4 до 15,9 проц., а бета-липопротеидов возрастает с 49,55 до 61,6 проц. В послеродовом периоде общее содержание липопротеидов постепенно снижается, процентное же взаимоотношение между различными фракциями нормализуется лишь к 10 дню. Quinto и соавт. (1967) очень тщательно изучили липидный обмен у 155 небеременных и 785 беременных женщин 18 — 37 лет. Они обнаружили, что при беременности существенно увеличивается концентрация общих липидов, глицеридов, фосфатидов, общего и этерифицированного холестерина, общих и неэтерифицированных жирных кислот и кетоновых тел. Содержание полиеновых жирных кислот, особенно арахидоновой, относительно снижается.

Введение беременным глюкозы, инсулина, или обоих этих веществ, уменьшает уровень незатерифицированных жирных кислот менее выражено, чем у небеременных. Предполагается, что повышение липолиза и использования полиеновых жирных кислот тканями при беременности отражает возрастающую роль жиров в обеспечении энерготрат и компенсирует понижение способности утилизировать глюкозу.

Во время родов концентрация свободных жирных кислот возрастает с 574 до 956 миллиэкв/л, а уровень глюкозы повышается — с 87 до 102 мг%. Эти сдвиги обусловлены катехоламинами, которые интенсивно выбрасываются в кровь в течение родового акта, особенно в период изгнания (Whaley и соавт., 1967). Увеличение уровня свободных жирных кислот начинается еще в первом триместре беременности, что является следствием поступления с кровью плацентарного лактогена (Fairweather, 1971).

При гестации и родах меняется содержание фосфолипидов. У небеременных женщин их концентрация равна 5,9, в первом триместре гестации — 7,3, во втором — 9 и в третьем — 11 мг%. После родов уровень фосфолипидов снижается очень медленно и к моменту выписки не достигает нормы (Flamigni и соавт., 1966). Активность же просветляющего фактора при беременности и родах заметно уменьшается (Rigano, Serman, 1963; Pilz, Höglein, 1963 и др.).

Скорость генерации протромбиназы зависит не только от содержания тромбопластической субстанции, но и от наличия плазменных факторов, необходимых для первой фазы коагуляции. Активность фактора VIII при беременности повышается на 50 проц., во время родов — на 60 проц; нормализация же наступает лишь через 4 месяца после родов (Preston, 1964; Strauss, Diamond, 1963). К концу беременности концентрация антигемофильного глобулина увеличивается не только у здоровых женщин, но и у кондукторов гемофилии (Preston и соавт., 1964).

Таким образом, приведенные данные позволяют считать, что тромбопластическая активность крови при беременности и особенно в течение родового акта существенно возрастает, что и определяет ускорение гемокоагуляции в целом.

## Изменение второй стадии гемокоагуляции при беременности и родах

Изучению второй фазы свертывания крови при гестации посвящено наибольшее количество исследований, что связано с простотой методов определения как суммарной активности протромбинового комплекса, так и его компонентов. Во второй фазе гемокоагуляции, протекающей очень быстро, протромбин превращается в тромбин. Одним из самых старых и наиболее распространенных способов для суждения об этом процессе является определение протромбинового времени — комплексного показателя реакции, связанных с образованием из протромбина активного протеолитического энзима тромбина. Впервые эта методика была предложена в 1935 г. А. Квиком для определения содержания протромбина. Однако в дальнейшем было установлено, что тканевой тромбопластический фактор для образования протромбиназы требует присутствия Ас-глобулина, проконвертина и фактора Стюарт-Прауэра. Поэтому сейчас считают, что протромбиновое время дает суммарную информацию об активности факторов II, V, VII и X\*. Ансамбль этих энзимов нередко называют «протромбиновым комплексом». Отсюда ясно, что выражение «протромбиновое время» является неточным и его надо заменить более правильным термином «время протромбинового комплекса» или «время Квика». При характеристике данного показателя следует избегать таких выражений, как протромбиновое время является «высоким» или «низким». Гораздо точнее звучат термины «укороченное» или «удлиненное».

Первые сообщения о динамике протромбинового времени при беременности появились вскоре после внедрения в лабораторную практику одностадийного метода Квика. Уже в 1941 году Thordarson отметил увеличение протромбинового индекса, которое начинается с 3—4 и достигает максимума (164 проц.) на 8—9 месяцах гестации. Аналогичные данные были получены Adams (1941). В отечественной литературе первое сообщение об изменении протромбинового времени при беременности принадлежит А. Ф. Гришаеву (1953), выполнившему свои

---

\* Этот показатель дает также представление о внешнем механизме формирования протромбиназы.

исследования в лаборатории проф. Е. С. Иваницкого-Василенко.

Несмотря на большое количество наблюдений, до настоящего времени трудно сделать заключение о закономерностях динамики протромбинового времени при беременности. Большинство авторов находят увеличение протромбинового индекса лишь в последние месяцы гестации (Norris, Bennett, 1941; 1954; А. Ф. Гришаев, 1953 — 1955; А. М. Королева, 1957; Beller, 1957; А. В. Якутенок, 1962; Stamm, 1962 и многие др.). В частности, М. А. Репина показала, что некоторое повышение протромбиновой активности наблюдается лишь с 25 — 28 недель: если у небеременных протромбиновый индекс равен 87,4 проц., то у беременных — 95,7 проц. К моменту родов он достигает 101,3 проц.

Однако ряд исследователей отмечает усиление протромбиновой активности и на более ранних сроках гестации (Thordarson, 1941; Adams, 1941; и др.). Л. Ш. Чачибая (1968) выявила активацию 2-ой фазы свертывания крови уже на 2 — 3 месяцах беременности, когда протромбиновый индекс был увеличен до 112,7 проц. В дальнейшем он постепенно нарастал и достигал максимальной величины перед родами.

Вместе с тем некоторые авторы указывают, что время протромбинового комплекса при беременности существенно не меняется (Szirmai, 1951; Loeliger, Koller, 1952; Bieniarz, 1956; Н. Г. Кулиева, 1957 и др.).

Согласно нашим данным, в первом триместре беременности протромбиновое время не изменено и лишь слегка повышено перед наступлением родового акта (Б. И. Кузник, Н. И. Клинова, Л. В. Подгаевская, 1971).

Немало сообщений посвящено и динамике отдельных компонентов протромбинового комплекса. Активность протромбина начинает увеличиваться с 5-го месяца беременности и к моменту родов нередко достигает 150 проц. (Beller, 1957). Согласно данным Л. А. Паршиной (1964), содержание фактора II возрастает лишь к 37 — 40 неделе гестации, достигая 108 проц. О повышении уровня протромбина к концу беременности сообщают и другие авторы (Koller, Held, 1952; Lovotti, Nobili, 1958; А. В. Якутенок, 1962 и др.).

Сведения об увеличении уровня проконвертина, приводимые различными исследователями, созвучны (Koller,

Held, 1952; Ciulla, Santoni, 1954; А. В. Якутенок, 1962 и др.). Активность фактора VII возрастает интенсивнее и на более ранних сроках беременности, чем протромбина. М. А. Репина (1963) отмечает стойкое увеличение уровня проконвертина с 17 — 20 недели беременности. В последние 3 месяца гестации активность фактора VII достигает 117,8 — 125,4 проц. Имеются отдельные указания на то, что содержание проконвертина возрастает уже на 3 месяце беременности (до 152,9 проц.), на 9-м она повышается до 170—200 проц. (Koller, Held, 1952; Л. Ш. Чачибая, 1968). Закономерное усиление активности фактора VII позволило некоторым исследователям предположить, что сдвиги протромбинового комплекса при беременности обусловлены повышением содержания не фактора II, а проконвертина.

Активность проакцелерина при беременности существенно не меняется (Koller, Held, 1952; Beller, 1957). В последние месяцы гестации несколько повышается концентрация фактора X (Pechet, Alexander, 1961).

В течение родового акта протромбиновый комплекс в целом и его компоненты подвергаются значительным изменениям. С началом родовой деятельности и особенно в последовый и ранний послеродовой периоды протромбиновый индекс существенно повышается (Runge и сотр., 1954; А. Ф. Гришаев, 1955; Beller, 1957; Schwenzer и сотр., 1958; А. В. Якутенок, 1962; А. М. Демин, В. А. Алексеев, 1966 и др.). Согласно данным А. Ф. Гришаева, в период раскрытия протромбиновый индекс увеличивается до 135 проц., а после выделения последа — до 175 проц. А. В. Якутенок (1962) также сообщает о значительном увеличении этого показателя: в период изгнания и во время отделения плаценты протромбиновый индекс достигал 160 — 200 проц.

Однако в большинстве сообщений не отмечается столь резких сдвигов и указывается, что активность протромбинового комплекса в конце родового акта лишь на 10—20 проц. выше, чем в его начале. Так, Л. Б. Бокова (1963) обнаружила, что протромбиновый индекс в I периоде родов равен 108,4 проц., а в третьем — 117,2 проц. По данным М. А. Репиной (1963), протромбиновый индекс в последовом периоде возрос по отношению к периоду раскрытия со 108,1 до 112,9 проц. Нами показано, что после отделения плаценты активность протромбино-

вого комплекса возрастает со 100 до 110,5 проц., а через час возвращается к исходному уровню (В. П. Скипетров, 1966).

Особенно большое значение сдвигам протромбинового индекса в родах придает Н. А. Шилко (1963), рассматривающий эту реакцию, как защитную на повреждение сосудов маточно-плацентарной площадки и определяющую величину кровопотери в родах. Однако известно, что протромбиновый индекс не отражает функционального состояния свертывающей системы крови, а поэтому не может служить достаточно точным критерием гемокоагуляции в целом (Quick и сотр., 1948; В. П. Балуда, 1958 — 1963; Б. А. Кудряшов и сотр., 1960; В. В. Черная, 1964 и др.).

Гемокоагуляция в родах во многом зависит от веса и площади плаценты. При поверхности более 300 см<sup>2</sup> и весе более 500 г протромбиновая активность крови существенно снижается (В. А. Алексеев, 1965). Время Квика в родах возрастает тем сильнее, чем значительнее кровотечение. При потере до 1000 мл крови она увеличивается на 6 проц., до 1500 мл — на 12 проц. При большей кровопотере повышение протромбиновой активности не наблюдается (О. П. Кузнецова, 1966). Следует, однако, отметить, что с нарастанием величины кровопотери М. Т. Пулатовой (1966) обнаружено снижение протромбинового индекса.

В родах существенно возрастает активность компонентов протромбинового комплекса (Schwenzer и сотр., 1958; А. В. Якутенок, 1962; М. А. Репина, 1963; А. Д. Исаева, 1965). По данным Beller (1957), повышение концентрации плазменных факторов II и VII до 300 проц. в родах так часты, что он считает это физиологическим явлением. Koller, Held (1952) наблюдали увеличение активности проконвертина в родах до 500 проц. Однако столь резкие сдвиги являются, видимо, нереальными и получение подобных фактов может быть объяснено лишь несовершенством методов исследования. Результаты, приводимые большинством авторов, свидетельствуют о значительно меньших изменениях активности протромбина и проконвертина. Так, согласно данным М. А. Репиной (1963), перед родами (на 37 — 40 неделях беременности) активность фактора VII составляет 125,4 проц., в период раскрытия — 132,5 проц., изгнания — 141,3 проц., в по-

следовый — 140,3 проц. и в ранний послеродовой — 134,7 проц. В. П. Карпушин (1965) отметил, что в процессе родов концентрация фактора II увеличивается с 99,7 до 106 проц., а фактора VII — со 108,2 до 115,6 проц. По материалам Л. А. Паршиной (1965), активность фактора VII в родах возрастает со 106 до 112 проц. Лишь М. Т. Пулатова (1966) нашла, что уровень фактора VII в родах снижается.

Активность проакцелерина в течение родов меняется несущественно (Bellef, 1957; Л. А. Паршина, 1964; М. Т. Пулатова, 1966 и др.). Так, после отделения плаценты содержание проакцелерина снижается по сравнению с периодом изгнания со 100 до 96,8 проц. и остается таким в раннем послеродовом периоде (В. П. Скипетров, 1966). Результаты изучения динамики фактора V в родах позволяют считать, что повышение активности протромбинового комплекса связано не с плазменным проакцелерином, а вероятнее всего с усилением активности фактора VII и, возможно, X. Выраженная динамика активности проконвертина в родах, протекающая в короткие интервалы времени, позволяет думать, что это обусловлено не истинным повышением концентрации фактора VII в крови, а его активацией тканевыми соединениями плаценты (В. П. Скипетров, 1966).

Резюмируя результаты многочисленных исследований, можно считать, что активность протромбинового комплекса в течение родового акта нарастает.

В послеродовом периоде протромбиновая активность нормализуется довольно медленно. Согласно результатам исследований М. А. Репиной (1962 — 1963), протромбиновый индекс в день выписки из родильного дома равен 107,5 проц., а активность проконвертина — 118 проц. На 1 — 2 неделях после родов эти величины составляют 97,5 проц. и 102,5 проц. соответственно, приходя к норме лишь на 3 — 4 неделе. После родов с акушерскими осложнениями и вмешательствами нормализация протромбинового комплекса также протекает весьма инертно и не заканчивается к 16-му дню (М. В. Барамидзе, 1967).

## Изменение третьей стадии гемокоагуляции при беременности и родах

Одним из показателей, характеризующим 3-ю стадию свертывания крови, является концентрация фибриногена, превращающегося под влиянием тромбина в фибрин и образующего основу кровяного сгустка.

Колебания уровня фибриногена в крови беременных, рожениц и родильниц изучены лучше, чем других факторов свертывающей системы. Увеличение концентрации фибриногена при беременности бесспорно. Первым установил повышение уровня фибриногена у беременных женщины Nass (1876). В 1886 году Krüger показал, что в крови новорожденных фибриногена меньше, чем у матери. В дальнейшем увеличение количества фибриногена при беременности с максимумом перед родами подтверждалось неоднократно (Mills, 1926; Е. П. Романова; 1928; Б. И. Копалейшвили, 1931; Rush, 1940; Zinser, 1950; Niesert, 1956; Beller, 1957; Koutsky, 1958; А. Н. Помаскина, 1960; К. В. Порай-Кошиц, 1961—1964; В. М. Христич, 1962; М. С. Цырульников, 1963; Е. Г. Кантонист, 1964; В. В. Черная, 1964; Mc Kay, Corey, 1964; О. П. Кузнецова, 1966; М. Т. Пулатова, 1966; А. А. Галочкина, 1967 и многие другие). По данным М. А. Репиной (1963), концентрация фибриногена у небеременных женщин равна 249 мг%, а к 37—40 неделе беременности она достигает 411,9 мг% (увеличение на 68 проц.). Согласно исследованиям В. А. Алексеева (1965), за время гестации количество фибриногена возрастает на 47,3 проц. По нашим данным, в середине овариально-менструального цикла концентрация фибриногена составляет 214 мг%, а в период изгнания — 494 мг%, т. е. за время беременности его содержание увеличивается в 2,3 раза (В. П. Скипетров, 1966—1968). По мнению С. Г. Конюхова, Л. А. Суслопарова (1965), количество фибриногена к моменту родов повышается на 80 проц., по М. Т. Пулатовой (1966) — на 53 проц., Л. В. Подгаевской (1970) — на 32,5 проц.

Мнения о сроках беременности, с которых начинается рост концентрации фибриногена, разноречивы. М. А. Репина (1963) считает, что это происходит с 4 месяца гестации, К. В. Порай-Кошиц (1964) — с 4—5, Zinser (1950) — с 6 месяца. Однако А. Н. Помаскина (1961)

обнаружила, что увеличение уровня фибриногена наступает уже на 2—3 месяце гестации. По данным В. П. Скипетрова (1966), на 2—3 месяце беременности концентрация фибриногена составляет 382 мг%, в то время как у небеременных женщин она равна 214 мг%. Н. И. Клинова (1968) показала, что уже в первом триместре гестации содержание фибриногена повышено на 10 проц. Л. Ш. Чачибая (1968) также считает, что количество фибриногена увеличивается со 2—3 месяца беременности. Эти факты говорят о том, что подготовка к послеродовому гемостазу начинается на самых ранних этапах беременности.

Наряду с увеличением количества фибриногена меняется и его качество. В частности, к концу беременности нередко появляется фибриноген «В», у некоторых женщин он обнаруживается даже на 4-м месяце гестации (Л. Ш. Чачибая, 1968). С прогрессированием беременности частота нахождения фибриногена «В» увеличивается, причем во всех случаях он выпадает либо в виде крупных хлопьев (3+), либо в виде сгустка (4+). Криофибриноген представляет один из показателей гиперкоагулемии. Кроме того, в крови беременных появляется «рефрактерный» фибриноген, что, вероятно, связано с образованием фибриноген-гепаринового комплекса (И. А. Королева, 1970, Г. Н. Корешкова, 1972).

В течение родового акта наблюдается дальнейшее нарастание концентрации фибриногена. По данным А. В. Якутенок (1962), количество его перед родами равно 370, в период раскрытия оно увеличивается до 450, изгнания — до 530—560 мг%. А. В. Алексеев (1965) обнаружил, что содержание фибриногена в конце гестации составляет 326, в первом периоде родов — 343,5, во втором — 366 и в третьем — 389 мг%. Согласно исследованиям М. А. Репиной (1963), на 37—40 неделях беременности концентрация фибриногена равна 412, в период раскрытия — 453,5, изгнания — 462 и в послеродовый — 470 мг%. Увеличение уровня фибриногена в течение родового акта связано, по-видимому, с его мобилизацией из депо и ускорением синтеза в результате болевого раздражения и мышечного напряжения.

В конце послеродового и в ранний послеродовый периоды содержание фибриногена, как правило, уменьшается на 5 — 15 проц. исходной величины (Zinser, 1950;

Reid и соавт., 1953; Niesert, 1955; М. А. Репина, 1963; К. В. Порай-Кошиц, 1964; В. В. Штейнгауэр, 1965 и многие др). По данным Н. А. Шилко (1961—1963), концентрация фибриногена в ранний послеродовой период уменьшается с 311 до 261,5 мг%, по материалам В. А. Алексеева (1965) — с 389 до 342 мг%, а Мс-Кау, Сореу (1964) — с 429 до 387 мг%. М. А. Репина (1963) отмечает, что в раннем послеродовом периоде уровень фибриногена снижается на 10 проц. (с 470 до 421,5 мг%), а в первый день после родов — на 16,6 проц. исходной величины. В. П. Скипетров (1966) обнаружил, что сразу после отделения плаценты концентрация фибриногена уменьшается на 7,4 проц. (с 494 до 457 мг%). Через час после родов его уровень не изменяется. Л. В. Подгаевская (1970) указывает, что в раннем послеродовом периоде его содержание падает на 31 проц. В дальнейшем уровень фибриногена постепенно увеличивается, достигая на 7-й день 436 мг%. Особенно резко уменьшается концентрация фибриногена при патологических кровопотерях — более чем на 50 проц.

Уменьшение количества фибриногена в родах объясняется различно. По мнению Santoni, (1959), Н. А. Шилко (1963), Л. Б. Боковой (1963), он лизируется в результате реактивного усиления фибринолиза. М. А. Репина (1963), не отвергая процесса фибриногенолиза, считает, что основной причиной снижения концентрации фибриногена является его расходование на процесс тромбообразования в сосудах плацентарной площадки.

Однако многие исследователи (Bieniarz, 1956; Schwenzer, 1961; В. П. Скипетров, 1965—1966; Б. И. Кузник, В. П. Скипетров, 1968; Л. В. Подгаевская, 1970) связывают уменьшение фибриногена с его утилизацией в процессе внутрисосудистого свертывания под влиянием тканевого тромбопластина, проникающего в кровоток во время отделения плаценты и в раннем послеродовом периоде.

Это мнение подтверждается рядом серьезных аргументов. Одним из них является то, что в родах фибриноген «В» встречается гораздо чаще, чем в конце гестации. Так, в первом периоде родов он обнаруживается у 21,6 проц. рожениц, а в раннем послеродовом — у

36,6 проц. Фибриноген «В» выявляется тем закономернее, чем больше величина кровопотери в родах (О. П. Кузнецова, 1966). Наличие фибриногена «В» на фоне общей гиперкоагулемии — достоверный признак появления в крови тромбина (М. С. Мачабели и сотр., 1967 — 1970; В. П. Мищенко, 1971). Предположение об утилизации фибриногена в процессе внутрисосудистого свертывания четко подтверждается исследованиями Г. П. Максимова, С. М. Клименко (1965), показавшими, что травматизация матки при ручном отделении плаценты резко повышает тромбопластическую активность крови (в 2—3 раза) и заметно снижает содержание фибриногена (с 420—520 до 300—370 мг%). Авторы подчеркивают, что уменьшение фактора 1 прямо пропорционально силе травмы, а не величине кровопотери. По всей вероятности, при подобных манипуляциях из плаценты и децидуальной оболочки освобождается значительное количество тромбопластических и других гемокоагулирующих агентов, которые, проникая в кровотоки, вызывают внутрисосудистое полимикросвертывание с использованием небольшой части фибриногена.

Определенную ясность в вопрос о причинах снижения концентрации фибриногена в послеродовом и раннем послеродовом периодах могут внести простые расчеты. У обследованных нами женщин в начале периода изгнания содержание фибриногена равнялось 493,9 мг%, а в конце послеродового периода снизилось на 7,4 проц. этой величины. Если принять, что количество крови в организме составляет примерно 5—6 л, то в ней содержится 24,5—29,4 г фибриногена. Следовательно, 7,4 проц. от этого количества составят 1,8—2,16 г. Кровопотеря у обследованных рожениц в среднем равнялась 263 мл. В этом количестве крови содержатся 1,27 г. фибриногена. Следовательно, утилизация фибриногена на плацентарной площадке не объясняет его уменьшения. Частично же фибриноген, несомненно, потребляется для этой цели, о чем, в частности, свидетельствуют данные Boyd (1957), обнаружившего отложения фибрина почти в каждой из 150 изученных плацент. Однако для послеродового гемостаза расходуется, по-видимому, лишь фибриноген крови, теряемой в послеродовом и раннем послеродовом периодах (О. П. Кузнецова, 1966). Часть же этого белка превращается в фибрин непосредственно в сосудистом

русле роженицы в результате резкого усиления гемокоагуляции. Снижение концентрации фибриногена не может быть также объяснено фибринолизом, ибо в момент отделения последа фибринолитическая активность крови почти не меняется.

Утилизация фибриногена в процессе внутрисосудистого свертывания подтверждается также исследованиями Вонпаг и соав. (1969), обнаруживших, что концентрация продуктов распада фибрина во время беременности не меняется, а в период родов и в первую неделю после них существенно возрастает. Сразу после кесарева сечения (12 наблюдений) концентрация продуктов деградации фибрина (ПДГ) увеличивается и остается повышенной в течение 3—8 дней. При преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, эклампсии, внутриутробной смерти плода, послеродовых кровотечениях содержание ПДГ в крови заметно повышается, что может способствовать расстройствам гемокоагуляции.

Чем больше кровопотеря в родах, тем значительнее снижается концентрация фибриногена (О. П. Кузнецова, 1965—1966). При потере менее 1 л крови наблюдается выраженная тенденция к уменьшению количества фибриногена: при 1001—1500 мл его содержание снижается на 14 проц., а более 1500 мл — на 17 проц. При падении концентрации фибриногена скорость третьей фазы свертывания крови существенно не меняется, однако процесс образования полноценного тромба нарушается. Сгусток становится рыхлым и легко лизируется плазмином, что может стать одной из дополнительных причин кровоточивости в последовом и раннем послеродовом периодах. Аналогичную закономерность подметила и М. Т. Пулатова (1966). При кровопотере до 300 мл концентрация фибриногена снизилась на 7,4 проц., при 310—500 мл — на 17 проц., а более 1000 мл — на 24,6 проц. Подобную динамику фибриногена в родах автор связывает с фибринолизом и его утилизацией для тромбообразования на маточно-плацентарной площадке.

Согласно данным, полученным в нашей лаборатории, при патологической кровопотере уровень фибриногена может снижаться более чем в 2 раза (Л. В. Подгаевская, 1970).

Степень уменьшения фибриногена определяется про-

должительностью родов. При длительности родового акта в  $4\pm 2$  часа колебания уровня фибриногена незначительны, при  $5\pm 2$  часа — в конце послеродового периода наблюдается четкое его снижение концентрации, а при  $14\pm 3$  часа — резкое падение, иногда на 50 проц. исходной величины (Schild, 1962).

Интенсивность снижения концентрации фибриногена зависит также от веса и поверхности последа. При площади более  $300\text{ см}^2$  и весе свыше 500 г содержание фибриногена уменьшается намного заметнее, чем при меньших параметрах последа. Кроме того, концентрация фибриногена падает тем значительнее, чем больше вес плода (В. А. Алексеев, 1965).

М. А. Репина (1963), М. С. Цырульников (1963), К. В. Порай-Кошиц (1964) нашли, что между содержанием фибриногена и величиной кровопотери имеется обратная пропорциональная зависимость: чем больше фибриногена, тем меньше потеря крови и наоборот. Однако Н. А. Шилко (1963) не смог подтвердить подобной закономерности и считает, что концентрация фибриногена не влияет на интенсивность кровотечения. В. В. Штейнгауэр (1965) полагает, что содержание фибриногена перед родами не исключает возможности катастрофических поломок в системе свертывания крови. Л. Ш. Чачибая (1968) подчеркивает, что очень часто картины гемостаза в конце беременности у женщин с физиологической и патологической кровопотерями в родах были совершенно одинаковыми и свидетельствовали о ярко выраженной гиперкоагулемии. Это, однако, не исключает возможности нарушений гемостаза вследствие акушерской патологии и не должно усыплять бдительность врача. Необходимо помнить, что женщины с нормокоагулемией в конце гестации больше предрасположены к кровотечениям, чем с гиперкоагулемией.

Вскоре после родов содержание фибриногена быстро увеличивается, достигая и даже превышая исходную величину в периоде изгнания или в начале послеродового периода. Подобные изменения Н. А. Шилко (1963) наблюдал уже через 2—3 часа после родов, Л. П. Зубарева (1965), М. А. Репина (1963) и М. Т. Пулатова (1966) — на 1—2 сутки.

Концентрация фибриногена в послеродовом периоде нормализуется весьма медленно. К моменту выписки у

родильниц содержание 1 фактора составляет 322,5 мг%, в то время как у небеременных оно равно 222,5 мг% (В. А. Алексеев, 1965). Возвращение уровня фибриногена к норме происходит лишь на 3—6 неделе после родов (М. А. Репина, 1963).

Показателем третьей фазы свертывания крови является также тромбиновое время, характеризующее способность фибриногена переходить в фибрин и дающее представление об антитромбиновой активности крови. Имеются указания на то, что течение реакции тромбин-фибриноген при беременности не изменено (Margulis и соавт., 1954). Ряд исследователей установил, что содержание свободного гепарина при гестации не меняется (Beller, 1957; Nigro, Cappelletti, 1958, В. В. Штейнгауэр, 1963). Путем титрования протамина-сульфатом у беременных и рожениц обнаружены нормальные цифры гепарина — 0,12-0,14 мг (Lake, 1956).

У небеременных женщин активность антитромбина равна 90—110 проц. В ранние сроки беременности она снижается до 67 проц., а в поздние — до 37 проц. Титр антитромбина остается низким в течение 4-х недель после родов и нормализуется лишь к 35—85 дню. Подобная динамика связана с поступлением из плаценты особого фермента, нейтрализующего антитромбины крови (Macfarlane, Norman, 1954). По данным Л. А. Паршиной (1964), антитромбиновая активность крови на 32—40 неделях беременности уменьшена на 20 проц.

Снижение уровня свободного гепарина при беременности отметили Л. З. Балезин и Л. Ш. Чачибая (1968). На 4—9 месяцах гестации несколько укорачивается тромбиновое время плазмы. На 37—40 неделях беременности концентрация тромбина на 10 проц. выше, чем у небеременных (О. П. Кузнецова, 1966).

В родах изменения этих показателей более существенны. В момент отделения плаценты тромбиновое время плазмы сокращается, а через час незначительно удлиняется (В. П. Скипетров, 1966). Особенно резко уменьшается тромбиновое время плазмы с низким содержанием кровяных пластинок. Если в контроле оно равно 44, то в конце беременности соответствует 39 сек. В первом периоде родов тромбиновое время бестромбоцитной плазмы сокращается до 30, а в момент отделения послуда до 27 сек. Выраженно в процессе родов уменьшается

тромбиновое время гепаринизированной плазмы с низким содержанием тромбоцитов. В конце беременности оно равно 136 сек., в первом периоде родов — 68, а в момент отделения последа — 42,5 сек. (Н. В. Анастасьева, Э. Д. Загородняя, Б. И. Кузник, 1972). Столь резкие изменения тромбинового времени обычной и гепаринизированной плазмы могут быть обусловлены тремя причинами: 1) попаданием тромбопластических соединений из плаценты и децидуа в общий кровоток, благодаря чему образуется значительное количество тромбина, связывающего свободный гепарин; 2) выделением антигепариновой субстанции из «акушерских» тканей; 3) вязким метаморфозом тромбоцитов и выбросом антигепаринового фактора в плазму. О. П. Кузнецова (1966) установила, что у рожениц с физиологической кровопотерей концентрация тромбина не меняется, но при патологических кровопотерях закономерно повышается. При потере 251—500 мл крови содержание тромбина увеличивается на 11 проц., при 501—1000 мл — на 13 проц. и при 1001—1500 мл — на 28 проц.

Концентрация антитромбина в родах уменьшается. Так, время свободного гепарина в момент отделения последа по сравнению с периодом изгнания сокращается с 8 до 6,4 секунды, а через час после рождения плаценты увеличивается до 9,9 секунды (В. П. Скипетров, 1966). Уменьшение концентрации гепарина в родах наблюдали и другие авторы (В. А. Алексеев, 1964; Л. З. Балежин, 1964; Л. В. Подгаевская, 1970; Э. Д. Загородняя, 1970). По всей вероятности, снижение уровня гепарина обусловлено тем, что он расходуется для нейтрализации образовавшегося тромбина.

В родах меняется и антитромбиновая активность крови. В момент раскрытия она снижается в среднем на 25 проц., а в раннем послеродовом периоде — до 60—65 проц. исходной величины. Понижение уровня антитромбинов сохраняется в течение 6 дней (А. В. Якутенок, 1965; Л. А. Паршина, 1964; О. П. Кузнецова, 1966 и другие).

Динамика антитромбиновой активности крови при беременности и родах может зависеть от продуктов деградации фибрина. Так, А. Henderson и соавт. (1970) показали, что при нормальной гестации в третьем триместре по сравнению с первым концентрация продуктов

распада фибрина возрастает примерно в 2,5 раза. При токсикозах второй половины беременности их содержание особенно высоко, что расценивается как критерий усиления внутрисосудистого полимикросвертывания. Воппиг и соавт. (1969—1970), обследовав 250 здоровых беременных, не обнаружили изменения уровня продуктов деградации фибрина, но в родах и на протяжении недели послеродового периода их концентрация заметно повышалась. Очень резко возрастало содержание продуктов распада фибрина при эклампсии, преждевременной отслойке плаценты и внутриутробной смерти плода, что, по мнению авторов, является аргументом в пользу интравазальной гемокоагуляции.

Участником 3-й фазы свертывания крови является фактор XIII (фибрин—стабилизирующий, ФСФ или фибриназа), необходимый для превращения фибрин-полимера в окончательный фибрин. Данное соединение получило «права гражданства» в семье других факторов сравнительно недавно, поэтому сведения о его динамике при гестации и родах немногочисленны. При беременности и нормальных родах активность фибриназы увеличивается. После патологической кровопотери содержание фактора XIII заметно снижается (Ambrus и соавт., 1970; Э. Д. Загородняя, 1971; В. В. Черная, 1968), но уже через сутки после родоразрешения нормализуется.

По-видимому, повышение активности фибриназы при нормальных родах связано с действием тромбина. Падение же уровня фактора XIII при кровопотерях сопряжено с его потреблением в процессе интравазальной гемокоагуляции.

### **Изменение фибринолитической активности крови при беременности и в родах**

Сообщения о сдвигах фибринолиза при беременности и родах многочисленны, но крайне разноречивы, что связано с отсутствием достаточно простых и унифицированных методов исследования.

Существует мнение, что фибринолитическая активность при гестации усиливается (De Luca, Santangelo, 1958; Elsner, 1958; Kammisima, 1959; Stamm, 1962; Blix, 1962; Revelli и сотр., 1966).

Согласно другому взгляду, фибринолиз у беремен-

ных вообще не меняется (Margulis и сотр., 1954; Ruckstuhl и соавт., 1962; М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина, 1968).

Однако удельный вес подобных суждений относительно мал. Подавляющее большинство исследователей указывает, что в процессе гестации фибринолиз прогрессивно угнетается (Santoni, 1959; Naidoo и сотр., 1960; В. В. Черная, 1964; Л. З. Балезин, 1964; В. В. Штейнгауэр, 1965; С. Г. Конюхов, Л. А. Сулопаров, 1965 и многие др.). Так, уже на 3-м месяце беременности у ряда женщин время полного растворения сгустка плазмы существенно удлиняется, на 4-м — угнетение фибринолитической активности встречается чаще, однако не выходит за границы физиологических колебаний, на 4—6—торможение фибринолиза нарастает и в последнем триместре беременности падает особенно резко. Следует отметить, что угнетение фибринолиза протекает параллельно нарастанию гиперкоагулемии (Л. Ш. Чачибая, 1968).

На 2—3 месяцах гестации процент естественного лизиса кровяного сгустка равен  $12,76 \pm 0,8$ , в то время как у небеременных женщин в середине овариально-менструального цикла он составляет  $16,75 \pm 1$  проц. В период изгнания фибринолитическая активность крови равна 10,8 проц., т. е. за время беременности она уменьшается примерно на 36 проц. Торможение фибринолиза при гестации подтверждается и результатами исследований эуглобулиновым методом. Обычно у здоровых людей сгусток растворяется в среднем за 150—160 минут. На 2—3 месяцах беременности время лизиса эуглобулинов удлинено примерно на 10—20 проц., а в начале родов — на 50 процентов (В. П. Скипетров, 1966—1968).

Наибольшее количество исследований фибринолиза проведено эуглобулиновыми методами, которые отличаются известной односторонностью. Во фракции эуглобулинов практически отсутствуют ингибиторы фибринолиза, поэтому определяется лишь содержание активаторов без учета их взаимодействия с тормозящими агентами. Удлинение времени лизиса эуглобулинового сгустка закономерно наблюдается с 13—15 недели беременности и сохраняется до второго периода родов (Naidoo и соавт., 1960). На 37—40 неделях гестации фибринолитическая активность эуглобулиновой фракции на 20 проц. ниже, чем у небеременных (О. П. Кузнецова, 1966). В. А. Алек-

сеев (1965) установил, что в конце гестации эуглобулиновый сгусток растворяется в 3,1 раза медленнее, чем у небеременных женщин. О торможении фибринолиза при беременности сообщают также Beller и согр. (1968); Вракман (1966), Л. В. Подгаевская (1970), Н. И. Клинова (1970—1972) и др. Угнетение фибринолиза при беременности сопряжено с нарастанием концентрации фибриногена: чем больше срок гестации и чем значительнее количество фибриногена, тем заметнее угнетается фибринолитическая активность крови (Dass, Sirkar, 1968). Воппак и соавт. (1969) полагают, что гемостаз и фибринолиз меняются в сторону усиления синтеза фибриногена и уменьшения его распада. Подобные сдвиги имеют существенное физиологическое значение, способствуя быстрому и эффективному гемостазу в матке во время и после отделения плаценты.

П. С. Грибаускас (1969) предложил оценивать эффективность фибринолиза не по времени лизиса сгустка и проценту растворенного фибрина, а по количеству фибрина, разрушенного за единицу времени. Действительно, если фибринолитические ресурсы при беременности остаются теми же, а количество плазмы и циркулирующего в ней фибриногена увеличиваются (а это всегда происходит при беременности), то фибринолитическая активность крови оказывается низкой, создавая обманчивое впечатление об угнетении фибринолиза.

Для иллюстрации высказанных соображений обратимся к результатам наших исследований и подвергнем их простейшему математическому анализу. Как уже отмечалось, у небеременных женщин процент естественного лизиса кровяного сгустка за 3 часа равен 16,75, а количество фибриногена — 215,33 мг%. Исходя из этих цифр, нетрудно рассчитать, что за 3 часа лизируется 34,3 мг фибрина.

У рожениц в период изгнания фибринолиз составляет 10,8 проц., но количество фибриногена у них равно 495 мг%. Отсюда, за 3 часа расщепляется 53,4 мг фибрина, т. е. на 55 проц. больше, чем у небеременных женщин.

Таким образом, перевод относительных величин в абсолютные свидетельствует о том, что у беременных женщин плазмин расщепляет гораздо больше фибрина. По-видимому, при гестации вследствие физиологической

гиперкоагулемии усиливается микросвертывание, что компенсируется приспособительным повышением «производительности» фибринолиза. Однако отсутствие в настоящее время надежных методов оценки фибринолиза заставляет говорить о стимуляции этого процесса при беременности с большой осторожностью.

В последние годы появился ряд исследований реактивности фибринолиза при беременности, мотивированные экспериментами Hølemans (1963, 1965). Оказалось, что сосудорасширяющие (гистамин, брадикинин) и в меньшей степени сосудосуживающие агенты (адреналин, норадреналин, вазопрессин) стимулируют фибринолиз. Эти факты автор объясняет тем, что в состоянии покоя используется лишь часть сосудистого русла, а в «отдыхающих» капиллярах накапливаются активаторы фибринолиза. Изменения циркуляции приводят к освобождению добавочного количества активаторов, что и стимулирует фибринолиз. Опыты с введением гистамина показали, что на каждую последующую инъекцию собаки реагируют прогрессивным уменьшением прироста фибринолиза. За последние годы установлено, что возбуждение обоих отделов вегетативной нервной системы, введение сосудорасширяющих (холинхлорат, гистамин, нитроглицерин) и сосудосуживающих веществ (питуитрин, адреналин, норадреналин) сопровождается резким выбросом из стенок артерий и вен проактиватора и активатора плазминогена, что и является ведущей причиной усиления фибринолитической активности в общем кровотоке (Б. И. Кузник и сотр., 1964—1973).

И. А. Ойвин, С. И. Чекалина (1964) предложили выявлять нарушения фибринолиза по оценке времени лизиса эуглобулинов в образцах крови, полученных до и после наложения жгута на верхнюю треть плеча. Оказалось, что при венозном застое фибринолитическая активность у рожениц усиливается.

Однако Woodfield и соавт. (1968), изучив динамику фибринолиза у 9 беременных при стрессорных нагрузках (ходьба на месте в течение 8 минут с 5 ускорениями), получили противоположные результаты. У большинства женщин (особенно в 3-м триместре беременности) подобный «стресс» не усиливал, а угнетал фибринолитическую активность крови. Авторы полагают, что угнетение фибринолиза при стрессорных ситуациях может быть од-

ной из причин внутрисосудистых тромбозов у беременных. По данным Cash и соавт. (1969), физическая нагрузка не стимулирует фибринолиз в конце беременности, что объясняется ослабленной реакцией сосудов на адреналин. Если же кровоток не усиливается, то нет условий для выделения активаторов фибринолиза из нефункционирующих сосудов.

Результаты вышеприведенных исследований становятся понятными в свете фактов, полученных Astedt и соавт. (1970), изучивших фибринолитическую активность в биопсированных участках сосудов, а также венозной крови у 60 здоровых беременных женщин после наложения жгута. Установлено, что с увеличением срока беременности фибринолиз прогрессивно падает. Содержание фибринолитических агентов в венах также заметно снижается, что объясняется гормональной перестройкой, ведущей к уменьшению синтеза активаторов фибринолиза, а возможно, и к подавлению их выброса в сосудистое русло.

В последние годы к активаторам фибринолиза причисляют кислую и щелочную фосфатазы, ибо они переводят пламиноген в пламин. Большое количество этих ферментов содержится в плаценте, где они вырабатываются клетками трофобласта.

Активность щелочной фосфатазы у небеременных составляет 3,85, у женщин с нормальной беременностью—9,57 и у беременных с поздними токсикозами—24,67 ЕД Боданского (Bagga и соавторы, 1969). В течение гестации активность щелочной фосфатазы возрастает примерно в 3—4 раза. Наиболее резкий подъем ее происходит с 8-го месяца гестации, что объясняется повышением проницаемости сосудов плаценты (Szekely, Fritsch, 1970).

Казалось бы, что подобные изменения уровня щелочной фосфатазы при беременности должны резко стимулировать фибринолиз, чего, однако, не наблюдается. Это позволяет думать, что активирующее влияние щелочной фосфатазы тормозится при беременности какими-то ингибиторами.

В течение родов фибринолитическая активность крови возрастает (Niesert, 1956—1958; Santoni, 1959; А. В. Якутёнок, 1962; Н. А. Шилко, 1963). Л. Б. Бокова, (1962), Gillman и сотр. (1964) наблюдали в послеродовой период ускорение лизиса эуглобулинов по сравне-

нию с 1—2 периодами родов с 375 до 160 минут, Naidoo и соавт. (1960) — с 300 до 160 минут, Л. Б. Боккова (1963) — с 223 до 162 минут. В. А. Алексеев (1965) обнаружил, что время растворения эуглобулинового сгустка в первом периоде родов равно 459,5 минутам, во втором — 399, в третьем — 314 и в раннем послеродовом — 256 минутам. На 7-й день после родов сгусток растворяется за 274 минуты. А. В. Якутёнок (1962) также отметила повышение фибринолитической активности в 3-м периоде родового акта по отношению к первому с 24 до 46 проц. Аналогичные результаты получены Л. А. Паршиной (1964). Лишь М. Т. Пулатова (1966) не наблюдала существенных сдвигов фибринолитической активности цельной крови в течение родов.

Нами исследована динамика фибринолиза в родах с помощью двух параллельно проводимых способов — определения естественного лизиса кровяного сгустка и времени растворения эуглобулинов. Принцип первого метода зиждется на наблюдениях И. И. Данилина (1948), подметившего, что при свертывании крови от сгустка отделяются форменные элементы. М. А. Котовщикова и Б. И. Кузник (1961, 1962), Е. П. Иванов (1962) установили, что выпадение эритроцитов обусловлено расплавлением части нитей фибрина, на основании чего был предложен метод оценки фибринолитической активности крови. По мнению В. П. Казначеева (1960), А. Я. Ярошевского (1966), Е. К. Жаворонковой (1966), Е. П. Иванова (1970), лизис сгустка крови — наиболее точный показатель фибринолиза, ибо исследование подобным способом близко к естественным условиям.

При отделении плаценты фибринолитическая активность крови практически не меняется — лизис кровяного сгустка уменьшается с 10,6 до 9,2 проц. Через час после рождения последа фибринолиз усиливается до 12,9 проц., что, однако, не приводит к снижению уровня фибриногена. Время растворения эуглобулинового сгустка в последовом периоде сокращается примерно на 19 проц., а через час после рождения плаценты — на 56 проц. по сравнению с периодом изгнания. Эти факты указывают на то, что в последовом и раннем послеродовом периодах фибринолитическая активность крови резко усиливается (В. П. Скипетров, 1966).

В процессе беременности и родов изменяется фибринолитическая активность плазмы, лишенной кровяных пластинок. Если в середине овариально-менструального цикла растворение эуглобулинов, выделенных из бестромбоцитной плазмы, происходит за 240, то в конце беременности—за 266,5 минуты. В первом периоде родов и особенно в момент отделения последа фибринолитическая активность возрастает и равняется соответственно 241 и 218 мин. (Э. Д. Загородняя, 1972).

Внешняя противоречивость результатов, полученных использованными способами, связана с тем, что в эуглобулиновой фракции практически отсутствует антиплазмин и другие ингибиторы фибринолиза. Сопоставляя результаты двух методов, можно полагать, что в последовый период повышается концентрация плазмина, о чем свидетельствует ускорение лизиса эуглобулинов. Некоторое угнетение фибринолитической активности цельной крови в этот момент, по-видимому, обусловлено одновременным увеличением антиплазминов, а также связано с поступлением в сосудистое русло роженицы фибринстабилизирующего фактора плаценты и отпадающей оболочки.

Небольшая стимуляция фибринолиза через час после рождения плаценты может зависеть от дальнейшего нарастания количества плазмина и вторичного снижения антиплазминовой активности. Данное предположение подтверждается результатами исследований Stamm, (1962) и Elsner (1958), обнаруживших, что в родах содержание плазминогена резко уменьшается, а концентрация антиплазмина повышается. Увеличение антиплазмина в течение родового акта предотвращает разрушение фибриногена.

В. П. Скипетров (1966) обращает внимание на то, что у ряда рожениц фибринолитическая активность цельной крови снижается более резко, чем в среднем по всей группе (56 обследованных). Так, у 20 женщин естественный лизис сгустка уменьшался на 3—9 проц., что указывает на опасные сдвиги баланса между свертыванием крови и фибринолизом. Нарушение этого равновесия в родах опасно вдвойне еще и потому, что в течение беременности фибринолиз и без того угнетается. Отсутствие активации фибринолиза в родах при резком усилении гиперкоагулемии свидетельствует о том, что фибриноли-

тический потенциал либо сильно заторможен, либо недостаточно мощен для своевременного и действенного реагирования на физиологическое ускорение гемокоагуляции.

Динамика фибринолиза в родах еще раз подтверждает ранее высказанную мысль о том, что причиной снижения фибриногена в последовом и раннем послеродовом периодах является его утилизация в процессе внутрисосудистого свертывания под влиянием тканевой тромбокиназы, проникающей в кровоток из матки. Увеличение же плазмينا и суммарной фибринолитической активности крови в раннем послеродовом периоде не вызывает дальнейшего уменьшения концентрации фибриногена. Этот факт подтверждает мнение, что в естественных условиях плазмин атакует преимущественно фибрин, а не фибриноген (Astrup, 1956; И. А. Ойвин, 1962 и др.).

Выраженность стимуляции фибринолиза в родах зависит от интенсивности кровотечения (О. П. Кузнецова, 1966). Фибринолитическая активность у рожениц с физиологической кровопотерей возрастала на 21 проц., с пограничной — на 18 проц. При потере крови от 501 до 1000 мл фибринолиз усилился на 28 проц., при 1001—1500 мл — на 48 проц. и более 1,5 л — на 65 проц. У двух рожениц последней группы фибринолитическая активность достигала 90 проц. По-видимому, усиление фибринолиза в родах недостаточно для лизиса фибриногена. Активация фибринолиза в родах представляет защитную реакцию, ограничивающую тромбообразование плацентарной площадкой. Известно, что плазмин и тромбин являются конкурентами по отношению к фибриногену (Pechet, Alexander, 1962). Отсюда высказывается предположение, что плазмин способен не только лизировать сгустки, но и тормозить их образование под влиянием тромбина (О. П. Кузнецова, 1966).

При внутриматочных ручных вмешательствах фибринолитическая активность крови возрастает с 10—20 до 50—60 проц. Фибринолиз усиливается прямо пропорционально величине кровопотери и силе травмы. Через час после вмешательства фибринолитическая активность несколько снижается, однако и через сутки остается выше исходной (Г. П. Максимов, С. М. Клименко, 1965).

У рожениц с гипофибриногемическими кровотечениями фибринолитическая активность возрастала с 21 до

81 проц., а содержание фибриназы падало со 116 до 54 сек. По-видимому, развитие гипофибриногенемических геморрагий связано не только с дефицитом фибриногена, но и фактора XIII, недостаток которого нарушает структуру кровяного сгустка и делает его неустойчивым к плазмину (В. В. Черная, 1968).

Некоторые исследователи предприняли попытку расшифровать природу изменений фибринолитической активности крови при беременности и родах. Phillips, Skrodelis (1958), Nilsson, Kullander (1967) обнаружили, что во 2—3 триместре гестации увеличивается содержание пламиногена, а в 3-м — и свободного плазмينا. Повышение концентрации фибринолизина к концу беременности отметил также Kamissima (1959).

Однако Salvi и сотр. (1963) нашли, что в конце гестации содержание свободного плазмينا не выходит за пределы нормы, а антиплазмينا — увеличено. Lauritsen (1969) установил, что на 3—6 месяце гестации активность пламиногена увеличивается на 52 проц., а на 6-9 — на 65 проц., активность кровяного проактиватора на 82 и 99 проц., а содержание антиплазмينا — на 32 и 38 проц. соответственно. В конце беременности на 55 проц. возрастает уровень ингибитора урокиназы. Вракман (1966), обследовав 66 беременных, отметил, что во 2—3 триместре активность пламиногена не меняется. Вонпаг и соавт. (1969) показали, что в последнюю треть гестации содержание пламиногена существенно увеличивается, а во время родов падает. Sharer и соавт. (1968) наблюдали при беременности снижение концентрации урокиназы, чем и объясняют торможение фибринолиза. Beller и соавт. (1968) не нашли изменений в содержании плазмينا, пламиногена, ингибиторов урокиназы и стрептокиназы. Об отсутствии сдвигов в концентрации ингибиторов фибринолиза сообщают также Revelli и сотр. (1966). Elsner (1958) установил, что при гестации уровень антиплазмينا уменьшается, а в родах — возрастает. По данным Biezenski (1960), антифибринолитическая активность у беременных женщин не меняется, снижение же фибринолиза при гестации и родах объясняется истинным уменьшением плазмينا. Однако Salvi и сотр. (1963), Nilsson, Kullander (1967), Revelli и соавт. (1966), Lauritsen (1969) доказали, что концентрация и активность антиплазмينا, а также других ин-

гибиторов фибринолиза при беременности и родах существенно повышаются. В родах содержание антиплазмина снижается, что приводит к вторичному усилению фибринолитической активности.

Lovotti и соавт. (1958), Vlix (1962) связывают стимуляцию фибринолиза в течение родового акта с увеличением уровня проактиватора плазминогена. Ujes (1965) называет усиление фибринолиза в родах «фибринолитическим кризисом» и объясняет его внезапным поступлением в кровь тканевых фибринолитических агентов из матки.

Однако предположение о подобном механизме стимуляции фибринолиза в родах отвергается данными, показывающими, что ткани матки к моменту родов не содержат ни активных, ни активирующих фибринолитических веществ (В. П. Скипетров, 1964—1970). Усиление фибринолиза в родах является защитной реакцией на ускорение гемокоагуляции. По данным Stamm (1962), при беременности содержание плазминогена увеличивается, а антиплазмина — уменьшается. Последнее обусловлено утилизацией либо снижением продукция антиплазмина. В родах уровень плазминогена резко уменьшается вследствие превращения его в плазмин. Одновременно заметно возрастает концентрация антиплазмина, что предотвращает разрушение фибриногена.

Вполне возможно, что торможение фибринолиза при беременности отчасти сопряжено с гиперлипемией, которая обычно наблюдается при гестации (С. И. Кошкина, К. С. Макаров, 1962 и др.). И. А. Ойвин (1966), суммируя данные литературы, отмечает, что липиды влияют на фибринолиз полипотентно: 1) препятствуют освобождению активаторов; 2) вмешиваются в активацию плазминогена; 3) тормозят растворение фибриногена плазмином; 4) повышают антиплазминовую активность крови; 5) блокируют адсорбцию плазминогена и его активаторов на фибриновом сгустке; 6) тормозят диффузию активаторов в сгусток.

Резюмируя приведенные данные, можно сказать, что по мере прогрессирования беременности и особенно перед родами фибринолиз заметно угнетается. По нашему мнению, это обусловлено повышением концентрации антиплазмина и других ингибиторов. По-видимому, торможение фибринолиза связано с тем, что при беремен-

ности падает фибринолитическая активность «акушерских» тканей, вследствие чего уменьшается освобождение в кровь тканевых фибринолитических агентов. Более того, из плаценты и отпадающей оболочки в кровотоки матери поступают антифибринолитические соединения. Угнетение фибринолиза при беременности частично зависит от гиперлипемии и повышения уровня фибриногена. Стимуляция фибринолиза в родах, представляя защитную реакцию на гиперкоагулемию, связана, очевидно, с превращением плазминогена в плазмин, а также со вторичным уменьшением антиплазмина, потребляемого для нейтрализации фибринолизина.

### **Механизмы изменений гемокоагуляции и фибринолиза при беременности и родах**

Данные литературы и результаты наших исследований показывают, что физиологическое течение беременности сопровождается характерными изменениями гемостатического процесса. Уже начиная со 2—3 месяцев гестации возникает тенденция к гиперкоагулемии и торможению фибринолиза, которые достигают наибольшей выраженности к моменту родов, свидетельствуя о перестройке гемостатической системы на повышенную готовность к остановке послеродового кровотечения. На последних месяцах беременности гиперкоагулемия проявляется активацией как показателей, характеризующих общую способность крови к свертыванию, так и отдельных этапов этого процесса. Гиперкоагулемия представляет одно из типичных изменений при физиологическом течении беременности. Нет сомнения в том, что гиперкоагулемия отражает итог эволюционного развития животного мира и является одной из приспособительных реакций организма, способствующих быстрому и надежному гемостазу при отделении плаценты гемохориального типа в третьем периоде родов.

Механизмы, приводящие к ускорению свертываемости крови и торможению фибринолиза при беременности, до сих пор не расшифрованы, но несомненно, что эти сдвиги обусловлены воздействием многих факторов, из которых в настоящее время трудно выделить ведущий. Однако уже сейчас можно сказать, что влияние различных патогенетических агентов на свертываемость крови реали-

зуется за счет воздействия на образование протромбиназы, определяющей скорость гемокоагуляции в целом.

Данные литературы о механизмах развития гиперкоагулемии при беременности немногочисленны и разноречивы. По мнению М. А. Репиной (1962), важную роль в ускорении свертывания крови играют эндокринные сдвиги, в частности усиление инкреции половых гормонов. Второй причиной гиперкоагулемии является сдвиг белковой формулы сыворотки в сторону уменьшения альбуминов и увеличения глобулинов (к последним относятся многие плазменные факторы свертывания крови). Третьей причиной является увеличение концентрации фибриногена и торможение фибринолиза. Однако остается неясным, как же реализуется действие этих факторов на систему свертывания крови и почему угнетение фибринолиза должно приводить к гиперкоагулемии.

Л. Ш. Чачибая (1968) и М. С. Мачабели (1970) полагают, что ускорение свертывания крови при гестации обусловлено в основном эндокринными сдвигами: гиперфункцией яичников, выработкой гормонов плацентой, усилением инкреции гонадотропных гормонов гипофиза, гиперплазией мозгового слоя надпочечников и повышенной продукцией катехоламинов. Особое значение придается адреналину, который резко ускоряет свертывание и повышает содержание прокоагулянтов.

Это заключение весьма правомерно, особенно в плане исследований Д. М. Зубаирова (1966), показавшего, что адреналин активизирует контактную фазу свертывания, вызывая конформационное превращение фактора Хагемана. Л. Ш. Чачибая и М. С. Мачабели акцентируют внимание на парадоксальном действии адреналина при беременности: стимулируя гемостаз, он не вызывает усиления фибринолиза. По-видимому, влиянию адреналина, обычно активизирующему фибринолиз, при гестации противостоят какие-то факторы, не только предотвращающие стимуляцию фибринолиза в ответ на гиперадреналинемию, но вызывающие, напротив, его торможение. Отсюда делается вывод, что угнетение фибринолиза действием эндокринных факторов объяснить нельзя.

М. С. Мачабели и Л. Ш. Чачибая считают, что причина торможения фибринолиза при беременности кроется в плаценте — органе, гемокоагулирующие функции которого не имеют аналогии среди других тканей организ-

ма. Авторы полагают, что фибринолиз угнетается поступающими в кровоток антифибринолитическими веществами плаценты, которые нейтрализуют действие адреналина и тормозят лизис сгустка.

Не отвергая роли тканевых антифибринолитических соединений в угнетении фибринолиза, мы считаем, что значение эндокринных факторов в этом процессе полностью игнорировать нельзя.

При гестации гиперплазируется не столько мозговой, сколько корковый слой надпочечников (Г. Селье, 1960 и др.), что представляет одну из реакций организма на беременность. Продукция кортикостероидов при гестации резко возрастает (Г. Селье, 1954; Venning, 1955; Н. В. Анастасьева, 1969 и др.). Вместе с тем гормоны коры надпочечников отчетливо ускоряют гемокоагуляцию и тормозят фибринолиз (De Nicola и сотр., 1954—1960; Е. А. Васюкова и сотр., 1971). Введение кортизона и других глюкокортикостероидов заметно повышает содержание факторов I, V, VII, VIII, увеличивает число тромбоцитов, их агрегацию и адгезивность.

Помимо гиперпродукции кортикостероидов, при беременности возрастает выработка АКТГ, СТГ, а также гонадотропных гормонов гипофиза, которые выраженно стимулируют свертывание крови (Schlierake, 1959). По всей вероятности, действие АКТГ на гемостаз реализуется через кору надпочечников.

Существенно влияют на свертываемость крови и женские половые гормоны. Так, фолликулин и прогестерон заметно ускоряют гемокоагуляцию и тормозят фибринолиз (Б. И. Кузник, 1954, 1956; В. П. Скипетров, 1965—1969). Интенсивность этих изменений определяется дозой вводимых гормонов.

Детальный анализ эндокринных воздействий на свертывание крови выходит за пределы нашей работы, но приведенные факты показывают, что полностью отвергать роль гормонов в торможении фибринолиза при беременности нельзя. Мы полагаем, что наряду с поступлением в сосудистое русло тканевых антифибринолитических веществ из плаценты и отпадающей оболочки, угнетение фибринолиза обусловлено также и действием целого ряда гормонов: кортикостероидов, АКТГ, СТГ, гонадотропных гормонов гипофиза и плаценты, эстрогенов и, возможно, других.

Известно, что ряд гормонов и биологически активных веществ (адреналин, норадреналин, питуитрин, гистамин) способствуют выделению из стенок сосудов не только активаторов, но и веществ, ингибирующих фибринолиз. В физиологических условиях под влиянием этих соединений преобладает выброс проактиватора и активатора плазминогена, что усиливает фибринолитическую активность крови (Б. И. Кузник и сотр., 1964—1967). Вполне возможно, что в условиях измененной реактивности при беременности вазореактивные гормоны усиливают выделение из сосудов антифибринолитических агентов.

Л. Ш. Чачибая (1968) и М. С. Мачабели (1970) предложили рабочую гипотезу развития гиперкоагулемии при беременности. Главное место в ней отводится гиперпродукции адреналина, под влиянием которого (а также в результате повышения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы) из стенок сосудистого русла освобождается тканевой тромбопластин, способствующий развитию гиперкоагулемии при гестации.

Известно, что адреналин освобождает из тучных клеток гистамин. Последний же усиливает проницаемость сосудов при беременности. В результате этого на протяжении всей гестации, особенно в последнем триместре, происходит выброс тромбопластических соединений из плаценты в кровоток женщины. Именно тканевой тромбопластин обеспечивает физиологическую активацию гемостаза без внутрисосудистого свертывания. Исходя из этих соображений, предполагается, что главной причиной физиологической гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза при беременности является проникновение в сосудистое русло тканевых тромбопластических и антифибринолитических субстанций плаценты.

Подобная трактовка, несомненно, весьма интересна, несмотря на то, что она не учитывает некоторых моментов, в частности взаимоотношений между тромбопластином и гистамином. Как известно, тромбопластин является одним из либераторов гистамина. Это позволяет предполагать, что хроническая «интоксикация» тромбокиназой плаценты и децидуальной оболочки, происходящая на протяжении беременности, в свою очередь будет способствовать дегрануляции тучных клеток и освобож-

дению из них гистамина, определяющего повышение проницаемости сосудов и выход тромбопластических агентов в кровоток. Таким образом замыкается порочный круг.

Необходимо также учитывать, что, кроме гистамина, и другие соединения способны приводить к выбросу факторов свертывания крови из плаценты. Так, физиологический раствор, содержащий адреналин, холинхлорат или питуитрин, будучи пропущенным через сосуды плаценты, значительно сокращает время рекальцификации плазмы. Последнее объясняется наличием в перфузате активного тканевого тромбопластического фактора (Н. И. Клинова, 1968—1970).

По-видимому, из существующих в настоящее время концепций гиперкоагулемии при беременности схема М. С. Мачабели и Л. Ш. Чачибая отличается наибольшей стройностью и убедительностью, хотя она и не лишена недостатков. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят расширить наши знания о механизмах развития гиперкоагулемии при беременности.

В процессе родового акта большинством исследователей отмечено дальнейшее усиление свертываемости крови, что связано с рядом причин неспецифического характера.

Рождение плода требует значительного мышечного напряжения, что приводит к развитию преходящей гиперкоагулемии (Н. Братчиков, 1938; А. А. Маркосян, 1960 и др.). Роды также всегда сопровождаются болевым раздражением и эмоциональным возбуждением, вызывающими ускорение свертывания крови (В. Кеннон, 1927; Н. С. Джавадян, 1947—1954; Б. И. Кузник, 1954—1968; В. П. Балуда, 1958; А. А. Маркосян, 1960 и многие др.). Гиперкоагулемия развивается при действии на организм самых различных раздражителей неспецифического характера: при острой кровопотере (Н. О. Крупеников, 1924; О. С. Глозман, 1941; Д. М. Зубаиров, 1961—1964; Э. Перлик, 1965; Б. И. Кузник и сотр., 1964—1970 и др.), при оперативных вмешательствах (А. В. Ливанов, 1912—1913; В. В. Шубаков, 1934; В. П. Балуда, В. В. Черная, 1961 и др.), при изогемотрансфузиях (Т. В. Осеченская, 1952) и др.

Исследованиями В. Кеннона (1927), Е. С. Иваницкого-Василенко (1936—1954), А. А. Маркосяна

(1953—1966), Б. И. Кузника и сотр. (1953—1970), Д. М. Зубаирова (1961—1966) доказано, что стимуляция свертывания крови обусловлена возбуждением симпатико-адреналовой системы. В. Кеннон установил, что гиперкоагулемия возникает при раздражении чревного нерва, болевых реакциях, наркозе, введении адреналина. Это состояние «крайнего случая» представляет важнейшую защитную реакцию организма, предупреждающую или уменьшающую кровопотерю. В. П. Казначеев (1960), И. А. Ойвин, В. П. Балуда (1962—1963) одним из общих факторов активации гемостаза считают все стрессорные ситуации. Ускорение свертывания крови представляет одно из проявлений реакции «стресс» в ответ на сильные раздражители.

Гиперкоагулемия возникает не только при повышении тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, но и при раздражении парасимпатических нервов. На этом основании можно считать, что в процессе эволюции у высших животных и человека сформировалась лишь одна приспособительная реакция в системе свертывания крови, направленная на остановку кровотечений и проявляющаяся ускорением гемокоагуляции (Б. И. Кузник и сотр., 1965—1972). Нервные воздействия на свертывание крови и фибринолиз опосредуются медиаторами и различными гормонами.

Каковы же современные представления о механизме стимулирующего действия норадреналина и адреналина на гемостаз?

Эффективность и скорость свертывания крови определяется ее тромбопластической активностью, повышение которой всегда ускоряет гемокоагуляцию (Mac Farlane, 1956—1957; В. П. Балуда, 1957—1963). Расшифровка причин ускорения коагуляции при одном из стрессорных состояний может быть использована для интерпретации этого явления при реакциях «стресс» вообще.

Механизм гиперкоагулемии при кровопотере тщательно изучен и проанализирован Д. М. Зубаириным (1961—1964), который показал, что острые геморрагии вызывают усиление тромбопластической активности, появление в кровотоке свободного тромбина и криофибриногена, повышают адгезивность, но уменьшают число тромбоцитов, снижают содержание фибриногена, про-

тромбина и антигемофилического глобулина. Концентрация плазменных факторов V, VII, IX, X, XI и XII меняется мало. Наиболее вероятной причиной этих сдвигов автор считает тканевой тромбопластин, поступающий в кровеносное русло из стенок сосудов. Предполагается, что повышение свертываемости крови и при других воздействиях обеспечивается этим же механизмом. Ускорение гемокоагуляции при острой кровопотере по генезу близко к первой фазе синдрома дефибринации.

Известно, что во время родов, особенно при отделении плаценты и в раннем послеродовом периоде тромбопластическая активность крови резко возрастает.

Откуда же берется в кровотоке при различных стрессорных ситуациях, в том числе при родах, избыток тромбопластических агентов?

Первые сведения о механизмах реализации нервных влияний на свертывание крови принадлежат Г. И. Цобкалло (1949—1951), который в экспериментах на лягушках обнаружил, что раздражение симпатической цепочки повышает тромбопластическую активность мышечной ткани. После стимуляции симпатического нерва перфузат печени лягушек более резко ускоряет гемокоагуляцию. При анализе природы агента, поступающего в перфузат, выяснено, что он представляет тканевой тромбопластин. Г. И. Цобкалло приходит к заключению, что симпатический отдел вегетативной нервной системы усиливает освобождение тромбопластических соединений из тканей. Добавление к промывной жидкости адреналина в концентрации 1 : 1000000 давало такой же эффект, как и раздражение симпатического нерва.

Shimamoto, Ishioka (1963) показали, что адреналин, будучи добавлен к оксигенированному физиологическому раствору, приводит к выделению из стенки аорты при ее перфузии тромбопластической субстанции, заметно стимулирующей гемокоагуляцию.

Л. Г. Вороньянская, А. В. Завьялов, Б. И. Кузник (1964—1966) разработали методику перфузии гуморально изолированного отрезка общей сонной артерии и в качестве модели для получения гиперкоагулемии использовали острую кровопотерю. После кровопускания в перфузате появлялся тромбопластический фактор, естественные антикоагулянты и активаторы фибринолиза. К аналогичным сдвигам приводит болевая реакция, травма,

шок, инъекция адреналина и норадреналина, раздражение симпатических звездчатых ганглиев (Б. И. Кузник и сотрудники, 1966—1972; В. П. Мищенко, 1969—1972; В. В. Бочкарников, 1971).

Вышеприведенные факты показывают, что все неспецифические раздражители вследствие адреналинемии стимулируют освобождение из стенок сосудов тканевых факторов, усиливающих тромбопластическую активность крови и ускоряющих процесс коагуляции.

По всей вероятности, выделение тканевых гемокоагулирующих веществ из сосудистой стенки происходит и в течение родового акта. Именно эти соединения являются причиной гиперкоагулемии в периоды раскрытия и изгнания, когда наступают болевые ощущения и усиливается мышечная деятельность.

Адреналин повышает тромбопластическую активность крови и другими путями. Он усиливает липолиз, мобилизуя жирные кислоты из депо и обеспечивая их поступление в кровь (Sobel, 1962), что также ускоряет свертываемость крови и снижает активность липопротеидной липазы. Беременность, как уже отмечалось, протекает с гиперлипемией, а поступление в сосудистое русло добавочных порций свободных кислот и фосфолипидов, несомненно, ускоряет гемокоагуляцию.

Действие адреналина реализуется также за счет активации контактной фазы образования протромбиназы (Д. М. Зубаиров и сотр., 1966—1971). Адреналин и норадреналин повышают активность фактора VIII (Ingram, 1961; Р. А. Рутберг, 1968 и др.), усиливают агрегацию и способствуют вязкому метаморфозу кровяных пластинок (Vorn, 1960—1969; В. П. Мищенко, О. Якубенко, 1967), что приводит к освобождению тромбоцитарных факторов.

Таким образом, согласно современным представлениям, ускорение свертываемости крови в 1—2 периодах родов можно объяснить адреналинемией, усиливающей первую стадию гемокоагуляции за счет выделения тканевых тромбопластических веществ из стенок сосудов, мобилизацией жирных кислот, а также активацией факторов XII, VIII и повышением агрегации тромбоцитов.

Однако наиболее резкая гиперкоагулемия наблюдается в последовый и ранний послеродовой периоды,

когда болевая реакция и мышечное напряжение заметно уменьшаются. Мы считаем, что главной причиной гиперкоагулемии в эти периоды родов являются тканевые факторы плаценты и децидуальной оболочки, проникающие в сосудистое русло после отделения плаценты.

Тромбопластин легко освобождается из плаценты и утилизируется в основном для локального тромбообразования в сосудах плацентарной площадки. В физиологических условиях при нормальных родах действие тромбопластических веществ плаценты и децидуальной оболочки ограничено полостью матки, где они обеспечивают быстрый и надежный гемостаз. Однако небольшое количество этих соединений даже при нормальных родах попадает в сосудистое русло матери. Тромбопластическая активность плацентарной и децидуальной тканей очень мощна и проявляется до разведения экстрактов в 160—320 тысяч раз. Поступление в кровоток роженицы даже небольшого количества столь активных и устойчивых к разведению в крови тромбопластических соединений способно вызвать весьма существенное ускорение гемокоагуляции. Очень иллюстративны в этом отношении результаты исследований Г. П. Максимова, С. М. Клименко (1965), а также Э. Д. Загородней (1972), которые наблюдали при внутриматочных ручных вмешательствах с целью отделения плаценты резкое увеличение тромбопластической активности крови, уменьшение концентрации фибриногена и числа тромбоцитов. Несомненно, что подобные манипуляции усиливают освобождение тромбопластических соединений из тканей матки и способствуют их проникновению в кровопоток роженицы. При попадании в кровеносное русло плацентарных субстанций из стенок сосудов освобождается тромбопластин, который еще больше усиливает свертывание крови (В. П. Скипетров, 1966—1970; Б. И. Кузник, В. П. Мищенко, 1972). Проникновение в сосудистое русло роженицы небольшого количества тканевых гемокоагулирующих соединений из матки следует считать физиологическим явлением, которое и приводит к умеренному ускорению свертывания в последовом и раннем послеродовом периодах (Biepiarz, 1956; Mannherz, 1960; В. П. Скипетров, 1966—1970; Б. И. Кузник, В. П. Скипетров, 1968). Возможно, этому способствует повышение проницаемости сосудов, свойственное гестации. При ряде осложнений беременности и

родов, а иногда и при нормальном родовом акте в кровоток женщины прорывается чрезмерное количество тканевого тромбопластина из матки, что вызывает интравазальную гемокоагуляцию, проявляющуюся профузными афибриногенемическими или гипофибриногенемическими геморрагиями. На механизмах возникновения афибриногенемии мы подробно остановимся ниже. Предположения о возможности развития афибриногенемии при нормальных родах подтверждаются сообщениями о 22 подобных случаях, которые нам удалось найти в доступной литературе (Тоагнон и сотр., 1946; Lepage и сотр., 1952; Guilhem и соавт., 1952; Savitsky и соавт., 1954; Mayer и соавт., 1954; Lepage и сотр., 1955; Heamot, 1955; Alexander и сотр., 1956; Klein и соавт., 1956; Kinch, 1956; Bruntsch Duchaine, 1957; Kowalski, 1957; Mannherz, 1958; Quinlivan, 1960; Runge, 1960; Runge, Pfau, 1960; А. И. Дмитриева, 1961; Glatthaar, 1961; М. А. Репина, 1962; Phillips, Mendenhall, 1962; Alstroem, Windlung, 1962; Baumgarten, 1963). Особенно часто условия для прорыва в кровоток чрезмерного количества тканевых гемокоагулирующих соединений из матки создаются при стремительных (Paxson, Cook, 1964) и затяжных (Boeg, 1955; Murphy и соавт., 1956) родах.

Дальнейшее ускорение свертываемости крови в раннем послеродовом и послеродовом периоде связано с рядом факторов. Как известно, гемокоагуляция ускоряется после любых оперативных вмешательств и остается усиленной на протяжении 7—10 дней послеоперационного периода. А. В. Ливанов (1912—1913) первый предположил, что развитие гиперкоагулемии связано с поступлением тканевой тромбокиназы из операционного поля. В. П. Балуда, В. В. Черная (1961) обнаружили, что через 2,5 часа после операции тромбопластическая активность возрастает в 1,5 раза, а время свертывания крови сокращается на 34 проц. Нормализация этих показателей происходит лишь на 11-й день после оперативного вмешательства.

Очень тщательно механизм гиперкоагулемии во время и после операций изучен Б. Т. Савкив (1964), который обследовал больных с самыми различными оперативными вмешательствами (грыжесечение, аппендэктомия, резекция желудка, ампутация матки, удаление предстательной железы, операции на легких). После операции,

особенно на 3—6 день, наблюдалось значительное ускорение свертывания крови, у 87 проц. больных увеличивалось потребление протромбина. Повышение тромбопластической активности было самым значительным после операций на матке и легких. Скорость образования и количество эндогенного тромбопластина возрастали. Автор считает, что послеоперационная гиперкоагулемия обусловлена поступлением в сосудистое русло тканевых тромбопластических веществ из операционного поля, чему способствует травматизация тканей и всасывание раневого экссудата.

При заболеваниях, протекающих с распадом тканей (травмы, переломы костей, туберкулез легких, остеомиелит, проказа), гемокоагуляция всегда ускоряется (А. Т. Платонова, 1955—1959; П. С. Грибаускас, 1961—1962; В. Г. Патеюк, 1970—1973).

Усиление коагуляции в послеродовом периоде имеет много общего с послеоперационными изменениями свертывания крови. Кстати, следует заметить, что наиболее резкое ускорение гемокоагуляции наблюдается на 4—7 дни послеродового периода (Л. Б. Бокова, 1963), т. е. как при всех хирургических вмешательствах (Б. Т. Савкив, 1964; Д. П. Павловский, 1965). Действительно, после отделения плаценты возникает громадная раневая поверхность, которая служит плацдармом для выделения тканевых гемокоагулирующих факторов и их прорыва в кровотоки женщины. Процесс освобождения тканевых тромбопластических, как и других субстанций, из децидуальной оболочки может усиливаться сокращениями матки, продолжающимися и после родов. Кроме того, тканевые соединения могут поступать в раневой экссудат и всасываться в кровь.

Определенную роль в послеродовой гиперкоагулемии играют, очевидно, активные соединения, поступающие в кровотоки из затромбированных сосудов плацентарной площадки. При ретракции тромбов отжимается сыворотка, в которой находится ряд веществ, усиливающих свертывание. Особенно активным в этом отношении является сывороточный антигепариновый фактор (Wessler, 1955; В. П. Балуда, 1963). При внутривенном введении сыворотки животным гемокоагуляция существенно ускоряется, что объясняется действием антигепариновой субстанции, а также плазменных факторов

VII, IX, XI и XII. По всей вероятности, в раннем послеродовом периоде эти вещества проникают в кровоток женщины и приводят к дальнейшему усилению гиперкоагулемии.

Наконец, коагуляция в раннем послеродовом периоде может ускоряться вследствие снижения антитромбиновой и особенно антитромбопластической активности крови (А. В. Якутенок, 1962; Л. А. Паршина, 1964). Падение уровня антикоагулянтов, на наш взгляд, носит вторичный характер и возникает в результате появления в кровотоке тромбопластина и тромбина.

Таким образом, основную роль в развитии гиперкоагулемии во время послеродового и раннего послеродового периодов играют тромбопластические вещества плаценты и отпадающей оболочки, проникающие в сосудистое русло матери.

Каковы же механизмы изменений фибринолитической активности крови в течение родового акта?

В конце беременности и в 1—2 периодах родов фибринолиз заметно угнетен. В послеродовой период происходит дальнейшее небольшое его торможение. Последнее, очевидно, обусловлено тем, что в момент отделения последа в кровь матери поступают тканевые вещества плаценты и децидуальной оболочки, которые ускоряют свертывание крови и угнетают фибринолиз. Тромбопластические соединения этих тканей сохраняют свое действие до разведения в 320 000 раз. Проникновение в кровоток даже ничтожного количества подобных веществ вызывает существенную гиперкоагулемию. Между гемокоагулирующими и фибринолитическими агентами существуют конкурентные отношения, поэтому в момент наибольшей гиперкоагулемии фибринолиз угнетается. Торможение фибринолиза в эти периоды родов зависит также от наличия в тканях плаценты и децидуальной оболочки ингибиторов плазмينا и тканевой фибриназы. Последняя участвует в образовании окончательного фибрина, вследствие чего эффективность фибринолиза падает. Кроме того, угнетение фибринолиза в третьем периоде родов может зависеть от усиления антиплазминовой активности крови.

Стимуляцию фибринолиза в раннем послеродовом периоде нельзя объяснить болевым раздражением и мышечным напряжением, которые в это время отходят на

задний план. Точно так же усиление лизиса не может зависеть от ферментативных свойств матки и плодного яйца, к моменту родов практически не содержащих ни активных, ни активирующих фибринолитических агентов.

Вероятнее всего, активация фибринолиза в раннем послеродовом периоде отражает реакцию организма на дальнейшее усиление гиперкоагулемии под влиянием тканевых тромбопластических соединений. Стимуляция фибринолиза при этом осуществляется за счет дальнейшего повышения уровня плазмина и вторичного снижения антиплазмينا, который расходуется в предшествующие периоды родов для нейтрализации активного фибринолитического энзима. Образование же плазмина происходит непрямым путем за счет тканевых активаторов, проактиваторов и лизокиназ, выделяющихся из стенок сосудов и превращающих в конечном итоге плазминоген крови в плазмин (В. П. Мищенко, 1968—1972).

Однако, несмотря на резкую гиперкоагулемию в течение родов и в раннем послеродовом периоде, фибринолиз усиливается сравнительно мало, что связано, очевидно, с понижением реактивности и угнетением фибринолитических механизмов при беременности.

## ГЛАВА IV

### **НАРУШЕНИЯ ГЕМОКСАГУЛЯЦИИ ПРИ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ**

#### **Нарушения гемокоагуляции при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты**

Ведущее место в структуре акушерских кровотечений занимает патология плаценты, особенно ее предлежание и преждевременное отделение. Более 30 проц. кровопотерь свыше 1 л обусловлены преждевременной отслойкой плаценты (О. П. Кузнецова, 1966). Среди причин акушерских геморрагий этой патологии принадлежит первое место. Сказанное отчасти обусловлено тем, что при отслойке плаценты чаще всего нарушается свертывание крови (Г. Г. Гентер, 1938; З. С. Шунева, 1960 и многие др.).

Сведения о частоте преждевременной отслойки плаценты сильно варьируют. Так, согласно материалам Lau и соавт. (1964), она встречается в 0,26 проц. беременностей и родов, по Bysche (1957) — в 0,76 проц. Обобщая данные литературы, З. С. Шунева указывает, что это осложнение наблюдается в 0,096 — 1,64 проц. случаев. А. И. Малинин (1964) приходит к заключению, что преждевременная отслойка последа составляет от 0,07 до 0,55 проц. родов. Столь выраженное расхождение сведений обусловлено, вероятно, тем, что не все акушеры диагностируют легкие степени отслойки.

Ряд авторов отмечает, что в последние годы преждевременное отделение плаценты встречается чаще, чем 10 — 20 лет назад. Так, Huwer (1968) наблюдал эту патологию в 2,1 проц. случаев (у 99 из 4722 рожениц). Особенно часто преждевременная отслойка нормально прикрепленной плаценты осложняет роды у женщин с токсикозами второй половины беременности.

По тяжести клинической картины различают 4 степени преждевременной отслойки плаценты: нулевая — клинических симптомов нет, диагноз ставится на основании осмотра; первая — характеризуется наружным кровотечением, тетаническими сокращениями матки и шоком; вторая — сопровождается болевым тетанусом матки, асфиксией или гибелью плода и третья — диагностируется в том случае, если наблюдаются выраженное тетаническое сокращение матки, шок, гибель плода и нарушения гемокоагуляции (Page, 1954).

Нулевая степень диагностирована у 8 проц., первая — у 14, вторая — у 59 и третья — у 19 процентов женщин с преждевременным отделением плаценты. Материнская смертность составляет 5, а детская — 68 процентов (Lau и соавт., 1964).

Частота нарушений гемокоагуляции при преждевременной отслойке плаценты точно не установлена. По данным Н. Никонова и сотр. (1964), расстройства свертывания крови встречаются в 25 проц. случаев, по Togur, Wielandt (1960) — в 4 проц., по Mauritio (1961), De Valera (1968) — в 11 — 14 проц. Pritchard, Brekken (1967) отметили, что у 38 проц. женщин с тяжелой отслойкой содержание фибриногена было ниже 150 мг%, а у 28 проц. — менее 100. По всей вероятности, в ряде

случаев при этом осложнении расстройства коагуляции просматриваются. Reid с соавт. (1956) считают, что дефицит фибриногена развивается в 35—50 проц. случаев отслойки с выраженной клинической картиной. Можно также согласиться и с мнением Stevenson и соавт. (1953), что нарушения коагуляции имеют место при всех формах тяжелой отслойки и при многих — средней тяжести. Подобное заключение оправданно потому, что при каждой «закрытой» преждевременной отслойке плаценты создаются условия для проникновения в кровоток матери из ретроплацентарной гематомы тканевых гемокоагулирующих веществ, куда они аутоэкстрагируются из отпадающей оболочки и плаценты.

Впервые геморрагические осложнения при преждевременной отслойке были описаны Williams (1915). Dieckmann (1936) предположил, что их причиной являются нарушения свертываемости крови, в частности дефицит фибриногена. В американской литературе, в зависимости от клинической картины и характера расстройств гемокоагуляции при акушерской патологии, выделяют 2 типа нарушений — преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (*abruptio placentae type*) и внутриутробной смерти плода (*foetus mortuus type*, или *macerated stillborn type*).

По нашему мнению, существуют два клинических варианта акушерских коагулопатий — остро и латентно развивающиеся расстройства гемокоагуляции (В. П. Скипетров, 1969). Нарушения первого типа наблюдаются при преждевременной отслойке и предлежании плаценты, эмболии околоплодными водами, операциях на матке, ручном отделении последа, стремительных родах, когда в кровоток матери за короткое время прорывается массивное количество тканевых гемокоагулирующих (особенно тромбопластических) соединений.

При поступлении в сосудистое русло большого количества тканевого тромбопластина развивается быстрая дефибриногемия, шок и острая легочно-сердечная недостаточность в результате закупорки сосудов малого круга кровообращения тромбоцитарными и фибриновыми эмболами. Внешне эти изменения выражаются общим тяжелым состоянием и нередкой гибелью женщин во время шока. Шок — довольно частый симптом пре-

ждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (Schneider, 1947—1964; Wille, 1956—1958; Н. С. Бакшеев, 1966; М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина, 1968 и другие). Paxson, Cook (1964) на 139 тяжелых случаев преждевременной отслойки наблюдали шок у 100 женщин.

Если роженицы переживают фазу гемодинамических нарушений, то у них выявляется ухудшение коагуляции с дефицитом многих плазменных факторов, иногда с усилением фибринолитической и антикоагулянтной активности, что приводит к профузным афибриногемическим кровотечениям. Нарушения свертывания крови обычно развиваются через 2 — 8 часов после начала преждевременной отслойки (Phillips и соавт., 1957; Pritchard и соавт., 1958, 1967).

Расстройства гемокоагуляции возникают, конечно, во время шока, но кровотечения обычно развиваются позднее. Нарушения свертывания крови при патологии плаценты выражаются дефицитом плазменных факторов I, II, V, VIII, XIII, тромбоцитопенией, усилением антикоагулянтной и фибринолитической активности крови. При синдроме дефибринации содержание фактора XIII падает значительно, чем фибриногена (Тумински и соавт. 1967). Однако более всего бросается в глаза и легче всего диагностируется дефицит фибриногена или его полное отсутствие, почему кровотечения и называют гипо- или афибриногемическими.

Все исследователи считают, что при преждевременной отслойке нарушения коагуляции обусловлены прорывом в кровотоки тканевых субстанций плаценты и отпадающей оболочки. Как уже отмечалось, умеренное количество тканевых факторов свертывания крови поступает в сосудистое русло роженицы и при нормальных родах. При патологии же плаценты, особенно при ее преждевременной «закрытой» отслойке, создаются условия для проникновения в кровотоки больших количеств тканевых соединений. Главными из них являются повышение внутриматочного давления, повреждение матки и продолжительность существования ретроплацентарной гематомы, куда аутоэкстрагируются тканевые вещества из плаценты и децидуальной оболочки. В ретроплацентарную гематому поступают все новые и новые порции крови, что увеличивает внутриматочное давление. Последнее при

данной патологии может достигать 200 мм рт. ст., в то время как при нормальных родах оно не превышает 40—50 мм рт. ст. (Reynolds и соавт., 1954). Плод мешает сокращениям матки, сосуды плацентарной площадки зияют, что способствует поступлению содержимого гематомы в кровоток матери. Когда давление в матке превысит давление в сосудах межворсинчатых пространств, содержимое гематомы интенсивно проникает в сосудистое русло матери, приводя к нарушениям гемокоагуляции. Сказанное подтверждается тем, что нарушения свертывания крови при легких степенях отслойки обычно выражены слабо. Кроме того, после вскрытия плодного пузыря, что снижает внутриматочное давление, темпы развития фибриногенемии уменьшаются.

Существенную роль в расстройствах коагуляции играет продолжительность существования ретроплацентарной гематомы, т. е. время от момента преждевременного отделения плаценты до начала родовой деятельности. При нормальных родах послед в большинстве случаев отделяется через 15 — 30 минут после рождения плода и лишь изредка последовый период затягивается до 1 — 2 часов. Поэтому тканевые гемокоагулирующие соединения из матки поступают в кровоток матери в течение короткого срока и в весьма ограниченном количестве. При преждевременной отслойке ретроплацентарная гематома существует несколько часов до родоразрешения и ее содержимое при каждой схватке как помпой перекачивается и быстро врывается в кровь матери через зияющие сосуды плацентарной площадки. Из-за увеличения давления в гематоме может происходить дальнейшая отслойка и освобождение новых порций тканевых факторов свертывания из плаценты и отпадающей оболочки в ретроплацентарную гематому с последующим прорывом в кровоток матери и ступенчатым углублением расстройств гемокоагуляции. Вот почему при данной патологии требуется самое срочное родоразрешение, что прекращает доступ тканевых веществ из матки в сосудистое русло матери и делает возможным проведение эффективной терапии.

В настоящее время большинство исследователей считает, что нарушения свертывания крови при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты протекают в 2 фазы: кратковременной гиперкоагулемии

и сменяющей ее продолжительной гипокоагулемии (Schneider, 1947 — 1967; Reid и соавт., 1953 — 1963, Weiner и соавт., 1953; Maurilio, 1961; Malagoli, 1961 и другие). По данным Ledermaier, Vinazzer (1962), Э. Перлика (1965), в случае выздоровления через 2 — 3 дня наблюдается третья фаза расстройств — реактивное усиление продукции факторов свертывания, особенно фибриногена. Этот период характеризуется повышенной склонностью к тромбэмболическим осложнениям, что иногда заставляет прибегать к антикоагулянтной терапии.

По мнению Wille (1956 — 1958), гиперкоагулемическая фаза нарушений вызвана действием плацентарного и децидуального тромбопластина, что приводит к утилизации фибриногена в процессе внутрисосудистого свертывания и выражается картиной шока, диспноэ и легочной эмболии. Данную фазу он называет тромбопластической. Вслед за этим резко усиливается фибринолиз, что является избыточно-компенсаторной защитной реакцией и клинически проявляется профузными афибриногемическими кровотечениями. Эту фазу автор называет **фибринолитической**. Диагностика первой фазы трудна, ибо последние недели беременности протекают с физиологической гиперкоагулемией. Но распознавание нарушений коагуляции в данный период крайне важно, ибо терапия тромбопластической фазы эффективнее, нежели фибринолитической.

Вопрос о патогенезе нарушений гемокоагуляции при акушерской патологии долго оставался спорным. До настоящего времени дискутируются 3 механизма развития афибриногемии: 1 — возникновение дефибриногемии в результате использования фибриногена в матке; 2 — расщепление фибриногена плазмином, активированным фибринолитическими агентами тканей матки и элементов плодного яйца; 3 — утилизация этого белка при внутрисосудистом свертывании под влиянием тромбопластических веществ плацентарного и децидуального происхождения.

Концепция об утилизации фибриногена в ретроплацентарной гематоме выдвинута Dieckmann в 1936 г. и в последнее время поддержана рядом исследователей (Pritchard, Wright, 1959; Niesert, Schneider, 1962; Nilsen, 1963; М. А. Петров-Маслаков и М. А. Репина, 1968). Это предположение базируется на фактах частого присутствия в преждевременно отделившейся плаценте

отложений фибрина. По мнению Nilsen (1963), кровь под влиянием плацентарного и децидуального тромбопластина свертывается в ретроплацентарной гематоме, после чего начинается ретракция сгустка, и отжавшаяся сыворотка при очередном сокращении матки поступает в сосудистое русло матери: Сыворотка разводит кровь и еще больше снижает содержание фибриногена в сосудистом русле. Тканевой же тромбопластин в кровотоке не поступает, т. к. этому препятствует образовавшийся фибриновый тромб.

Между тем Nilsen сообщает, что у ряда женщин с преждевременной отслойкой в стабилизированной цитратом крови образуются маленькие сгустки фибрина. Эти данные вступают в явное противоречие с мнением о внутриматочном использовании фибриногена и указывают на переход его в сосудистом русле в фибрин. Более того, концентрация фибриногена при преждевременной отслойке нередко падает очень быстро. Подобный темп дефибриногенации также не согласуется с представлением о дефиците фибриногена в результате его использования в матке, ибо отделение сыворотки в ретроплацентарной гематоме происходит постепенно в течение длительного срока. Наконец, повышение активности фактора VII в кровеносном русле может быть обусловлено внутрисосудистым свертыванием крови.

По мнению Pritchard, Wright (1959), снижение уровня фибриногена в циркуляции зависит не только от простого разведения крови, но и от перехода в фибрин под влиянием гемокоагулирующих агентов сыворотки. В ретроплацентарной гематоме у 7 женщин с преждевременным отделением последа содержание фибрина колебалось от 6 до 9,3 г. Однако авторы не указывают, сколько времени прошло от начала отслойки до родоразрешения, хотя этот факт имеет существенное значение для понимания механизма дефибринации.

Как было показано ранее, плацента и отпадающая оболочка содержат антифибринолитические субстанции, благодаря чему образовавшийся фибрин может длительно остаться неизменным. Чем больше срок от момента отделения плаценты до родоразрешения, тем больше фибрина откладывается в матке. Темп синтеза фибриногена в организме очень высок, поэтому относительно медленная утилизация в ретроплацентарной гематоме может

компенсироваться его быстрым образованием. Следует отметить, что скорость синтеза фибриногена возрастает при дефиците этого соединения в крови (Macfarlane и соавт., 1964). Более того, некоторые сторонники приведенной концепции (Pritchard, Brekken, 1967), обнаружившие при преждевременной отслойке плаценты гипофибриногемию и тромбоцитопению, пришли к выводу, что причиной «акушерского шока» является внутрисосудистое свертывание крови.

Niesert, Schneider (1962) в 4 случаях преждевременной отслойки нашли некоторый параллелизм между снижением концентрации фибриногена в крови и содержанием фибрина в матке. Однако и эти исследователи не сообщают о продолжительности существования ретроплацентарной гематомы. Они полагают, что фибриновые тромбэмболы, обнаруженные многими исследователями в сосудах различных органов, принесены из матки.

М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина (1968) считают, что внутрисосудистое свертывание происходит не после, а до отслойки плаценты и в основном в сосудах маточно-плацентарного участка. Отслойка плаценты протекает уже на фоне дефекта коагуляции. Шок активирует фибринолиз и приводит к дальнейшему ухудшению гемокоагуляции вплоть до афибриногемии с профузными кровотечениями.

Концепция возникновения дефицита фибриногена в результате его использования на плацентарной площадке встречает серьезные возражения. Одним из контраргументов является клиническая картина, в частности быстрое развитие афибриногемии во время шока. Точно так же клиника преждевременной отслойки плаценты не соответствует представлению о медленном, постепенном развитии дефицита фибриногена вследствие его расходования в матке.

В явном противоречии с этой гипотезой находятся и факты обнаружения тромбэмболов в сосудах многих органов. Предположение, что они принесены из матки вряд ли правомерно, ибо эмболия носит генерализованный характер.

Таким образом, клиника акушерских коагулопатий, динамика нарушения свертывания крови при них, отложения фибрина в сосудах самых различных органов не

позволяет считать гипотезу о внутриматочном использовании фибриногена достаточно аргументированной.

Вторая концепция патогенеза афибриногенемии связывает развитие дефицита фибриногена с разрушением его в результате чрезмерной стимуляции фибринолиза (Smith, Smith, 1947; Н. А. Шилко, 1963; Н. С. Бакшеев, 1968 и др.). Наиболее убежденными защитниками фибринолитической теории гипофибриногенемии являются Phillips и сотрудники (1956 — 1964). По их мнению, плацентарная и децидуальная ткани, миометрий, околоплодные воды содержат много активаторов фибринолиза, которые при прорыве в кровотоки матери превращают плазминоген в плазмин.

Однако ранее приведенные материалы свидетельствуют о том, что в конце беременности матка и элементы плодного яйца не содержат фибринолитических агентов в количестве, способном вызвать патологическую стимуляцию фибринолиза. Отсюда логично заключить, что поступление тканевых соединений из матки в кровотоки не может вызвать первичного усиления фибринолиза.

Существует 3 вида фибринолиза: физиологический, защитный и патологический. Физиологический фибринолиз уравнивает латентное микросвертывание и протекает в организме постоянно. Защитный фибринолиз связан с рефлекторной регуляцией взаимодействия свертывающей и фибринолитической активности крови, поэтому он всегда возникает как адекватная реакция на внутрисосудистое свертывание.

Патологический фибринолиз может развиваться 3 путями: а) рефлекторно вслед за интравазальной коагуляцией, но он настолько мощен, что ведет к катастрофе; б) при попадании в кровь прямых и непрямых активаторов фибринолиза; в) при поступлении в кровотоки уже активированных фибринолитических веществ (плазмина, стрептокиназы, трипсина и др.). Патологический фибринолиз отличается от физиологического не только своей интенсивностью, но и преждевременностью развития. Если защитный фибринолиз начинается после свертывания, то патологический развивается еще до свертывания крови (М. С. Мачабели, 1962).

Фибринолитическая структура большинства тканей человека такова, что в них наряду с активаторами со-держатся и ингибиторы фибринолиза, причем в ряде тка-

ней (в том числе и в «акушерских») количество ингибиторов превалирует, что и определяет их антифибринолитические свойства. Фибринолитические тканевые агенты неустойчивы к разведению. Отсюда вывод, что в организме не существует условий для развития первичного гиперфибринолиза при поступлении в кровяной поток продуктов разрушения любых тканей. При патологии, когда в кровеносное русло прорываются тканевые соединения под влиянием очень активных и устойчивых к разведению тканевых тромбопластических веществ неизбежно происходит внутрисосудистая коагуляция. Усиление фибринолиза развивается позже, представляя ответную рефлекторную реакцию на интервасальное свертывание. Первичный фибринолиз возможен лишь при введении в кровь экзогенных фибринолитических агентов — плазмина или же активаторов пламиногена (В. П. Скипетров, 1966—1972).

До сих пор одной из спорных проблем коагулологии является вопрос, возможен ли фибринолиз в организме. Доказано, что при обычной активности фибринолиза плазмин атакует фибрин, а не фибриноген, который защищен антиплазмином (Astrup, 1956 — 1959; И. А. Ойвин, В. П. Балуда, 1962 — 1963 и др.). Разрушение же фибриногена начинается после исчерпания запасов антиплазмينا. Уменьшение антиплазмينا при усилении фибринолиза в ответ на опасность внутрисосудистого свертывания открывает прямой путь для лизиса фибриногена (Б. А. Кудряшов и сотр., 1964).

Последний механизм при акушерских коагулопатиях, в том числе при преждевременном отделении плаценты, не может быть полностью исключен. В экспериментах Schneider (1947—1964), В. П. Скипетрова (1965) с быстрым введением экстракта плаценты фибринолиз не наблюдалось. Однако В. П. Балуда (1963), Б. И. Кузник и сотр. (1971) в опытах с медленным введением тромбoplastина и тромбина, а Phillips и сотр. (1957) и Reid (1959) в клинике при акушерских осложнениях отметили незначительный фибринолиз. Stamm (1962) при акушерских афибриногенемических кровотечениях обнаружил заметное снижение антиплазмينا, что объясняется его расходом для нейтрализации плазмينا. Многие исследователи считают, что гипофибриногенемия при акушерских коагулопатиях

развивается как за счет свертывания, так и вследствие лизиса фибриногена плазмином (Steichel, Herrschlein, 1964; М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина, 1968).

Однако до настоящего времени остается неизвестным тот уровень фибринолитической активности крови, при котором потребляется весь антиплазмин и начинается фибринолиз.

Одним из аргументов, на которых зиждется фибринолитическая концепция акушерской афибриногемии, является довольно частое отсутствие тромбов на секции погибших женщин. Вместе с тем имеется немало сообщений о нахождении фибриновых тромбэмболов в сосудах различных органов (Schneider, 1950—1951; Stamm и сотр., 1963 и многие др.). Mayer и соавт. (1954) на секции 5 трупов женщин, погибших от афибриногенемических геморрагий при преждевременной отслойке и предлежании плаценты, нашли массивные сгустки в сосудах многих органов. Carter (1957) при гистологическом патологоанатомическом изучении 6 трупов женщин у всех обнаружил обширный некроз коркового вещества почек, причиной которого явилась ишемия.

По нашему мнению, непостоянная констатация отложений фибрина в случае смертельных коагулопатических геморрагий определяется продолжительностью жизни после наступления первых признаков нарушения свертывания крови, а также сроком, через который производится патологоанатомическое исследование.

Согласно взглядам Schneider (1951), сгустки могут быть найдены лишь в том случае, если вскрытие произошло не позднее суток от начала заболевания. Сгустки, не связанные с повреждением сосуда, по механизму образования являются эмболами. Не имея генетического родства с сосудистой стенкой, они быстро лизируются. Установлено, что фибрин, образующийся под влиянием введенного тромбина в неповрежденных сосудах, подвергается быстрому растворению. При травме интимы сгустки сохраняются более суток, что объясняется повышением толерантности фибрина к плазмину в результате действия тканевой фибриназы (В. П. Балуда, 1963).

Наличие сгустков фибрина и их быстрый лизис после внутрисосудистого свертывания подтверждается и экспериментальными данными. В. П. Балуда (1963) отме-

чает, что у собак сгустки в крупных сосудах можно найти не позднее, чем через 3—4 минуты после введения тромбопластина. Ю. Т. Пономарев, О. Ю. Токарев (1964) показали, что у собак и крыс после внутрисосудистого свертывания крови фибриноген сохраняется около 24, а у кроликов — 12 часов.

У крыс, забитых сразу после внутривенного введения тромбина, фибриновые тромбэмболы при обычной микроскопии найдены были только в почках, а при электронной — в почках, легких, печени и селезенке. При умерщвлении животных через 30 минут после инъекции тромбина фибрин был обнаружен лишь в почках и легких, а через час его не было ни в одном органе (Margaretten и соавт. 1967).

Быстрому лизису сгустков, образующихся в сосудистом русле, способствует избирательное сродство фибрина к фибринолитическим агентам, в частности, адсорбция на нем плазминогена и его активаторов (Müllertz, 1956; Lassen, 1958 и др.). Антиплазмин же остается в крови и не препятствует фибринолизу внутри сгустков.

Sneyder (1964) считает, что быстрое исчезновение отложений фибрина и ликвидация острой легочно-сердечной недостаточности при «акушерском шоке» обеспечивается локальным усилением фибринолиза внутри сгустков.

Коагулопатические осложнения при акушерской и хирургической патологии всегда протекают с лейкопенией, т. к. одновременно с агрегацией тромбоцитов склеиваются и белые кровяные тельца, осаждающиеся в сгустках фибрина (Baudisch, 1963; В. П. Скипетров и сотр., 1966—1971). Наибольшей способностью к агрегации отличаются гранулоциты. Этот процесс эффективно предупреждается антикоагулянтами прямого действия — гепарином и герудином. Существует мнение, что количество лейкоцитов регулируется отчасти за счет латентного свертывания крови (Baudisch, 1963).

Известно, что плазминоген синтезируется и локализуется преимущественно в гранулах эозинофилов. Все гранулоциты содержат активаторы и проактиваторы плазминогена. Находясь в сгустках фибрина, лейкоциты могут существенно ускорять реканализацию сосудов.

Сторонники фибринолитической концепции соглашаются с тем, что выраженный фибринолиз при

акушерских коагулопатиях наблюдается не всегда. Так, Nilsen (1963) у 25 женщин с преждевременным отделением нормально расположенной плаценты ни разу не отметил усиления фибринолиза. Moriau, Masure (1968) подчеркивают, что при внутрисосудистом свертывании крови вторичный фибринолиз часто очень слаб, а введение антифибринолитических средств отягощает состояние рожениц. Существует мнение, что отсутствие стимуляции фибринолиза при акушерских коагулопатиях объясняется несовершенством методов определения фибринолитических свойств крови. Плазмин же является очень лабильным соединением, и поэтому его наличие в кровотоке можно уловить в течение очень короткого промежутка времени (Phillips, 1964).

Вместе с тем авторы, разделяющие фибриногенолитическую гипотезу афибриногенемии, допускают, что при ряде акушерских осложнений наблюдается и частичное внутрисосудистое свертывание. Однако снижение концентрации I фактора они связывают преимущественно с его лизисом, так как уменьшение уровня фибриногена прямо пропорционально степени стимуляции фибринолиза. Phillips (1959, 1964) указывает на падение концентрации антиплазмينا и плазминогена, что объясняет их утилизацией в процессе фибриногенолиза. Однако Stamm (1962), наблюдавший аналогичные изменения, считает, что снижение плазминогена связано с его превращением в плазмин, а антиплазмина — с расходом для нейтрализации фибринолизина.

Schneider (1964), проанализировав клинические случаи, описанные Phillips и сотрудниками, доказал, что при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты снижение концентрации фибриногена предшествует активации фибринолиза.

Stamm и сотр. (1963), как и многие другие сторонники теории внутрисосудистого свертывания, считают стимуляцию фибринолиза защитной реакцией, развивающейся вторично. Это мнение аргументировано описанием 2 смертельных случаев при использовании больших доз эpsilon-аминокапроновой кислоты (ЭАКК), что привело к гибели рожениц от массивной интравазальной гемокоагуляции, вызвавшей генерализованные нарушения гемодинамики. Предполагается, что первич-

ное внутрисосудистое свертывание при акушерских коагулопатиях закономерно стимулирует фибринолиз, вследствие чего отложения фибрина быстро растворяются. Поэтому ингибиторы фибринолиза рекомендуется использовать лишь при чрезмерности этого процесса. Против шаблонного назначения ЭАКК предостерегают и др. авторы (Albrechtsen, Skjodt, 1963; М. С. Мачабели, 1965; В. П. Скипетров, 1967—1971).

Итак, ферментативная структура матки, результаты экспериментов и клинических наблюдений не дают оснований говорить о возможности развития первичного гиперфибринолиза при акушерских осложнениях и заставляют отвергнуть концепцию фибриногенолиза как причину афибриногемии.

Наиболее обоснованной теорией развития дефицита фибриногена является концепция внутрисосудистого свертывания крови, выдвинутая и успешно разрабатываемая Schneider (1947—1964). Это мнение разделяют многие исследователи (Reid и сопр., 1953; Wille, 1956—1958; Bierme, Ducos, 1957; Astrup, 1957; М. С. Мачабели, 1962—1970; И. А. Ойвин, В. П. Балуда, 1962; В. П. Скипетров, 1964—1971, В. В. Черная, 1965, Б. И. Кузник, В. П. Скипетров, 1968 и др.).

Данная концепция базируется на ряде серьезных аргументов, одним из которых является мощная тромбопластическая активность плаценты и отпадающей оболочки, а также антифибринолитические свойства этих тканей.

При нормальных родах небольшое количество тканевых гемокоагулирующих веществ из матки проникает в кровоток роженицы, вызывая ускорение свертывания крови. При ряде же акушерских осложнений, в частности при патологии плаценты и повреждении матки, в сосудистое русло женщины прорывается чрезмерное количество тканевых тромбопластических соединений плаценты и отпадающей оболочки, что приводит к массивной интравазальной гемокоагуляции. При преждевременной отслойке плаценты тканевой тромбопластин аутоэкстрагируется в ретроплацентарную гематому, откуда поступает в кровь матери, вызывая гиперкоагулемию с потреблением многих факторов свертывания. Предполагается, что наряду с тромбопластином в кро-

воток из ретроплацентарной гематомы проникает и тромбин (Beller, 1957).

Schneider (1956—1964) считает, что развитие афибриногенемии складывается из двух процессов — фибринации и фибринолиза. При фибринации под влиянием тромбопластина фибриноген свертывается, вызывая закупорку сосудов многих органов (явление «фибринэмболизма»). В ответ на гемокоагуляцию спонтанно стимулируется фибринолиз, обеспечивая последующее растворение фибриновых тромбэмболов и сохранение жизни.

Концепция о внутрисосудистом свертывании крови как причине афибриногенемии подтверждается экспериментами с воспроизведением этого состояния и предупреждением его развития. Многочисленные опыты Schneider (1947—1964), В. П. Скипетрова (1965—1971), Б. И. Кузника, В. П. Мищенко (1970) показали, что быстрое внутривенное введение экстрактов плаценты вызывает 2-фазные изменения гемокоагуляции. Вначале наблюдается кратковременная гиперкоагулемия вследствие гипертромбопластинемии, что приводит к внутрисосудистому образованию фибриновых и тромбоцитарных эмболов. Фибринолиз в это время резко тормозится. Кратковременная фаза гиперкоагулемии быстро сменяется продолжительным замедлением свертывания крови с усилением фибринолитических и антикоагулянтных свойств крови.

Предварительное введение животным гепарина или протамин-сульфата заметно уменьшает дефибриногенолиз, а в ряде опытов полностью предотвращает ее. Результаты этих экспериментов убедительно доказывают, что первопричиной снижения концентрации фибриногена и других факторов свертывания при прорыве в кровотоке плацентарных веществ является гемокоагуляция.

Данное заключение подтверждается и опытом применения гепарина в клинике. На целесообразность использования прямых антикоагулянтов в первую фазу афибриногенемического синдрома указывали Schneider (1951), Runge, Pfau (1960), М. С. Мачабели (1965), В. П. Скипетров (1965) и другие. Однако внедрение гепарина в практику началось гораздо позднее, ибо многим акушерам казалось, что использование гепарина при геморрагиях равноценно «тушению пожара керосином» и может привести к дальнейшему ухудшению

коагуляции. Однако время свертывания крови при афибриногенемии и без того велико, чтобы бояться удлинить его гепарином. В настоящее время гепарин успешно завоевывает «права гражданства» в акушерской клинике (Flessa и соавт. 1965; Lerner и соавт., 1967; Pesceta, 1968; Morgiau, Masuge, 1968 и др.). Первые попытки использования гепарина сделаны и в нашей стране (В. П. Скипетров, 1965; М. С. Мачабели и сотр., 1967; З. Д. Федорова, 1970; М. А. Репина и соавт., 1970; Е. А. Ланцев и Л. А. Суслопаров, 1970; Н. И. Клинова, Э.М. Загородняя, 1973).

По нашему мнению, концепция Ч. Шнейдера о внутрисосудистом свертывании крови как причине афибриногенемии удовлетворительно объясняет механизм развития дефицита фибриногена при всех акушерских осложнениях беременности и родов, а потому может быть принята как рабочая гипотеза для построения рациональной профилактики и терапии коагулопатических расстройств в акушерской клинике.

При акушерских коагулопатиях очень редко развивается афибриногенемия, гораздо чаще наблюдается гипофибриногенемия. Однако способность сохранившегося фибриногена к свертыванию резко ухудшается, что связано с появлением в крови патологических антикоагулянтов — продуктов распада фибрина и фибриногена. Эти соединения обладают широким спектром действия, ингибируя все фазы свертывания крови, полимеризацию фибрин-мономера, а также нарушая адгезивность и агрегацию тромбоцитов (Niewiarowski, Kowalski, 1958; Fletcher и соавт., 1962; Bang и соавт., 1964; Л. В. Молчанова, 1963; И. П. Баскова, 1965; Latallo, 1966; И. А. Ойвин, 1966; Kowalski, 1969 и многие другие). Вместе с тем при акушерских коагулопатиях обычно уменьшается концентрация фактора XIII, обеспечивающего механическую прочность фибрина и делающего его более устойчивым к плазмину. Патологические антикоагулянты играют весьма важную роль в расстройстве гемокоагуляции и возникновении кровоточивости при акушерских коагулопатиях. Нарушение перехода фибрин-мономера в фибрин-полимер, а последнего в окончательный фибрин, ведет к образованию непрочных тромбов в сосудах маточно-плацентарной площадки, не способных выполнять гемостатическую

функцию. Кроме того, тромбы, состоящие из растворимого фибрина, подвергаются быстрому лизису вследствие усиления фибринолиза во вторую фазу акушерских коагулопатий.

В патогенезе акушерских кровотечений, связанных с расстройством гемостаза, следует, на наш взгляд, четко разграничивать два таких явления, как механизм возникновения дефицита фибриногена и механизм развития геморрагического диатеза. Причиной афибриногенемии (чаще гипофибриногенемии) является утилизация фибриногена в процессе внутрисосудистого свертывания под влиянием тканевого тромбопластина плаценты и децидуальной оболочки. Возникновение же кровоточивости обусловлено последующими расстройствами гемокоагуляции вследствие образования в кровотоке патологических антикоагулянтов, дефицита фибриногена и других факторов свертывания, тромбоцитопении и нарушения сосудистого компонента гемостаза.

И. А. Ойвин (1966), проанализировав данные литературы, считает, что кровотечения при акушерской патологии обусловлены тремя основными факторами: 1) несвертываемостью крови вследствие резкого уменьшения фибриногена, утилизации других факторов и появления антитромбина VI; 2) образованием неполноценного фибринового сгустка в сосудах в связи с наличием патологических антикоагулянтов, препятствующих полимеризации фибрина; 3) тромбоцитопенией и нарушением функционального состояния оставшихся кровяных пластинок — в частности, ухудшением их адгезивности и агрегации под влиянием патологических антикоагулянтов. Каждая из этих причин в отдельности не способна привести к геморрагиям, но в комплексе они вызывают кровотечения.

В этом объяснении много рационального, но оно все же не охватывает всех сторон нарушения гемокоагуляции и фибринолиза, повинных в возникновении коагулопатических кровотечений. Механизмы их гораздо сложнее и требуют дальнейших исследований.

подавляющее большинство авторов, изучивших акушерские коагулопатии в клинике и эксперименте, смогли подметить лишь отдельные реакции нарушений свертывания крови. Поэтому терминологические обозначения расстройств гемокоагуляции при акушерской

патологии отличаются большой пестротой. Нарушения свертывания крови при акушерских осложнениях называют синдромом фибринации-дефиринации (Fulton, Page, 1948), дефиринацией, фибринацией — фибринолизом (Ч. Шнейдер, 1947—1964), коагулопатией потребления (Runge, Pfau, 1960), гипо- или афибриногемией, афибриногемическим синдромом, синдромом дефибринирования, фибринопенией и другими терминами. Все эти названия не являются точными, ибо не охватывают сущность нарушений гемокоагуляции и те последствия, к которым они приводят. В каждом из приведенных наименований учитывается лишь снижение концентрации фибриногена, но игнорируется патогенез и динамика расстройств свертывания крови.

Фундаментальным фактом для понимания патогенеза, а также для профилактики и лечения расстройств свертывания в акушерской и других клиниках является синдромный подход к коагулопатиям, предложенный М. С. Мачабели (1962—1970). При различных приобретенных нарушениях свертывания крови необходимо выделять в цепи многих факторов ведущее, причинное звено, преимущественное поражение которого привело к дефекту в других звеньях и в результате вызвало вторичный геморрагический диатез с определенным коагулопатическим синдромом.

М. С. Мачабели исходит из концепции П. К. Анохина (1962) об общебиологических принципах регуляции открытых систем. Согласно этому взгляду, в организме наследственно закреплены такие соотношения, в которых максимально возможные защитные реакции всегда сильнее максимально возможных отклоняющих внешних и внутренних раздражителей. Как правило, усиление отклоняющих воздействий приводит к мобилизации рефлекторно-приспособительных реакций, причем последние нередко опережают развитие отклонений. Поэтому патологические состояния способны развиваться путем нарушения адекватных регуляторно-приспособительных реакций, что ведет к появлению качественно иного приспособительного состояния — патофизиологического.

М. С. Мачабели считает, что коагулопатические синдромы развиваются в тех случаях, когда либо отклоняющие влияния преодолевают действие всех приспособительных механизмов, либо приспособительные механиз-

мы оказываются угнетенными. Поэтому в названиях синдромов М. С. Мачабели ставит на первое место причинное воздействие, а на второе — приспособительные, вторичные реакции, являющиеся следствием процессов, возникших в ответ на отклоняющие влияния.

Для акушеров и хирургов (а также врачей многих других специальностей) наибольший интерес представляет тромбогеморрагический синдром (ТГС), исчерпывающее описание которого дано М. С. Мачабели в журналах «Клиническая хирургия» (1967, № 4) и «Лабораторное дело» (1969, № 8), а также в монографии «Коагулопатические синдромы». ТГС осложняет многие соматические заболевания. Коагулопатия при ТГС характеризуется возникновением кровоточивости вслед за внутрисосудистым полимикросвертыванием или тромбозом крупных стволов.

Заболевания, при которых развивается ТГС, делятся на 3 группы в зависимости от преобладания активации свертывания крови по линии внешней, внутренней или сосудистой системы гемостаза. Независимо от того, по какой из линий формируется ТГС, его реакции имеют черты сходства и единства, присущего данному синдрому.

ТГС развивается в тех случаях, когда в кровотоке появляется тромбопластин или тромбопластический фактор, способствующие внутрисосудистому свертыванию крови. Рыхлые сгустки закупоривают сосуды различных органов, что клинически проявляется шоком и последующим кровотечением. Такие парадоксальные кровотечения представляют одно из проявлений основных биологических закономерностей гемостатических реакций, формирующихся по типу коагулопатических синдромов.

М. С. Мачабели (1962—1970) считает, что реакции ТГС очень динамичны, но всегда протекают в две фазы: гиперкоагулемии и вторичной гипокоагулемии. С момента образования в крови тромбина цепные реакции разветвляются единообразно, независимо то того, введен ли тромбопластин извне, перешел ли из тканей или из разрушенных форменных элементов выделился тромбопластический фактор. С появлением тромбина реакции ТГС активируют факторы протромбинового ряда (II, VII, IX и X) и вызывают утилизацию факторов фибриногенового ряда (I, V, VIII и XIII). Самым характер-

ным для этого синдрома является последовательность фаз — инициальная гиперкоагулемия закономерно вызывает фазу гипокоагулемии путем потребления факторов фибриногенового ряда.

Для более детальной характеристики ТГС М. С. Мачабели выделяет 4 стадии этого синдрома: 1 — гиперкоагулемии; 2 — нарастающих коагулопатий потребления и фибринолиза; 3 — дефибринации (лучше дефибриногенации) и высокого фибринолиза; 4 — восстановительная. Последняя может выйти за пределы целесообразности и превратиться в стадию остаточных тромбозов и блокад.

М. С. Мачабели совершенно справедливо рассматривает нарушения гемокоагуляции при акушерской патологии как частный случай ТГС с преобладанием активации свертывания крови по линии внешней системы гемостаза, вследствие появления в кровотоке тканевого тромбопластина. Подобным же образом развиваются расстройства коагуляции при хирургических осложнениях, ожогах, кровопотерях, различных видах шока, метастатическом раке, отравлении ядами некоторых змей, при внезапной смерти, гипоксии, жировой эмболии, электротравмах и др.

Синдромный подход к нарушениям гемокоагуляции, осуществляемый М. С. Мачабели, породил клиническую коагулологию, как новую медицинскую специальность. Отдельные реакции ТГС давно были известны и экспериментаторам и клиницистам, но никто не сделал заключения о соответствии совокупности этих реакций тромбогеморрагическому синдрому как общепатологической закономерности. Между тем только синдромный подход к нарушениям гемокоагуляции при различной патологии может быть основанием для построения рациональной диагностики, профилактики и терапии различных геморрагических диатезов.

Наряду со вскрытием сущности нарушений свертывания крови при акушерских осложнениях название ТГС является наиболее точным для характеристики патогенеза и расстройств коагуляции. В этом термине расшифровывается патогенез данного синдрома и одновременно подчеркивается двухфазность изменений свертывания крови — смена первичной гиперкоагулемии вторичной гипокоагулемией.

Гиперкоагулемическая (или тромботическая — первоначальное название этой фазы в 1962 году) фаза ТГС при акушерской патологии обусловлена прорывом в кровотоки маточного тромбoplastина, приводящего к внутрисосудистому свертыванию.

Вторая фаза синдрома — гипокоагулемическая (или геморрагическая). В отличие от других названий, этот термин удачно указывает на те последствия, которые наступили в результате первой фазы и проявляются профузными гипофибриногенемическими кровотечениями.

Выделение ТГС из группы других коагулопатических синдромов базируется на точном учете динамики нарушений свертывания крови и должно быть принято на вооружение врачами-акушерами для построения рациональной профилактики и лечения обеих фаз расстройств гемостаза. Мы предлагаем называть нарушения коагуляции при акушерских осложнениях — акушерским тромбогеморрагическим синдромом или сокращенно АТГС (В. П. Скипетров, 1968—1971).

При синдромном подходе к патогенезу акушерских коагулопатий нетрудно понять, почему они развиваются при таком осложнении родов, как гипотонические кровотечения. По данным М. А. Петрова-Маслакова и М. А. Репиной (1968), при массивных кровопотерях в родах (более 1 л) в 20—25 проц. случаев наблюдается гипофибриногемия различной интенсивности. Kowalski (1958) отметил нарушения коагуляции в 50 проц. случаев кровотечений в третьем периоде родов.

Патогенез этих нарушений иной, чем при патологии плаценты или эмболии околоплодными водами (М. С. Мачабели, 1967—1970). При гипотонических геморрагиях вытекающая кровь не позволяет тканевым гемокоагулирующим соединениям плаценты и децидуальной оболочки попасть в сосудистое русло, т. к. они вымываются из матки. Тромбoplastические вещества при гипотонических геморрагиях могут проникнуть в сосудистое русло роженицы лишь при неправильном и чрезмерно интенсивном массаже матки.

ТГС при гипотонических кровотечениях развивается за счет тканевого тромбoplastина, выбрасываемого рефлекторно из стенок сосудистого русла в ответ на острую кровопотерю. Эта реакция направлена на осуще-

ставление эффективного гемостаза, но нередко выходит за пределы целесообразности и приводит к развитию ТГС с утилизацией фибриногена, что усугубляет состояние больной и усиливает кровотечение, затрудняя борьбу с ним.

С позиций ТГС легко понять и патогенез некоторых заболеваний у женщин, выживших после коагулопатических кровотечений. В частности, такие осложнения, как острая послеродовая анурия и болезнь Шихана, являются следствием закупорки сосудов почек и гипофиза фибриновыми тромбозомболами, образующимися в первую фазу тромбгеморрагического синдрома. Обычно эти осложнения выявляются в 4-ю, или восстановительную, стадию ТГС, которая в данных случаях манифестируется как стадия остаточных тромбозов и блокад.

Sheehan (1937) первым подметил, что некроз передней доли гипофиза очень часто развивается у женщин с массивными кровопотерями в родах. И. Д. Левит (1966) нашел в литературе описания около 100 случаев синдрома Шихана. Это осложнение встречается довольно редко: на 100000 родов — 2 тяжелых и 7 легких случаев. Последние диагностируются не всегда. Duggu, Keelan, (1966) наблюдали 25 женщин с болезнью Шихана, развившейся после осложненных родов. Двое из них умерли и на вскрытии был найден фиброз остатков гипофиза. Патогенез поражения гипофиза при акушерских коагулопатиях обусловлен закупоркой сосудов передней доли фибриновыми и тромбоцитарными тромбозомболами, что приводит к ее некрозу.

Аналогичен механизм острой почечной недостаточности, нередко развивающейся после акушерских коагулопатических кровотечений. Следует заметить, что поражение почек встречается гораздо чаще, чем синдром Шихана. Так, о 20 подобных наблюдениях сообщают А. Я. Пытель, И. Н. Кучинский (1966), о 49 — Dugg и соавт. (1966), о 64 — С. Г. Орел, Е. С. Копосов (1966), о 78 — А. А. Червинский и сотр. (1966). Все авторы с терапевтической целью при острой почечной недостаточности применяли метод гемодиализа, который в подобных ситуациях наиболее эффективен. В ближайшие дни фибриновые тромбозомболы, закупорившие мел-

кие сосуды почек, подвергаются фибринолизу, что приводит к восстановлению мочеобразования.

Анализ частных осложнений акушерского тромбгеморрагического синдрома не входит в наши задачи, но их описание еще раз подтверждает тот факт, что первопричиной афибриногенемии и других нарушений гемокоагуляции при акушерских коагулопатиях является внутрисосудистое свертывание крови. Формирование же расстройств гемокоагуляции имеет четко очерченную динамику, которая укладывается в картину тромбгеморрагического синдрома, лежащего в основе нарушений свертывания крови при всех акушерских коагулопатических кровотечениях, в том числе и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

### **Коагулопатические состояния при внутриутробной смерти плода**

Нарушения свертываемости крови нередко наблюдаются при длительном пребывании в матке мертвого плода, когда наступает постепенный аутолиз плаценты и децидуальной ткани. Коагулопатические кровотечения при этом впервые были подмечены еще в 1901 г. De Lee, объяснившим их развитием заболевания, подобного гемофилии. Повторно нарушения гемокоагуляции при внутриутробной гибели плода обнаружены в 1950 г. Weiner и соавторами, которые связали их патогенез с поступлением в кровоток матери продуктов аутолиза плацентарной и децидуальной тканей. Определенную роль в этой патологии отводят околоплодным водам (Vecchietti, 1953).

Частота нарушений свертывания крови при данном осложнении определяется длительностью пребывания мертвого плода в матке. Дефект гемостаза редко выявляется ранее 4—5 недель после его смерти. Дефицит фибриногена при этом развивается ступенчато: первый раз — через 2 недели после гибели плода, второй — перед наступлением или в течение родов (Hodgkinson и сопр., 1964). При нахождении плода в матке около 2 недель гипофибриногенемия обнаруживается в 1—2 проц., а более 5 — в 25 проц. случаев. Pritchard (1956) отметил нарушения гемокоагуляции у 27 проц. женщин, у которых плод после смерти пребывал в матке

более 5 недель. Если мертвый плод находится в матке до 2 недель, то патологические кровотечения встречаются в 10,2 проц., при сроке более 4 недель — в 25 проц. случаев (З. Г. Петренко, 1964).

Продолжительность пребывания мертвого плода в матке зависит от применяемой терапии. И. М. Россинская (1968) проанализировала результаты завершения беременности с антенатальной смертью плода при различной акушерской тактике у 422 женщин, находившихся в клинике ЦОЛИУ. При активной тактике плод оставался в матке после гибели в течение 4—8, при консервативной — 4—12 и при консервативно-активной — от 9 до 30 недель. Наиболее тяжелые осложнения наблюдались при консервативном ведении. Кровотечения при этом столь же часты, как и при активной тактике, но более интенсивны. Почти у каждой четвертой женщины возник шок, а у половины беременных развился метроэндометрит. Длительное выжидание с родоразрешением чревато выключением менструальной функции и травмирует психику женщин сознанием, что в матке находится мертвый ребенок. Массивные кровопотери осложнили 28,9 проц. случаев, что объясняется патологией отделения плодного яйца, гипотонией матки и расстройствами свертывания крови. Активная тактика реже дает осложнения, чем консервативная или консервативно-активная, а потому многие акушеры предлагают не выжидать с родоразрешением более 3 недель после установления диагноза.

Как уже упоминалось, нарушения коагуляции при внутриутробной смерти плода развиваются иначе, чем при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. В американской литературе расстройства свертывания крови при данной патологии относят к варианту *foetus mortuus type*.

По нашему мнению, расстройства гемокоагуляции при внутриутробной гибели плода представляют латентную форму акушерского тромбогеморрагического синдрома, который обусловлен поступлением в кровоток матери из матки в течение длительного времени небольших порций продуктов аутолиза плаценты и децидуальной оболочки. Продукты распада мацерированного плода, по-видимому, не имеют существенного значения, ибо тромбопластическая активность околоплодных вод, куда в первую

очередь должны поступать эти соединения при антенатальной смерти, почти не меняется (Hodgkinson и сопр., 1964). Главным источником тканевых субстанций считают плаценту также Wynch и Bryans (1960), которые наблюдали случай гипофибриногемии через 7 недель после операции по поводу абдоминальной беременности, когда плацента не была удалена полностью из брюшной полости. При антенатальной смерти плода дефект свертывания при наступлении родов особенно стремительно развивается тогда, когда создаются условия для прорыва в кровоток матери тканевых гемокоагулирующих соединений плаценты и децидуальной оболочки, претерпевших аутолитические изменения.

Расстройства коагуляции в выраженных случаях характеризуются так же, как и при преждевременной отслойке плаценты, афибриногемией (чаще гипофибриногемией), дефицитом плазменных факторов II, V, VIII, тромбоцитопенией. Антикоагулянтная и фибринолитическая активность крови при данном осложнении часто намного выше, чем при преждевременном отделении последа.

Динамика нарушений свертывания крови при внутриутробной смерти плода тщательно изучена Bar-Pratkowska и соавт. (1967). В первые 2 недели скорость гемокоагуляции обычно не меняется. На 2—4 неделях удлиняется протромбиновое время, снижается активность факторов V, VIII, сокращается тромбиновое время. Концентрация фибриногена уменьшается при одновременном торможении фибринолитической активности крови. На 4—8 неделе и позднее отмечается дальнейшее уменьшение фибриногена и числа тромбоцитов, фибринолитическая активность крови заметно повышается, а тромбиновое время существенно удлиняется. При анализе динамики нарушений гемокоагуляции видно, что они носят фазный характер: гиперкоагулемия сменяется продолжительной гипокоагулемией во всех трех стадиях процесса свертывания крови.

Патогенез афибриногемии при внутриутробной смерти плода также остается спорным. Согласно мнению Phillips и сопр. (1956—1964), Zilliacus (1961), фибриноген лизируется вследствие усиления фибринолиза, который активируется тканевыми соединениями, проникающими в кровь из матки. Однако, как уже отмечалось, к концу беременности плацента и отпадающая оболочка

ингибируют фибринолиз. Фибринолитическая активность миометрия в течение беременности резко падает, и к моменту родов он, как правило, не содержит стимуляторов плазминогена.

Между тем авторы фибринолитической концепции афибриногенемии при внутриутробной гибели плода (как и при других акушерских осложнениях) забывают о том, что все ткани отличаются выраженными тромбопластическими свойствами, в то время как фибринолитические субстанции найдены не во всех тканях и органах. К тому же мгновенно действующий тканевой тромбопластин устойчив к разведению, а стехиометрическое влияние тканевых активаторов фибринолиза быстро падает с разведением их в циркуляции. Фибринолитическая структура тканей матки и элементов плодного яйца не позволяет считать, что активация фибринолиза при внутриутробной смерти плода и других осложнениях может быть вызвана активаторами плазминогена акушерских тканей. Если же стимуляция фибринолиза наступит, то она является приспособительной рефлекторной реакцией в ответ на внутрисосудистое свертывание крови, происходящее под влиянием тканевой тромбокиназы. Ни слабая, ни умеренная активация фибринолиза к выраженному лизису фибриногена не приводит и не может рассматриваться как причина гипофибриногенемии при ТГС (М. С. Мачабели, 1970). Вракман, King (1965), обследовав несколько женщин с антенатальной смертью плода, нашли, что гипофибриногенемия у них развилась при нормальной фибринолитической активности крови и, следовательно, фибринолиз не явился причиной дефицита фибриногена.

При внутриутробной гибели плода расстройства свертывания крови развиваются постепенно, содержание фибриногена и других факторов снижается медленно и часто не достигает критических цифр. Интенсивная дефибриногенация возможна лишь при родоразрешении, когда сокращения матки создадут условия для прорыва в кровотоки большого количества тканевого тромбопластина.

Несмотря на то, что геморрагический синдром при данном осложнении гораздо чаще, чем при преждевременном отделении плаценты, сопровождается выраженным усилением фибринолиза, большинство исследовате-

лей считают, что снижение уровня фибриногена при этом обусловлено внутрисосудистым свертыванием крови, а стимуляция фибринолиза является приспособительной, вторичной реакцией (Vecchietti, 1953; Reid и соавт., 1953; Sharp, 1964; Hodgkinson и сопр., 1964; Bach, 1967 и др.).

Правомочность подобного заключения подтверждается как динамикой коагуляционных изменений, так и фактами, наблюдавшимися при использовании для предупреждения гипофибриногенемии антикоагулянтов прямого действия. Так, Skjodt (1967) описывает случай внутриутробной смерти плода, когда при уровне фибриногена 120 мг% было начато внутривенное введение гепарина. После применения его в течение 4 дней в дозе 25 000 ЕД концентрация фибриногена возросла до 170 мг%. В последующие 3 дня гепарин вводился в дозе 50 000 ЕД (2 раза по 25 000 ЕД), благодаря чему содержание фибриногена увеличилось до 250 мг%. Одновременно повысилось число тромбоцитов. После этого произошел выкидыш мацерированным плодом без значительной кровопотери. Рост содержания прокоагулянтов при лечении гепарином автор объясняет подавлением интравазальной коагуляции, вызванной проникновением в кровотоки плацентарного тромбопластина.

Legner и соавт. (1967) для лечения гипофибриногенемии при внутриутробной гибели плода вводили гепарин капельно в течение 40 часов со скоростью 1250 ЕД/час. До начала терапии у больной отмечалась выраженная гипофибриногенемия, тромбоцитопения, активность фактора VIII составляла всего 29 проц. После применения гепарина свертывание крови нормализовалось и было проведено родовозбуждение, причем в родах гемокоагуляция не нарушилась. Авторы считают, что причиной гипофибриногенемии при внутриутробной гибели плода является внутрисосудистое свертывание и рекомендуют для его пресечения вводить гепарин в дозе 5000 ЕД каждые 4 часа. После повышения концентрации фибриногена до 200 мг% можно прерывать беременность. При развитии в родах гипофибриногенемических кровотечений терапии одним гепарином недостаточно, необходимо еще переливание крови и фибриногена.

Jimenez, Pritchard (1968) также считают гепарин ценным препаратом для корреляции опасной гипофиб-

риногенемии при внутриутробной гибели плода. Они полагают, что гепарин надо вводить до достижения концентрации фибриногена 200 мг%. При необходимости гепарин можно связать протамин-сульфатом. Применение одной эpsilon-аминокапроновой кислоты (ЭАКК) не давало эффекта. Если же вводилась комбинация гепарина с ЭАКК, то повышение уровня фибриногена шло такими же темпами, как при назначении одного гепарина. Использование только ЭАКК не рекомендуется, ибо она подавляет реактивный фибринолиз.

Опасность применения ЭАКК без гепарина при акушерских коагулопатиях заключается, по нашему мнению, в том, что фибринолиз представляет вторичную приспособительную реакцию, следующую за внутрисосудистым свертыванием. При этом действие ЭАКК является не патогенетическим, а симптоматическим и направлено на прерывание финальных реакций ТГС. Она подавляет умеренное повышение фибринолитической активности и усиливает стабилизацию фибрина, способствуя тем самым массивному внутрисосудистому свертыванию под влиянием маточного тромбопластина.

При чрезмерной стимуляции фибринолиза, переходящей предел целесообразности, назначение ЭАКК, видимо, показано. Однако ее следует комбинировать с гепарином, ибо при ТГС в кровоток неизбежно поступает тромбопластин, который на фоне торможения фибринолиза вызывает более массивное свертывание. При комбинации же ЭАКК с гепарином последний ингибирует тромбопластин и предупреждает утилизацию фибриногена.

Именно эти соображения позволяют рекомендовать ЭАКК лишь при фибринолитических геморрагиях, угрожающих жизни. В остальных случаях ее надо применять весьма осторожно и при постоянном контроле за фибринолизом (Mc Nicol, Douglas, 1964; М. С. Мачабели, 1966—1970; В. П. Скипетров, 1967—1971). За рубежом увлечение ЭАКК уже сменилось очень сдержанным отношением к ее действию после описания многих случаев летальных исходов. Тромбозы и эмболии после лечения ЭАКК наблюдаются у 20 проц. больных (Mc Nicol, Douglas, 1964; Bergin, 1966) и др). По нашему мнению, в ближайшие годы показания к назначению антифибринолитиков будут заметно сужены, и они станут использоваться главным образом при передозировке фибрино-

литических препаратов и для торможения локального фибринолиза.

Следовательно, нарушения коагуляции и, в частности, гипофибриногенемия при внутриутробной смерти плода, как и при других акушерских осложнениях, развиваются по механизму тромбгеморрагического синдрома.

### **Расстройства свертывания крови при эмболии околоплодными водами**

Одним из акушерских осложнений, приводящим к нарушению гемостаза и высокой летальности, является эмболия околоплодными водами.

Первые указания на возможность проникновения амниотической жидкости и элементов плацентарной ткани в кровоток матери были сделаны еще в 1893 г. Schtorgi (цит. по Beller, 1963), обнаружившим в легких женщины, погибшей в родах, клетки трофобласта. Предполагалось, что они попадают в сердце, затем в легкие, где и осаждаются, как на фильтре, в капиллярах малого круга кровообращения. Н. Е. Касьянов (1896) при патологоанатомическом исследовании трупов рожениц, погибших от кровотечений, отметил аналогичные изменения. Первым сообщил о смертельной эмболии околоплодными водами Mayer (1926). Но лишь в 1941 г. после описания Steiner, Lushbaugh 8 случаев смерти от этого осложнения эмболия амниотической жидкостью стала предметом многочисленных исследований клинического и экспериментального характера.

Эмболия околоплодными водами занимает пятое место среди причин акушерской смертности (анализ 559 843 случаев родов, проведенный Wagner, Freeman, 1959). По данным разных авторов, частота эмболии колеблется от 1:4000 до 1:75000 родов. В 1963 г. Siunsky собрал в литературе описания 100 точно диагностированных случаев эмболии. Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатош (1968) отмечают, что к 1968 году их число увеличилось до 150 и продолжает неуклонно расти. Так, о 16 подобных наблюдениях сообщают Н. А. Шилко и Е. Н. Исакова (1969), о 5 случаях на 15 009 родов — Malzer, Resky (1968), о 6 на 80 416 родов — Vilek и соавт. (1968).

За 1956—1966 годы в ЧССР умерло в родах 1206 женщин, из них 45 (3,73%) — от эмболии водами. Часто-

та этого осложнения составила 1:56 696 родов живыми детьми (Slunsky, 1969). По-видимому, эмболия амниотической жидкостью встречается гораздо чаще, но не диагностируется из-за того, что протекает бессимптомно, либо у врача не возникает мысли о подобной патологии (Leagu, Hertig, 1950; Mall, Stamm, 1963; Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатош, 1968).

Точный диагноз эмболии водами возможен лишь на основании патологоанатомического исследования. В таких случаях на секции находят застой крови в паренхиматозных органах, отек легких, спазм бронхов и легочных сосудов, острое расширение правого сердца. При микроскопии в легких обнаруживают чешуйки эпидермиса, сыровидную смазку, децидуальные клетки, элементы трофобласта, пушок. Для эмболии амниотической жидкостью с примесью мекония характерно наличие кристаллов желчных пигментов. Еще Steiner, Lushbaugh, (1941) находили в сосудах малого круга кровообращения эозинофильные зернистые массы, которые они считали сыровидной смазкой. Однако Brozman (1958, 1959); Koutsky и сотр. (1958, 1961), применив методы гистохимического исследования, показали, что эти массы представляют собой конгломераты тромбоцитов. Нередко они облитерируют даже крупные сосуды. Среди зернистых образований обнаруживаются нити фибрина, количество которых определяется продолжительностью жизни роженицы после наступления первых признаков эмболии и временем, прошедшим до вскрытия.

Brozman подчеркивает, что тромбоцитарные эмболы очень быстро лизируются. Чем дольше живет женщина после шока, тем реже обнаруживаются «эозинофильные» массы.

Околоплодные воды могут проникать в кровоток роженицы несколькими путями. Они попадают в сосудистое русло при повреждении плодных оболочек и плаценты, когда устанавливается прямое сообщение между полостью плодного яйца и венозной системой матери. Однако в ряде случаев такой связи обнаружить не удастся. Надо думать, что после физиологического разрыва плодного пузыря головка преграждает путь «задним» водам, и они могут в паузе затекать между оболочками и стенкой матки, а при схватках проникать через разрывы в вены матки (Grundmann, 1959). Амниотическая жид-

кость поступает в материнский кровоток при наличии двух условий: вскрытии плодного пузыря и открытых сосудах матки. Последнее может происходить при разрывах матки, кесаревом сечении, преждевременной отслойке или предлежании плаценты (Kindermann, Lange, 1964).

Очень часто околоплодные воды прорываются в сосудистое русло роженицы при преждевременном вскрытии плодного пузыря, особенно высоком разрыве, когда жидкость оказывается между стенкой матки и плацентой, откуда проникает в межворсинчатые пространства и вены миометрия. С каждой схваткой амниотическая жидкость как помпой перекачивается в кровеносные сосуды матери (Schneider, 1950; Käser, 1956; Szypnyai и сотр., 1963).

Кроме того, при физиологическом вскрытии плодного пузыря воды могут поступать через эндоцервикальные вены верхней порции матки, входящей в состав нижнего сегмента (Shotton, Taylor, 1949; Reid и соавт., 1953), а также и через краевые синусы плаценты (Schneider, 1950).

Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатош (1965, 1968) выделяют следующие пути проникновения вод: 1) трансплацентарный — через дефекты плаценты; 2) трансцервикальный — через поврежденные сосуды шейки матки; 3) через межворсинчатые пространства — при преждевременной отслойке или предлежании плаценты; 4) через сосуды любого участка матки — при разрывах или кесаревом сечении.

Одним из важных условий прорыва амниотической жидкости в кровоток матери является повышение внутриматочного давления до величин, превышающих давление в межворсинчатых пространствах. Давление в амнионе при отсутствии родовой деятельности равно 7,4 мм, а в межворсинчатых пространствах — 9,8 мм рт. столба. В родах на высоте схваток эти величины составляют 18,7 и 38,2 мм рт. столба соответственно. При бурной родовой деятельности давление в полости амниона может превысить давление в интервиллезных пространствах и при наличии путей сообщения воды могут прорваться в сосуды роженицы (Prystowski, 1958). Это заключение весьма правомерно, т. к. эмболия амниотической жидкостью обычно встречается при стремительных родах,

протекающих с бурными схватками и потугами. Так, среди 15 рожениц, погибших от эмболии водами, у 14 отмечены сильные схватки (Вагпо, Фреетан). Среди 50 случаев эмболии амниотической жидкостью, анализируемых Н. С. Бакшеевым и А. А. Лакатошем, у большей части рожениц наблюдалась бурная сократительная деятельность матки, часто с судорожными схватками, причем у 25 проц. роды были стремительными. Согласно данным литературы, эмболия околоплодными водами встречается при бурной родовой деятельности, перенесенной беременности и крупном плоде, несвоевременном вскрытии плодного пузыря, венозной гипотонии, ригидности шейки матки, преждевременной отслойке и предлежании плаценты.

В нашу задачу не входит подробное описание клинической картины эмболии амниотической жидкостью. Мы остановимся лишь на тех симптомах, которые имеют прямое отношение к изменениям свертывания крови. Клиника же этого грозного осложнения родов обстоятельно изложена в ряде обзорных сообщений (Б. М. Каминский, 1963; Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатош, 1965) и монографий (Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатош, 1968; М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина, 1968).

Клинический диагноз эмболии водами чаще всего ставится по шоку, который является ведущим и наиболее тяжелым симптомом, требующим принятия неотложных мер (Beller, 1963). Течение эмболии типично: во время или сразу после родов (чаще всего во 2—3 периодах) развивается шок с ознобом, острым расширением правого сердца, падением артериального давления, расстройством дыхания в результате гипертензии в малом круге кровообращения и отека легких. Нередко во время шока наступает молниеносная смерть.

Патогенез шока остается спорным. Согласно одной точке зрения, шок является реакцией на массивное внутрисосудистое свертывание крови (Reid и сотр., 1953; Runge, Pfau, 1960; Mall, Stamm, 1963 и др.), по другим взглядам он представляет следствие механической закупорки сосудов легких элементами околоплодных вод (Steiner, Lushbaugh, 1941; Schneider, 1963; Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатош, 1968). Третья группа исследователей считает, что основную роль в закупорке сосудов ма-

лого круга кровообращения играют не взвешенные частицы амниотической жидкости, а тромбоцитарные эмболы, образующиеся под влиянием околоплодных вод. Наконец, шок рассматривается как проявление анафилактической реакции на амниотическую жидкость! (Steiner и соавт., 1949).

Dusek и соавт., (1963) установили, что значительную роль в генезе шока и спазма сосудов легких играют гуморальные факторы. Авторы изучили динамику серотонина у кроликов при внутривенном введении 1—3 мл/кг околоплодных вод. В первые 2 минуты количество тромбоцитов падало на 20 проц. Снижение числа лейкоцитов было еще более выраженным. Концентрация серотонина увеличивалась между 30 и 120 секундой после инъекции вод до величин, достаточных для самостоятельного повышения артериального давления. Давление в правом сердце повышалось прямо пропорционально уменьшению числа тромбоцитов. При рентгенологическом контроле отмечено заметное расширение правого сердца. Количество тромбоцитов снижается очень стремительно в связи с образованием конгломератов, которые обнаруживаются в первых пробах крови. Тромбоцитарные эмболы приносятся в легкие, поэтому содержание серотонина в малом круге кровообращения гораздо выше, чем в большом. При гистологических исследованиях легких обнаружены немногочисленные скопления тромбоцитов. Такая же картина наблюдалась у рожениц, погибших от эмболии околоплодными водами. Пластиночные эмболы в легких быстро исчезали вследствие их распада. Следовательно, приведенные факты говорят против чисто механической закупорки сосудов легких. Точка зрения Dusek о роли серотонина в развитии острой легочно-сердечной недостаточности разделяется и другими исследователями (Szinnuai и сотр., 1963; Slunsky, 1963).

Однако основную роль в механизме шока и гемодинамических расстройств, по-видимому, играют рефлекторные реакции с рецепторов малого круга кровообращения. Известно, что повышение артериального давления в легочных сосудах приводит к значительным изменениям гемодинамики и дыхания. Эмболия легочных сосудов в эксперименте и клинике вызывает следующие рефлекторные реакции: 1) падение артериального дав-

ления в большом круге вследствие снижения сосудистого тонуса и торможения деятельности сердца; 2) рефлекторный спазм той части легочных артерий и артериол, которые не подверглись эмболизации; 3) рефлекторную одышку, способствующую совместно с уменьшением кровотока через легкие углублению гипоксии (В. В. Парин, 1946). Сочетание последствий механической закупорки сосудов малого круга лежит в основе клинического синдрома эмболии легочной артерии. Повидимому, данные реакции наблюдаются и при эмболии околоплодными водами, сопровождающейся закупоркой сосудов легких фибриновыми и тромбоцитарными эмболами, образующимися при внутрисосудистом свертывании крови под влиянием амниотической жидкости. Описанные изменения усиливаются серотонином, выделяющимся из лизирующихся в легких тромбоцитов, что усугубляет нарушения гемодинамики и в тяжелых случаях приводит к быстрой смерти.

Несмотря на расхождение взглядов на природу шока, большинство исследователей считает, что причиной смерти в эту фазу служит острая легочно-сердечная недостаточность. Очень часто больные погибают во время шока. Так, из 45 женщин, умерших от эмболии водами в Чехословакии, 30 погибло от шока, 13 — от нарушенной свертывания крови и 2 — от тромбэмболических поражений различных органов. Из 22 женщин, наблюдавшихся Н. С. Бакшеевым и А. А. Лакатшем (1968), 9 скончались через 2—20 минут после развития первых признаков эмболии, 2 — через 1—2 часа от коллапса. На наш взгляд, шок при эмболии амниотической жидкостью является самым ранним симптомом тромбогеморрагического синдрома и поэтому его обоснованно называть тромбогеморрагическим шоком.

Если роженица переживает фазу шока, довольно часто обнаруживаются расстройства гемокоагуляции, развитие которых начинается во время шока. По материалам Beller (1963), геморрагический диатез наблюдается в 40 проц. случаев эмболии околоплодными водами, по данным Н. Никонова и сотр. (1964) — в 70 проц. Hemmings (1947) первым указал, что кровотечения при эмболии амниотической жидкостью обусловлены не атонией матки, как это предполагалось ранее (Steiner, Lushbaugh, 1941), а потерей кровью способности свертыв-

ваться. Нарушения коагуляции при эмболии водами характеризуются гипо- или афибриногенемией, снижением концентрации факторов II, V, VIII, XIII, резкой тромбоцитопенией, лейкопенией (Reid и соавт., 1953; Adan и сотр., 1956; В. В. Черная, 1967 и др.), появлением патологических антикоагулянтов (Adan и сотр., 1956) и усилением фибринолиза (Mall, Stamm, 1963).

По мнению Reid и соавт. (1953), дефицит фибриногена и другие расстройства коагуляции обусловлены внутрисосудистым свертыванием крови под влиянием тромбопластических субстанций амниотической жидкости. Однако Schneider, (1953—1955) возражает против распространения концепции о фибринации-дефибринации на эмболию водами и связывает несвертываемость крови с повышением уровня гепарина. Ряд авторов (М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина, 1968; Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатош, 1968) считает, что развитие гипофибриногенемии обусловлено не только внутрисосудистым свертыванием, но и последующей активацией фибринолиза, другие (Г. Е. Гофман, Е. М. Юсим, 1963; Н. А. Шилко, Е. Н. Исакова, 1963) объясняют инкоагулябельность крови реакцией противосвертывающей системы. Предполагается, что при эмболии возникает ложная афибриногенемия в результате образования комплексов гепарин—фибриноген (Н. А. Шилко, Е. Н. Исакова, 1963).

Несмотря на расхождение взглядов на патогенез расстройств гемостаза, все исследователи указывают, что клиническая картина заболевания и нарушения гемокоагуляции находятся в прямой зависимости от состава и ферментативной (в частности, гемокоагулирующей и фибринолитической) активности амниотической жидкости. Течение и исход эмболии определяются количеством и темпом проникновения околоплодных вод, а также реакцией организма (Kindermann, Lange, 1964). Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатош (1968) приходят к выводу, что эмболия водами — полипатогенетическая патология, многообразие симптомов которой зависит от содержания в амниотической жидкости различных ферментов, чешуек эпидермиса и мекония.

Для понимания механизма нарушений гемостаза при эмболии необходимо знать, как влияет амниотическая жидкость на свертывание крови и фибринолиз.

Однако сведения о ферментативной активности околоплодных вод немногочисленны, хотя и более полны, чем о тканевых факторах свертывания плаценты, децидуальной и мышечной оболочек. Это не случайно, ибо воды представляют собой легко доступный объект исследования.

Наиболее подробно изучены тромбопластические свойства амниотической жидкости. В околоплодных водах найдены термостабильный и термолабильный, тромбопластин. Добавление амниотической жидкости к обычной плазме, а также к плазме с дефицитом фактора II или VIII сокращает время рекальцификации и протромбиновое время (Weiner и соавт., 1949; Rendelstein и сотр., 1951).

Вместе с тем тромбопластическая активность вод довольно низка и составляет всего 1 ЕД/мл (Schneider, 1950). Неразведенная амниотическая жидкость свертывает кровь в 2 раза медленнее, чем стандартный мозговой тромбопластин (Wille, 1956). Slunsky (1963) отметил, что неразведенные воды ускоряют образование сгустка на 59 проц. По данным Е. Г. Розенбаум (1958), добавление амниотической жидкости к крови заметно ускоряет образование сгустка, что связано с присутствием в амниотической жидкости большого количества солей кальция, концентрация которых достигает 0,5—1,5 проц. Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатош (1968) показали, что добавление 0,5 мл целых вод к 1 мл крови ускоряет образование сгустка в 2,17 раза. Воды значительно сокращают время свертывания крови здоровых людей и больных гемофилией. При смешивании равных количеств вод и плазмы время рекальцификации уменьшалось на 50 проц. Способность амниотической жидкости ускорять свертывание рекальцифицируемой плазмы сохранялась до разведения их в 8 раз. При тромбоэластографической регистрации выяснилось, что воды заметно сокращают время реакции и увеличивают эластичность сгустка. При температуре + 4° гемокоагулирующая активность вод не меняется в течение 45 дней, а при комнатной — исчезает через сутки. Влияние амниотической жидкости на свертывание подавляется гепарином. Приведенные данные свидетельствуют о том, что гемокоагулирующее действие вод связано с наличием в них тканевого тромбопластина (Вагон и сотрудники,

1964). Вгрозман (1961) исследовал устойчивость тромбопластических субстанций вод к разведению. Цельная амниотическая жидкость сокращала время рекальцификации с 84—175 до 29—56, при разведении в 10 раз — до 44—87, в 100 — до 70—132 секунд. Близкие результаты получил Slunsky (1963). Время рекальцификации контрольной плазмы было равно 150 секундам. Целые воды сократили его до 66, разведенные в 10 раз — до 81 и в 100 — до 91 секунды.

Нами исследовано содержание факторов свертывания крови в 90 образцах амниотической жидкости (В. П. Скипетров и сотр., 1964—1970). Перед опытом воды центрифугировались в течение 10 минут для освобождения от взвешенных частиц. Как показали эксперименты, амниотическая жидкость сохраняет свою тромбопластическую активность до разведения в 1000 раз. При этом она еще существенно повышает степень тромботеста и сокращает время рекальцификации. При разведении в 500 раз воды достоверно увеличивают утилизацию протромбина.

Тромбопластическая активность амниотической жидкости, полученной от различных женщин, отличается значительной вариабельностью. Целые воды сокращают время рекальцификации со 160—210 до 21—74 секунд. Подобные колебания свидетельствуют о том, что клиническая картина эмболии и интенсивность нарушений гемостаза могут зависеть от индивидуальной тромбопластической активности вод. Разумеется, что амниотическая жидкость с активностью, близкой к стандартному тромбопластину, способна вызвать весьма серьезные нарушения гемостаза. Вместе с тем тромбопластическая активность вод намного меньше, чем плаценты и децидуальной оболочки.

В специальной серии наблюдений нами обнаружено, что тромбопластические соединения амниотической жидкости сохраняют свое действие при комнатной температуре в течение 5—7 дней.

Околоплодные воды существенно повышают толерантность плазмы к гепарину. После замены в реагирующей смеси физиологического раствора равным объемом амниотической жидкости время свертывания гепаринизированной плазмы сократилось с 385 до 168 секунд ( $P < 0,001$ ).

Околоплодные воды существенно сокращают протромбиновое время обычной (на 8,1%), безакцелериновой (на 12,8%) и бесконвертиновой (на 60%) плазмы. Уменьшение времени конверсии протромбина в тромбин в бесконвертиновой и безакцелериновой плазме позволяет думать о наличии в амниотической жидкости ферментов, подобных плазменным факторам V и VII (В. П. Скипетров, 1964—1970). Акцелериноподобный энзим вод сохраняет свою активность при комнатной температуре более суток, в то время как проакцелерин крови разрушается быстрее (Вагон с сотр., 1964).

Амниотическая жидкость сокращает и протромбиновое время плазмы с дефицитом фактора X (на 11,8%), что свидетельствует о присутствии в водах соединения, эквивалентного фактору Стюарт-Прауэра. Вполне возможно, что энзимы амниотической жидкости, напоминающие плазменные факторы V, VII и X, продуцируются клетками амниотической оболочки.

В околоплодных водах содержатся в небольшой концентрации соединения, активирующие плазменные факторы V и VII. Так, амниотическая жидкость существенно ускоряет превращение фибриногена в фибрин. Тромбиновое время плазмы после добавления вод сокращается на 16,2 проц., а раствора фибриногена — на 27,2 проц. Более интенсивное влияние на свертывание фибриногена связано с тем, что в очищенной системе отсутствуют естественные антикоагулянты. Стимулирующее же действие на 3-ю стадию гемокоагуляции обусловлено, вероятно, наличием в водах антигепариновых соединений.

Наряду с влиянием на конверсию фибриногена в фибрин-мономер, амниотическая жидкость способствует превращению фибрин-полимера в окончательный фибрин. Околоплодные воды на 55,5 проц. удлиняют время растворения сгустка, в котором стабилизация фибрина ингибирована моноиодацетатом, что указывает на содержание в них фермента, идентичного фибриназе.

В экспериментах и в клинике неоднократно отмечалось, что эмболия амниотической жидкостью сопровождается стимуляцией фибринолиза. Между тем сведения о фибринолитических свойствах вод бедны. Revelli (1954), обнаружив у кроликов после внутривенного введения околоплодных вод усиление фибринолиза, предпо-

ложил, что это обусловлено наличием в них тканевых лизокиназ. Albrechtsen, Trolle (1955) нашли в амниотической жидкости значительное количество проактиватора плазминогена и следы ингибитора трипсина. Vecchietti (1954) выявил в околоплодных водах плазминоген, количество которого в 50 раз меньше, чем в крови. Revelli и сотр. (1968) показали, что при нормальной беременности в «чистых» водах активность плазминогена составляет 24,8 ЕД/мл, при перенашивании беременности — 38,2 ЕД, при наличии в водах мекония—25 ЕД. Slunsky, Adamcova (1967) отметили, что амниотическая жидкость ускоряет лизис зуглобулинов на 40 проц. (со 132 до 80 минут). В. П. Скипетров (1964—1968) с помощью зуглобулинового метода установил, что околоплодные воды сокращают время растворения сгустка на 18,3 проц. Такое действие свидетельствует о наличии в водах небольшого количества активаторов плазминогена.

Мы решили уточнить механизм действия фибринолитических агентов амниотической жидкости с помощью модифицированного нами зуглобулинового метода исследования. При добавлении 0,5 мл вод к плазме до осаждения зуглобулинов растворение сгустка ускоряется на 26,5 проц. Внесение в реагирующую смесь 0,1 мл вод (2-я серия) усиливает лизис сгустка всего на 6,9 проц., что говорит о неустойчивости фибринолитических агентов к разведению. Если же воды добавлялись к зуглобулиновой фракции после ее осаждения, то они проявляли антифибринолитическое действие, замедляя растворение сгустка на 31,4 проц. по сравнению с контролем. Эти данные убедительно доказывают, что концентрация ингибиторов фибринолиза в околоплодных водах гораздо выше, чем активаторов (В. П. Скипетров, 1964—1968). В 1 мл вод содержится 16 ЕД активаторов и 300 ЕД ингибиторов фибринолиза, т. е. соотношение ингибиторы : активаторы равно 20:1. Предполагается, что амниотическая жидкость имеет собственный ингибиторный барьер, предохраняющий женщину от патологического действия активаторов фибринолиза (Uszynski, Uszynska-Folejewska, 1965).

Амниотическая жидкость при нормальном РН не проявляет протеолитической активности, которая обнаруживается лишь при РН=1—3,5. Воды с примесью мекония

отличаются протеолитическими свойствами и при обычном РН. Протеолитическое действие околоплодных вод обусловлено пепсином (Jing, Diem, 1959). Активность ингибитора трипсина в амниотической жидкости в 35 раз ниже, чем в сыворотке, а потому не может влиять на свертывание крови (Woraschk, Kresser, 1962).

Наряду с гемокоагулирующими веществами в околоплодных водах содержатся и другие активные соединения. В них имеется значительное количество гистамина (причем примесь мекония увеличивает его содержание примерно в 8 раз), а также высокая концентрация гиалуронидазы, которой придается важная роль в повышении проницаемости сосудов при эмболии амниотической жидкостью (Slunsky, 1963).

Как известно, одним из гематологических нарушений, характерных для эмболии околоплодными водами, является резкое уменьшение числа тромбоцитов и лейкоцитов. В. П. Скипетров (1964—1968) показал, что сразу после смешивания равных объемов плазмы и вод возникают большие конгломераты кровяных пластинок, центром формирования которых служат чешуйки эпидермиса и лейкоциты. Последние также склеиваются друг с другом. Тромбоциты, сосредоточенные в конгломератах, претерпевали изменения, внешне напоминавшие «вязкий метаморфоз», однако их распада не происходило. Разведение околоплодных вод в 100 раз заметно уменьшало их способность вызывать агрегацию тромбоцитов: конгломераты были мельче и образовались лишь через 1—2 минуты. После центрифугирования амниотической жидкости при 10000 об/мин. в течение 25 минут ее тромбоцитоагрегирующее действие уменьшалось, но не исчезало. Это позволяет полагать, что агрегация кровяных пластинок в значительной степени зависит от наличия в околоплодных водах взвешенных частиц. Вероятно, чешуйки эпидермиса и пушок заряжены по отношению к тромбоцитам положительно, что и является одной из причин скопления вокруг них кровяных пластинок. Можно думать, что в естественных условиях агрегация тромбоцитов связана как с действием взвешенных частиц, так и активных субстанций амниотической жидкости.

По мнению Koutsky и сотр. (1961), образование тромбоцитарных тромбэмболов связано с тромбопластической активностью вод и чешуек эпидермиса.

Мы решили проверить это предположение и ежедневно исследовали действие одних и тех же проб амниотической жидкости на скорость рекальцификации плазмы и тромбиновое время (В. П. Скипетров, 1964—1966). При этом выяснено, что при комнатной температуре тромбин-акцелераторное действие прекращается на 4—5, а тромбопластическое — на 7—10 день. Агрегацию же тромбоцитов воды вызывали и после месяца хранения (срок наблюдений). Следовательно, в амниотической жидкости содержится особое соединение, способное вызывать агрегацию тромбоцитов и отличающееся по ряду свойств от тромбопластического фактора. Кроме того, агрегация кровяных пластинок резко усиливается взвешенными частицами. Вот почему эмболия водами всегда вызывает образование конгломератов из пластинок с развитием тромбоцитопении и лейкопении — характерных признаков данного осложнения.

Во многих сообщениях подчеркивается, что тяжесть симптоматики и нарушений гемостаза при эмболии водами возрастает при наличии в них мекония (Schneider, 1953—1968; Grundmann, 1957; Brun, 1963; Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатош, 1965 и др.), однако влияние первородного кала на свертываемость крови почти не изучено. Среди проб амниотической жидкости, исследованных нами (В. П. Скипетров и сотр., 1964—1970), 17 было с примесью мекония. Изучение этих образцов показало, что примесь мекония значительно изменяет гемокоагулирующие свойства вод.

В отличие от «чистой» амниотической жидкости, воды с меконием слабее повышают толерантность плазмы к гепарину: в первом случае время свертывания гепаринизированной плазмы сокращается почти вдвое (с 385 до 168 секунд), а во втором — всего на 18 проц. (с 396 до 322 секунд).

Примесь мекония тормозит или извращает действие вод и на другие показатели. Так, вместо сокращения протромбинового времени обычной и безакцелериновой плазмы наблюдается его удлинение (на 9,1 и 14 проц. соответственно). Скорость свертывания бесконвертиновой плазмы, в отличие от действия чистых вод, в присутствии мекония не меняется. Наряду с этим первородный кал ингибирует свертывание фибриногена, удлиняя тромбиновое время на 15 проц. Примесь мекония

извращает действие амниотической жидкости и на фибринолиз: если «чистые» воды ускоряют лизис зуглобулинового сгустка на 18—26 проц., то присутствие первородного кала удлиняет его на 18,8 проц.

Количество мекония в изучавшихся пробах амниотической жидкости было неодинаковым, поэтому возникла предпосылка исследовать действие точно приготовленных концентраций. В данной серии наблюдений изучены 37 проб мекония (В. П. Скипетров, Н. С. Рембиш, и Н. В. Черноловская, 1966).

Эти исследования показали, что меконий обладает очень низкой тромбопластической активностью, хотя она и сохраняется до разведения взвесей в 1000—5000 раз. Концентрированная взвесь 1:10 проявляет антикоагулянтное действие и удлиняет время рекальцификации. Самая активная в этом отношении суспензия 1:500 сокращает время образования сгустка в рекальцифицируемой плазме всего на 18,5 проц. Между тем целые околоплодные воды ускоряют время рекальцификации почти в 4 раза (со 186,5 до 51,9 секунды). Все это позволяет думать, что при прорыве в кровоток гемокоагулирующий эффект будет определяться в основном тромбопластическими веществами вод, а не мекония.

Меконий влияет и на другие показатели свертывания крови, причем характер его действия зависит от применяемой концентрации. Так, 10-проц. взвесь мекония понижает толерантность плазмы к гепарину, удлиняя время образования сгустка на 67,4 проц. по сравнению с контролем. Разведение 1:100 не оказывает существенного влияния на этот показатель, а 0,2-процентная суспензия повышает толерантность плазмы к гепарину на 10,9 проц.

Меконий в концентрации 1:10 удлиняет протромбиновое время обычной (на 18,2%) и безакцелериновой (на 62%) плазмы. Менее концентрированные суспензии не влияют на конверсию протромбина в тромбин.

Кроме антитромбопластической активности, первородный кал обладает антитромбиновым действием. Самая концентрированная (10-проц.) взвесь мекония удлиняет тромбиновое время плазмы более чем в 2,5 раза, а 1-процентная — почти на 12 проц.

Действие первородного кала на фибринолиз определяется его концентрацией: 10 проц. взвеси замедляют

растворение эуглобулинов примерно на 40 проц. по сравнению с контролем, а 1 и 0,2 процентные суспензии стимулируют фибринолиз на 10,9 и 22,2 проц. соответственно. Возможно, что при эмболии водами с разным содержанием мекония может быть различный эффект.

Антикоагулянты первородного кала термостабильны, ибо выдерживают кипячение в течение 5 минут, напоминая тем самым гепарин. Однако антикоагулянтное действие мекония обусловлено гепарином лишь частично, ибо толудиновый синий ни в одном опыте не приблизил тромбиновое время плазмы до контрольных величин. Следовательно, антитромбиновое действие первородного кала, кроме гепарина, связано с наличием в нем и других ингибиторов. Полученные результаты отвергают мнение Slunsky, Adamsova (1963), которые объясняют антикоагулянтные свойства мекония только гепарином.

Наличие в первородном кале гепарина делает понятным некоторые стороны его действия на свертывание крови и фибринолиз. Гепарин — антикоагулянт, влияющий на все стадии процесса гемокоагуляции. Малые дозы гепарина стимулируют фибринолиз, а большие тормозят его.

В свете приведенных фактов ясно, что антитромбопластическое и антитромбиновое действие концентрированных взвесей мекония определяется в основном наличием гепарина. Гепарин неустойчив к разведению, поэтому уже 1-процентная суспензия мекония проявляет слабую тромбoplastическую активность. Антифибринолитическое влияние 10-процентных взвесей, возможно, обусловлено высокой концентрацией гепарина. Ускорение лизиса эуглобулинов 1- и 0,2-процентными суспензиями тоже в какой-то мере связано с действием меньших концентраций гепарина, стимулирующих фибринолиз.

При смешивании на стекле равных количеств плазмы и взвесей мекония наблюдалась весьма слабая агрегация тромбоцитов, причем конгломераты образовывались лишь через 3—5 минут и в очень небольшом количестве. Большинство же кровяных пластинок оставалось свободными. Структура тромбоцитов в агрегатах не менялась. Самое выраженное тромбоцитоагрегирующее действие оказывают 1-проц. взвеси мекония.

Результаты этих наблюдений позволяют считать, что

первородный кал не является причиной тромбоцитопении и лейкопении, столь характерных для эмболии околоплодными водами. Возникновение данных изменений, видимо, обусловлено действием особых субстанций амниотической жидкости и взвешенных в ней частиц. Большая же тяжесть симптоматики при эмболии водами с примесью мекония может зависеть от механической закупорки им сосудов легких.

Вышеприведенные материалы говорят о том, что проникновение околоплодных вод и мекония в кровоток роженицы способно вызвать весьма разнообразные расстройства свертывания крови и фибринолиза, которые будут зависеть от качества амниотической жидкости, ее количества и темпов эмболии.

Возможно, этим разнообразием и объясняются многочисленные предположения о патогенезе шока и нарушений гемокоагуляции при эмболии водами. Патогенез геморрагического диатеза при данной патологии неоднократно исследовался в эксперименте, но неодинаковое количество вод, вводимых разными авторами, и постановка опытов на разных животных не позволили до настоящего времени сделать окончательного вывода о происхождении шока и причинах развития афибриногенемии.

Adan и соавт., (1956), Stefanini, Turpini (1959) после внутривенного введения собакам вод человека в количестве, равном 0,1 проц. объема крови, наблюдали заметное снижение концентрации фибриногена, числа тромбоцитов и лейкоцитов, активности фактора V, что было объяснено образованием патологических антикоагулянтов, тормозящих действие тромбина (Adan и соавторы).

Koutsky и сотр. (1961) провели эксперименты на кроликах, крысах и мышах, которым вливали амниотическую жидкость человека в дозе 20—40 мл/кг. Это количество соответствует 1,2—2,4 л для женщины весом 60 кг, в то время как в конце беременности объем вод составляет 500—1500 мл (И. Ф. Жордания, 1959). При инъекции нефилтрованных вод 95 проц. животных погибло от шока вскоре после начала опыта. Введение такого же количества профильтрованной амниотической жидкости не вызывало, как правило, изменений общего состояния животных. Содержание фибриногена уменьшалось через 10—15 минут лишь в тех редких случаях, ко-

торые протекали с шоком. Инъекция фильтрованных вод снижала количество тромбоцитов до 67 проц. исходной величины, а нефилтрованных — до 13 проц. При гистологическом исследовании в сосудах легких обнаруживалось большое количество эмболов, состоящих преимущественно из кровяных пластинок и почти не содержащих нитей фибрина. Авторы считают, что тромбоцитарные эмболы, вызывая закупорку легочных сосудов, являются главной причиной летального шока. Образование конгломератов кровяных пластинок связывается с действием тромбопластических агентов амниотической жидкости и наличием в ней чешуек эпидермиса. В то же время тромбоцитарные эмболы возникают и при введении одной липоидной фракции околоплодных вод. Правда, количество пластиночных конгломератов при этом было меньше, чем при инъекции целых нефилтрованных вод.

В вышеописанных экспериментах амниотическая жидкость вводилась животным в количестве, не способном проникнуть в кровяной ток роженицы. Поэтому гораздо больший интерес представляют те исследования, в которых околоплодные воды инъецировались в дозах, близких к максимально возможным.

Вгун (1963) в опытах на 6 собаках показал, что внутривенное вливание околоплодных вод в дозе 0,7—6,6 мл/кг не вызывает существенных нарушений гемокоагуляции. 14 собакам внутривенно вводилась взвесь мекония в количестве от 0,05 до 0,75 г/кг. При дозе большей 0,13 г/кг 5 собак погибло от шока, у 9 развилась афибриногенемия. В. А. Загребина (1965) вливала кроликам околоплодные воды человека в количестве 1—6,5 мл/кг и подметила, что расстройства свертывания крови развиваются двухфазно: ускорение сменяется замедлением образования сгустка. Концентрация фибриногена после инъекции 1—1,5 мл/кг амниотической жидкости уменьшалась в среднем на 24,7 мг%, а после 2—3 мл/кг — на 48,2 мг%. По мнению автора, изменения гемодинамики и свертывания крови определяются не количеством вводимых вод, а наличием в них примеси мекония.

В экспериментах О. П. Кузнецовой, Г. П. Русаковой (1964) амниотическая жидкость вводилась в дозе 3 мл/кг. У всех подопытных собак, находившихся под морфинным наркозом, в момент инъекции наблюдалось

двигательное возбуждение учащение дыхания, тахикардия, на 2—3 минуте возникало профузное кровотечение из раны. Через 1 минуту свертывание крови ускорилось почти в 2 раза, а через 3 — удлинилось в 3—4 раза. Фибринолитическая активность через 1 минуту усиливалась приблизительно на 200 проц., но уже через 3 минуты нормализовалась. Ускорение свертывания крови и стимуляция фибринолиза в самом начале опыта объясняется наличием в водах тромбопластических соединений. Быстрая же нормализация фибринолиза обусловлена повышением антиплазминовой активности. Количество фибриногена уменьшалось на 30 проц. исходной величины. Авторы полагают, что замедление свертывания крови через 30—60 минут от начала опыта зависит не только от гипофибриногемии, но и от образования патологических антикоагулянтов, в частности, ингибитора полимеризации фибрина.

У собак, которым вводилось по 1 мл/кг амниотической жидкости человека, возникали беспокойство, одышка, тонические и клонические судороги. Через 1 минуту после инъекции вод гемокоагуляция ускорилась в 3 раза, число тромбоцитов снижалось примерно в 3,5 раза, фибринолитическая активность возрастала с 18 до 33 проц., концентрация фибриногена падала на 30 проц. Через 5 минут свертывание крови замедлялось в 4 раза, концентрация фибриногена снижалась приблизительно на 70 проц., число тромбоцитов — на 75, активность фибриназы — до 48, фибринолитическая активность достигала 50 процентов, в крови появлялся анти-тромбин VI. Две собаки из 30 погибли через 10—30 минут после введения вод и были тотчас же вскрыты. На секции обнаружены кровяные сгустки в полостях сердца, аорте, сосудах малого круга кровообращения (В. В. Черная, 1967).

Предварительное введение гепарина предупреждало развитие гипофибриногемии после инъекции околоплодных вод. Хотя динамика изменений гемокоагуляции сохранялась, однако сдвиги были менее выраженными, чем у интактных собак. Внутривенное введение животным амниотической жидкости после инъекции эпсилон-аминокапроновой кислоты предупредило снижение активности фибриназы, концентрация же фибриногена упала столь же резко, как и у животных, которым вли-

вали только околоплодные воды. В. В. Черная приходит к заключению, что гипофибриногенемия при эмболии околоплодными водами обусловлена в основном внутрисосудистым свертыванием, а не фибринолизом. Возникновение же кровоточивости связано не только с дефицитом фибриногена, но и нарушением структуры кровяного сгустка в результате снижения активности фибриназы и образования патологических антикоагулянтов, в частности антитромбина VI.

В наших опытах у собак через 3 минуты после введения 2—4 мл/кг амниотической жидкости наблюдалось кратковременное падение артериального давления, расстройство дыхания, двигательное возбуждение. У всех собак через 3 минуты отмечено ускорение, а через 25 и 60 минут — замедление свертывания крови. Концентрация фибриногена через 3 минуты уменьшалась в среднем на 5,1, а через 25 — на 8 проц. Активность протромбинового комплекса менялась мало. Тромбиновое время несколько удлинялось, содержание свободного гепарина очень слабо увеличилось. Число тромбоцитов падало в среднем в 6 раз (с 242 до 39 тысяч). Эти изменения обусловлены внутрисосудистым свертыванием, ибо фибринолитическая активность менялась неотчетливо (В. П. Скипетров, 1964—1966).

Общей закономерностью, отмеченной многими исследователями при экспериментальном воспроизведении эмболии околоплодными водами, является двухфазность изменений гемокоагуляции: вначале ускорение, а затем замедление свертывания крови. Slunsky, Mirejovski (1963) в одном случае эмболии водами в клинике зарегистрировали фазу гиперкоагулемии, после которой развилась афибриногенемия, что объяснено утилизацией фибриногена в процессе внутрисосудистого свертывания.

По мнению Ч. Шнейдера (1953—1960), внутрисосудистое свертывание крови при эмболии водами не может быть причиной гипофибриногенемии, т. к. тромбопластическая активность амниотической жидкости невелика. Он категорически возражает против распространения концепции о фибринации-дефибринации на эмболию водами. В опытах с применением мекония Schneider (1953—1955) отметил, что афибриногенемия наблюдается лишь в случае развития шока. Инкоагулябельность у собак после доз мекония, не вызывавших шока, автор

объяснил гипергепаринемией, подчеркнув, что увеличение антикоагулянтной активности крови прямо пропорционально количеству введенного первородного кала. Однако с этим мнением трудно согласиться, ибо гепарин — соединение весьма неустойчивое к разведению. Следовательно, для заметного повышения антикоагулянтной активности крови требуются очень большие количества первородного кала. По всей вероятности, гипергепаринемия, наблюдаемая после введения мекония, в основном, объясняется образованием патологических антикоагулянтов — продуктов лизиса фибрина и фибриногена. Инъекция собакам отцентрифугированных околоплодных вод не изменила гемокоагуляции, но усилила фибринолиз. Содержание фибриногена при этом не уменьшалось.

Тю (1955) без особых последствий вводил человеку капельным путем профильтрованную амниотическую жидкость в количестве 500 мл. Вгун (1963) вообще отрицает роль тромбопластических соединений околоплодных вод в генезе афибриногенемии, рассматривая их как переносчик мекония и тромбопластических субстанций плаценты и децидуальной ткани.

При изучении препаратов легких 3 женщин, погибших от эмболии водами, Врозман (1961) не нашел больших фибриновых сгустков. Однако во всех случаях были обнаружены зернистые «эозинофильные» массы, облитерировавшие даже крупные сосуды и содержащие небольшое количество нитей фибрина. На этом основании делается заключение, что внутрисосудистого свертывания крови при эмболии водами не происходит, а патогенез «акушерского шока» связан с закупоркой сосудов малого круга кровообращения тромбоцитарными тромбэмболами. Однако подобный вывод весьма сомнителен. Во-первых, вскрытие погибших женщин производилось через большой срок после наступления смерти (самое раннее через 10 часов). За это время фибрин вполне успеет лизироваться, тем более, что фаза гипокоагулемии протекает с усиленным фибринолизом. Во-вторых, заключение Врозман вступает в противоречие с тем фактом, что гипофибриногенемия развивается в фазу гиперкоагулемии, когда фибринолиз еще не усилен. Поэтому остается непонятным, куда же исчезает фибриноген.

По-видимому, вышеприведенные факты позволяют считать мнение Ч. Шнейдера о недостаточности тромбопластических веществ одних околоплодных вод для интравазальной гемокоагуляции и развития гипофибриногенемии в какой-то мере правомерным. Действительно, тромбопластическая активность 1 мл амниотической жидкости равна 1 ЕД. Кроме того, эксперименты с введением «физиологического» количества околоплодных вод показывают, что содержание фибриногена при этом меняется незначительно, а гипофибриногенемия возникает лишь в случае развития шока.

Однако тромбопластическая активность амниотической жидкости сильно варьирует, поэтому попадание околоплодных вод с высоким содержанием тромбокиназы неизбежно вызовет внутрисосудистое свертывание крови. Кроме того, амниотическая жидкость при прорыве в сосуды матери обогащается децидуальным и плацентарным тромбопластином, продуктами разрушения миометрия и кровью ретроплацентарной гематомы, которые совместно с тромбопластическими соединениями околоплодных вод приводят к первичному внутрисосудистому свертыванию и последующему реактивному фибринолизу.

В литературе имеются указания на то, что патологоанатомические изменения в легких при эмболии околоплодными водами не соответствуют тяжести клинической картины. Steiner и сопр. (1949), Dusek и сопр. (1963), Hammerstein, Stein, (1959) считают, что спазм легочных сосудов и развитие афибриногенемии при эмболии амниотической жидкостью напоминает по своему механизму и выраженности анафилактическую реакцию. Schneider, (1950) показал, что для получения афибриногенемии у беременных кроликов требуются меньшие дозы тромбопластина. Повторное введение малых количеств вод в течение 4 недель приводит при разрешающей инъекции к более тяжелому шоку и нарушениям гемокоагуляции (Stefanini, Turpini, 1959). Lambotte, Salmon (1963), используя метод иммуноэлектрофореза, нашли в крови беременных 2 белка амниотической жидкости, которые могут вызвать изосенсибилизацию матери со всеми вытекающими последствиями.

Интересные эксперименты для выяснения аллергии к околоплодным водам провели Thompson и

соавт. (1966). При внутривенном введении 100—300 мл человеческих околоплодных вод капельным путем уже через 15 минут у собак развивалась тотальная афибриногенемия, хотя еще до конца опыта концентрация фибриногена начинала восстанавливаться. В контроле собакам вливали столько же плазмы человека, что не вызвало изменений гемокоагуляции. По-видимому, действие амниотической жидкости не связано с гетерогенными белками. Повторная инъекция собакам вод человека (через 2—4 недели) не дала более сильной реакции, что расценивается как отсутствие сенсibilизации. Другой группе собак вводили их собственные воды, полученные за 2 недели до опыта путем кесарева сечения. При первой инъекции у 4 животных развилась значительная гипофибриногенемия, а при повторной (через 3—4 недели) — 2 собаки погибли при явлении шока и афибриногенемии. На этом основании авторы считают, что аллергизация имеет важное значение в развитии афибриногенемии.

Аналогичные эксперименты у нас в стране проведены В. В. Штейнгауэром и Т. С. Тараниной (1968). В 1-й серии опытов 5 крольчихам внутривенно вводили 10—12 мл их собственных вод. Все животные остались живы, состояние их не менялось. Гемокоагуляция не ускорилась, но уровень фибриногена снизился примерно на 10 проц., несколько усилилась антикоагулянтная и фибринолитическая активность. Через час показатели коагулограммы нормализовались. Во 2-й серии 16 кроликам внутривенно вводили быстро 10—15 мл амниотической жидкости человека. В первые 15 минут погибло 6 животных. У остальных наблюдалась вначале резкая гиперкоагулемия, сменившаяся гипокоагулемией с повышением уровня свободного гепарина и усилением фибринолиза. Через 21 день выжившим кроликам повторно вливали такое же количество вод. Это вызвало более резкие изменения гемокоагуляции, уровня свободного гепарина и фибринолиза, что авторы связывают с реакцией противосвертывающей системы. Более выраженные нарушения свертываемости крови и особенно содержания гепарина объяснены анафилаксией и шоком. Наконец, в 3-ей серии опытов 10 кроликам околоплодные воды вводились в состоянии наркоза, что привело к гибели 6 животных от массивного внутрисосудистого свертыва-

ния. Гипергепаринемия и активация фибринолиза почти отсутствовали. Отсюда делается вывод, что при эмболии водами важную защитную роль играют рефлекторные механизмы.

Приведенные факты указывают на возможную роль реакции антиген-антитело в патогенезе шока и нарушений свертывания крови. Однако изучению реактивности при беременности посвящено очень мало работ, что не позволяет сделать окончательного заключения о роли данного явления в патогенезе эмболии водами. По-видимому, исследование иммунологических взаимодействий матери и плода с применением иммунохимических методов обещает дать важные сведения для решения многих вопросов патологического акушерства и, в частности, причин нарушения гемокоагуляции. В то же время нельзя исключить, что симптомы, рассматриваемые как анафилактическая реакция, могут быть проявлением легочно-сосудистых рефлексов.

Весьма интересны указания на то, что дефицит фибриногена при экспериментальной эмболии водами возникает лишь в случае развития шока. Исследованиями В. Кеннона (1927), Е. С. Иваницкого-Василенко (1936—1956), С. А. Георгиевой (1937—1972), Б. И. Кузника и сотр. (1954—1972), А. А. Маркосяна (1960—1970), Д. М. Зубаирова (1964) доказано, что стимуляция симпатико-адреналовой системы приводит к гиперкоагулемии. В последние годы установлено, что развитие гиперкоагулемии при возбуждении симпатического отдела вегетативной нервной системы связано с освобождением тромбопластических веществ из стенок сосудов.

Нами также показано, что внутривенное введение собакам экстракта плаценты приводит в момент шока к выделению из сосудистой стенки тромбопластических и фибринолитических соединений (Л. Г. Воронянская и соав., 1965). Вполне возможно, что и при шоке, вызванном эмболией водами, происходит освобождение из сосудов тромбопластических и других субстанций. Это неизбежно усиливает гиперкоагулемию, наблюдаемую при прорыве амниотической жидкости в кровоток, и усиливает дефибриногенацию. По-видимому, данный механизм в генезе дефицита фибриногена играет не меньшую роль, чем действие тромбопластических соединений околоплодных вод, активность которых недостаточна

для развития значительной гипофибриногенемии. Усиление фибринолиза при эмболии водами обусловлено преимущественно рефлекторным освобождением активаторов плазминогена из сосудов, ибо сама амниотическая жидкость обладает антифибринолитическими свойствами.

Эмболия околоплодными водами развивается столь стремительно, что в клинике трудно проследить всю динамику изменений гемокоагуляции. Именно это, по нашему мнению, служит одной из причин расхождения взглядов на механизм гипофибриногенемии. Однако общей закономерностью, отмечаемой почти всеми исследователями, является двухфазность сдвигов: вначале ускорение, а затем ухудшение свертывания крови.

Отсюда ясно, что развитие гипофибриногенемии обязано внутрисосудистому свертыванию крови, происходящему под влиянием тромбопластических веществ околоплодных вод (а также попадающих в них аналогичных соединений плаценты, децидуальной оболочки и миометрия) и, возможно, в результате реакции антиген-антитело. Потребление фибриногена усиливается тромбопластическими веществами стенок сосудов, которые освобождаются рефлекторно во время шока. Развитие гипофибриногенемии в результате интравазальной гемокоагуляции подтверждается и тем, что антикоагулянты прямого действия предупреждают или ослабляют расстройства свертываемости крови. Так, Koutsky и сотр. (1961) показали, что введение околоплодных вод вместе с гепарином сохраняет жизнь 95 проц. животных, в то время как при изолированном использовании амниотической жидкости такое же количество погибает. Slunsky, Mirejowski (1963), применив в клинике в момент шока при эмболии водами гепарин, отметили замедление темпов развития гипофибриногенемии.

Мы считаем, что коагулопатические расстройства при эмболии околоплодными водами развиваются по механизму тромбгеморрагического синдрома (ТГС). Гемостатические нарушения при ТГС протекают в 2 фазы: фазу гиперкоагулемии с дефибриногенацией и фазу гипокоагулемии, характеризующуюся интенсивным реактивным фибринолизом и усилением антикоагулянтных свойств крови (М. С. Мачебели, 1962—1970).

Точное знание патогенеза нарушений гемокоагуляции при эмболии амниотической жидкостью дает основания для рациональной профилактики и терапии как гипер-, так и гипокоагулемической фаз ТГС.

Таким образом, основную роль в патогенезе многих симптомов, в том числе и расстройств коагуляции при эмболии околоплодными водами, играют тканевые факторы свертывания крови. Несмотря на ряд успехов в изучении эмболии амниотической жидкостью, остается еще немало «белых пятен» в вопросах патогенеза, диагностики, предупреждения и терапии этого грозного осложнения родов, которые требуют дальнейших исследований.

## ГЛАВА V

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ АКУШЕРСКОГО ТРОМБОГЕМОРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

#### **Патогенез изменений гемокоагуляции и развития гипофибриногемии у животных при внутривенном введении тканевых экстрактов**

Проблема гипофибриногемических акушерских кровотечений — одна из самых актуальных в современном акушерстве. Кардинальным вопросом этой проблемы является выяснение патогенеза расстройств свертывания крови, что позволит построить рациональную профилактику и терапию акушерских коагулопатических геморрагий.

Геморрагический диатез вследствие афибриногемии может быть врожденным или приобретенным. При первой форме обычно наблюдается изолированный дефицит фибриногена вследствие повреждения генетического аппарата, контролирующего продукцию фактора I плазмы. Врожденная афибриногемия встречается очень редко. В литературе описано всего около 60 подобных больных (Clement, 1963), причем только 5 человек были в возрасте старше 20 лет. Если женщина с первичной афибриногемией доживает до детородного возраста,

диагноз устанавливается до прихода в акушерскую клинику.

Акушерам приходится встречаться преимущественно с приобретенной афибриногемией или гипофибриногемией, для которых характерен множественный дефект свертывания крови, в чем заключается принципиальное отличие от врожденной формы заболевания.

Сдвигам гемокоагуляции при акушерских осложнениях посвящена обширная литература.

Однако до сих пор нет единого взгляда на механизм возникновения дефицита фибриногена при акушерской патологии.

Начиная с XIX века объектом тщательного изучения стали тканевые экстракты, т. к. было обнаружено, что их внутривенная инъекция приводит к резким сдвигам гемокоагуляции, а подчас и к смерти подопытных животных. Еще в 1834 году Blainville при инъекции собакам экстракта мозга наблюдал массивный тромбоз и гибель многих животных. Wooldridge (1886) впервые подметил, что тканевые экстракты при быстром введении в вену вызывают фазные изменения гемокоагуляции: кратковременная гиперкоагулемия сменяется длительной гипокоагулемией.

Причины этих нарушений стали понятны после того, как А. А. Шмидт (1863—1895) показал, что в различных тканях содержатся зимопластические вещества, превращающие протромбин в тромбин. Позднее эти соединения были названы тромбокиназой или тромбопластом. Тромбопластические вещества содержатся во всех без исключения тканях организма. Наряду с ними во многих (но не во всех) тканях находятся субстанции, активирующие фибринолиз (Т. Astrup, R. Pernicelli, 1954 и др.).

Способность тканей одновременно влиять и на свертывание крови, и ее фибринолитическую активность — одна из причин, затрудняющих расшифровку результатов исследований при внутривенном введении или промыве в кровь тканевых экстрактов. Другой причиной противоречивых взглядов на патогенез нарушений свертывания крови в подобных ситуациях было то, что подавляющее большинство исследователей почему-то не учитывало тромбопластических свойств тканей или считало их второстепенными в генезе формирования дефицита фибриногена.

Между тем нет «акушерских» тканей, в которых отсутствует тромбопластин, в то время как фибринолитические агенты к концу беременности либо исчезают, либо их содержание резко снижается. Действие активаторов плазминогена носит стехиометрический характер и быстро падает с разведением. Тромбопластин же чрезвычайно устойчив к разведению и отличается гораздо большей активностью по сравнению со стимуляторами фибринолиза.

По нашим данным, нарушения гемокоагуляции, вызываемые введением экстрактов различных тканей, отличаются друг от друга лишь количественно, что определяется различной активностью содержащегося в них тромбопластина. Качественные же сдвиги и фазность изменений свертывания крови носят идентичный характер. Данное соображение явилось поводом для изложения в этой главе материалов об экспериментальной гипофибриногенемии, вызываемой инъекцией экстрактов «акушерских» и других тканей, а также тромбина.

При воспроизведении гипофибриногенемических коагулопатий исследователи пытались создать модели, близкие к клиническим формам. С этой целью изучалось действие быстрого внутривенного введения вытяжек из тканей. При подобных темпах инъекции обычно развиваются нарушения гемокоагуляции, которые по своей картине и динамике напоминают расстройства, характерные для эмболии околоплодными водами, преждевременной отслойки плаценты, стремительных родов, оперативных вмешательств на матке. Нарушения же свертываемости крови, свойственные медленному введению тканевых экстрактов, имеют черты сходства с картиной, наблюдаемой при внутриутробной смерти плода.

Вначале мы остановимся на экспериментальном воспроизведении афибриногенемии путем введения стандартного тромбопластина, раствора тромбина и тканевых экстрактов. Hardaway и сотр. (1960) при быстром внутривенном введении собакам тромбина сразу после инъекции отметили ускорение («положительная фаза»), а через 20 и 60 минут — замедление гемокоагуляции («отрицательная фаза»). Содержание фибриногена сразу после введения тромбина резко упало, но уже через 60 минут начало восстанавливаться. Количество тромбоцитов заметно уменьшилось. Через 20 минут в крови

появилось гепариноподобное вещество и усилился фибринолиз. Уменьшение фибриногена авторы объясняют его утилизацией при интравазальном свертывании крови.

Е. К. Богомолова и соавт. (1966) изучали механизм нарушений свертывания крови у собак при быстрой внутривенной инъекции взвеси мозгового тромбопластина. Однократное введение вызывало шок и гиперкоагулемию в течение 2—3 минут. Последняя сменялась длительной гипокоагулемией с уменьшением уровня фибриногена на 30—35 проц. Фибринолитическая активность усиливалась во вторую фазу нарушений, достигая максимума через 15—30 минут после инъекции тромбозина, и не приводила к дальнейшему снижению концентрации фибриногена. Стимуляцию фибринолиза авторы расценивают как защитный механизм, направленный на растворение сгустков фибрина, образовавшихся в фазу гиперкоагуляции.

В. П. Балуда и соавт. (1962—1963) внутривенно вводили собакам мозговой тромбопластин из расчета 10 мг/кг или раствор тромбина (активностью 10 секунд) в дозе 1 мл/кг веса. При быстрой инъекции тромбопластина резко падало артериальное давление, возникала одышка и двигательное возбуждение. Свертывание крови через 1 минуту ускорялось в 5, а через 3—замедлялось в 14 раз. Содержание фибриногена упало в 16, а фибринолиз усилился в 2,5 раза. Быстрое введение тромбина вызвало такие же изменения гемокоагуляции. При вскрытии собак, забитых через 3—4 минуты после инъекции, в правом сердце, нижней полой вене, сосудах малого круга кровообращения обнаружены массивные рыхлые кровяные сгустки. Если животные умерщвлялись через 15—30 минут, больших сгустков найти не удавалось, что объясняется их быстрым растворением вследствие активации фибринолиза.

Медленное введение такого же количества тромбопластина сопровождалось несколько иным характером изменений гемостаза, не вызывая массивной интравазальной гемокоагуляции. В первую минуту после начала инъекции свертывание крови ускорилося на 35 проц., протромбиновая активность увеличилась на 25 проц., количество фибриногена снизилось на 25 проц., фибринолиз существенно не менялся. Через 15 минут гемокоагуляция замедлилась в 1,5 раза, усилилась фибринолитическая

активность, наблюдалось дальнейшее падение фибриногена, увеличение гепарина и антитромбиновой активности. В этот период опыта обнаружен слабый фибринолиз. На секции животных массивных сгустков в сосудах не найдено. Авторы считают, что внутрисосудистое свертывание в ответ на поступление в кровь тромбопластина является закономерной реакцией, которая определяет развитие гипо- или афибриногемии. Характер же сгустков зависит от скорости введения тромбопластина: при быстром темпе — они массивны, при медленном — мелкие и рыхлые. Скорость растворения сгустков зависит от свойств фибрина. В неповрежденных сосудах образуется быстро растворимый профибрин, который лизируется до своей полимеризации; в поврежденных — сгустки сохраняются дольше, что обусловлено наличием в них антифибринолитических веществ.

Зависимость сдвигов гемокоагуляции и выраженности гипофибриногемии от количества и скорости введения мозгового тромбопластина четко выступает в экспериментах В. П. Казначеева (1960). При инъекции кроликам 0,1 мл/кг взвеси стандартного мозгового тромбопластина заметно удлиняется время свертывания крови, на 3—5 ЕД увеличивается содержание гепарина, уменьшается концентрация белков плазмы (с 7—9, до 6,7—7,3 г%) и фибриногена, усиливается фибринолиз, активность гиалуронидазы резко повышается, а липопротеидлипазы (фактора «просветления») — падает. На вскрытии найдены паретические расширения капилляров и глубокие деструктивные изменения в миокарде.

Введение суспензии тромбокиназы в дозе 0,3—0,5 мл/кг вызывало шок и быструю гибель животных. В 35 из 52 случаев больших сгустков фибрина не обнаружено, что объясняется их лизисом. У кроликов, переживших шок, отмечены интенсивный фибринолиз и полная инкоагулябельность крови. Наконец, массивные дозы тромбопластина привели к мгновенной гибели кроликов. При вскрытии крупные сосуды были забиты кровяными сгустками, что и явилось причиной смерти животных.

По мнению В. П. Казначеева, в защитной реакции на внутривенное введение тромбопластина участвуют 4 ферментативные системы: свертывания крови, плазмينا, липопротеолитическая и муколитическая, все вместе составляющие единую биохимическую систему соедини-

тельной ткани. Эта система организует трофику паренхиматозных элементов. При введении тромбопластина в ответ на внутрисосудистое свертывание развиваются защитные реакции, направленные на быстрое расщепление выпавшего фибрина. Если образование и лизис фибрина уравниваются, то животное выживает. Если же активация протеолиза оказывается чрезмерной, то расщепляется не только фибрин, но и другие белки, что приводит к смерти. При чрезмерной гиперкоагулемии фибринолиз не уравнивает бурного тромбообразования и животное гибнет от тромбэмболии.

В 1958 г. Б. А. Кудряшов и П. Д. Улитина показали, что в организме существует противосвертывающая система (ПСС), одной из функций которой является защита фибриногена от тромбина. Это заключение было сделано на основании следующих опытов. После инъекции крысам тромбина у 96 проц. животных возникла инкоагулябельность крови. Через 10 минут свертывание начинало восстанавливаться и нормализовалось полностью через 1 час и более. По мнению Б. А. Кудряшова, при появлении в крови тромбина происходит рефлекторная активация ПСС, что выражается в выбросе естественных антикоагулянтов и активаторов фибринолиза. Поэтому тромбин не способен привести к массовому внутрисосудистому свертыванию крови. Агенты ПСС временно выключают свертывание, препятствуя тромбозу и обеспечивая лизис того фибрина, который успел образоваться. Наряду с этим плазмин способен растворять фибриноген, чем отчасти объясняется развитие гипофибриногенемии при попадании в кровь тромбопластина или тромбина.

Не подлежит сомнению, что гипофибриногенемия в опытах Б. А. Кудряшова обусловлена утилизацией фибриногена в процессе внутрисосудистого свертывания. К подобному заключению Б. А. Кудряшов и сотр. (1965) пришли на основании опытов с использованием фибриногена, меченого радиоактивным йодом. В этих экспериментах обнаружено, что введение тромбина свертывает 17—20 проц. фибриногена, а остальные 80 проц. временно утрачивают способность реагировать на тромбин.

Значение фибринолиза в развитии гипофибриногенемии отвергается опытами, базирующимися на

использовании самых современных методов аналитического дифференцирования процессов свертывания крови и фибринолиза. Так, Nordström, Zetterguist (1968) вводили собакам тромбин и наблюдали за динамикой фибриногена, меченого радиоактивным йодом. Через 30 минут после инъекции содержание фибриногена и число тромбоцитов резко снизилось. Через 4 часа в циркуляции было 50 проц. вновь синтезированного фибриногена. Радиактивность плазмы падала слабее, чем концентрация фибриногена, что обусловлено образованием продуктов распада фибрина. В присутствии гепарина действие тромбина тормозилось и фибриноген почти не утилизовался. Предварительное же введение собакам ЭАКК или тразилола усилило свертывание крови и привело к гибели многих животных. Радиактивность плазмы за счет продуктов деградации меченого фибрина нарастала у этих собак намного медленнее, чем у интактных, что объясняется большей резистентностью к плазмину образовавшегося стабилизированного фибрина.

Доминирующую роль интравазальной гемокоагуляции в генезе гипофибриногемии доказывают также и эксперименты Хара Хирочи (1967), в которых тромбин вводился собакам, предварительно получившим ЭАКК. В момент инъекции тромбина свертывание резко ускорялось, а фибринолиз полностью тормозился. В сосудах при этом обнаружено большое количество кровяных сгустков. Предполагается, что главной причиной утилизации фибриногена служит ускорение свертывания и торможение фибринолиза.

Аналогичное заключение о механизмах развития гипофибриногемии при внутривенной инъекции тромбина или тромбопластина вытекает из опытов Могіаи, Masure (1968). После вливания наблюдалось удлинение протромбинового и тромбинового времени, тромбоцитопения и дефицит факторов I, V, VIII, что объясняется внутрисосудистым свертыванием. Авторы подчеркивают, что вторичный фибринолиз при интравазальной коагуляции часто выражен очень слабо. Предварительное введение ЭАКК отягощает нарушения свертывания крови.

Почти идентичные изменения коагуляции при быстром введении тканевых экстрактов, тромбопластина и тромбина отмечены А. В. Ливановым (1912), Sorley (1945), А. Т. Платоновой и сотр. (1961), В. П. Мищенко

(1968—1971), З. Д. Федоровой (1970) и многими другими.

Медленное введение экстрактов тканей, тромбопластина и тромбина влияет на свертывание крови несколько иначе. Так, Quick и сотр. (1969) после введения собакам в течение 2 часов тромбина со скоростью 70 ед/час. отметили постепенное снижение фибриногена, факторов II, V, VIII и числа тромбоцитов. Активность плазменных факторов VII и X почти не менялась. После окончания опыта концентрация тромбина резко уменьшилась, так как он адсорбировался на фибрине. Снижение уровня фибриногена объясняется переходом его в фибрин, но массивного свертывания при медленном поступлении коагулирующих агентов не наступает. Авторы считают, что способность организма инактивировать тромбин — главный механизм поддержания жидкого состояния крови.

Lewis, Szeto (1952) вводили стандартный тромбопластин собакам в количестве 125—420 мл со скоростью от 0,8 до 3,7 мл/мин. После инъекции кровь теряла способность к свертыванию и у животных возникали геморагии в результате резкого дефицита факторов I, II, V, VIII, а также тромбоцитопении. Заметно удлинялось тромбиновое время, что авторы связывают с появлением патологических антикоагулянтов — продуктов распада фибриногена. Отложений фибрина в крупных сосудах не обнаружено. Несмотря на введение больших количеств тромбопластина, часть фибриногена сохранялась, но его способность свертываться тромбином ухудшалась.

В. П. Балуда (1963), Nilsen (1963) также не получили афибриногемии при медленном введении смертельных доз тромбопластина.

Б. И. Кузник (1968), В. П. Мищенко (1968—1969) в основном подтвердили данные Б. А. Кудряшова и сотрудников о том, что инъекция тромбина резко замедляет свертывание крови и стимулирует фибринолиз. Интересно отметить, что в трех опытах после введения тромбина наступила гибель животных, на вскрытии которых в сердце и сосудах легких найдены фибриновые массивные сгустки, не связанные генетически с эндотелием.

В специальной серии экспериментов изучаю способность сосудов выделять тканевые факторы свертывания крови в общий кровоток. Опыты ставились так.

У 10 собак под гексеналовым наркозом гуморально изолировались отрезок общей сонной артерии или яремной вены, в него вставлялись канюли, через которые пропусклся физиологический раствор температурой 37°. Изучалось влияние перфузата, полученного 3 раза до и 7 раз после внутривенной инъекции тромбина, на время рекальцификации, потребление протромбина, тромбиновое время и фибринолитическую активность крови.

Еще до введения тромбина перфузат заметно сокращал время рекальцификации и стимулировал фибринолиз, что связано с освобождением тромбопластических и фибринолитических агентов из стенок сосуда. Тромбиновое время под влиянием перфузата практически не менялось.

После внутривенного вливания тромбина (2 мл/кг активностью 8—10 сек.) характер выброса факторов свертывания крови из интактной сосудистой стенки приобретал иной характер. Уменьшалось освобождение тромбопластического фактора, вследствие чего несколько удлинялось время рекальцификации и снижалось потребление протромбина (по сравнению с пробами до инъекции тромбина). Кроме того, в перфузате появлялись естественные антикоагулянты, ибо пробы, взятые через 1—2 минуты после введения тромбина, слегка удлиняли тромбиновое время субстратной плазмы. Следует отметить, что активность выявленных антикоагулянтов чрезвычайно низка и не может ни в коей мере объяснить механизм гипокоагулемии после инъекции тромбина. Между тем введение тромбина усиливает выброс активаторов фибринолиза из изолированных отрезков артерии и вены.

Б. А. Кудряшов и сотрудники (1960—1971) считают, что раздражителем рецепторов сосудов является тромбин. Это мнение зиждется на опытах Т. М. Калишевской (1964—1969), показавшей, что перфузия тромбином гуморально изолированной почки приводит к гипокоагулемии. Сказанное было подтверждено экспериментами В. П. Мищенко (1969), который установил, что пропускание тромбина через гуморально изолированную почку собаки приводит к удлинению времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, падению утилизации протромбина и толерантности плазмы к гепарину, на

растанию уровня свободного гепарина и активации фибринолиза.

Возникло предположение, что обнаруженные сдвиги отчасти обусловлены выбросом естественных антикоагулянтов и активаторов фибринолиза из сосудистой стенки. Так оно и оказалось. В специальной серии опытов перфузия почки тромбином меняла коагуляционные свойства физиологического раствора, пропущенного через изолированные отрезки общей сонной артерии и яремной вены. Если до пропускания тромбина через сосуды почки перфузат заметно сокращал время рекальцификации и повышал потребление протромбина, то после — действовал на эти показатели противоположным образом: в нем возрастало содержание естественных антикоагулянтов и стимуляторов фибринолиза (В. П. Мищенко, 1969, 1971).

Следует обратить внимание на то, что при перфузии почки тромбином стенки сосудов выбрасывают больше естественных антикоагулянтов и фибринолитических агентов, чем при вливании тромбина непосредственно в кровоток. Предполагается, что это связано с образованием фибриновых сгустков в крови, которые закупоривают сосуды, адсорбируют тромбин и препятствуют его действию на сосудистые рецепторы.

Данный взгляд был подтвержден в новой серии опытов, которая заключалась в следующем. У собак гуморально изолировалась почка и одновременно для взятия крови обнажалась бедренная артерия. Почка тщательно промывалась физиологическим раствором. У другой собаки выделялась только бедренная артерия, куда вставлялась силиконовая канюля. Предварительно у обеих собак кровь исследовалась на групповую совместимость. В дальнейшем сосуды гуморально изолированной почки собаки-реципиента перфузировали кровью собаки-донора, в которую вводили тромбин, что приводило к образованию в сосудах почки сгустков. При изучении свертывания крови у собаки-реципиента почти никаких сдвигов гемокоагуляции и фибринолиза не наблюдалось. Таким образом, появление в крови фибриновых сгустков подавляет способность сосудистой стенки выделять антикоагулянты и активаторы фибринолиза в общий кровоток.

В литературе имеется ряд сообщений о влиянии на

свертывание крови инъекций экстрактов плаценты. Schmorl (1902), предположив, что эклампсия связана с патологией плаценты, ввел собакам ее экстракт. На секции погибших животных были найдены изменения, подобные тем, которые встречаются у женщин, умерших от эклампсии.

Более тщательно влияние экстрактов плаценты изучено Obata (1918), опыты которого считаются классическими. При быстром введении экстрактов крольчихам и пляшущим мышам через несколько минут при явлениях шока и судорог наступала их гибель. При медленной инъекции или меньшей дозе свертывание крови замедлилось, у некоторых животных возникала инкоагулябельность, приводившая к профузным геморрагиям. Эти изменения автор объяснил наличием в плаценте особого «токсина». Лишь в 1945 г. Chargaff доказал, что действующим началом экстрактов является тканевой тромбопластин.

В многочисленных экспериментах Schneider (1947—1964) установил, что внутривенная инъекция вытяжек плаценты всегда приводит к внутрисосудистому свертыванию крови (фибринации). При этом вторично активируется фибринолиз, сгустки фибрина растворяются и возникает дефибринация. Образование фибрина происходит за несколько секунд, а его растворение протекает гораздо медленнее. Автор обнаружил, что у женщин, погибших при явлениях интравазальной гемокоагуляции и коагулопатических кровотечений, фибрин лизируется за срок менее суток. В 1956 г. Ч. Шнейдер называет нарушения свертывания крови при патологии плаценты синдромом дефибринации. Однако этот термин нельзя считать точным, ибо при акушерской патологии наблюдается образование фибрина и утилизация (удаление из крови) фибриногена. Поэтому сущность нарушений правильнее называть дефибриногенацией. При экспериментальной гипофибриногенемии, вызываемой инъекцией экстрактов плаценты, расходуется не только фибриноген, но и многие другие факторы.

Ч. Шнейдер обнаружил, что после первой инъекции экстракта животные приобретают устойчивость к повторным его введениям. При каждой новой инъекции для свертывания такого же количества фибриногена нужны все большие дозы экстракта. Это объясняется утили-

зацией части фибриногена и появлением в кровотоке продуктов фибринолиза, нарушающих полимеризацию фибрин-мономера. Вследствие накопления патологических антикоагулянтов возникает устойчивость к новым порциям тканевой тромбокиназы, затрудняющая развитие тотальной афибриногенемии. Лишь массивные дозы тромбина вызывают в эксперименте полное потребление фибриногена. Максимальная толерантность к новым инъекциям наблюдается во время наибольшего удлинения свертывания крови. Рефрактерность к повторному действию тканевых экстрактов устраняется введением экзогенного фибриногена, восстанавливающего чувствительность оставшегося к тромбину.

Ч. Шнейдер (1947—1960) доказал, что плацентарный тромбопластин не обладает видовой специфичностью. Введение собакам экстрактов, приготовленных из человеческих и собачьих плацент, вызывало идентичные изменения гемокоагуляции.

Смерть животных при быстром вливании плацентарного экстракта Ч. Шнейдер объясняет острой легочно-сердечной недостаточностью вследствие эмболии сосудов легких фибриновыми сгустками. Фибрин быстро лизируется благодаря активации плазминогена, адсорбированного на его нитях при свертывании. Быстрый выход из шокового состояния обусловлен фибринолизом, спасающим жизнь.

Наряду с введением экстрактов плаценты Ч. Шнейдер (1950) создал модель афибриногенемического синдрома, развивающегося при преждевременной отслойке плаценты. С этой целью травмировался шипками участок матки беременных крольчих в месте прикрепления плаценты, что приводило к частичной отслойке последа и аутоэкстракции тромбопластина в ретроплацентарную гематому. Сразу же после начала манипуляций у животных возникала недостаточность кровообращения из-за развития легочного сердца. У части погибших крольчих на вскрытии в легких найдены отложения фибрина, в которых содержались клетки трофобласта.

Page и сотрудники (1951) на клиническом и экспериментальном материале доказали, что при развитии афибриногенемии часто не происходит стимуляции фибринолиза. При введении собакам экстрактов плаценты фибринолитическая активность не увеличивалась, а па-

дала. На вскрытии погибших животных обнаружена массивная закупорка свернувшейся кровью мелких сосудов многих органов. Данные факты чётко подтверждают теорию Ч. Шнейдера о том, что причиной акушерских гипофибриногенемических кровотечений является интравазальная коагуляция.

Ч. Шнейдер (1956—1964) на основании многочисленных экспериментов и клинических наблюдений делает заключение, что развитие афибриногемии при акушерской патологии складывается из двух процессов — фибринации и фибринолиза. При первом из них под влиянием плацентарного и децидуального тромбoplastина происходит свёртывание фибриногена, что вызывает множественную закупорку сосудов различных органов (явление «фибринэмболизма»). В ответ на фибринацию спонтанно стимулируется фибринолиз, растворяющий отложения фибрина.

Нами также проведены опыты с моделированием акушерской гипофибриногемии путем быстрого введения экстрактов плаценты (В. П. Скипетров, 1965; Б. И. Кузник и сотр., 1971). На анализе результатов этих экспериментов мы остановимся более подробно.

Для того, чтобы максимально приблизить условия опытов к естественным, все манипуляции производились под местной анестезией. У собак выделялись бедренные артерии: одна — для взятия крови, вторая — для регистрации артериального давления. Одновременно отпрепаровывалась бедренная вена для введения экстракта. Последний готовился из расчёта 1 г «воздушно-сухой» ткани на 10 мл физ. раствора и вводился в количестве 1,25 мл/кг веса со скоростью около 1 мл/сек. Свертывание крови изучалось до и через 3, 25 и 60 минут после инъекции экстракта.

Во время и в ближайшие 3—5 минут после вливания экстракта у собак наблюдались резкое падение артериального давления, тахикардия, выраженная одышка, непроизвольное мочеиспускание, тонические и клонические судороги. Снижение АД происходило при значительной тахикардии и уменьшении пульсового давления. Понижение кровяного давления сохранялось 5—10 минут; тахипноэ, тахикардия и уменьшение амплитуды пульсовых волн наблюдались на протяжении всего опыта. Описанные явления представляют симптомы острой

лёгочно-сердечной недостаточности и выражаются картиной «акушерского шока», нередко возникающего при быстром прорыве в кровотоки тканевого тромбопластина плаценты или околоплодных вод и манифестирующего классические формы акушерского ТГС.

Причиной гемодинамических нарушений при прорыве в кровотоки матери активных гемокоагулирующих веществ из матки является закупорка сосудов лёгких фибриновыми и тромбоцитарными эмболами. Гемодинамические расстройства и «акушерский шок» представляют клиническое проявление «фибринэмболизма» Ч. Шнейдера, или гиперкоагулемической фазы ТГС (М. С. Мачабели). Под влиянием введенного экстракта плаценты в циркуляции образуются конгломераты тромбоцитов и сгустки фибрина, которые приносятся в лёгкие и оседают в сосудах малого круга как на фильтре, вызывая их закупорку и увеличивая сопротивление кровотоку.

В. В. Парин (1946) доказал, что эмболизация одного крупного или многих мелких сосудов лёгких приводит к гипертензии в системе лёгочных артерий. Это вызывает вследствие раздражения прессорецепторов следующие рефлекторные реакции: падение артериального давления в большом круге кровообращения, тахипноэ, сокращение артериол лёгких, а также междолевую, внутридолевую и межлёгочную вазоконстрикцию. Кроме того, возникает рефлекторный спазм мозговых и коронарных артерий.

Сама механическая закупорка сосудов лёгких эмболами редко ведет к смерти. Причиной ее является распространённый рефлекторный спазм лёгочных сосудов (Э. Перлик, 1965), подкрепляемый серотонином и АТФ, выделяющимися из конгломератов тромбоцитов. Серотонин же вызывает резкое сужение сосудов лёгких. В области скопления кровяных пластинок его концентрация обычно повышена (Zucker, 1947). Возможно, что после введения экстракта плаценты серотонин освобождается из тромбоцитарных эмболов и усиливает рефлекторные реакции в ответ на лёгочную гипертензию. Доказано, что внутривенная инъекция серотонина рефлекторно снижает артериальное давление в большом круге кровообращения, вызывает бронхоспазм и тахипноэ, т. е. вызывает такие реакции, которые развиваются

при механической эмболии лёгочных сосудов (Owgen, 1947).

При внутрисосудистом свертывании крови, возникающем при прорыве в кровоток тканевых гемокоагулирующих соединений из матки, происходит закупорка фибрином и тромбоцитарными эмболами не только сосудов лёгких, но и печени, почек, гипофиза, мозга, селезенки, сердца и других органов, что обнаруживается в 4-ой, восстановительной стадии ТГС. Это проявляется либо острой анурией, либо болезнью Шихана, либо другими расстройствами, зависящими от того, в каком органе фибринэмболия оказалась наиболее массивной.

Результаты наших исследований динамики свертывания крови при быстром введении плацентарного экстракта суммированы в таблице 2. Через 3 минуты после инъекции экстракта наблюдается резкая гиперкоагуляция в 1-ой и гипокоагуляция в 3-ей стадии свертывания крови: время образования кровяного сгустка сокращается примерно в 2,5 раза (с 271,4 до 106,3 секунды), рекальцификации обычной плазмы — на 24,8 проц., а бестромбоцитной — на 28,8 проц., толерантность к гепарину возрастает на 25 проц. по сравнению с исходными величинами.

Таблица 2

**Изменение гемокоагуляции у собак  
после введения экстракта плаценты**

Исследуемые показатели	Ста- тис- т. по- к-ли	Исход- ные данные	После инъекции экстр. (мин.)		
			3	25	60
Время свертыва- ния крови по Ли и Уайту (сек.)	М	271,4	106,3*	78,4*	627,5*
Время рекальци- фикации обычной плазмы (сек.)	М	83,3	62,9*	103,7*	94,5*
Время рекальци- фикации бес- тромбоцитной плазмы (сек.)	М	126,8	89,8*	130,3	128,9
Степень тромбо- теста.	М	6	6—7	3—4	4—5

Продолжение таблицы 2

Изучаемые показатели	Статист. пок-ли	Исходные данные	После инъекции экстр. (мин.)		
			3	25	60
Толерантность плазмы к гепарину (сек.)	М	325,6	245*	589,7*	521,7*
Протромбиновый индекс (%%)	М	100	83,6*	75,3*	78,2*
Ас-глобулин (%%)	М	100	87,9*	74,6*	77,2*
Проконвертин (%%)	М	100	96,1	102	102,8
Тромбиновое время (сек.)	М	29,7	36,3*	47*	47,3*
Время свободного гепарина (сек.)	М	12,1	16,2*	22,8*	20,9*
Фибриноген (мг/мл)	М	13,7	9,5*	9,4*	10,3*
Фибринолиз по способу Коваржика и Булюка (мин.)	М	34,8	61*	22*	13,6*
Фибринолиз по методу Ковальского и сотр. (мин.)	М	85,7	131,7*	53,1*	36,4*
Фибринолиз по способу Котовицкой, Кузника (%)	М	50,45	20,7*	52,9	64,4*
Тромбоциты (тыс.)	М	288,7	72,8*	109*	159,3*
Истинная ретракция кровяного сгустка (%%)	М	21,4	16,2*	23,5	14*
Плотность кровяного сгустка (%%)	М	70,2	67,8	63,7	56*

Примечание: знаком «\*» обозначены статистически существенные изменения.

В ряде опытов оксалат натрия не предотвращал свертывания крови, взятой в пробирку для исследования. Нередко в этот момент тромбировалась канюля для регистрации артериального давления. Приведенные факты говорят о появлении в кровотоке свободного тромбина.

Гиперкоагуляция в первые минуты эксперимента обусловлена преимущественно тромбопластином плаценты. Однако в усилении свертывания крови участвуют и другие тромбопластические агенты, в частности эритроцитарные и тромбоцитарные. Все пробы крови, взятые после введения экстракта, имели визуальные признаки гемолиза. Разрушение эритроцитов Ч. Шнейдер наблюдал не только в эксперименте, но и при афибриногемии у женщин с преждевременным отделением плаценты.

Известно, что разрушение красных кровяных телец осуществляется пропердиновой системой (Klein, 1956; Fritzsche, Martin, 1957), которая активируется на начальных этапах свертывания крови. По всей вероятности, в гемолизе эритроцитов при введении экстрактов участвует и особая субстанция плаценты (В. П. Скипетров, 1965).

Гемолиз всегда усиливает потребление протромбина, что связано с наличием в эритроцитах тромбопластического фактора. Кроме того, красные кровяные тельца содержат антигепариновую субстанцию, антифибринолизин, фибриностабилизирующий и другие факторы, играющие важную роль в образовании и растворении кровяного сгустка. Разрушенные эритроциты могут заменять тромбоциты, за исключением ретракции, на всех этапах свертывания крови (Б. И. Кузник, 1965).

Таким образом, эритроцитарные субстанции совместно с тканевой тромбокиназой плаценты играют важную роль в усилении тромбопластической активности крови, наблюдаемой в момент инъекции плацентарного экстракта. О повышении тромбопластической активности сразу после вливания экстракта свидетельствует также сокращение времени рекальцификации бестромбоцитной плазмы.

Активность протромбинового комплекса в целом, а также Ас-глобулина и проконвертина до инъекции экстракта плаценты была условно принята за 100 проц. Пос-

ле введения экстракта протромбиновый индекс уменьшился до 83,6 проц., активность плазменного фактора V — до 87,9 проц., содержание фактора VII изменилось несущественно.

Тромбиновое время в этот период эксперимента удлиняется примерно на 22 проц., что обусловлено, по-видимому, повышением антикоагулянтных свойств крови. Последний факт Б. А. Кудряшов и сотр. (1958—1971) объясняют активацией противосвертывающей системы (ПСС) и явлением комплексообразования. Так, комплексы гепарин-антиплазмин, гепарин-тромбин, гепарин-фибриноген, гепарин-адреналин проявляют выраженную антикоагулянтную и фибринолитическую активность.

Однако тромбин не только превращает фибриноген в фибрин, но и одновременно отщепляет пептиды, обладающие антикоагулянтной активностью. Пептиды, отделенные тромбином, угнетают в основном фазу полимеризации фибрина и замедляют превращение протромбина в тромбин (М. С. Мачабели, 1970). Можно полагать, что эти соединения ингибируют также энзиматический процесс превращения фибриногена в фибрин-мономер. Поэтому удлинение тромбинового времени в первые минуты после введения экстракта плаценты может также зависеть от торможения пептидами первых двух этапов образования фибрина.

Через 3 минуты количество фибриногена уменьшается на 30,9 проц., что обусловлено его утилизацией в процессе внутрисосудистого свертывания крови под влиянием тромбопластических субстанций плаценты и гемолизированных эритроцитов.

Фибрин, образующийся в сосудистом русле при ТГС, отличается от полученного в пробирке или при образовании тромба в поврежденном сосуде. При внутрисосудистом свертывании, не связанном с травмой артерий или вены, превращение фибриногена в фибрин останавливается на первой энзиматической стадии и не доходит до полимеризации. Этот фибрин М. С. Мачабели называет растворимым, или криофибриногеном, ибо он выпадает в виде сгустка при понижении температуры и легко лизируется при ее повышении. Однако согласиться полностью с подобной точкой зрения нельзя.

Исходя из этапности фибринообразования, трудно представить, что при ТГС появляется только фибрин-мо-

номер. Известно, что у людей при синдроме дефибринации (Tupinski и соавт., 1967) и у животных при введении тканевых экстрактов (В. П. Скипетров, С. И. Лисунова, 1967) содержание фактора XIII в плазме падает больше, чем фибриногена. Так, в наших опытах с введением собакам экстракта предстательной железы концентрация фибриногена снизилась на 38 проц., а активность фибриназы — в 2 раза. По всей вероятности, фактор XIII утилизируется для стабилизации части формирующегося фибрина. Образование при ТГС окончательного фибрина подтверждается также тем, что нередко на вскрытии погибших животных и людей находят фибриновые тромбэмболы. Разумеется, что часть образующегося фибрина (и, видимо, большая) находится в виде легко растворимых предстadium, лизис которых и определяет быстрый выход из шокового состояния. Но часть фибрина все же стабилизируется, вызывая тромбэмболические осложнения, что выявляется в восстановительной, четвертой стадии ТГС.

Уменьшение концентрации фибриногена в наших опытах нельзя объяснить его лизисом, т. к. через 3 минуты после введения экстракта плаценты фибринолиз резко тормозится. Процент растворения кровяного сгустка в это время уменьшается в 2,5 раза, скорость лизиса эуглобулиновой фракции замедляется в 1,5—1,8 раза. Угнетение фибринолиза на фоне внутрисосудистого свертывания крови обусловлено рядом причин. Одной из них может быть наличие в плаценте тканевой фибриназы. Кроме того, плацентарный экстракт частично инактивирует плазмин, т. к. содержит антифибринолизин. На уменьшение в кровотоке в этот период активного плазмина указывает, в частности, замедление лизиса эуглобулинов.

Однако главная причина торможения фибринолиза при внутрисосудистом свертывании кроется, видимо, в другом. В одной из серий наших экспериментов собакам вводился экстракт предстательной железы, которая отличается весьма высокой фибринолитической активностью. В первые минуты после инъекции экстракта фибринолиз уменьшился с 42,5 до 27 проц. (В. П. Скипетров, С. И. Лисунова, 1967 — 1969). Аналогичную динамику фибринолиза в нашей лаборатории обнаружил Н. С. Русейкин (1971), вводивший собакам экстракт

легочной ткани, обладающей более высокой фибринолитической активностью, чем предстательная железа.

Сопоставление фибринолитической и тромбопластической активности экстрактов позволяет думать, что торможение лизиса при инъекции тканевых вытяжек (даже обладающих очень большой фибринолитической активностью) обусловлено конкурентными взаимоотношениями между гемокоагулирующими и фибринолитическими агентами. Вследствие большей активности и устойчивости к разведению в кровотоке доминирует действие тромбопластических веществ, что и приводит к дефибриногенации в результате внутрисосудистого свертывания.

Данные факты явились одним из аргументов, позволившим высказать мнение, что синдрома первичного эндогенного фибринолиза вообще не существует (В. П. Скипетров, 1967—1969). Нет сомнения в том, что внутрисосудистое свертывание приводит к выходу в кровоток активаторов фибринолиза, однако на фоне интравазальной гемокоагуляции они не могут проявить своего действия.

Количество тромбоцитов через 3 минуты от начала эксперимента уменьшается в 4 раза (с 288,4 до 72,8 тысячи). Тромбоцитопения при введении тканевых экстрактов была замечена еще в 1941 г. Damm и сотрудниками. Тромбоцитарная эмболия предшествует внутрисосудистому образованию фибрина (Ч. Шнейдер, 1963). Применив кинематографическую регистрацию, Robb (1963) отметил, что при экспериментальном шоке у кроликов образуются тромбоцитарные эмболы, которые задерживаются в дистальных участках сосудистого русла. Особенно много кровяных пластинок оседает в мелких сосудах легких. В частности, при эмболии околоплодными водами в сосудах малого круга обнаруживаются эозинофильные массы, представляющие пластиночные эмболы. Несомненно, что и при коагулопатиях, связанных с патологией плаценты, имеет место аналогичная картина. Уменьшение числа кровяных пластинок при инъекции экстрактов плаценты, а также при тромбеморрагическом синдроме в клинике, связано с потреблением тромбоцитов. Утилизация кровяных пластинок при этом обусловлена рядом причин, о которых говорилось выше.

Ч. Шнейдер (1953) считает, что часть кровяных пластинок адсорбируется также к нитям фибрина и приносятся вместе с ними в мелкие сосуды. Кроме того, тромбоциты могут прилипать к частицам плацентарной ткани, довольно часто проникающей в кровоток. Так, Attwood, Park (1961) нашли у рожениц, погибших от кровотечений, клетки трофобласта в 43,6 проц. (изучено морфологически 220 трупов), Bardawill, Toy (1959) — в 52,3 проц. случаев. Повышение адгезивности, необратимая агрегация с образованием пластиночных эмболов, задерживающихся в дистальных участках сосудистого русла, приводят к потреблению тромбоцитов, что проявляется картиной тромбоцитопении.

Истинная ретракция и гематокритный показатель кровяного сгустка в фазу гиперкоагулемии уменьшаются.

Через 25 минут после инъекции экстракта плаценты наблюдается гипокоагулемическая фаза ТГС. Время свертывания крови удлиняется по сравнению с исходной величиной в 2,7 раза (с 271,4 до 734 секунд), время рекальцификации плазмы с обычным содержанием кровяных пластинок — на 48 проц. Скорость же образования сгустка в бестромбоцитной плазме нормализуется. Следовательно, замедление гемокоагуляции в этот период в какой-то мере зависит от тромбоцитопении. Толерантность плазмы к гепарину уменьшается на 80 проц., степень тромботеста существенно снижается.

Протромбиновый индекс и активность ас-глобулина через 25 минут оказываются еще ниже, чем сразу после введения экстракта. Активность же проконвертина несколько возрастает, что отмечалось и другими исследователями, проводившими аналогичные опыты или наблюдавшими акушерские коагулопатии в клинике.

Тромбиновое время удлиняется на 57 проц. по сравнению с исходной величиной вследствие усиления антикоагулянтной активности крови. Последнее, по-видимому, зависит не только от увеличения уровня свободного гепарина, но и появления в кровотоке продуктов распада окончательного фибрина и его предстadiumов.

Вопрос о химической природе и механизме действия патологических антикоагулянтов, появляющихся после введения тканевых экстрактов, а также при акушерском и хирургическом ТГС, весьма запутан. Большинство исследований продуктов распада фибриногена и фибри-

на проведены в пробирочных опытах и поэтому результаты подобных наблюдений не всегда могут быть перенесены на целый организм. Подавляющая часть экспериментов посвящена продуктам деградации фибриногена, в то время как сейчас стало очевидным, что синдрома первичного эндогенного фибринолиза, а тем более фибриногенолиза, не существует. В настоящее время ясно, что развитие гипофибриногенемии является результатом внутрисосудистого свертывания, а не фибринолиза, который далеко не всегда возникает вслед за интравазальной гемокоагуляцией.

Dudok и соавт. (1964) показали, что внутривенное введение никотиновой кислоты, урокиназы и стрептокиназы вызывает резкую стимуляцию фибринолиза, не приводящую, однако, к разрушению фибриногена. На этом основании делается вывод, что теория фибриногенолиза основана на неправильной интерпретации лабораторных данных и что гипофибриногенемия в любом случае — результат интравазальной гемокоагуляции. Отсюда понятно, что и продуктов деградации фибриногена в кровотоке быть не должно, хотя вторая фаза ТГС действительно нередко протекает с интенсивным фибринолизом.

Несмотря на высказанные соображения, мы очень кратко остановимся на исследованиях, посвященных патологическим антикоагулянтам. Еще в 1958 г. Niewiarowski, Kowalski обнаружили, что при лизисе фибриногена образуется ингибитор, блокирующий действие тромбина и названный антитромбином VI. Позднее Niewiarowski и соавт. (1959) нашли, что при фибринолизе, кроме антитромбина VI, появляется ингибитор генерации тромбопластина (ИГГ), максимальная активность которого проявляется через 2 часа инкубации фибриногена с плазмином. В антитромбин VI входят 2 различных соединения: одно из них образуется быстро и тормозит действие тромбина, второе появляется позже и нарушает полимеризацию фибрин-мономера (Niewiarowski, Kopec, 1961; Lalallo и соавт., 1964; Fletcher и соавт., 1962—1966).

Действие продуктов фибриногенолиза снимается добавлением фибриногена (Beller, Glas, 1959). Beller (1963) и Sharp (1964) считают, что при афибриногенемии происходит не уменьшение количества фибриногена,

а изменение его свойств, в частности, способности реагировать на тромбин. Это нарушение авторы называют дисфибриногемией и предполагают, что подобное состояние нередко встречается при внутриутробной гибели плода.

Е. Jung, Duckert (1960), изучив действие высоких концентраций плазмина, обнаружили, что фибринолизин разрушает факторы I, V, VIII. Активность факторов II, VII, IX и X, а также число тромбоцитов не меняются. В реагирующей смеси авторы нашли антитромбин, который разрушается при 56° и не нейтрализуется протамин-сульфатом.

В пробирочных опытах Bang и соотр. (1964) показали, что плазмин расщепляет фибриноген на фракцию мелких полипептидов с молекулярным весом 10 000, фракцию «Д» с молекулярным весом 80 000 и фракцию «Е» с весом 30—35 тысяч. Фракция «Д» тормозит действие тромбина и полимеризацию фибрина, а также нарушает структуру сгустка. Фракция «Е» отличается антитромбопластическими свойствами, тормозит превращение протромбина в тромбин и фибриногена в фибрин.

Исследования польских коагулологов (Latallo, 1966; Buluk и соавт., 1966; Kowalski, 1968) позволили заключить, что продукты распада фибриногена обладают антитромбопластическим и антитромбиновым действием, тормозят полимеризацию фибрина, угнетают отщепление пептидов от фибриногена, уменьшают адгезивность тромбоцитов и подавляют их агрегацию под влиянием фибриногена, тромбина, АДФ и соединительной ткани, т. е. отличаются очень широким спектром действия, вмешиваясь во многие реакции свертывания крови.

Однако объяснить усиление антикоагулянтной активности крови во вторую фазу ТГС наличием продуктов деградации фибриногена, по-видимому, нельзя. Как в эксперименте, так и в акушерской клинике при коагулопатических кровотечениях нередко усиливается фибринолиз, фибриногенолиз же отсутствует (Ч. Шнейдер, 1960 и многие др.). Несмотря на это, антикоагулянтная активность крови остается резко повышенной, а животные сохраняют рефрактерность к повторному введению экстрактов плаценты. Вот почему можно думать, что причины усиления антикоагулянтной активности крови при подобных ситуациях кроются в другом. Одна из

них заключается в следующем. Тромбин, образующийся в кровотоке, приводит к превращению одной части фибриногена в фибрин-мономер, а другой — в несвертывающийся субстрат путем отщепления пептидов. Последние, обладая антикоагулянтным действием, мешают полимеризации фибрина, напоминая по своим свойствам продукты деградации фибриногена (М. С. Мачабели, 1970).

Во второй фазе ТГС, часто протекающей с резким усилением фибринолиза, присоединяется действие продуктов расщепления фибрина, образовавшегося при внутрисосудистом свертывании крови. Последние обладают антикоагулянтными свойствами, правда, менее выраженными, чем продукты фибринолиза (Н. Hodal, Nelle, 1963).

Однако основная причина усиления антикоагулянтной активности крови во вторую фазу ТГС кроется, по-видимому, в другом. Как уже отмечалось, при ТГС значительная часть фибриногена превращается в растворимые предстадии — фибрин-мономер и фибрин-полимер. Лишь небольшое количество фибриногена претерпевает изменения до окончательного фибрина, отложения которого нередко находят в мелких сосудах. Предстадии фибрина крайне неустойчивы к действию плазмينا, и их растворение осуществляется, очевидно, очень быстро, приводя к образованию продуктов деградации, которые могут обладать столь же выраженными антикоагулянтными свойствами, как и продукты фибринолиза.

Исследовав продукты распада фибрин-полимера в щалево-кислой мочеvine, мы отметили, что они резко угнетают потребление протромбина, удлиняют протромбиновое и тромбиновое время плазмы, тормозят стабилизацию фибрина и стимулируют фибринолиз, т. е. эти соединения отличаются полипотентным действием, дезорганизуя все фазы гемокоагуляции (В. П. Скипетров и сотр., 1967—1971). Включаясь в этап стабилизации фибрина, продукты распада фибрин-полимера служат одной из причин образования дефектных, легко лизирующихся тромбов, что ведет к развитию профузных коагулопатических кровотечений. По всей вероятности, продукты деградации фибрин-полимера играют весьма важную роль в усилении антикоагулянтной активности крови при ТГС, тормозя внутрисосудистое свертывание.

вание и уменьшая тем самым степень дефибриногенации и тяжесть тромбэмболических осложнений. Можно думать, что и при лизисе золеобразного фибрин-мономера, еще менее устойчивого к плазмину, также образуются вещества с антикоагулянтными свойствами. Нам кажется, что исследования в данном направлении позволят установить немало новых фактов, которые помогут точно расшифровать причины усиления антикоагулянтных свойств крови во вторую фазу ТГС.

Изучение продуктов распада предстадий фибрина особенно интересны для клиннки, ибо клинические формы акушерского ТГС гораздо сложнее экспериментальных вариантов. Ч. Шнейдер (1964) указывает, что при преждевременной отслойке плаценты, как и внутриутробной смерти плода, поступление коагулирующих веществ из матки часто носит волнообразный характер и вызывает ступенчатое развитие дефицита фибриногена. Вполне вероятно, что при таком ходе событий образование фибрина из-за наличия в кровотоке патологических антикоагулянтов доходит лишь до этапа фибрин-мономера или фибрин-полимера, а их лизис осуществляется очень быстро. Таким образом как бы стирается грань между фибринолизом и фибриногенолизом (в смысле скорости этих процессов).

Приведенные данные позволяют предполагать, что усиление антикоагулянтной активности крови через 25 минут после инъекции экстракта плаценты в значительной степени связано с наличием продуктов распада растворимых и нерастворимых форм фибрина, появляющихся в начале опыта. Разумеется, при этом не отрицается возможность образования комплексных соединений с гепарином, обладающих антитромбинным действием (Б. А. Кудряшов и сотрудники, 1966—1971).

Объяснить замедление гемокоагуляции только дефицитом фибриногена и других плазменных факторов, а также тромбоцитопенией нельзя, ибо эти компоненты свертывающей системы находятся в крови в избытке (Quick и сотр., 1948; В. П. Балуда, 1960—1963; Д. М. Зубаиров, 1964). Снижение концентрации фибриногена в 2 раза удлинняет свертывание крови всего на 9 проц. (Witts, 1942). В крови человека фибриногена содержится в 4, плазменных факторов II и VIII — в 5, а VII и IX — в 20 раз больше, чем это необходимо для нор-

мального свертывания (Souliet и сотр., 1957). Вот почему можно думать, что ухудшение гемокоагуляции во вторую фазу ТГС в наших опытах обусловлено преимущественно образованием патологических антикоагулянтов, тромбоцитопенией и, возможно, изменением способности оставшегося фибриногена реагировать на тромбин.

Естественный лизис кровяного сгустка через 25 минут от начала эксперимента достигает исходного уровня, а через 60 — превышает его. Скорость растворения зуглобулиновой фракции возрастает через 25 минут в 1,5—1,6 раза, через 60 — в 2,4 — 2,6 раза. Результаты исследований зуглобулиновыми методами свидетельствуют о значительном увеличении в крови плазмينا. Эти факты показывают, что наряду с повышением концентрации плазмина происходит некоторое уменьшение антиплазмина, что и определяет стимуляцию фибринолиза.

Ни в одном опыте введение плацентарного экстракта не вызвало гибели собак. Возможно, это обусловлено высокой исходной фибринолитической активностью, составившей перед началом эксперимента 50,45 проц. и обеспечивающей быструю реканализацию сосудов.

В естественных условиях фибринолиз протекает лишь локально, т. е. в фибриновых тромбэмболах, адсорбирующих из крови значительное количество плазминогена и его активаторов. Эффективности фибринолиза способствует расширение сосудов, приводящее к внедрению в сгустки тканевых активаторов из стенок сосудов. Вазодилатация во многом обусловлена действием кининов — в частности, брадикинина и каллидина, которые образуются при протеолизе  $\alpha_2$ -глобулинов. Существует мнение, что благодаря комбинации свертывания крови и дилатации сосудов обеспечивается максимальный эффект фибринолиза, приводящий к быстрому восстановлению проходимости сосудов (Lewis, 1958).

Кинины появляются при свертывании крови. Механизм их образования довольно сложен. В крови они находятся в  $\alpha_2$ -глобулиновой фракции в виде предшественников — кининогенов и активируются ферментом калликреином, который также циркулирует в виде проэнзима. Переход калликреиногена в калликреин катализируется фактором Хагемана, активирующимся при контакте с местом повреждения ткани или под влиянием

адреналина. Кинины формируются не только при участии фактора Хагемана, но и под влиянием плазмينا, который активизирует калликреиноген. Максимальное количество кининов появляется через 10—15 минут после свертывания крови, что вызывает расширение закупоренных сосудов, способствуя фибринолизу.

Помимо плазмакининов, расширение сосудов происходит за счет  $\alpha$ - и  $\beta$ -пептидов, образующихся при свертывании крови (Osbaht и сотр., 1964).

Развитие гипофибриногенемии при ТГС всегда сопровождается лейкопенией, ибо одновременно с агрегацией тромбоцитов склеиваются и лейкоциты, вместе со сгустками фибрина задерживающиеся в мелких сосудах (Baudisch, 1963; В. П. Скипетров, С. И. Лисунова, 1967—1969; И. И. Азрапкин, 1970—1971; Н. С. Русейкин, 1970—1971). Находясь в сгустках фибрина, гранулоциты, являющиеся источниками плазминогена и протеолитических ферментов, существенно ускоряют растворение эмболов. Базофилы же при дегрануляции освобождают гистамин и гепарин. Гепарин нейтрализует тромбин, адсорбированный на фибрине, а гистамин расширяет сосуды системы микроциркуляции.

Несмотря на то, что к концу опыта фибринолитическая активность крови резко возрастает, это не приводит к дальнейшему снижению концентрации фибриногена. Более того, его содержание увеличивается почти на 10 проц. по сравнению с самым низким уровнем, наблюдавшимся через 25 минут после инъекции экстракта. Данный факт еще раз подтверждает мнение о том, что в организме плазмин атакует преимущественно фибрин. Таким образом, уже через час после введения плацентарного экстракта наступает 4-я (восстановительная) стадия ТГС.

В связи с увеличением количества фибриногена через 60 минут после однократной инъекции экстракта плаценты остановимся на широко распространенном мнении о том, что углубление гипофибриногенемии наступает под влиянием тромбина, освобождающегося из лизируемых сгустков. Несомненно, что при лизисе фибрина выделяется тромбин. Однако в противоположность свертыванию, протекающему под влиянием тромбопластина чрезвычайно быстро, фибринолиз длится гораздо дольше, занимая минуты и часы. Поэтому освобож-

даемый столь постепенно тромбин равномерно рассеивается в кровотоке и интенсивно связывается естественными и патологическими антикоагулянтами. Невозможность повторного цикла дефибриногенации под действием выделяемого тромбина подтверждается и увеличением концентрации фибриногена через час после инъекции экстракта плаценты.

По всей вероятности, мнение о цикле повторной дефибриногенации связано с недоучетом клинической картины акушерского ТГС. Как правило, кровотечения возникают в фазу гипокоагулемии, независимо от того, устранена или не устранена акушерская патология. При сохранении последней остается возможность для попадания тканевого тромбопластина из матки. Если осложнение пресечено, матка опорожнена, то поступление плацентарного тромбопластина прекращается. Если же в это время возникает кровотечение, то в кровоток рефлекторно освобождается тромбопластин из стенок сосудистого русла (Б. И. Кузник и сотр., 1964—1970; Д. М. Зубаиров и сотр., 1966—1970).

Нам кажется, что причину углубления гипофибриногенемии в фазу гипокоагулемии акушерского ТГС, сопровождающуюся профузными острыми кровотечениями, следует связывать не с освобождением, а с образованием в кровотоке новых порций тромбина под влиянием маточного либо сосудистого тромбопластина. Большие количества тромбопластина способны «пробить» барьер естественных и патологических антикоагулянтов и привести к превращению протромбина в тромбин. Последний и является причиной дальнейшей дефибриногенации в гипокоагулемическую фазу акушерского ТГС.

Из этого заключения вытекает, что заместительную терапию фибриногеном и кровозаменителями у кровоточащих рожениц и родильниц необходимо проводить под защитой гепарина. Без применения последнего вводимый фибриноген, плазма и кровь будут свертываться, что усугубит тяжесть тромбоэмболических осложнений и может привести к смерти вследствие массивной закупорки сосудов. Ингибируя все стадии гемостаза, гепарин в подобных ситуациях разрывает цепь реакций ТГС и прекращает использование фибриногена.

Синтез фибриногена в организме очень интенсивен. В наших опытах восстановление его наметилось уже

через час после инъекции экстракта. Fulton, Page (1948) наблюдали возвращение уровня фибриногена в аналогичных опытах на собаках через 6—8 часов. Hardaway и сотр. (1964) обнаружили, что у собак мобилизация и продукция фибриногена происходят со скоростью 35—50 мг/час на 100 мл крови. Ч. Шнейдер (1950) обнаружил восстановление концентрации фибриногена у рожениц с преждевременной отслойкой плаценты через несколько часов после значительной гипофибриногенемии. После афибриногенемии исходное количество фибриногена восстанавливается за 12—24 часа (Feeney, 1955). Jackon и сотр. (1955), Zsolnai (1959) наблюдали нормализацию уровня фибриногена за 3—6 часов после освобождения или экстирпации матки при преждевременной отслойке плаценты. Glatthaar (1961) при гипофибриногенемическом кровотечении после нормальных родов отметил полное восстановление уровня фибриногена за 10 часов, в то время как на высоте кровотечения его концентрация была равна всего 10 мг%. Вполне возможно, что такие быстрые темпы нормализации уровня фибриногена обусловлены не только ускорением его синтеза, но и связаны с обратимостью некоторых продуктов превращения фибриногена в фибрин.

Число тромбоцитов к концу опыта постепенно увеличивается и достигает 55 проц. исходной величины. Плотность кровяного сгустка и его истинная ретракция через 60 минут после введения экстракта плаценты уменьшаются, что, вероятно, обусловлено усилением фибринолиза, а также тромбоцитопенией.

К концу эксперимента большинство показателей свертывающей системы крови обнаруживает тенденцию к нормализации, фибринолитическая же активность продолжает нарастать.

На вскрытии забитых животных отмечен выраженный ателектаз легких. В гистологических препаратах печени, почек и особенно легких выявлена массивная закупорка свернувшейся кровью артериол, венул и капилляров. В крупных сосудах сгустков не обнаружено, т. к. вскрытие производилось не раньше часа после введения плацентарного экстракта. Вероятно, в более ранние сроки сгустки были и в крупных сосудах, где они растворяются намного скорее, нежели в мелких.

Материалы литературы и результаты собственных

исследований не оставляют сомнения в том, что первичным процессом при прорыве в сосудистое русло тканевых экстрактов, приводящих к нарушению гемокоагуляции и развитию гипофибриногенемии, является внутрисосудистое свертывание крови. Плацента содержит чрезвычайно мощный тромбопластин, тромбоцитоагрегирующее соединение, а также субстанции, разрушающие тромбоциты и эритроциты. Введение в кровоток этих веществ сопровождается повышением тромбопластической активности и образованием основного агента свертывающейся системы крови — тромбина. Последний немедленно вызывает превращение фибриногена в фибрин. Чем больше появилось в крови тромбина, тем больше образуется фибриновых и тромбоцитарных эмболов, вызывающих закупорку сосудов различных органов и тканей. Уменьшение количества фибриногена связано, главным образом, с утилизацией его при формировании внутрисосудистых сгустков, обнаруженных многими исследователями в мелких сосудах легких, почек, печени, гипофиза и других органов. Крайним выражением интравазальной гемокоагуляции является афибриногенемия. Однако чаще встречается гипофибриногенемия, т. к. организм располагает рядом приспособительных и защитных механизмов, предотвращающих тотальную утилизацию фибриногена.

В фазу интравазальной коагуляции потребляется не только фибриноген, но и другие факторы фибриногенного ряда — V, VIII, XIII, а также тромбоциты. Протромбин превращается частично в тромбин, вследствие чего содержание фактора II заметно уменьшается. Активность других факторов протромбинового ряда (VII, IX) при внутрисосудистом свертывании может даже слегка повышаться. Фибринолиз в гиперкоагулемическую фазу процесса, как это отмечено многими экспериментаторами и клиницистами, угнетается, что, по-видимому, обусловлено конкурентными взаимоотношениями между гемокоагулирующими и фибринолитическими компонентами.

Краткосрочная, стремительно развивающаяся и поэтому часто не диагностируемая в клинике фаза гиперкоагулемии сменяется длительной гипокоагулемией, характеризующейся усилением антикоагулянтных и фибринолитических свойств крови. Однако повышение фибрино-

литической активности в эту фазу наблюдается не всегда. В патогенезе ухудшения гемостаза существенная роль принадлежит патологическим антикоагулянтам, которые образуются при свертывании фибриногена, а также прилизисе растворимых предстадий фибрина. Немалое значение в развитии гипокоагулемии играет также снижение уровня фибриногена, числа тромбоцитов, утилизации других плазменных факторов свертывания и образование комплексных соединений с гепарином.

Усиление фибринолитической активности при проникновении в кровь продуктов разрушения акушерских тканей представляет защитно-приспособительную реакцию на внутрисосудистое свертывание, не приводящую обычно к дальнейшему снижению концентрации фибриногена.

Вторичный фибринолиз является адекватной реакцией, защищающей организм от закупорки сосудов фибрином и способствующий их реканализации с восстановлением трофики паренхиматозных элементов. Именно из этих соображений подавление вторичного фибринолиза антифибринолитическими препаратами не только нецелесообразно, но и опасно, ибо исключает один из важнейших защитных механизмов.

Таким образом, результаты экспериментов четко подтверждают, что основной причиной гипофибриногемии и коагулопатических кровотечений в акушерской практике является внутрисосудистое свертывание крови. Вместе с тем экспериментальное моделирование акушерской гипофибриногемии позволило проследить наиболее важные моменты стремительных и динамичных изменений гемокоагуляции, наблюдаемых при прорыве в сосудистое русло тканевых соединений.

В условиях клиники начальные изменения часто просматриваются и диагностируются нарушения вторичного, реактивного характера, развившиеся в ответ на первичную интравазальную гемокоагуляцию. Распознавание вторичных расстройств свертывания крови — главная причина той противоречивости мнений, которая существовала и еще существует на патогенез гипофибриногемии при акушерских, хирургических и других осложнениях, а также привела к заметному отставанию практики от теории при разработке патогенетической профилактики и терапии подобных нарушений.

Экспериментальное воспроизведение афибриногемии путем вливания тканевых экстрактов еще раз убедительно подтверждает концепцию М. С. Мачабели о том, что расстройства свертывания крови в подобных случаях формируются по механизму тромбгеморрагического синдрома (ТГС). По нашему мнению, на данном этапе знаний самым существенным является понимание и осмысливание того факта, что акушерские коагулопатии представляют следствие и внешнее проявление ТГС. Только при синдромном подходе к акушерским кровотечениям возможно проводить их рациональную профилактику и терапию.

### **Роль сосудистой стенки в развитии акушерского тромбгеморрагического синдрома**

Одним из самых неясных вопросов в патогенезе ТГС, в том числе и акушерского, является механизм смены фаз, в частности — причина усиления фибринолиза. Объяснение этого процесса породило множество различных предположений, не подтвержденных, однако, экспериментально.

Одним из общих факторов активации фибринолиза служат стрессорные ситуации. Как правило, свертывание и фибринолиз резко усиливаются при любых интенсивных воздействиях на симпатический отдел вегетативной нервной системы (Е. С. Иваницкий-Василенко, 1937—1956; С. А. Георгиева, 1947—1971; Б. И. Кузник и сотр., 1954—1972; Н. С. Джавадян, 1947—1956; Э. Перлик, 1959—1965; В. П. Балуда, 1961—1965; Rahn, Kaula, 1965; А. А. Маркосян, 1960—1970 и многие др.). В последние годы доказано, что аналогично меняются свертывание крови и фибринолиз и при повышении тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (Б. И. Кузник и сотр., 1968—1971).

Известно, что взаимодействие между компонентами фибринолитического процесса носит стехиометрический характер (Astrup, 1956; Э. Перлик, 1965 и др). М. С. Мачабели (1961—1970) считает, что стимуляция фибринолиза связана с повышением уровня одного из активаторов, а не с изменением других компонентов.

Каким же образом объясняется механизм стимуляции фибринолиза при акушерских гипофибриногемических кровотечениях?

Предполагается, что активация может быть вызвана следующими причинами: 1) реакцией на внутрисосудистое свертывание; 2) поступлением в сосудистое русло тканевых активаторов плазминогена из матки и элементов плодного яйца; 3) развивающимся шоком; 4) появлением в крови веществ, угнетающих антагонисты пламина; 5) освобождением фибринолитических агентов из стенок артерий и вен (Reid и сотр., 1953; Phillips, 1964 и др.).

Предположение об активации фибринолиза в ответ на интравазальное свертывание разделяется большинством исследователей. Правомочность такого заключения несомненна, ибо оно исходит из основных принципов биологической регуляции. Каждая регулирующая система организма имеет обратную связь.

Предположение о стимуляции фибринолиза активаторами тканей матки и элементов плодного яйца опровергается данными литературы и наших исследований. Как было показано выше, плацента и децидуальная оболочка содержат значительное количество антипламина, а миометрий к моменту родов утрачивает фибринолитические потенции.

Наше внимание привлекли сведения о возможной роли активаторов плазминогена, находящихся в стенках сосудов, в стимуляции фибринолитической активности крови.

Впервые доказать выделение факторов свертывания крови из стенок сосудов удалось итальянским и японским ученым. Serneri и сотр. (1963) обнаружили в перфузате общей сонной артерии тромбoplastический фактор и естественные антикоагулянты. Shimamoto, Ishioka (1963) в опытах на кроликах исследовали перфузат аорты. При добавлении к питательной жидкости адреналина в ней появлялись активные субстанции, ускорявшие свертывание плазмы. Однако эти эксперименты страдали рядом существенных недостатков, основным из которых является попадание крови в перфузат.

Метод перфузии отрезка общей сонной артерии, разработанный Б. И. Кузником и сотр. (1964, 1966), позво-

ляет получать перфузат без примеси крови и провести опыты в условиях, максимально близких к естественным. С помощью данного способа обнаружено, что перфузат содержит тромбопластические и фибринолитические агенты. Особенно много их выделяется из стенки сосуда при острой кровопотере, что позволяет понять, почему острые геморрагии протекают с гиперкоагулемией и стимуляцией фибринолиза.

В дальнейшем Б. И. Кузник и его сотрудники (Л. Г. Воронянская, 1964—1966; В. В. Альфонсов, 1968; В. П. Мищенко, 1966—1972; В. Ф. Русяев, 1967—1970; В. В. Бочкарников, 1969—1971) доказали, что при всех воздействиях, меняющих тонус обоих отделов вегетативной нервной системы, из артерий и вен усиливается выход тромбопластических веществ и активаторов фибринолиза. Эта реакция обусловлена усилением отрицательного заряда интимы по отношению к адвентиции и зависит от повышения проницаемости эндотелия. По-видимому, сосудистая система является одним из главных эфферентных регуляторов процесса свертывания крови и фибринолиза.

В. П. Скипетров (1966—1968) применил метод перфузии отрезка общей сонной артерии для выяснения механизма стимуляции фибринолиза при акушерском тромбогеморрагическом синдроме. После изоляции участок артерии тщательно омывался от крови, заполнялся на 5 минут физиологическим раствором и затем исследовался на содержание факторов свертывания крови и фибринолиза. Такие процедуры проводились 3 раза до и 5 раз после инъекции плацентарного экстракта. Последний вводился внутривенно в дозе 1,25 мл/кг. Опыт начинался после выхода собаки из наркоза.

Результаты этих исследований суммированы в таблице 3, из которой видно, что еще до введения животным экстракта перфузат существенно сокращает время рекальцификации и увеличивает потребление протромбина. По мере отмывания отрезка сосуда тромбопластические свойства перфузата уменьшаются. Если 2-я и 3-я пробы сократили время рекальцификации примерно на 35 проц. по сравнению с контролем, то 4-я — лишь на 24 проц.

Особенно резко изменяются эти показатели пробой перфузата, полученной сразу после инъекции экстракта

Влияние перфузата, полученного из гуморально изолированного участка сонной артерии до и после введения экстракта плаценты, на время рекальцификации, потребление протромбина, тромбиновое время и фибринолитическую активность

Исучаемые показатели	Статист. показатели	Влияние перфузата до и после введения экстракта								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Время рекальцификации (сек)	M	147,5	94,7	95,4	109,4	82,2	97,5	97,2	107,2	103,2
	M <sub>к</sub>		4,7	5,8	10,5	7,7	5	13	9	7,7
	P <sub>к</sub>		0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,05	0,02	0,02
	M <sub>о</sub>					3,5				
	P <sub>о</sub>					0,01				
Потребление протромбина (сек.)	M	34,8	80,6	69	80,5	101,6	74	62	61,1	58,6
	M <sub>к</sub>		13,6	8,8	13,5	17,1	14,3	12	19	12,8
	P <sub>к</sub>		0,05	0,05	0,05	0,05	0,1	0,1		
	M <sub>о</sub>					2,1				
	P <sub>о</sub>					0,001				
Тромбиновое время (сек.)	M	40,5	40,6	43,2	44,1	47,3	53,6	52,2	51,9	53,5
	M <sub>к</sub>				0,9	2,6	5,1	3,4	3,2	1,4
	P <sub>к</sub>				0,02	0,1	0,1	0,05	0,05	0,001
	M <sub>о</sub>					3,2	4,4	2,8	2,8	1,9
	P <sub>о</sub>					0,4	0,1	0,05	0,05	0,05
Фибринолиз (мин.)	M	55	33	44,6	42,8	32,4	29,2	27,3	25,2	36,2
	M <sub>к</sub>		4,1	2,9	3,5	5,8	3,5	1,8	1,5	6,1
	P <sub>к</sub>		0,01	0,05	0,05	0,05	0,01	0,001	0,001	0,05
	M <sub>о</sub>					4,4	3,6	2,9	3,6	5,3
	P <sub>о</sub>					0,1	0,02	0,01	0,01	0,8

Примечание: 1 — контроль, 2, 3 и 4 — до введения экстракта; 5, 6, 7, 8, 9 — после введения. Интервал между исследованиями равен 5 минутам. Статистическая обработка произведена между результатами до и после перфузии (M<sub>к</sub> и P<sub>к</sub>), а также до и после введения экстракта (M<sub>о</sub> и P<sub>о</sub>).

плаценты (5), в момент шокового состояния (уменьшение времени рекальцификации и усиление на 45 проц. утилизации протромбина). Однако, начиная с 6-й пробы, освобождение тромбопластических веществ уменьшается. Иннервация изолированного участка сонной артерии была не нарушена, поэтому усиленный выброс тромбопластических соединений можно расценивать как рефлекторную реакцию в ответ на инъекцию экстракта плаценты. По-видимому, главным источником тромбопластических веществ служат клетки эндотелия, где их содержание выше, чем в других слоях сосуда.

Тромбиновое время плазмы до введения плацентарного экстракта под влиянием перфузата практически не меняется. После инъекции оно существенно увеличивается лишь через 10—15 минут. Так, пробы 5—9 удлиняют тромбиновое время на 7—12 проц. по сравнению с контролем, что обусловлено поступлением в перфузат естественных антикоагулянтов из стенки сосудов.

Наконец, сосудистая стенка выделяет в кровяной ток активаторы фибринолиза. Вещества, ускоряющие растворение эуглобулинового сгустка, содержатся в перфузате еще до инъекции плацентарного экстракта. Пробы 2, 3 и 4 сокращают время лизиса на 40, 19 и 22 процента соответственно. После введения экстракта количество стимуляторов фибринолиза в перфузате заметно возрастает и достигает максимума в пробе 8, ускоряющей растворение сгустка почти в 2,2 раза по сравнению с контролем и на 41 проц. по сравнению с величиной до инъекции экстракта.

Б. И. Кузник и сотр. (1970) провели аналогичные опыты с той лишь разницей, что перфузат забирался через минутные интервалы одновременно из гуморально изолированных отрезков общей сонной артерии и яремной вены. Полученные при этом данные полностью совпадают с результатами исследований В. П. Скипетрова. После инъекции плацентарного экстракта перфузат артерии и вены особенно резко сокращал время рекальцификации и усиливал фибринолиз. Выявить антикоагулянты в перфузате не удалось, так как перфузионная жидкость изучалась на протяжении всего лишь 7 минут после инъекции экстракта.

Какова же природа активаторов фибринолиза, выделяющихся из сосудов? На этот вопрос отвечают иссле-

дования Б. И. Кузника, В. П. Мищенко, изучивших методом фибриновых пластин содержание фибринолитических агентов в перфузате, полученном из изолированного отрезка яремной вены до и после введения собакам экстракта плаценты. Перфузат наносился на пластинки отдельно, а также совместно со стрептокиназой и фибринолизиним (табл. 4).

Таблица 4.

**Фибринолитические компоненты в перфузате яремной вены, полученном до и после инъекции экстракта плаценты**

Изучаемый субстрат	До введения		После введения экстракта	
	негретые	гретые	негретые	гретые пластины
Перфузат	+	—	++	—
Стрептокиназа	—	—	—	—
Перфузат + стрептокиназа	++	—	++++	—
Фибринолизин	++++	++++	++++	++++
Фибринолизин + перфузат	++++	++++	++++	++++

Примечание: — отсутствие лизиса; + — растворение под пробой; ++ — лизис на 2—3 мм вокруг пробы; +++ — на 4—5 мм; ++++ — на 5—10 мм; +++++ — лизис более 10 мм вокруг пробы.

Приведенные данные показывают, что перфузат содержит активаторы (лизис на негретых и отсутствие лизиса на гретых пластинах под влиянием одного перфузата) и проактиваторы плазминогена (лизис под вли-

янием перфузата + стрептокиназа больше, чем под действием одного перфузата или стрептокиназы). После инъекции экстракта плаценты содержание этих агентов в перфузате заметно нарастает, чем и обусловлено усиление фибринолиза при акушерских осложнениях.

Таким образом, стимуляция фибринолиза во вторую фазу акушерского ТГС происходит вторично в ответ на гиперкоагулемию и обусловлена освобождением в кровоток тканевых активаторов и проактиваторов плазминогена. Эти данные еще раз указывают на то, что первичного гиперфибринолиза как самостоятельного синдрома при акушерской патологии не существует (В. П. Скипетров, 1966—1969; Б. И. Кузник, В. П. Скипетров, 1968).

Анализ результатов опытов с перфузией участка общей сонной артерии и яремной вены показывает, что фаза гиперкоагулемии, возникающая в момент введения экстрактов плаценты, может усиливаться тромбопластическими веществами, выделяемыми стенками сосудов. Во время шока освобождение тканевого тромбопластина из сосудов наиболее интенсивно, что способно существенно увеличить степень дефибриногенации. Выделение же фибринолитических агентов достигает максимума лишь через 10—20 минут. По-видимому, последняя реакция направлена на растворение уже образовавшегося фибрина и реканализацию закупоренных им сосудов. Полученные факты еще раз показывают, что представления, допускающие возможность развития дефицита фибриногена в результате его растворения плазмином, неправомерны.

Известно, что тканевые факторы свертывания способны поступать в кровь через лимфу. Можно было предположить, что усиление фибринолиза в какой-то степени связано с выбросом фибринолитических агентов из самых различных органов, а не только из сосудов. Для проверки этого предположения В. П. Мищенко и Б. И. Кузник изучили свертываемость крови и лимфы до и через 10—15 минут после инъекции плацентарного экстракта. После введения экстракта сильно удлиняется время свертывания крови и рекальцификации, падает потребление протромбина и уровень фибриногена, активируется фибринолиз. Свертывание и фибринолитическая активность лимфы при этом совершенно не меня-

ются. Отсюда вытекает, что стимуляторы фибринолиза поступают в кровь только из стенок кровеносных сосудов.

Высказанное мнение подтверждено в другой серии исследований с изучением компонентов фибринолиза методом фибриновых пластин. В этих экспериментах показано, что в лимфе количество проактиватора, активатора плазминогена и ингибиторов фибринолиза больше, чем в плазме. После инъекции экстракта плаценты содержание активатора и проактиватора плазминогена в крови заметно нарастает (концентрация антиплазмина при этом несколько снижается). Количество же указанных соединений в лимфе остается неизменным.

До сих пор среди клиницистов широко распространено мнение о том, что проникновение в кровяной ток продуктов разрушенных тканей с высокой фибринолитической активностью первично стимулирует фибринолиз и вызывает дефибриногемацию вследствие лизиса фибриногена плазмином. Такие представления привели к тому, что коагулопатические геморрагии, протекающие с активацией фибринолиза, лечат антифибринолитическими средствами.

Многолетние исследования коагулирующей и фибринолитической активности тканей позволили нам сделать заключение, что синдрома первичного гиперфибринолиза как самостоятельной коагулопатии вообще не существует (В. П. Скипетров, 1967—1968).

Для доказательства этого были изучены фибринолитические свойства большинства тканей человека. Аналитические методы исследования фибринолитических свойств тканей недостаточно физиологичны, ибо при обработке тканей экстрагирующие растворы неизбежно повреждают, а активаторы и ингибиторы искусственно разобщаются. Поэтому информация о сложных и динамических взаимоотношениях между ними, определяющих истинную фибринолитическую активность тканей, оказывается неточной. Исходя из этих соображений, для оценки фибринолитических свойств тканей мы модифицировали зуглобулиновый метод, приспособив его для определения концентрации активаторов фибринолиза, их устойчивости к разведению, а также взаимоотношения активаторов и ингибиторов (В. П. Скипетров, 1967—1969).

Сущность модификации заключается в следующем.

Проводятся 3 серии пробирочных опытов. В первой из них определяется содержание активаторов и в реагирующую смесь вносится 0,5 мл изучаемого экстракта. Во второй серии, где оценивается устойчивость активаторов к разведению, в смесь добавляется 0,1 мл экстракта. Уксусная кислота осаждает из плазмы и экстрактов преимущественно активаторы фибринолиза, ингибиторы же остаются в надосадочной жидкости и исключаются из реакции. Поэтому в 3-й серии опытов для включения в реакцию всех тканевых компонентов фибринолиза 0,1 мл экстракта вносится не в реагирующую смесь, а к полученной из плазмы эуглобулиновой фракции после растворения ее в буфере.

Результаты этих экспериментов суммированы в таблице 5, из которой видно, что самую высокую фибринолитическую активность в первой серии опытов имеют экстракты мнотетрия небеременных женщин, которые ускоряют растворение сгустка на 91 проц. Второе место по своему действию занимают вытяжки легочной паренхимы, стимулирующие фибринолиз на 86 проц. Далее следуют экстракты почек, печени, мозга и миокарда (ускоряют растворение на 70, 58, 56 и 55 проц. соответственно), скелетной мышцы, кожи, поджелудочной железы (сокращают лизис на 42, 50 и 38 проц.). Фибринолитические свойства экстрактов предстательной железы и ее аденом примерно одинаковы: первые укорачивают время растворения сгустка на 50, вторые — на 60 проц. Исследование плевры показало, что более высокой активностью отличается висцеральный листок, сокращающий лизис на 70 проц., что зависит, вероятно, от диффузии в него активаторов из легких.

В последнее время нами установлено, что очень высокой фибринолитической активностью отличаются лимфоузлы и ткани мочевыводящих путей. Их экстракты по своей активности близки к миотетрию и легочной паренхиме (Б. И. Кузник, Я. Л. Калихман, 1969; В. П. Скипетров и сотр., 1972; Б. И. Кузник, Г. Б. Будажабон, 1972).

Интересными оказались результаты исследований брюшины и большого сальника, иссеченных при плановых и ургентных операциях. В 1-ой серии опытов более высокую активность проявляет невоспаленная брюшина и особенно большой сальник. При воспалительных

Таблица 5.

## Фибринолитические свойства тканей человека (в мин.)

Исследуемые ткани	Число опытов	Стат. показа- тели	Конт- роль	1-я серия	2-серия	3-я серия
Миометрий	16	М	181,6	15*	63,3*	103,3*
Легкие	19	М	152,1	22,3*	49,7*	75,5*
Почки	11	М	152,5	45,5*	96*	138,5*
Мозг	9	М	146	66*	112*	134,5*
Миокард	14	М	150,3	66,4*	110,7*	151
Скелетные мышцы	14	М	147,3	85,8*	124,2*	155,3
Печень	15	М	153,6	65,3*	97,7*	166,3*
Кожа	11	М	149,5	75*	132*	162*
Предстатель- ная железа	12	М	145	73,3*	90,8*	117,1*
Аденомы предстатель- ной железы	5	М	142	58,4*	89*	128
Висцераль- ная плевра	10	М	165,5	51*	86,5*	111*
Париеталь- ная плевра	10	М	165,5	67*	108*	141,5
Большой сальник	16	М	145,3	16*	45,3*	65,9*
Невоспален- ная брю- шина	18	М	148,6	43*	71,9*	113,9*
Воспаленная брюшина	27	М	132	54,5*	92*	137,8

Примечание: знаком «\*» обозначены статистически существенные изменения.

процессах в брюшной полости стимулирующее действие экстрактов брюшины и сальника заметно снижается. По всей вероятности, фибринолитический потенциал серозных оболочек грудной и брюшной полостей играет важную роль в предупреждении отложений фибрина и его организации при формировании спаек и шварт.

Результаты 1-ой серии наших опытов в основном совпадают с данными Albrechtsen (1959) и Stamm (1962).

Добавление в реагирующую смесь 0,1 мл экстрактов (2-я серия экспериментов) стимулировало фибринолиз заметно слабее, что подтверждает мнение о неустойчивости компонентов фибринолиза к разведению. Так, активность экстрактов миометрия во 2-ой серии снижалась с 91 до 65 проц., почек — с 70 до 37 проц., мозга — с 55 до 23 проц., кожи — с 50 до 11 проц. Аналогично меняется влияние экстрактов и других тканей. Зависимость стимулирующего эффекта экстрактов от их количества в реагирующей системе свидетельствует о стехиометрической реакции между тканевым (стабильным) активатором и плазминогеном.

При внесении 0,1 мл экстрактов непосредственно в эуглобулиновую фракцию плазмы, растворенную в буфере (3-я серия опытов), фибринолиз стимулируется намного слабее. Так, если во 2-ой серии 0,1 мл экстракта миометрия ускоряли лизис на 65 проц., то в 3-й — на 42 проц., экстракты почек — соответственно на 37 и 9 проц. Вытяжки многих тканей при добавлении их прямо к эуглобулинам или не оказывали влияния (мозг и миокард), либо даже ингибировали фибринолиз. Например, экстракты скелетных мышц замедлили растворение сгустка на 5,4 проц., печени — на 8,3 проц., поджелудочной железы — на 18 проц. Характер действия вытяжек из поджелудочной железы оказался для нас неожиданным. Вероятно, протеолитические свойства тканей не идентичны фибринолитическим.

В 3-ей серии опытов экстракты предстательной железы и ее аденом проявляют сравнительно небольшую фибринолитическую активность: под влиянием первых лизис ускоряется на 20, а под действием вторых — на 10 проц. В последнее время в нашей лаборатории обнаружено, что экстракты аденом предстательной железы отличаются антифибринолитическими свойствами

(И. И. Азрапкии, 1971—1972). Эти факты опровергают мнение о том, что аденоматозные образования содержат больше активаторов плазминогена, чем ткань простаты (Bredt, 1968).

Третья серия опытов показывает, что экстракты плевры (обоих листков) и париетальной невоспаленной брюшины имеют примерно одинаковую активность — под их влиянием лизис ускоряется на 14—32 проц. При воспалительных процессах в брюшной полости (острый аппендицит и холецистит, проникающие ранения) содержание активаторов плазминогена в брюшине снижается, а количество ингибиторов нарастает, в результате чего вытяжки из брюшины приобретают антифибринолитические потенции: при добавлении к эуглобулиновой фракции 0,1 мл экстракта воспаленной брюшины растворение сгустка замедляется примерно на 5 проц. по сравнению с контролем.

По-видимому, такие изменения фибринолитических свойств брюшины создают условия для лучшего свертывания фибриногена, воспалительного выпота и последующей организации фибрина, а затем и межорганнх спаечных сращений. По нашему мнению, снижение фибринолитической активности брюшины при воспалительных процессах представляет приспособительную реакцию, направленную на локализацию очага путем образования спаек, которые предупреждают развитие генерализованного перитонита. Исходя из этих соображений, нами проведены эксперименты по предупреждению спайкообразования путем внутрибрюшинного введения в послеоперационном периоде гепарина и фибринолизина. Опыты на животных и клинические наблюдения показали, что комбинация этих препаратов эффективно тормозит массивное спайкообразование, предохраняя от развития спаечной болезни (С. Ф. Головнев и соавт., 1967—1969; В. П. Скипетров, К. К. Николенко, 1970; В. П. Скипетров и сотр., 1971—1972).

Результаты 3-й серии опытов в сопоставлении с контролем и 2-ой серией убедительно доказывают, что все ткани человека наряду с активаторами содержат и ингибиторы фибринолиза. Во многих тканях и органах количество ингибиторов превалирует, что определяет антифибринолитические свойства экстрактов. Следовательно, в естественных условиях при прорыве экстрактов

данных тканей в общий кровоток произойдет не стимуляция, а торможение фибринолиза.

Нами изучены фибринстабилизирующие свойства большинства тканей человека (В. П. Скипетров, 1966—1971). Оказалось, что все исследованные ткани, за исключением поджелудочной железы существенно замедляют растворение фибрин-полимера. Самыми выраженными фибринстабилизирующими свойствами отличаются экстракты миометрия небеременных женщин, скелетных мышц, миокарда, кожи, удлинившие время лизиса соответственно на 61, 39, 36 и 32 проц. Сравнительно невысока активность экстрактов печени, невоспаленной брюшины, предстательной железы, тормозивших лизис на 27, 23 и 8,4 проц. соответственно.

Эти факты говорят о наличии в тканях человека энзима, подобного плазменной фибриназе. Очевидно, антифибринолитические свойства тканей отчасти связаны с фибринстабилизирующим фактором. Тканевая фибриназа может способствовать стабилизации первых порций фибрина, образующихся при внутрисосудистом свертывании крови. Однако при этом большая часть фибрина остается в виде растворимых предстадий, что обеспечивает быстрый выход из шока.

Резюмируя результаты наших исследований, мы считаем необходимым остановиться на их клиническом значении. Как было показано, все ткани содержат тромбoplastический фактор. Наиболее мощным тромбoplastическим действием отличаются экстракты плаценты и отпадающей оболочки: их вытяжки прекращают свое влияние лишь после разведения в 160—320 тысяч раз. Это означает, что тканевой экстракт из 1 г плаценты способен ускорить свертывание 320 л крови! Экстракты легочной паренхимы сохраняют тромбoplastические свойства до разведения в 50000 — 100000 раз, т. е. 1 г легочной паренхимы может стимулировать свертывание 50—100 л крови. Даже 1 мл околоплодных вод, обладающих самой низкой тромбoplastической активностью, ускоряет коагуляцию 0,5—1 л крови.

В то же время действие тканевых активаторов фибринолиза уже не проявляется после разведения экстрактов в 5—100 раз. Отсюда ясно, что тромбoplastические свойства тканей, которые почему-то не учитывались подавляющим большинством исследователей при трактов-

ке механизмов дефибриногенации, являются наиболее существенной их характеристикой.

Во многих тканях наряду с тромбопластическими веществами находятся энзимы, подобные плазменным факторам V, VII, X и XIII, антигепариновая субстанция, а также соединения, повышающие адгезивность и вызывающие агрегацию и вязкий метаморфоз тромбоцитов. Помимо гемокоагулирующих агентов, ткани содержат комплекс фибринолитических веществ: активаторы и проактиваторы плазминогена, лизокиназы, а также ингибиторы фибринолиза.

Наличие в тканях комплекса активных гемокоагулирующих и фибринолитических соединений позволило одному из нас выдвинуть концепцию о существовании в организме тканевой системы гемокоагуляции (включая фибринолитическое звено), которая функционирует сопряженно с одноименной гуморальной системой (В. П. Скипетров, 1967—1971).

Наше представление о тканевой системе свертывания крови не идентично взглядам Оврена (1947). Как известно, Оврен понимал под внешней системой гемостаза образование сгустка при участии тканевой тромбокиназы и плазменных факторов IV, V, VII и X. По нашему мнению, небольшие количества протромбиназы образуются за счет тканевых эквивалентов названных плазменных факторов и при участии тромбопластина. Наряду с этим тканевые агенты приводят к лабильзации кровяных пластинок, ускоряя образование тромбоцитарных тромбов. Современные представления о механизме действия тканевого тромбопластина позволяют считать, что при повреждении тканей он является не только фактором надежности локального гемостаза, но и выполняет самостоятельную роль в остановке кровотечения. Процесс свертывания крови, начатый тканевым тромбопластином, позднее подкрепляется гуморальной системой гемокоагуляции.

По-видимому, в физиологических условиях тканевая система гемостаза регулирует при восстановительных процессах отложение фибрина, что осуществляется за счет освобождения из клеток гемокоагулирующих и фибринолитических агентов.

Вместе с тем ткани и органы являются основными регуляторами гомеостатического состояния в системе

гемокоагуляции и фибринолиза. Ткани обеспечивают продукцию, разрушение и выброс компонентов, поддерживая подобным путем стационарное состояние гуморальной системы свертывания крови.

Исходя из коагулирующей и фибринолитической активностей тканей, несложно понять динамику нарушений свертывания крови при патологии, связанной с прорывом в сосудистое русло продуктов разрушения тканей. При этом неизбежно происходит внутрисосудистое свертывание крови, являющееся главной причиной дефибриногенации. Кинетика действия тканевого тромбопластина, его мощная активность и устойчивость к разведению позволяют считать, что расстройства гемостаза при проникновении в циркуляцию экстрактов самых различных тканей всегда развиваются по механизму тромбгеморрагического синдрома — ТГС.

Если первая, гиперкоагулемическая фаза этого синдрома обусловлена тромбопластином, то фаза гипокоагулемии, сопровождающаяся стимуляцией фибринолиза, является вторичной, рефлекторной реакцией в ответ на первичную гиперкоагулемию. Усиление фибринолиза во вторую фазу ТГС осуществляется как непрямым, так и прямым путем. Тканевые лизокиназы, проактиваторы и активаторы пламиногена освобождаются в кровотоке рефлекторно из стенок сосудов. Функцию лизокиназ выполняет, по-видимому, и фактор Хагемана, являющийся, по мнению некоторых авторов, одновременно плазменной лизокиназой и прямым активатором пламиногена.

Результаты исследований фибринолитических свойств тканей позволяют уточнить роль и отвести соответствующее место фибринолитическим агентам — веществам чрезвычайно мало устойчивым к разведениям. Более того, в естественных условиях экстракты многих тканей проявляют сравнительно невысокую фибринолитическую, а часто и антифибринолитическую активность. Поэтому поступление в циркуляцию продуктов разрушения тканей будет первично тормозить, а не стимулировать фибринолиз. Эксперименты с введением экстрактов предстательной железы и легких, обладающих высокой фибринолитической активностью, показали, что в первые минуты наблюдается резкая гиперкоагулемия, а фибринолиз угнетается.

По всей вероятности, торможение фибринолиза в первую фазу ТГС обусловлено конкурентными взаимоотношениями между тканевыми тромбопластическими и фибринолитическими агентами: вследствие большей активности и устойчивости к разведению доминируют тромбопластические агенты, что и является причиной дефибриногенации. Если тканевые активаторы плазминогена поступают в кровоток вместе с тромбопластическими веществами, то их действие проявляется, по-видимому, не в циркуляции, где оно ингибируется процессом внутрисосудистого свертывания, а локально — в образовавшихся сгустках фибрина, адсорбирующих активаторы вместе с плазминогеном из крови. В таком случае активаторы плазминогена выступают как стимуляторы быстрого лизиса фибриновых эмболов и ускоряют выход из состояния шока.

Все изложенное позволяет считать, что первичного гиперфибринолиза как самостоятельного коагулопатического синдрома не существует. Следовательно, эндогенный фибринолиз всегда вторичен и является одним из критериев гипокоагулемической фазы тромбгеморрагического синдрома, в том числе и акушерского ТГС (В. П. Скипетров, 1967—1971).

В связи с анализируемым механизмом стимуляции фибринолиза кратко остановимся на так называемых «фибринолитических» кровотечениях. М. С. Мачабели (1962—1970) справедливо считает, что в ряде случаев вторичная активация фибринолиза оказывается чрезмерной и становится катастрофой, угрожающей жизни, ибо подобные геморрагии с громадным трудом поддаются терапии. С чем же это связано?

Вторичный фибринолиз, развивающийся вслед за первой фазой ТГС, обычно протекает на фоне дефицита фибриногена и многих других плазменных факторов, а также при повышенной антикоагулянтной активности крови.

Развитие «фибринолитических» кровотечений при подобном состоянии связано, на наш взгляд, с рядом причин. Одной из них является дефицит фибриногена и других плазменных факторов, другой — нарушение сосудистого компонента гемостаза: повышение проницаемости сосудов в результате адреналинемии, гистаминемии

и чрезмерного фибринолиза (а возможно и протеолиза), что делает сосуды «дырявыми» и хрупкими. Вследствие этого в кровотоке поступают тканевые вещества, усиливающие свертывание и литические реакции. Одновременно создается возможность развития паренхиматозных кровоизлияний, ибо структура сосудов меняется настолько, что через их стенку могут выходить форменные элементы крови. Третьей причиной может быть нарушение структуры тромбов в сосудах маточно-плацентарной площадки вследствие действия патологических антикоагулянтов, тормозящих полимеризацию фибрина. Поэтому вторичный фибринолиз растворяет фибриновые сгустки не только там, где они не требуются (в сосудах всего организма, куда они занесены в фазу гиперкоагулемии ТГС), но и там, где они нужны (в акушерской практике — это сосуды громадной раневой поверхности плацентарной площадки). Только эти соображения могут быть основанием для назначения при подобных гемorragиях совместно с гепарином (патогенетическое средство) и антифибринолитических препаратов (симптоматическое средство), способных «залатать» сосуды и укрепить фибриновые тромбы путем стабилизации фибрина и торможения локального фибринолиза.

Однако многое в патогенезе «фибринолитических» кровотечений остается неясным. По-видимому, потребуется еще немало усилий для расшифровки всех нюансов крайне динамичных реакций ТГС.

#### Профилактическое действие гепарина при тромбогеморрагическом синдроме в эксперименте и клинике

Анализ литературы и собственных исследований механизма развития дефицита фибриногена при внутривенном введении экстрактов плаценты четко показывает, что причиной гипофибриногенемии при акушерской патологии является внутрисосудистое свертывание крови. Эксперименты с воспроизведением акушерской афибриногенемии были проведены нами в 1963—1964 годах. Тогда же для подтверждения этого вывода мы провели исследования на животных, которым перед инъекцией экстракта плаценты предварительно вводились антикоагулянты прямого действия.

К моменту наших исследований в литературе имелись лишь единичные сообщения об использовании прямых антикоагулянтов в эксперименте и в клинике для профилактики и терапии гипофибриногенемических кровотечений. В. П. Казначеев (1960) считал, что гибель животных при внутривенной инъекции мозгового тромбопластина обусловлена нарушением функции единой трофической ферментативной системы соединительной ткани. Для предупреждения этого он вводил гепарин, что спасло от гибели подопытных кроликов.

З. С. Баркаган и Б. В. Полушкин (1959) перед инъекцией кроликам яда кобры, обладающего тромбопластическим действием, вводили гепарин, что спасало животных от неминуемой гибели.

Ряд акушеров, разделявших теорию внутрисосудистого свертывания, предпринял первые попытки использовать гепарин в клинике для пресечения интравазальной гемокоагуляции. О целесообразности назначения прямых антикоагулянтов при акушерских коагулопатиях в то время писали Ч. Шнейдер (1959), Runge, Pfau (1960), Ledermaier, Vinazzer (1962). Правда, все они говорили об использовании гепарина только в тромбопластическую фазу акушерского афибриногенемического синдрома. В 1962 г. известный швейцарский акушер Stamp, специально занимающийся изучением акушерских коагулопатий, писал, что применение гепарина и в подобных ситуациях весьма дискутабельно.

В серии экспериментов, проведенных на 15 собаках, мы попытались выяснить, насколько эффективно гепарин предупреждает дефибриногенацию при внутривенном введении экстракта плаценты (В. П. Скипетров, 1965). Одновременно эти опыты явились поиском средств эффективной профилактики и терапии акушерских коагулопатий.

Гепарин вводился в дозе 25—50 ЕД/кг (доза была подобрана эмпирически после нескольких пробных опытов). Через 3—5 минут в бедренную вену производили вливание экстракта плаценты в количестве 1,25 мл/кг веса. Кровь исследовалась до и после инъекции гепарина, а также через 1—3, 25 и 60 минут после введения плацентарного экстракта.

В отличие от опытов на интактных животных (не получавших гепарина) введение экстракта гепаринизиро-

ванным собакам не вызвало шока или его проявления были нечеткими. Артериальное давление почти не менялось. Тахипноэ было мало выраженным. Судорог и непроизвольного мочеиспускания не наблюдалось. Однако у многих собак отмечалась тахикардия и уменьшение пульсового давления.

Результаты наших исследований представлены в таблице 6, из которой видно, что гепарин заметно тормозит свертывание крови. Время образования кровяного сгустка удлиняется в 5,5 раза, рекальцификации плазмы — в 2,4 раза, несколько уменьшается активность протромбинового комплекса, в 5 раз возрастает тромбиновое время и в 13 — концентрация свободного гепарина. Существенно увеличивается скорость растворения эуглобулинового сгустка (на 21 проц.). На 12 проц. повышается фибринолитическая активность крови.

Введение на этом фоне экстракта плаценты резко ускоряет гемокоагуляцию: время свертывания крови сокращается в 1,7 раза, рекальцификации плазмы — на 32 проц., толерантность к гепарину возрастает на 33 проц. В отличие от опытов на негепаринизированных животных в данной серии не наблюдалось гемолиза эритроцитов, что объясняется ингибированием систем, разрушающих красные кровяные тельца.

Активность протромбинового комплекса практически не меняется. Тромбиновое время несколько сокращается, концентрация свободного гепарина падает.

Фибринолиз в момент инъекции экстракта резко затормаживается: лизис кровяного сгустка уменьшается в 2,2 раза, растворение эуглобулиновой фракции замедляется на 34 проц. Аналогично менялся фибринолиз у животных, которым не вводился гепарин.

Несмотря на угнетение фибринолиза предварительная гепаринизация предотвратила потребление факторов протромбинового и фибриногенового ряда. Если у интактных собак количество фибриногена после инъекции экстракта упало на 30,9 проц. исходной величины, то у гепаринизированных — всего на 5,6 проц. Через 25 минут снижение уровня фибриногена составляло 6,9 проц.

Также менее выражено падало число тромбоцитов (у интактных собак — в 4, у гепаринизированных — в 2 раза).

## Изменения некоторых показателей свертывания крови у геаринизированных собак после введения плацентарного экзтракта

Изучаемые показатели	Статистич. показатели	Исходные данные	После введения гепарина	После введения экзтракта (мин.)		
				3	5	6
1	2	3	4	3	5	6
Время свертывания крови (сек.)	М	231,4	1279	748,5	545	338,2
	м			76,2	103,3	97,3
	Р			0,001	0,001	0,001
Время рекальцификации (сек.)	М	82,1	197,7	134,7	141,5	116,1
	м			10,3	9,7	12,2
	Р			0,001	0,001	0,001
Степень тромботеста	М	6—7	3—4	4—5	5	5—6
	М	288,3	636	425,7	461,7	343,7
	М			36,6	37	39,7
Толерантность плазмы к гепарину (сек.)	М	100,4	100	0,001	0,001	0,001
	м			100,8	102	107,1
	Р					2,9
Ас-глобулин (%)	М	104,5	100	100,3	97,5	99,9
	М	106,9	100	102,5	103,5	105,1
	М	29,7	144,2	138,1	71	45,9
Тромбиновое время (сек.)	М			2		
	Р					0,05

Продолжение табл. 6.

1	2	3	4	5	6	7
Время свободного гепарина (сек.)	М	9,6	124,6	119	51,3	25,8
	м			1,6		
	Р			0,01		
Фибриноген (мг/мл)	М	13,2	13,1	12,37	12,2	12,6
	м			0,15		
	Р			0,001		
Фибринолиз по Ковальскому и сотр. (мин.)	М	102,8	81,1	108,9	87,2	79,4
	м			9,5		
	Р			0,05		
Фибринолиз по Котовицковой, Кузнецу (%)	М	48,25	54,8	24,7	40,2	40,7
	м			5,9		
	Р			0,001		
Тромбоциты (тыс.)	М	238,3	225,7	119	149,7	196,3
	м			8	9,7	6,6
	Р			0,001	0,001	0,001
Истинная реакция кровяного сгустка (%)	М	18,6	7,36	16,9	15,6	19,8
	м			2,7	2,4	3,6
	Р			0,01	0,01	0,01
Гематокритный показатель кровяного сгустка (%)	М	77,6	55,5	65,7	66,8	74,4
	м			2,8	2,9	3,7
	Р			0,01	0,01	0,001

Через 60 минут после инъекции экстракта наблюдается нормализация изучаемых показателей. Так, к концу опыта время свертывания крови, рекальцификации плазмы, толерантность к гепарину, число тромбоцитов и ретракция кровяного сгустка приближаются к исходным величинам. Протромбиновый же индекс превысил начальное значение (107,1 проц.). Содержание фибриногена также повысилось. Фибринолиз через 25 и 60 минут стал интенсивнее, чем в момент инъекции экстракта, однако не достиг величин, характерных для начала опыта. Через час после введения гепарина и экстракта тромбиновое время и уровень свободного гепарина приближаются к исходным цифрам, что связано с его выведением, разрушением и нейтрализацией кровью и тканями.

Следует отметить один из самых существенных моментов этих опытов: гемокоагуляция у гепаринизированных животных после введения экстрактов плаценты нормализуется гораздо быстрее, чем у интактных. Несомненно, это обусловлено тем, что гепарин предотвратил утилизацию факторов свертывания крови.

На вскрытии забитых животных в сосудах сгустков не обнаружено. Не найдено отложений фибрина и в гистологических препаратах почек, легких и печени, в то время как у негепаринизированных собак наблюдалась массивная эмболизация в мелких сосудах этих органов.

Факты, полученные в данной серии экспериментов, убедительно доказывают, что причиной дефибриногенации при проникновении в кровеносное русло плацентарных соединений является внутрисосудистое свертывание, которое эффективно тормозится гепарином, предупреждая развитие гипофибриногенемии.

Результаты этих исследований были опубликованы в 1965 году в сборнике работ Читинского медицинского института. В выводах рекомендовалось назначать гепарин в гиперкоагулемическую фазу акушерских коагулопатий. Однако за прошедшие годы наши взгляды на динамику процессов, приводящих к развитию гипофибриногенемических кровотечений при акушерской и другой патологии, существенно изменились. Сейчас мы полностью разделяем мнение М. С. Мачабели о необходимости применения гепарина не только в гиперкоагулемическую, но и в гипокоагулемическую фазу ТГС.

В последние годы в литературе все чаще и чаще появляются сообщения об эффективности использования гепарина при акушерских осложнениях. Одновременно публикуется все больше работ о нецелесообразности и опасности применения при акушерских коагулопатиях антифибринолитических препаратов.

Сказанное, в частности, подтверждается опытами Сепгу (1966), который вводил собакам в течение 2-х часов капельным путем тромбин и на вскрытии забитых животных не обнаружил внутрисосудистого свертывания. Если же одновременно вливалась ЭАКК, то в легких и других органах наблюдался массивный тромбоз, причем 4 собаки из 10 погибли до окончания опыта.

Аналогичные факты получены Nordström, Zetterquist (1968). При введении собакам тромбина с тразилолом или ЭАКК многие животные погибли от массивного внутрисосудистого свертывания крови. Если же тромбин вливался с гепарином, то концентрация фибриногена почти не менялась. Moriau, Masure (1968) считают, что применение ЭАКК при акушерских коагулопатиях отягощает синдром, ибо при этом вторичный фибринолиз часто выражен очень слабо. Применив гепарин у 9 больных с интравазальной гемокоагуляцией, авторы в 8 случаях получили хорошие результаты.

Весьма интересны в этом плане исследования Le Veer и сотр. (1965), которые установили, что хороший эффект в гипокоагулемическую фазу коагулопатий, развивающихся по механизму ТГС, дает комбинация гепарина с ЭАКК. Гепарин, стимулируя лизис образовавшихся фибрин-тромбоцитарных тромбов, может привести к эмболическим осложнениям. Авторы предположили, что ЭАКК способна предотвратить резорбцию существующих тромбов и тем самым предупредить подобные осложнения. При акушерских и хирургических коагулопатиях фибринолиз протекает параллельно с отложением новых порций фибрина. Гепарин тормозит фибринообразование и способствует лизису фибрина, что может привести к кровотечениям. ЭАКК, мало изменяя действие гепарина, эффективно тормозит фибринолиз, предупреждая тем самым послеродовые и послеоперационные геморрагии. Убедительность опытов на животных побудила авторов применить комбинацию гепарина с ЭАКК

у 75 больных. Ни в одном случае кровотечения не отмечено.

В последние годы гепарин все шире внедряется в практику для борьбы с акушерскими коагулопатиями (Uszynski, 1966; Stamm, 1967; Pescetto, 1968; Aznar и соавт., 1968 и др.). Правда, до сих пор многие акушеры применяют гепарин лишь во время гиперкоагулемии, не решаясь использовать его в фазу гипокоагулемии, считая, что он ухудшит свертывание и усилит кровоточивость. Между тем кровозамещающая терапия, проводимая без гепаринизации, часто ухудшает состояние больной, ибо вводимый фибриноген подвергается внутрисосудистому свертыванию.

При использовании гепарина было выяснено, что он не проходит через плаценту и не попадает в кровь плода. Так, Flessa и сопр. (1965) вводили 7 роженицам по 2000—6500 ЕД гепарина (по 30—100 ЕД/кг веса). После этого свертывание крови у женщин удлинилось с 5 до 16 минут, рекальцификация плазмы — со 127 до 456 сек., тромбиновое время — с 11 до 60 сек. У детей сразу после рождения все показатели коагулограммы были в пределах нормы. Аналогичные факты получены Stamm (1967), который подчеркивает, что гепарин не увеличивает кровопотери при нормальных родах. Эти данные лишней раз подтверждают безопасность и необходимость назначения гепарина при ТГС.

Гепарин для предупреждения и терапии гипофибриногенемических кровотечений был применен нами в январе — мае 1965 года (В. П. Скипетров) в 3-х случаях преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Препарат был введен внутривенно в дозе 3000 ЕД (около 50 ЕД/кг веса) при первых симптомах отслойки, когда у женщин возникла и начала прогрессировать гиперкоагулемия и появилась умеренная гипофибриногенемия. Инъекция гепарина пресекла внутрисосудистое свертывание и дальнейшую утилизацию фибриногена, что позволило добиться родоразрешения без патологической кровопотери.

В 1967 г. лечение гепарином было проведено в Тбилиси в акушерской клинике проф. З. А. Чиладзе (при консультации М. С. Мачабели). Поводом для этого стала смерть от тромбоза роженицы, кровотечение у которой останавливали с помощью ЭАКК. Назначением же

гепарина удалось спасти 2 рожениц с коагулопатическими геморрагиями, что подтверждает правильность выбора гепарина как эффективного патогенетического кровоостанавливающего средства при акушерском ТГС.

В 1970 г. на страницах отечественных журналов были опубликованы сообщения М. А. Репиной и соавторов, Е. А. Ланцева, Л. А. Суслопарова, а также появился автореферат З. Д. Федоровой, в которых указывается, что гепарин является эффективным средством предупреждения и терапии акушерского ТГС. Эти клинические наблюдения подтверждают мысль М. С. Мачабели, высказанную еще в 1962 г. о том, что «для целесообразной причинной терапии геморрагического диатеза следует прежде всего определить коагулопатический синдром». Эффективность лечения акушерского ТГС гепарином является лучшим аргументом необходимости синдромного подхода к нарушениям гемокоагуляции и их терапии.

### **О целесообразности применения протамин-сульфата при акушерском тромбгеморрагическом синдроме**

Одним из препаратов, которые применяются эмпирически для терапии акушерских коагулопатий, является протамин-сульфат. Это соединение еще в прошлом веке выделено из клеточных ядер икры и семенной жидкости различных рыб (Miescher, 1870). Однако его антигепариновые свойства были обнаружены значительно позже (Chargaff, Olson, 1937). В настоящее время протамин-сульфат рассматривается, как специфический ингибитор гепарина: 1 мг этого вещества нейтрализует 100 ЕД гепарина. Подобное действие протамин-сульфата связывают с его щелочной реакцией. Разноименность зарядов гепарина и протамин-сульфата определяет их взаимодействие, в результате которого образуются неактивные комплексы гепарин-протамин. Аналогично протамин-сульфату нейтрализуют гепарин многие щелочные соединения, в частности щелочные красители — толуидиновый синий, метиленовый синий, фуксин:

Клиническое применение протамин-сульфата началось вскоре после гепарина. Особенно широко он применяется в хирургии при операциях с использованием ап-

паратов искусственного кровообращения. Протамин-сульфат — необходимое средство при передозировке гепарина.

Наряду с антигепариновыми свойствами протамин-сульфат в значительных дозах тормозит свертывание крови, ибо обладает антитромбопластическим, антитриптическим и слабым антифибринолитическим действием (Margbet и соавт., 1955).

Механизм антикоагулянтного действия протамин-сульфата окончательно не выяснен. Hougie (1958) связывает его с торможением генерации кровяного тромбопластина. Он показал, что низкие концентрации протамин-сульфата (2—7  $\gamma$ ) уменьшают количество образующегося тромбопластина, но не влияют на активную тромбокиназу. В больших дозах он угнетает активный тромбопластин, а также тормозит взаимодействие между протромбином и ионами кальция. Наряду с этим протамин-сульфат меняет свойства фибриногена, образуя с ним растворимый комплекс протамин-фибриноген.

Протамин-сульфат подавляет фибринолиз у больных с геморрагическими диатезами (Р. А. Рутберг, 1965). Будучи антагонистом гепарина, по механизму конкурентного торможения он повышает активность гиалуронидазы и проницаемость сосудов (Э. Перлик, 1965). Протамин-сульфат реагирует с белками плазмы, приводя к выпадению преципитата (Фр. Швец, 1963).

Инъекция значительных доз протамин-сульфата нередко способствует ухудшению коагуляции и сопровождается сдвигами гемодинамики — падением артериального давления (вследствие расширения артериол) и брадикардией (Фр. Швец, 1963; Э. Перлик, 1965). Даже обычные дозы протамин-сульфата, применяемые для нейтрализации гепарина в хирургической практике, вызывают иногда антикоагулянтный эффект и кровоточивость (Anderson и соавт., 1959).

Для выяснения патогенеза гемодинамических нарушений при внутривенной инъекции протамин-сульфата Vissher (1962) провел несколько серий исследований. После введения собакам основных красителей (метиленового синего, толудинового синего) или антагонистов гепарина (протамин-сульфата или полибрена) возникали гипертония малого круга и отек легких. Сопротивление в

легочных артериях увеличивалось в 3 раза. Инъекция кислых красок (метиленового синего и красного, азокармина, кислого фуксина) не давала таких сдвигов. Исходя из результатов патологоанатомического и гистологического исследования, Vissher приходит к выводу, что гемодинамические эффекты в малом круге кровообращения обусловлены закупоркой мелких легочных сосудов эмболами из агглютированных эритроцитов. Склеивание последних связано с нейтрализацией их отрицательного заряда основными красителями и протамин-сульфатом. Внутривенное вливание серотонина вызывало такие же изменения, и на этом основании автор объясняет эмболию действием серотонина.

Гемодинамические сдвиги особенно резко выражены при быстром внутривенном введении протамин-сульфата, поэтому следует вливать его медленно (Jorges, 1946).

Антитромбопластические, антифибринолитические и антигепариновые свойства протамин-сульфата побудили использовать этот препарат для профилактики и терапии акушерских афибриногенемических кровотечений с целью предупреждения внутрисосудистого свертывания и нейтрализации гепарина, избытком которого объясняли усиление антикоагулянтной активности крови при развившейся гипофибриногемии. Вместе с тем профилактическое действие данного препарата при экспериментальном воспроизведении акушерских коагулопатий было почти не изучено, а оптимальные дозы — неизвестны.

Мы нашли единичные сообщения о применении протамин-сульфата в экспериментах с моделированием тромбгеморрагического синдрома. Так, Shafrir и соавт. (1956) исследовали способность протамин-сульфата нейтрализовать мозговую тромбокиназу, которая вводилась внутривенно 14 собакам в дозе 50 мг со скоростью 2—5 мл/мин. После инъекции свертывание крови удлинилось с 20—30 до 360—480 секунд, а затем развилась полная инкоагулябельность вследствие резкой гипофибриногемии. Если до инъекции тромбопластина собакам вводилось по 7—10 мг/кг протамин-сульфата, то содержание фибриногена падало в 2 раза слабее. Для полной дефибриногенации на фоне протамин-сульфата требовалось ввести гораздо больше тромбокиназы.

Л. Н. Азбукина (1965) изучала действие протамина-сульфата у беременных крольчих после острой кровопотери и при экспериментальной гипофибриногемии, вызванной введением мозгового тромбoplastина. Использование препарата при острой кровопотере, когда гемокоагуляция резко ускорена, привело к еще большему усилению свертываемости крови и фибринолиза. При гипофибриногемии протамин-сульфат в дозе 3 мг/кг вызвал дальнейшее ухудшение гемокоагуляции и торможение фибринолиза. Несмотря на это, автор рекомендует назначать протамин-сульфат при гипофибриногемических состояниях.

Slunsky, Mirejovsky (1963), применив протамин-сульфат при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, осложнившейся эмболией околоплодными водами, отметили снижение темпов развития дефицита фибриногена. Аналогичные результаты получил Wille (1958), считающий протамин-сульфат идеальным препаратом для терапии акушерских коагулопатий, ибо он связывает тканевой тромбoplastин, тормозит фибринолиз и нейтрализует избыток гепарина. Целесообразность применения протамина-сульфата при акушерских гипофибриногемических кровотечениях защищается многими исследователями (Roemer, Beller, 1956; Beller, 1957, 1964; С. Д. Астринский, 1965; Н. С. Бакшеев, 1965; Л. С. Персианинов, К. В. Порай-Кошиц, 1965 и др.).

Вопрос о дозировке протамина-сульфата при акушерском ТГС спорен. Beller (1964) предлагает однократно вводить 200 мг и в случае неэффективности — повторно такое же количество через час в виде 1-проц. раствора; Н. С. Бакшеев (1966) — 75—100 мг; Л. С. Персианинов, К. В. Порай-Кошиц (1965), учитывая гемодинамические осложнения, — только 20—50 мг. Несмотря на столь разноречивые указания, многие клиницисты считают протамин-сульфат необходимым средством для борьбы с акушерскими коагулопатиями.

Однако в литературе до сих пор нет четких представлений о том, в какую фазу акушерского ТГС следует вводить протамин-сульфат, а также о механизме его действия при подобных нарушениях. Вот почему представляло интерес найти в эксперименте оптимальные дозы этого препарата, а также выяснить, когда его назначение обосновано патогенетически.

Прежде чем приступить к экспериментам на животных, мы изучили действие протамин-сульфата в пробирочных опытах (В. П. Скипетров, 1965—1970). Смешивание на стекле 1-проц. раствора препарата с равным количеством плазмы приводило к мгновенной агрегации лейкоцитов и тромбоцитов, а также к преципитации белка. Точно такое же действие оказывал и 0,1-проц. раствор. Плазма человека, к которой прибавлялся равный объем 1-проц. или 0,1-проц. раствора протамин-сульфата, теряла способность к свертыванию под влиянием кальция и тромбина вследствие преципитации фибриногена. Вполне возможно, что эти дозы вызывают изменение и других белков плазмы. Одновременно нами был изучен и 0,01-проц. раствор протамин-сульфата. Он не преципитировал белок плазмы и вызывал более слабую агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов. Плазма после смешивания с 0,01-проц. раствором сохраняла способность свертываться, поэтому данная концентрация протамин-сульфата была использована для исследований в пробирочных опытах.

Было изучено влияние протамин-сульфата на все стадии свертывания крови и фибринолиз. Результаты этих исследований показали, что протамин-сульфат примерно в 2 раза удлиняет время рекальцификации плазмы с обычным (со 106 до 208 секунд) и низким числом тромбоцитов (с 209,6 до 478 секунд), ингибируя генерацию тромбопластина. Толерантность к гепарину возрастает более чем в 2 раза (с 345 до 143 секунд), тромбиновое время сокращается примерно на 18,5 проц., что обусловлено связыванием эндогенного гепарина. Протромбиновое время обычной плазмы удлиняется на 68, безакцелериновой — на 40 и бесконвертиновой — на 38 проц. На скорость растворения эуглобулинового сгустка протамин-сульфат в пробирочных условиях не оказывает никакого влияния.

Таким образом, результаты пробирочных экспериментов говорят о том, что протамин-сульфат приводит к гипокоагулемии в 1—2 и к гиперкоагулемии в 3-й стадии свертывания крови, ускоряя превращение фибриногена в фибрин под влиянием тромбина.

Действие протамин-сульфата в эксперименте было изучено нами в нескольких коагулопатических ситуациях (В. П. Скипетров, 1965—1967). В первой серии опытов

препарат вводился внутривенно 10 собакам в дозе 1 мг/кг за 3—5 минут до инъекции экстракта плаценты (в количестве 1,25 мл/кг). В этих опытах предполагалось выяснить, насколько эффективен препарат при профилактическом введении. При статистической обработке за исходные величины приняты показатели до опыта ( $M_k$  и  $P_k$ ) и после инъекции протамин-сульфата ( $M_0$  и  $P_0$ ).

Быстрое введение препарата вызывало гемодинамические нарушения (понижение артериального давления, тахикардию, уменьшение амплитуды пульсовых волн), что обусловлено закупоркой сосудов легких конгломератами эритроцитов и тромбоцитов, а также белковым преципитатом.

Инъекция протамин-сульфата сама по себе приводит к гипокоагулемии (табл. 7): время свертывания крови удлиняется на 25 проц., время рекальцификации — на 10, содержание фибриногена падает на 11,6, число тромбоцитов — на 24 процента.

Вливание на этом фоне экстракта плаценты вызывает падение артериального давления, тахикардию и тахипноэ. Через 3 минуты время свертывания крови сокращается более чем в 2 раза, а рекальцификации плазмы — на 20 проц., фибринолиз тормозится почти на 50 проц. по сравнению с уровнем после инъекции протамин-сульфата. Несмотря на это, препарат заметно снижает потребление фибриногена: если у интактных животных количество фибриногена падает на 30,9 проц., то в данной серии экспериментов — всего на 7,4 проц. по отношению к уровню после инъекции протамин-сульфата и на 18 проц. исходной величины. Протромбиновый индекс совсем не меняется. Число тромбоцитов уменьшается в 2,3 раза, плотность кровяного сгустка несколько увеличивается.

Через 25 минут после инъекции экстракта наблюдается гипокоагулемическая фаза ТГС: время свертывания крови удлиняется на 30 проц., время рекальцификации — на 6 проц., толерантность плазмы к гепарину уменьшается на 34, протромбиновый индекс — на 9,6 проц. Тромбиновое время и время свободного гепарина заметно удлиняются. Фибринолиз в этот период опыта интенсивнее, чем после введения протамин-сульфата и экстракта плаценты. Число тромбоцитов начинает восстанавливаться, но гематокритный показатель кровяного

Таблица 7.

Изменения гемокоагуляции после внутривенного введения  
экстракта плаценты у собак, полученных протамин-сульфат

Изучаемые показатели	Статистические показатели	Исходные данные	После протамин- сульфата	После инъекции экстракта (мин.)		
				3	25	60
Время свертывания крови (сек.)	M	283	347,9	145,9	451	292,4
	M <sub>к</sub>			19	36,8	
	P <sub>к</sub>			0,001	0,01	
	M <sub>о</sub>			53,4	40,6	
	P <sub>о</sub>			0,01	0,05	
Время рекальци- фикации плазмы (сек.)	M	72,8	82	65,1	87,1	73,3
	M <sub>к</sub>			3,3	2,9	
	P <sub>к</sub>			0,05	0,001	
	M <sub>о</sub>			3,3		5,5
	P <sub>о</sub>			0,001		0,2
Толерантность плазмы к гепарину (сек.)	M	274,1	263,3	236,7	353	294,8
	M <sub>к</sub>			9,9	15	19,6
	P <sub>к</sub>			0,01	0,001	0,04
	M <sub>о</sub>				16,6	
	P <sub>о</sub>				0,001	
Протромбиновый индекс (%)	M <sub>о</sub>	100,9	100	101,9	90,4	102,2
	M <sub>к</sub>				3,96	
	P <sub>о</sub>				0,05	

Изучаемые показатели	Статистические показатели	Исходные данные	После протамин сульфата	После инъекции экстракта (мин.)		
				3	25	60
Тромбиновое время (сек.)	М	30,1	29,1	30,8	33,5	33,2
	м <sub>к</sub>				1,3	1,6
	Р <sub>к</sub>				0,05	0,1
	м <sub>о</sub>				1,3	1,5
	Р <sub>о</sub>				0,01	0,05
Время свободного геларина (сек.)	М	11,5	9,9	11,75	14,6	14,05
	м <sub>к</sub>		0,5		1,1	1,06
	Р <sub>к</sub>		0,05		0,02	0,01
	м <sub>о</sub>				0,8	1,1
	Р <sub>о</sub>				0,001	0,01
Фибриноген (мг/мл)	М	13,8	12,2	11,3	10,5	12,1
	м <sub>к</sub>		0,28	0,56	0,9	1
	Р <sub>к</sub>		0,001	0,01	0,01	0,2
	м <sub>о</sub>			0,7	0,8	
	Р <sub>о</sub>			0,3	0,1	
Фибринолиз по методу Котовицкой, Кузника (% %)	М	30,8	24,4	12,7	33,9	37,5
	м <sub>к</sub>		1,5	5,9		2,2
	Р <sub>к</sub>		0,01	0,02		0,02
	м <sub>о</sub>			4,4	3,96	2,9
	Р <sub>о</sub>			0,05	0,05	0,01

Продолжение табл. 7.

Изучаемые показатели	Статистические показатели	Исходные данные	После протамин-сульфата	После инъекции экстракта (мин.)		
				3	25	60
Тромбоциты (тыс.)	М	251,5	191,5	83,5	130	176,5
	М <sub>к</sub>		8,7	11,3	13,1	12,7
	Р <sub>к</sub>		0,001	0,001	0,001	0,001
	М <sub>о</sub>			11	11,8	6,9
	Р <sub>о</sub>			0,001	0,001	0,1
Гематокритный показатель кровяного сгустка (% %)	М	67,3	73,05	78,66	63,45	57,9
	М <sub>к</sub>		3,9			4,6
	Р <sub>к</sub>		0,01			0,1
Истинная реракция кровяного сгустка (% %)	М	31,2	34,8	29,7	23,1	23,5
	М <sub>к</sub>				3,3	2,5
	Р <sub>к</sub>				0,05	0,05
	М <sub>о</sub>				5,3	4,3
Р <sub>о</sub>				0,05	0,05	

сгустка существенно снижается из-за усиления фибринолиза.

Через час многие показатели свертывающей системы крови почти нормализуются. Так, возвращается или приближается к исходным величинам время свертывания крови и рекальцификации плазмы, толерантность к гепарину, протромбиновый индекс, содержание фибриногена и число тромбоцитов, фибринолитическая же активность крови продолжает усиливаться. Все эти изменения указывают на наличие 4-й, восстановительной стадии ТГС. Интересно отметить, что нормализация свертывания крови после вливания экстракта плаценты на фоне гепаринизации или после профилактического введения протамин-сульфата происходит гораздо быстрее и эффективнее, чем у интактных животных, у которых через час нарушения гемокоагуляции были еще весьма выраженными.

В гистологических препаратах легких, печени и почек забитых животных найдено много конгломератов эритроцитов и тромбоцитов. Отложений фибрина обнаружить не удалось.

Результаты этой серии наблюдений свидетельствуют о том, что профилактическое введение протамин-сульфата перед инъекцией плацентарного экстракта предупреждает внутрисосудистое свертывание крови и развитие выраженного дефицита фибриногена, поэтому его назначение профилактически или в начале гиперкоагулемической фазы акушерского ТГС можно считать патогенетически обоснованным.

Во второй серии экспериментов протамин-сульфат вводился через час после инъекции экстракта — в гипокоагулемическую фазу ТГС (наиболее часто диагностируемую в клинике), когда обычно применяют этот препарат. Именно поэтому было интересно выяснить, целесообразно ли его назначение в подобной коагулопатической ситуации. Одновременно преследовалась цель найти дозу, вызывающую минимальные гемодинамические нарушения. Эксперименты с применением протамин-сульфата в фазу гипокоагулемии ТГС проведены на 9 собаках: 4 из них препарат введен в количестве 5 мг/кг, одной — 2,5 мг/кг и четверем — в дозе 1 мг/кг.

Быстрая внутривенная инъекция препарата в дозе более 1 мг/кг приводит к резкому падению артериального давления, одышке, двигательному беспокойству.

Правда, эти нарушения кратковременны и продолжаются не более 3—5 минут. Очевидно, в клинике максимальная доза протамина-сульфата не должна превышать 1 мг/кг веса беременной или роженицы, т. к. это количество вызывает сравнительно небольшие изменения гемодинамики.

По нашему мнению, главной причиной гемодинамических сдвигов, развивающихся по механизму острой легочно-сердечной недостаточности, является закупорка сосудов легких тромбоцитарными эмболами и белковым преципитатом, образующимися в крови под влиянием протамина-сульфата. Вероятно, эти расстройства можно предотвратить предварительным разведением официального 1% раствора препарата в 10—100 мл глюкозы, а также очень медленным (капельным) его введением. В последнем случае протамина-сульфат быстро разводится кровью, его концентрация падает, вследствие чего действие на форменные элементы крови и белки плазмы прерывается.

Исходя из собственных наблюдений, мы не можем согласиться с мнением М. А. Уманского (1968) о том, что протамина-сульфат не вызывает существенных изменений гемодинамики у людей. Различие наших результатов связано с тем, что М. А. Уманский вводил протамина-сульфат для нейтрализации гепарина хирургическим больным, оперированным с применением АИК. При этом гепарин предотвращает действие протамина-сульфата на форменные элементы и белки крови, благодаря чему не развиваются нарушения гемодинамики.

Интенсивность сдвигов гемокоагуляции в наших опытах прямо пропорциональна количеству введенного протамина-сульфата, хотя направленность их оказалась одинаковой (табл. 8). Так, сразу после инъекции препарата время свертывания крови и рекальцификации плазмы удлиняются примерно в 1,5 раза, на 10% снижается активность протромбинового комплекса и несколько уменьшается концентрация фибриногена. Число тромбоцитов после введения протамина-сульфата падает более чем в 2 раза, выраженно ингибируется и фибринолиз: растворение кровяного сгустка уменьшается на 16% исходной величины, а время лизиса эуглобулинов удлиняется на 40%. Между тем умеренная стимуляция фибринолиза во вторую фазу акушерского ТГС является при-

Таблица 8.

Изменения гемокоагуляции у собак под влиянием протамин-сульфата, введенного через час после инъекции экстракта плаценты

Исследуемые показатели	Статист. показатели	Исходные данные	Через час после экстракта	После протамин-сульфата
Время свертывания крови по Ли-Уайту (сек.)	М	273,3	686,6	1083
Время рекальфикации плазмы (сек.)	М и Р	84,4	144,3	172,2 9 0,001
Толерантность плазмы к гепарину (сек.)	М	313,3	502	357
Степень тромботеста	М	6	4	3—4
Протромбиновое время (сек.)	М	21,7	37,2	41,5
Ас-глобулин (сек.)	М	33	47,2	47,7
Прокоагулянт (сек.)	М	48,2	48,8	50,5
Тромбиновое время (сек.)	М	29,5	46,4	41,6
Время свободного гепарина (сек.)	М	11,7	18,6	20,1
Фибриноген (мг/мл)	М	13,9	9,9	9,3
Фибринолиз по методу Ковальского и сотр. (мин.)	М м Р	83,3	37,2	52,2 4,4 0,01
Фибринолиз по методу Котовщицкой, Кузника (% %)	М м Р	46,2	65	54,6 4,7 0,05
Тромбоциты (тыс.)	М м Р	292	153,3	71,1 14 0,001
Истинная ретракция кровяного сгустка (% %)	М	21,2	7	9,3
Гематокритный показатель кровяного сгустка (% %)	М	72,8	52,7	57,8

способительной, весьма целесообразной реакцией, направленной на растворение фибрина, образовавшегося в результате внутрисосудистого свертывания. Эти соображения позволяют считать, что назначение протамина-сульфата при вторичном фибринолизе противопоказано.

Одним из аргументов для применения протамина-сульфата в гипокоагулемическую фазу ТГС является мнение о том, что он связывает гепарин и таким образом способствует восстановлению гемостаза. Однако уменьшение толерантности к гепарину, удлинение тромбинового и гепаринового времени, если и наблюдаются при акушерских коагулопатиях, связаны не с гипергепаринемией, а с появлением продуктов деградации растворимого и стабилизированного фибрина. Известно, что протамин-сульфат не связывает продукты распада фибрина и не дает гемостатического эффекта при гипофибриногенемических кровотечениях после развития вторичного фибринолиза (Niewiarowski, Kowalski, 1958; Jung, Duckert, 1960; Ч. Шнейдер, 1956—1964). Результаты наших исследований также свидетельствуют о том что в гипокоагулемическую фазу ТГС протамин-сульфат, практически не влияя на тромбиновое время и уровень свободного гепарина, приводит к углублению гипокоагулемии.

В настоящее время клиника не располагает средствами, блокирующими патологические антикоагулянты. Единственным препаратом, улучшающим коагуляцию в гипокоагулемическую фазу ТГС, является фибриноген, который выполняет не только заместительную функцию, но и восстанавливает способность к свертыванию оставшегося эндогенного фибриногена.

Неспособность протамина-сульфата связывать продукты протеолиза фибрина и ухудшение гемокоагуляции после его введения указывают на нецелесообразность и даже опасность назначения этого препарата во вторую фазу тромбгеморрагического синдрома. Особенно он противопоказан после того, как в ответ на внутрисосудистое свертывание развивается вторичный реактивный фибринолиз.

В третьей серии экспериментов (табл. 9) протамин-сульфат (1 мг/кг) был применен также через час после инъекции плацентарного экстракта, однако последний вводился предварительно гепаринизированным собакам (9 опытов).

Таблица 9.

**Изменения гемокоагуляции у гепаринизированных собак под влиянием протамин-сульфата, введенного через час после инъекции экстракта плаценты**

Исследуемые показатели	Статист. показатели	Исходные данные	Через час после гепарина и экстракта	После введения протамин-сульфата
Время свертывания крови (сек.)	М	240	366,1	465,5
	м			42,0
	Р			0,05
Время рекальцификации плазмы (сек.)	М	79,1	120,2	140,2
	м			5
	Р			0,01
Толерантность плазмы к гепарину (сек.)	М	288	400	282
	м			46
	Р			0,05
Степень тромботеста	М	6—7	5—6	5—6
Протромбиновое время (сек.)	М	21,4	21,2	20,2
Ас-глобулин (сек.)	М	33,6	33,5	33,8
Проконвертин (сек.)	М	48,7	49,8	51,9
Тромбиновое время (сек.)	М	29	42,4	34,9
	м			2,9
	Р			0,05
Время свободного гепарина (сек.)	М	19	21,9	15,1
	м			2,4
	Р			0,05
Фибриноген (мг/мл)	М	13	12,7	12,9
Фибринолиз по методу Ковальского и сотр. (мин.)	М	101,7	71,7	90,3
	м			7,2
	Р			0,05
Фибринолиз по способу Котовщиковой и Кузника (% %)	М	47,9	38,4	27,7
	м			5,4
	Р			0,05
Гематокритный показатель кровяного сгустка (% %)	М	77,4	73,7	74,9
Истинная ретракция кровяного сгустка (% %)	М	23,3	20,6	21,8

Даже у гепаринизированных животных инъекция протамина-сульфата вызвала гемодинамические расстройства, правда, падение артериального давления и тахикардия были выражены намного слабее, чем в предыдущих наблюдениях. И в этой серии после введения протамина-сульфата свертываемость крови ухудшается. Однако здесь протамин-сульфат выступает как антагонист гепарина и, реагируя с ним, нарушает гемокоагуляцию, заметно меньше, чем в предыдущих наблюдениях. Так, время свертывания целой крови удлиняется на 30%, рекальцификации плазмы — на 17%. Степень тромботеста, активность протромбинового комплекса в целом и его компонентов, содержание фибриногена практически не меняются. Толерантность плазмы к гепарину возрастает на 40%, тромбиновое время сокращается примерно на 18%, уровень свободного гепарина на 31%. Последние сдвиги обусловлены в основном нейтрализацией экзогенного гепарина, ибо к моменту введения протамина-сульфата содержание антитромбинов было еще выше исходных величин. Число тромбоцитов в этой серии снижается всего на 24%, в то время как в предыдущих оно уменьшалось более чем в 2 раза. Очевидно, избыток гепарина предупреждает агрегацию кровяных пластинок под влиянием протамина-сульфата, уменьшающего их отрицательный заряд.

Как и в других сериях наблюдений, протамин-сульфат заметно угнетает фибринолиз. Фибринолитическая активность крови уменьшается на 28%, а время лизиса эуглобулинов удлиняется на 26% исходной величины.

Таким образом, протамин-сульфат при использовании для нейтрализации гепарина одновременно ухудшает свертываемость крови и тормозит фибринолиз. Это позволяет считать протамин-сульфат отнюдь не идеальным препаратом для связывания гепарина. Передозировка протамина-сульфата сама по себе способна вызвать геморрагические осложнения типа ТГС.

Результаты наших исследований и анализ литературы показывает, что протамин-сульфат эффективно предупреждает внутрисосудистое свертывание и дефибриногенацию в том случае, если он назначается перед поступлением в кровоток плацентарных соединений. Есть основания полагать, что в клинических условиях его можно вводить с профилактическими целями. Опытный коагу-

долог может применить его и в гиперкоагулемическую фазу акушерского ТГС, когда протамин-сульфат выступает как ингибитор тканевого тромбoplastина и предотвращает либо подавляет интравазальное свертывание крови — основную причину дефибриногенации. Однако при использовании протамин-сульфата даже в эту фазу необходимо помнить о том, что он вызывает агрегацию тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, преципитацию белков, благодаря чему возникают гемодинамические нарушения. Поэтому препарат следует вводить очень медленно и в дозе не более 1 мг/кг веса. Если врач располагает возможностью выбора между протамин-сульфатом и гепарином, лучше применить гепарин, который более надежно угнетает свертывание крови, не тормозит фибринолиза и не вызывает гемодинамических расстройств.

Внутривенное введение протамин-сульфата в гипокоагулемическую фазу ТГС не только не дает гемостатического эффекта, а, наоборот, способствует дальнейшему ухудшению коагуляции и тормозит фибринолиз — приспособительную реакцию, обеспечивающую растворение образовавшегося фибрина. Все это свидетельствует о нецелесообразности и даже опасности его назначения во время афибриногемических кровотечений при акушерской и другой подобной патологии. Данные факты позволяют считать, что протамин-сульфат не является средством патогенетической терапии нарушений гемостаза во вторую фазу ТГС.

По нашему мнению, в ближайшие годы протамин-сульфат вообще покинет арсенал средств, используемых в акушерской клинике для лечения коагулопатических осложнений и окончательно уступит свое место гепарину — основному патогенетическому препарату в терапии тромбгеморрагического синдрома. По-видимому, та же судьба ожидает протамин-сульфат и в хирургической практике. Можно надеяться, что скоро будут синтезированы препараты, нейтрализующие только гепарин и не оказывающие вредного влияния на систему свертывания крови. Само собой разумеется, что в ожидании лучших времен протамин-сульфат должен использоваться для лечения геморрагий, возникших из-за передозировки гепарина.

## ГЛАВА VI.

### ДИАГНОСТИКА, ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ АКУШЕРСКОГО ТРОМБОГЕМОРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Вопросы патогенеза гипофибриногенемических кровотечений вызывают большой интерес как у клиницистов, так и теоретиков. Только при правильном понимании механизмов, приводящих к нарушениям свертывания крови, возможна рациональная профилактика и терапия кровотечений. Большую роль в этом сыграла дискуссия, проведенная на страницах «Казанского медицинского журнала» в 1967 году. Статьи М. С. Мачабели, Н. А. Шилко и др. позволили выявить основные разногласия в понимании патогенеза акушерских коагулопатий и углубить представления о механизмах нарушений свертывания крови, а также наметить основные принципы их предупреждения и терапии.

Дискуссия показала, что у нас в стране (так же, как и за рубежом) существуют две точки зрения на патогенез акушерских гипофибриногенемических кровотечений. Согласно одному мнению, причина гипо- или афибриногенемии кроется в лизисе фибриногена и других факторов фибриногенового ряда (V, VIII и XIII) плазмином, а возникающие кровотечения сторонники этой концепции называют «фибринолитическими». По другой точке зрения, дефицит фибриногена возникает в результате внутрисосудистого свертывания крови под влиянием проникшего в кровоток тканевого тромбoplastина, а гипофибриногенемические гемorragии представляют проявление вторичных, приспособительных реакций, развивающихся в ответ на первичную дефибриногенопатию в результате превращения фибриногена в фибрин.

Сторонники фибриногенолитической концепции аргументируют свою точку зрения наличием в тканях матки мощных активаторов фибринолиза, частым отсутствием на вскрытиях погибших беременных и рожениц отложенной фибрина, стимуляцией фибринолиза и изменением компонентов фибринолитического процесса.

Однако приведенные данные показали, что высокое содержание тканевых активаторов фибринолиза характерно для эндометрия небеременных женщин. При нор-

мальной беременности плацента, отпадающая оболочка и околоплодные воды фибринолитической активностью практически не обладают. Более того, им присущи выраженные антифибринолитические свойства. Следовательно, при попадании в кровоток продуктов разрушения тканей или амниотической жидкости они будут первично тормозить, а не стимулировать фибринолиз. Этот факт четко доказан в экспериментах с моделированием подобных осложнений, а также при динамических исследованиях сдвигов гемокоагуляции и фибринолиза в клинике. Действительно, в первые минуты поступления тканевых экстрактов в кровоток наблюдается резкое угнетение фибринолиза.

Результаты изучения фибринолитической активности «акушерских» тканей позволили сделать заключение, что первичного гиперфибринолиза как самостоятельного коагулопатического синдрома при акушерской патологии не существует. Исследование фибринолитических свойств большинства других тканей человека заставили отвергнуть мнение о существовании синдрома первичного гиперфибринолиза вообще. Усиление фибринолиза всегда представляет вторичную реакцию на ускорение свертывания крови или интравазальную гемокоагуляцию. Сравнение тромбопластической и фибринолитической активности тканей, а также свойства тканевых активаторов плазминогена исключают возможность первичной стимуляции фибринолиза.

Аргументы сторонников фибринолитической концепции об отсутствии отложений фибрина у погибших были отвергнуты подобными находками при патологоанатомических и гистологических исследованиях, проведенных при вскрытии женщин, умерших в ранние периоды развития акушерских осложнений. Не менее веско доказано наличие отложений фибрина в результате массивного внутрисосудистого свертывания крови в экспериментах с моделированием акушерских коагулопатий путем инъекции тканевых экстрактов плаценты.

Наконец, клиническими наблюдениями выяснено, что при акушерской патологии уменьшение фибриногена предшествует стимуляции фибринолиза (Ч. Шнейдер, 1954—1964 и многие др.), а сдвиги компонентов фибринолитического звена при вторичном фибринолизе полностью

соответствует тем, которые наблюдаются после внутрисосудистого свертывания.

Итак, ферментативная структура тканей матки и элементов плодного яйца, результаты экспериментов и клинических наблюдений не дают оснований говорить о возможности развития первичного гиперфибринолиза при акушерских осложнениях и заставляют отвергнуть концепцию фибриногенолиза как ошибочную и бездоказательную.

Непонимание динамики нарушений свертывания крови при акушерской патологии привело к тому, что фибриногенолитическая концепция была принята многими клиницистами, следствием чего явилось широкое внедрение в клинику антифибринолитических препаратов (ЭАКК, ПАМБА и др.). Таким образом, терапия направлялась на торможение вторичных реакций, носящих приспособительный характер и предназначенных для растворения фибрина (а не фибриногена), выпавшего в результате массивной интравазальной гемокоагуляции и закупорившего сосуды многих органов.

Терапия антифибринолитиками действительно позволила уменьшить смертность от кровотечений, но увеличила летальность от гемодинамических расстройств в остром периоде нарушений и от последствий закупорки сосудов жизненно важных органов в отдаленном периоде (острая анурия, болезнь Шихана и другие осложнения подобного генеза).

В 50-х годах наиболее отвечающей действительности теорией развития гипофибриногемии была концепция внутрисосудистого свертывания крови Ч. Шнейдера (1947—1968), явившаяся одним из предшественников современной теории ТГС М. С. Мачабели.

Концепции Ч. Шнейдера и М. С. Мачабели подкреплены очень убедительными аргументами экспериментального и клинического характера. Особенно важные доказательства тромбопластической теории гипофибриногемии при акушерских осложнениях получены при изучении ферментативной структуры матки и элементов плодного яйца. Установлено, что «акушерские» ткани имеют самую высокую тромбопластическую активность. К моменту родов они почти не содержат ни активных, ни активирующих фибринолитических агентов. В них также находятся ферменты, подобные плазменным факторам V,

VII, X, XIII, активаторы плазменных факторов V и VII, вещества, повышающие адгезивность и вызывающие агрегацию, вязкий метаморфоз и распад тромбоцитов.

Эти факты позволяют считать, что тканевые гемокоагулирующие субстанции играют чрезвычайно важную роль в послеродовом гемостазе. Многие из названных соединений были найдены нами в большинстве тканей человека, что позволило выдвинуть концепцию о тканевой системе свертывания крови и фибринолиза, которая функционирует сопряженно с одноименной гуморальной системой (В. П. Скипетров, 1967—1971).

В физиологических условиях, при нормальных родах тканевые гемокоагулирующие вещества плаценты и отпадающей оболочки совместно с сокращениями матки обеспечивают эффективный послеродовой гемостаз и лишь в небольшом количестве проникают в кровоток роженицы.

Однако при ряде патологических условий, в первую очередь при травмах матки и повышении в ней давления, в кровоток женщины прорывается «нефизиологическое» количество тканевых экстрактов, с действием которых и связано развитие акушерских коагулопатий. Знание гемокоагулирующих свойств акушерских тканей позволяет даже априорно предвидеть те нарушения, которые возникнут при попадании их экстрактов в кровеносное русло.

Действительно, многочисленные сообщения о моделировании акушерских коагулопатий путем введения экстрактов плаценты или околоплодных вод говорят о том, что под влиянием мощного тканевого тромбoplastина неизбежно развивается интравазальная коагуляция с потреблением факторов фибриногенового ряда (I, V, VIII и XIII), уменьшением числа тромбоцитов и лейкоцитов и активацией факторов протромбинового комплекса.

Первичная, стремительно развивающаяся и при этом краткосрочная гиперкоагулемия уже через 1—5 минут сменяется фазой вторичной гипокоагулемии, характеризующейся зачастую реактивным фибринолизом и усилением антикоагулянтной активности крови в результате прогрессирующего образования патологических антикоагулянтов — пептидов, отщепленных от фибриногена тромбином, продуктов лизиса растворимого и оконча-

тельно фибрина, а также выделения антитромбинов из стенок сосудов.

Таким образом, нарушениям свертывания крови при прорыве в кровь тканевых экстрактов присуща фазность сдвигов, что долго проходило мимо внимания экспериментаторов и клиницистов, не позволяя видеть истинные причинно-следственные отношения.

Развитие гипофибриногенемии как результата интравазальной гемокоагуляции подтверждается также данными литературы и нашими исследованиями. Если предварительное введение гепарина и протамина-сульфата эффективно предупреждает развитие гипофибриногенемии после вливания экстрактов плаценты и околоплодных вод, то инъекция ЭАКК либо других антифибринолитиков усиливает утилизацию фибриногена при внутрисосудистом свертывании, способствует тромбэмболическим осложнениям и нередко ведет к смерти подопытных животных. Аналогичные исходы дает ЭАКК и в клинике, о чем имеется уже немало сообщений (Stamm и сотр., 1963; Mc Nicol, Douglas, 1964; Н. А. Шилко, 1967; М. С. Мачабели, 1970 и многие др.).

Наконец, развитие дефицита фибриногена при акушерских осложнениях в результате внутрисосудистого свертывания подтверждается данными клинико-лабораторных исследований беременных и рожениц, у которых наблюдалась патология, протекающая с проникновением в кровотоки экстрактов тканей матки и элементов плодного яйца.

Ряд клиницистов подметил тот факт, что возникновению выраженной гипокоагулемии предшествует более или менее продолжительная фаза гиперкоагулемии, в течение которой и развивается дефицит фибриногена. Именно эти наблюдения явились поводом для внедрения в терапию гепарина, представляющего основное патогенетическое средство профилактики и терапии акушерских и других гипофибриногенемических кровотечений. Гепарин, блокируя внутрисосудистое свертывание, предохраняет фибриноген от утилизации и тем самым пресекает в дальнейшем развитие кровотечений гиперкоагулемического происхождения.

В процессе экспериментальных исследований и клинических наблюдений было выяснено, что стимуляция фибринолиза при акушерских коагулопатиях обычно

развивается вторично и представляет адекватную, приспособительную реакцию на первичную гиперкоагуляцию. По своему генезу активация фибринолиза не связана с фибринолитическими агентами тканей матки. Нами экспериментально доказано, что причиной усиления фибринолитической активности при акушерской патологии является рефлекторный выброс в кровотоки активаторов плазминогена из сосудистых стенок.

Таким образом, к настоящему времени для большинства теоретиков и клиницистов стало ясно, что причиной гипофибриногенемии при акушерских осложнениях служит утилизация фибриногена в процессе внутрисосудистого свертывания, происходящего под влиянием мощных тромбoplastических субстанций тканей матки и элементов плодного яйца. Понимание этого позволяет наметить принципы патогенетической терапии и даже профилактики подобной патологии.

Фундаментальным фактом для предупреждения и терапии нарушений свертывания крови в акушерской и других клиниках является синдромный подход к коагулопатическим расстройствам, предложенный М. С. Мачабели (1962—1970). Акушерские коагулопатии формируются по механизму тромбгеморрагического синдрома и представляют лишь частный случай ТГС, наблюдаемого при самых различных заболеваниях. В данном названии тонко подмечены синдромность сдвигов гемокоагуляции и их динамика.

Для практических врачей особый интерес представляют клинические проявления и продолжительность этих фаз.

При классических формах акушерского ТГС, наблюдаемого при стремительном проникновении в кровотоки больших количеств экстракта акушерских тканей или околоплодных вод (преждевременное отделение или предлежание плаценты, оперативные вмешательства на матке, ручное отделение последа, эмболия амниотической жидкостью), фаза гиперкоагулемии манифестируется резкими нарушениями гемодинамики, связанными с образованием в кровеносном русле тромбоцитарных и фибриновых эмболов. Нередко это проявляется картиной шока или коллапса, которые возникают рефлекторно в результате закупорки эмболами сосудов легких (один из «шокогенных» органов при ТГС у человека)

вследствие раздражения прессорецепторов внезапным повышением кровяного давления (рефлекс В. В. Парина). У женщин возникают тахикардия, падение артериального давления, одышка, цианоз, мраморность кожи и другие нарушения, обусловленные генерализованной закупоркой сосудов многих органов вследствие «фибрино-эмболизма». М. С. Мачабели предлагает называть шок, предшествующий кровотечениям при ТГС, тромбогеморрагическим. На наш взгляд, данный термин более удачен и точен, чем название «акушерский шок», широко распространенное в американской литературе. В классических случаях шок либо быстро приводит к смерти, либо женщины вскоре выходят из этого состояния вследствие мобилизации защитно-приспособительных механизмов (особенно фибринолиза) и проведения соответствующих лечебных мер.

Клиницистам необходимо помнить о том, что кровотечения в первую, гиперкоагулемическую фазу ТГС обычно не наблюдаются. Они развиваются после шока или коллапса, а не во время них и тем более не предшествуют нарушениям гемодинамики. Данный факт уже подмечен некоторыми акушерами. При эмболии околоплодными водами нарушения гемокоагуляции, приводящие к кровоточивости, выявляются не ранее чем через 0,5—2 часа (Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатош, 1968) после развития шока, а при отслойке плаценты через 2—6 часов (Weiner и соавт., 1953; Pritchard, 1958).

Несомненно, однако, что расстройства гемокоагуляции развиваются сразу после поступления в кровь тканевых экстрактов, в чем легко убедиться, если провести лабораторное исследование в момент шока. Уже в это время обнаруживается дефицит факторов фибриногенового ряда, тромбоцитопения, снижение уровня протромбина и другие сдвиги.

Однако гипофибриногемия в фазу гиперкоагулемии акушерского и других видов ТГС не приводит к кровоточивости. Гипофибриногемические геморрагии начинаются гораздо позже, в фазу гипокоагулемии, когда в организме разовьется ряд приспособительных реакций, нередко выходящих за пределы целесообразности, в результате которых усиливается фибринолиз, нарастает количество патологических антикоагулянтов, нарушается

сосудистый компонент гемостаза, падает число тромбоцитов, меняются свойства кровяных пластинок.

Кровотечения представляют наиболее яркий клинический симптом гипокоагулемической фазы ТГС, хотя наличие гипокоагулемии при лабораторном исследовании можно выявить гораздо раньше. Так, при экспериментальном воспроизведении ТГС ухудшение свертываемости крови наблюдается уже через 3—5 минут после быстрой внутривенной инъекции экстрактов любых тканей.

По нашему мнению, во вторую фазу ТГС, если прекращено поступление новых порций тромбопластина из матки, повторная дефибриногенация не может происходить под влиянием тромбина, освобождающегося из фибрина при его растворении. Лизис сгустков протекает медленнее, чем их образование, поэтому тромбин выделяется в небольших количествах и может быть эффективно связан антитромбинами крови. К тому же вторичный фибринолиз при акушерском ТГС зачастую выражен слабо, а иногда вообще отсутствует (при эндотоксическом шоке).

Вместе с тем известно, что в фазу гипокоагулемии, если она протекает с профузными геморрагиями, а также при атонических кровотечениях, гипофибриногенемия нередко доходит до афибриногенемии. При этом исчезает не только собственный, но и экзогенный фибриноген, вводимый с заместительной целью. Ряд авторов сообщает, что трансфузия фибриногена и крови при гипофибриногенемических геморрагиях, когда матка уже опорожнена и исключено поступление в кровоток плацентарного тромбопластина, нередко ухудшает состояние женщин, а подчас приводит к смерти в результате «фибрин-эмболизма» (Ч. Шнейдер, 1959; Pescetto, 1968).

С чем же связаны подобные изменения? М. С. Мачабели (1967—1970) обратила внимание на то, что ТГС может развиваться не только при акушерских осложнениях, зависящих от прорыва в кровоток тканевых соединений, но и при гипотонических массивных кровопотерях. Острая кровопотеря вначале протекает с выраженной гиперкоагулемией, обусловленной рефлекторным выделением тромбопластина из стенок сосудов (Б. И. Кузник и сотр., 1964—1971; Д. М. Зубаиров,

1966—1968; В. П. Мищенко, 1971), что в конечном итоге приводит к дефициту фибриногена и других факторов.

По нашему мнению, главной причиной углубления гипофибриногенемии в гипокоагулемическую фазу акушерского ТГС, протекающего с массивными кровопотерями, являются тромбопластические вещества сосудистых стенок.

Для клиницистов в конечном итоге важен сам факт дальнейшей утилизации фибриногена из-за внутрисосудистого свертывания даже в гипокоагулемическую фазу ТГС и развитие этого синдрома в результате приспособительных реакций, возникающих в ответ на кровопотерю. Только осмысливание этого факта позволяет понять целесообразность и необходимость назначения гепарина как в фазу гиперкоагулемии (для нейтрализации маточного тромбoplastина), так и гипокоагулемии, протекающую с массивными гипофибриногенемическими кровотечениями (для прерывания дальнейшей утилизации оставшегося и вводимого с заместительной целью фибриногена).

Из сказанного вытекает, что терапия фибриногеном, фракцией Кона, сухой плазмой и кровью без «прикрытия» гепарином может вызвать ухудшение и даже привести к летальному исходу в результате усиления внутрисосудистого свертывания.

Тем более нельзя проводить заместительное лечение гипофибриногенемических кровотечений фибриногеном и кровью, вводимых под «защитой» ЭАКК и других антифибринолитиков. Подобная «защита» тормозит приспособительный фибринолиз, усиливает внутрисосудистое свертывание, приводит к образованию стабилизированного фибрина и может закончиться летально.

Изолированное применение антифибринолитиков не должно практиковаться при коагулопатиях, формирующихся по механизму ТГС. Следовательно, нельзя назначать ЭАКК «профилактически» перед нормальными родами с целью предупредить адекватную вторичную стимуляцию фибринолиза и умеренную гипофибриногенемии, физиологически возникающую в послеродовом и раннем послеродовом периодах, как это предлагается рядом акушеров (Н. А. Шилко и сотр., 1965—1969; Р. И. Зайцева и соавт., 1966 и др.).

Снижение фибриногена при нормальных родах на

5—10 проц. является физиологичным, обусловленным использованием этого белка для локального гемостаза на плацентарной площадке и усилением латентного микросвертывания крови в результате попадания в сосудистое русло умеренного количества маточного тромбопластина. Фибринолиз при беременности резко угнетается. Блокада же фибринолиза в родах назначением ЭАКК выключает важнейший защитный механизм, препятствующий внутрисосудистому свертыванию под влиянием тканевых тромбопластических веществ, проникающих в кровотоки из матки при каждом роде.

Изложенные выше принципиальные моменты динамических изменений свертывания крови при акушерском ТГС и явились обоснованием для рациональной профилактики и терапии обеих фаз этого синдрома гепарином (М. С. Мачабели, 1965—1970, В. П. Скипетров, 1965—1971).

В настоящее время гепарин для лечения коагулопатических кровотечений применяется акушерами как у нас в стране, так и за рубежом. Открытие коагулопатических синдромов и особенно ТГС должно стать мощным толчком для внедрения метода гепаринизации в акушерскую практику. Однако акушерам и хирургам необходимо помнить о том, что гипофибриногемические кровотечения представляют лишь частный случай ТГС, развивающегося при попадании тромбопластина в кровеносное русло.

В американской литературе выделяют два клинических варианта акушерских коагулопатий: «тип преждевременной отслойки плаценты» и «тип внутриутробной смерти плода». Мы предлагаем выделить остро и латентно развивающиеся формы акушерского ТГС (В. П. Скипетров, 1969). По первому типу дефибриногенация развивается при преждевременной отслойке плаценты, эмболии околоплодными водами, стремительных родах, операциях на матке, предлежании последа, когда в кровотоки матери за короткое время прорывается большое количество тканевых гемокоагулирующих агентов. При быстром развитии ТГС возникает тяжелая картина «тромбогеморрагического» шока и другие симптомы, обусловленные массивной закупоркой сосудов фибриновыми и тромбоцитарными эмболами. Тяжесть нарушений гемостаза и симптоматики в большей мере

зависит от темпов прорыва тканевых гемокоагулирующих веществ, нежели от их количества.

Латентное развитие ТГС наблюдается при внутриутробной смерти плода, когда продукты аутолиза проникают в кровоток небольшими порциями на протяжении длительного времени. Нарушения гемокоагуляции при этом наступают постепенно, выраженная гипофибриногенемия встречается реже, а фибринолиз стимулируется чаще, чем при формировании расстройств по типу «преждевременной отслойки». Несмотря на последнее, большинство американских акушеров считает, что дефицит фибриногена обусловлен интравазальной коагуляцией, а усиление фибринолиза происходит вторично. По всей вероятности, при постепенном поступлении тканевых веществ из матки естественные антикоагулянты и фибринолиз мобилизуются своевременно, в результате чего внутрисосудистое свертывание долго протекает латентно без геморрагических проявлений. Лишь во время родоразрешения, когда создаются условия для прорыва больших количеств тканевого тромбoplastина, латентно протекающие сдвиги свертывания крови могут смениться картиной, характерной для острого типа ТГС.

Понятно, что все случаи ТГС нельзя подогнать под эти два варианта. Клиническая практика всегда богаче, чем самые обширные и точные классификации. И тем не менее эта простая классификация вариантов акушерского ТГС помогает лучше объяснить особенности нарушений свертывания крови при различной акушерской патологии.

Знание основных вариантов акушерского ТГС позволяет понять, что нарушения гемокоагуляции всегда вызываются акушерской патологией и пресекаются с ее устранением. Поэтому главным из мероприятий является родоразрешение или уменьшение внутриматочного давления — это средство и профилактики, и терапии возможных расстройств свертывания крови, возникающих под влиянием тканевого тромбoplastина, который проникает из матки.

Мы остановимся только на принципиальных положениях предупреждения и патогенетической терапии акушерского ТГС, а также на некоторых вопросах диагностики нарушений свертывания крови при акушерской патологии.

Профилактика акушерского ТГС почти не разработана. Предупреждение расстройств гемокоагуляции должно начинаться еще при беременности. Особое внимание следует обратить на женщин с поздними токсикозами, предлежанием плаценты, внутриутробной гибелью плода, с беременностью резус-положительным плодом (у резус-отрицательной женщины), т. е. на осложнения, которые часто приводят к ТГС во время родов. М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина (1968), М. С. Мачабели (1970) совершенно справедливо считают, что гемостатическое обследование женщин с осложненной беременностью (а желательнее и всех) должно стать столь же необходимым мероприятием, как исследование мочи и общий анализ крови. Оно позволит исключить или подтвердить наличие первичных геморрагических диатезов, либо вторичных нарушений гемостаза, не связанных с беременностью, а также выяснить, имеется ли характерная для процесса гестации гиперкоагулемия и особенно нарастание уровня фибриногена. Определение концентрации фибриногена необходимо у всех беременных с потенциальной опасностью развития ТГС при поступлении их в роддом. Подобное исследование дает исходные цифры для наблюдения за динамикой фибриногена в течение родов и в раннем послеродовом периоде, позволяя не пропустить его резкого уменьшения и своевременно принять надлежащие меры.

При диагностике внутриутробной смерти беременная должна быть госпитализирована и разрешена не позднее чем через 2—4 недели после гибели плода. При этом эффективна активная тактика, дающая намного реже геморрагические осложнения, чем другие способы ведения данной патологии (И. М. Россинская, 1968).

После госпитализации женщин с антенатальной смертью плода должен производиться тщательный контроль за свертыванием крови. В случае развития гипофибриногенемии следует начать инъекции гепарина, добиться восстановления нормального уровня фибриногена, после чего приступить к родоразрешению на фоне умеренной гепаринизации, пресекающей действие тканевой тромбокиназы, неминуемо проникающей в большем или меньшем количестве в кровоток матери при завершении беременности любым способом.

Профилактика ТГС в родах в первую очередь

сводится к акушерским мероприятиям и тщательному наблюдению за женщинами с патологией беременности или родового акта. Эти меры следует направить на регуляцию родовой деятельности, предупреждая повышение внутриматочного давления и травму матки, что является одним из главных условий для прорыва тканевого тромбoplastина в общий кровоток.

В каждом конкретном случае трудно предусмотреть развитие акушерского ТГС. Однако всегда необходимо принятие мер, предупреждающих эмболию околоплодными водами, преждевременную отслойку плаценты, гипотонию или разрывы матки. М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина (1968), Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатosh (1968) считают, что профилактика нарушений свертывания крови в течение родового акта должна сводиться к регламентации родовой деятельности, снятию бурных схваток, особому вниманию к родам при предлежании плаценты, своевременному лечению слабости родовой деятельности, рациональному ведению стремительных и затяжных родов, тщательному наблюдению за роженицами с многоводием, многоплодием или крупным плодом, а также за женщинами с поздними токсикозами беременности.

По-видимому, при осложнениях беременности и родов, наиболее часто приводящих к акушерскому ТГС, можно рекомендовать профилактическое введение гепарина, который связывает не только тромбопластин, проникающий из матки, но и освобождающийся рефлекторно из стенок сосудов вследствие реакции на боль и мышечное напряжение. Очевидно, профилактически следует назначать гепарин при родах у женщин с поздними токсикозами беременности при предлежании плаценты или ее преждевременной отслойке.

Опыт лечения гепарином больных со стенокардией и инфарктом миокарда показывает, что доза 5000—10000 ЕД не вызывает кровоточивости. Однако эта доза в акушерской клинике представляется нам весьма большой, особенно если учесть, что в родах после отделения плаценты появляется громадная раневая, кровоточащая поверхность.

Опыт кафедры акушерства и гинекологии Читинского медицинского института (Э. Д. Загородняя, 1973) показывает, что доза 5000 ЕД гепарина не уменьшает

величину кровопотери в родах при ручном отделении последа. При введении 3000 ЕД гепарина кровопотеря снижается приблизительно на 15—20 проц. По-видимому, с профилактической целью при ручном вмешательстве необходимо вливать не более 1500—3000 ЕД гепарина.

Наши наблюдения на животных также говорят о том, что дефибриногения при внутривенном введении экстракта плаценты эффективно предупреждается гепарином в количестве 25—50 ЕД/кг веса. Разумеется, после инъекции гепарина необходим строгий контроль за свертываемостью крови.

Если профилактическая доза эффекта не дала и наблюдается снижение фибриногена, то дачу гепарина следует повторить, введя внутривенно еще 1500—3000 ЕД. Уменьшение фибриногена в подобных ситуациях всегда указывает на прорыв в кровоток тканевого тромбластина из матки и происходящую под его влиянием интравазальную гемокоагуляцию. Передозировку гепарина легко ликвидировать назначением его специфического ингибитора — протамин-сульфата, 1 мг которого связывает около 100 ЕД гепарина. Понятно, что профилактика акушерского ТГС гепарином должна проводиться параллельно с приемами, направленными на устранение патологии, приводящей к поступлению в кровоток тканевых коагулирующих соединений из матки. Если пути для проникновения тканевого тромбластина из матки остаются открытыми, то профилактика нарушений гемокоагуляции гепарином будет малоэффективной и потребует применения лечебных доз.

В последовом и раннем послеродовом периодах профилактика акушерского ТГС сводится к отказу от приемов, связанных с чрезмерной травматизацией матки, которые способствуют прорыву тромбластина из ретроплацентарной гематомы или из плаценты и децидуальной оболочки.

Mannherz (1960), наблюдавший развитие афибриногенемических кровотечений при нормальных родах после удаления последа методом Креде, требует строгого соблюдения старого принципа Альфельда при ведении последового периода: «Руки прочь от матки!». На этом основании он протестует против применения в последовом периоде приемов Креде и Кристеллера, что являет-

ся лучшей профилактикой развития афибриногенемии.

Диагностика, клиника и лечение развившегося акушерского ТГС. В классических случаях прорыв в сосудистое русло большого количества тканевого тромбопластина и других субстанций из матки в кровотоки роженицы проявляется тяжелой клинической картиной, на первом плане которой стоят резкие нарушения гемодинамики, выражающиеся тромбогеморрагическим шоком или коллапсом. По словам Mannherz (1960), клинические симптомы — шок и кровотечение — так драматичны, что диагноз может быть поставлен без сложного лабораторного исследования свертываемости крови.

Главной причиной нарушений гемодинамики в начальной фазе акушерского ТГС являются рефлекторные реакции с прессорецепторов малого круга кровообращения, сосуды которого закупориваются большим количеством тромбоцитарных и фибриновых эмболов, образовавшихся под влиянием мощного тромбопластина плацентарной и децидуальной тканей, а также взвешенных частиц околоплодных вод. Иначе говоря, расстройства гемодинамики — это внешнее проявление гиперкоагулемической фазы ТГС, приводящей к массивной закупорке свернувшейся кровью мелких сосудов шокогенных органов беременной или роженицы.

Лечение начальных проявлений акушерского ТГС должно быть очень оперативным и заключаться в параллельном проведении следующих мероприятий: 1) борьба с гемодинамическими нарушениями; 2) родоразрешение способом, оптимальным в данной акушерской ситуации, или снижение внутриматочного давления; 3) профилактика дальнейшей утилизации фибриногена и устранение дефекта свертывания крови.

При развитии акушерского ТГС по типу «преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты», для которого характерны особенно тяжелые гемодинамические расстройства, на переднем плане должна стоять борьба с шоком, ибо в данный момент он является главной причиной смерти.

В арсенал средств, хорошо зарекомендовавших себя в акушерской клинике при борьбе с шоком, необходимо ввести гепарин, который в данной ситуации представляет основное патогенетическое средство лечения.

Как уже отмечалось, причиной шока служит внутрисосудистое свертывание, приводящее к массивной тромбэмболии и повышению давления в малом круге кровообращения. Инъекция гепарина должна производиться при первых симптомах шока. Его появление в кровотоке нейтрализует проникший маточный тромбопластин и образовавшийся тромбин, и тем самым прервет утилизацию фибриногена. Наряду с этим гепарин частично предотвратит развитие тромбоцитопении. Напомним, что гепарин снижает адгезивность кровяных пластинок и тормозит их агрегацию под действием тромбина.

Ряд авторов отмечает, что выраженный дефицит фибриногена при эмболии околоплодными водами возникает лишь в случае развития шока. И это не случайно. Шок представляет мощную стрессорную нагрузку, приводящую к адреналинемии и мобилизации гормонов коры надпочечников, что в свою очередь вызывает дегрануляцию тучных клеток; выход из них гистамина и повышение проницаемости сосудов, а следовательно, выброс в кровяной ток тканевых коагулирующих соединений. Последние вещества способны существенно увеличить степень дефибриногенации, поэтому торможение их действия гепарином более чем оправданно.

Кроме того, гепарин, обладая антиэкссудативным влиянием, понизит гистаминовую проницаемость сосудов и будет препятствовать освобождению новых порций тканевого тромбопластина из стенок сосудистого русла. Наряду с этим гепарин ингибирует пропердиновую систему и тем самым тормозит гемолиз эритроцитов, вследствие чего предотвращается появление в крови эритроцитарного тромбопластического фактора. Наконец, в присутствии гепарина клетки легче переносят гипоксию (а она неизбежно возникает в гиперкоагулемическую фазу акушерского ТГС) и становятся более устойчивыми к различным повреждающим агентам (В. П. Казначеев, А. А. Дзизинский, 1965).

Во время шока, который представляет основной симптом фазы гиперкоагулемии ТГС и обусловлен последствиями интравазальной гемокоагуляции, гепарин следует применять в лечебной дозе. За рубежом в первую фазу акушерского ТГС вводят одномоментно в вену 10—25 тысяч (Stamm и сопр., 1963; Shild, 1965) и даже 50 тысяч ЕД (Azpar и соавт., 1968). На наш взгляд, в первую фазу

акушерского ТГС гепарин должен вводиться внутривенно в количестве 5000—10000 ЕД.

Ряд авторов предлагает в гиперкоагулемическую фазу ТГС использовать такие антитромбопластические соединения, как протамина-сульфат и тразилол. Однако данные литературы и результаты наших экспериментов свидетельствуют о том, что протамина-сульфат вызывает гемодинамические нарушения, вследствие закупорки сосудов легких белковым преципитатом и конгломератами тромбоцитов. Поэтому, располагая гепарином, не следует вводить протамина-сульфат, ибо он по своим свойствам значительно уступает гепарину. Следует категорически возражать против дачи протамина-сульфата в гипокоагулемическую фазу ТГС, когда он приводит к резкому ухудшению гемокоагуляции.

Ряд клиницистов полагает, что иногда кровотечения при акушерской патологии обусловлены гипергепаринемией. Это мнение ошибочно. Мы не встретили в литературе описания ни одного случая акушерского кровотечения, обусловленного истинной эндогенной гепаринемией, и поэтому считаем, что синдрома гипергепаринемии в акушерской клинике не существует. Усиление антикоагулянтных свойств крови при гипофибриногенемических состояниях обусловлено, главным образом, патологическими антикоагулянтами — продуктами деградации растворимого и окончательного фибрина. Последние же не ингибируются протамина-сульфатом и поэтому назначение данного препарата в подобных ситуациях ничего, кроме дальнейшего ухудшения гемокоагуляции и нецелесообразного торможения адекватного, вторичного фибринолиза, дать не может.

Применение в гиперкоагулемическую фазу ТГС во время шока тразилола, обладающего антитромбопластическим и антифибринолитическим действием, требует самого тщательного изучения.

Таким образом, среди антитромбопластических средств лучшим в настоящее время является гепарин, который наиболее эффективно предупреждает нарушения гемокоагуляции при ТГС.

Понятно, что применение гепарина во время шока необходимо сочетать с другими препаратами и мерами, направленными на восстановление гемодинамики. Должна проводиться кислородотерапия, внутривенное влива-

ние новокаина (для подавления чрезмерных реакций с прессорецепторов легочных сосудов, что рекомендуется Н. С. Бакшеевым и А. А. Лакатошем (1968), гормонов коры надпочечников (необходимы для мобилизации сил организма), симпатомиметиков (адреналина, норадреналина, мезатона) и других противошоковых средств.

Мы согласны с мнением Н. С. Бакшеева, А. А. Лакатоша (1968), что во время шока нет особой необходимости в переливании крови и кровозаменителей, ибо расстройства гемодинамики связаны не с уменьшением массы жидкости. Падение артериального давления при шоке обусловлено снижением тонуса сосудов большого круга вследствие рефлексов с прессорецепторов легочных сосудов. В данной ситуации следует принимать меры, направленные на восстановление тонуса сосудов большого круга, а для этого прежде всего требуется снять спазм и ликвидировать дальнейшее прогрессирование закупорки фибриновыми и тромбоцитарными эмболами легочных сосудов. Напомним, что кровотечений в гиперкоагулемическую фазу ТГС обычно не наблюдается, они развиваются гораздо позже.

Наряду с борьбой с шоком должны проводиться акушерские мероприятия, направленные на скорейшее окончание родов, ибо освобождение матки означает ликвидацию прорыва новых порций тромбопластина в кровоток. Если акушерская патология не устранена и в сосудистое русло продолжает проникать тромбопластин, то весь фибриноген превратится в фибрин и возникнет афибриногенемия, борьба с которой намного сложнее, чем с гипофибриногенемией.

Способ родоразрешения определяется акушерской ситуацией и тактикой, принятой в различных родоупомогательных учреждениях. На этот счет существуют две точки зрения. Одна группа акушеров считает, что наилучший эффект дает консервативная тактика и поэтому предпочитает родоразрешение через естественные пути. Для профилактики дальнейшего поступления в кровоток тромбопластического материала они используют разрыв плодного пузыря, что заметно снижает внутриматочное давление, величина которого во многом определяет прорыв тканевого тромбопластина в сосудистое русло. Снижение темпов развития дефибриногенации после подобного приема отмечают многие акушеры (Käser, 1956;

Pfau, 1960; Л. С. Персианинов, К. В. Порай-Кошиц, 1965 и др.).

Однако М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина (1968) указывают, что искусственное вскрытие плодного пузыря редко прекращает дальнейшую отслойку плаценты и развитие дефекта коагуляции. Неопорожденная матка продолжает оставаться источником тромбопластических веществ. Возникающая же иногда при преждевременном отделении последа маточно-плацентарная апоплексия (матка Кувелера) приводит к гипотонии матки, а это еще больше затрудняет борьбу с кровотечениями. Исходя из сказанного, авторы предпочитают при преждевременной отслойке и эмболии околоплодными водами делать кесарево сечение, а в случае необходимости перевязывать магистральные сосуды или проводить ампутацию и даже экстирпацию матки.

Трудно сказать, какая тактика — консервативная или радикальная — дает лучшие результаты. Но нам кажется, что внедрение в клинику для борьбы с акушерским ТГС гепарина позволит проводить родоразрешение без особой поспешности и посредством методов, наиболее щадящих для матери и плода. Во всяком случае такие калечащие женщину «операции отчаяния», как ампутация или экстирпация матки, будут, по-видимому, в будущем оставлены.

Во время борьбы с шоком необходимо одновременно исследовать свертывание крови. В подобных ситуациях трудно даже говорить о широком изучении коагулограммы. К тому же подавляющее большинство родильных домов и даже акушерских клиник не имеет коагулологических лабораторий. И тем не менее для рациональной борьбы с акушерским ТГС необходимо в первую очередь представление о скорости свертывания крови и концентрации фибриногена. Отсутствие специализированных лабораторий в акушерских клиниках, а также сложность и длительность определения многих показателей заставляют воспользоваться простейшими экспресс-методами, дающими возможность создать верное представление о нарушениях гемокоагуляции.

Одним из самых простых способов является определение времени свертывания крови в пробирке по методу Ли-Уайта, который американскими акушерами моди-

фицирован в тест наблюдения за сгустком Вейнера, Рейда и Роби (1953). Метод Ли-Уайта не требует никаких специальных приспособлений.

Для определения времени свертывания в пробирку берут 2—3 мл крови прямо из иглы, введенной в вену. После этого сразу же включают секундомер и каждые 20—30 секунд пробирку наклоняют до тех пор, пока кровь не перестанет растекаться, что указывает на образование плотного сгустка. Время полного свертывания отмечают тогда, когда пробирка может быть перевернута.

По данным М. С. Мачабели (1960), время свертывания крови в водяной бане при 37° составляет в среднем 5 минут, по В. П. Балуде и сотр. (1962) —  $7 \pm 2$  минуты. При комнатной температуре сгусток образуется в среднем через 6,5—10 минут (М. С. Мачабели).

В гиперкоагулемическую фазу ТГС кровь будет свертываться быстрее, а при гипокоагулемии — медленнее, чем за 5—10 минут. Если при комнатной температуре сгусток не образуется за 30 минут, можно говорить об афибриногенемии (Weiner и сотр., 1963). В тесте наблюдения за сгустком обращают внимание на скорость его образования, плотность или хрупкость, время растворения, дающее ориентировочное представление о фибринолитической активности крови. Судить по характеру сгустка о концентрации фибриногена весьма трудно.

Точно так же очень спорно оценивать состояние гемокоагуляции по изучению свертывания маточной крови, особенно в фазу гиперкоагулемии ТГС, когда обычно еще нет кровотечения и матка не опорожнена. В послеродовом периоде маточная кровь свертывается мгновенно (К. В. Порай-Кошиц, 1963), в среднем за  $21,6 \pm 1,2$  секунды (Л. А. Суслопаров, 1968), что обусловлено освобождением в нее тромбoplastина из плаценты и децидуальной оболочки. В раннем послеродовом периоде при нормальных родах кровь, вытекающая из родовых путей, инкоагулябильна, т. к. не содержит фибриногена, который утилизирован для локального гемостаза на плацентарной площадке. Фактически выделения раннего послеродового периода представляют сыворотку с небольшим количеством форменных элементов, которые ос-

вобождаются при ретракции и фибринолизе сгустков, закупоривающих сосуды плацентарной площадки.

Исследование маточной крови имеет смысл только при значительных кровотечениях в последовом и в раннем послеродовом периодах, что может быть обусловлено либо повреждением родовых путей, либо гипотонией, либо гипофибриногенемией. Анализ маточной крови в подобных ситуациях способен указать, не связана ли кровоточивость с нарушением гемокоагуляции. М. С. Мачабели считает, что при образовании сгустка в маточной крови за 8—12 минут нет оснований думать о нарушениях коагуляции. При свертывании крови за 3 минуты и быстрее, следует думать о I стадии акушерского ТГС, а при ее инкоагулябельности — об афибриногенемии и гипокоагулемической фазе ТГС. В данных рекомендациях немало спорного и поэтому лучше исследовать венозную кровь, коагуляционные параметры которой хорошо известны.

Очень важно при акушерском ТГС знать фибринолитическую активность крови. Однако методы определения фибринолиза крайне трудоемки и занимают много времени, что неприемлемо в urgentных ситуациях. Одним из самых простых и достаточно точных способов определения фибринолиза является изучение естественного лизиса кровяного сгустка по методу М. А. Котовщиной, Б. И. Кузника, предложенному в 1962 году (журн. «Лабор. дело», 1962, № 5, стр. 6; 1964, № 9, стр. 24). Его недостатком для экстренных акушерских ситуаций является то, что оценка результатов производится через 3 часа после свертывания крови. Мы предложили превратить этот способ в экспресс-метод и оценивать процент лизиса сгустка не через 3 часа, а через 60 и даже 30 минут после свертывания крови (В. П. Скипетров и сотр., 1969). «Нормы» фибринолиза за 30—60 минут не сложно получить при обследовании доноров. Однако надо помнить о том, что фибринолитическая активность весьма вариабильна, а поэтому в каждом районе страны могут быть свои «нормы».

Помимо времени свертывания крови и теста наблюдения за сгустком, необходимо знать концентрацию фибриногена, что доступно даже для лаборатории участковой и тем более районной больницы. Наиболее просто содержание фибриногена определяется по «воздуш-

но-сухому» фибрину (Р. А. Рутберг, 1961), для взвешивания которого требуются торзионные весы типа ВТ-500. С помощью этого способа концентрацию фибриногена можно определить через 15—20 минут после взятия крови.

Исследование проводится так: в пробирку, содержащую 0,5 мл 1,34% раствора оксалата натрия берут кровь до метки 5 мл (прямо из иглы, введенной в вену) и тотчас же центрифугируют при 1500 об/мин. в течение 10 минут или при 3000 об/мин. в течение 5 минут. Далее переносят 1 мл плазмы в другую пробирку, куда добавляют 0,2 мл стандартного тромбoplastина. 0,1 мл 5 проц. или 1 мл 0,555 проц.  $\text{CaCl}_2$ . Образовавшийся сгусток прямо в пробирке отжимают стеклянной палочкой, после чего помещают на обеззоленный фильтр, которым удаляют остатки сыворотки, т. е. сдавливают сгусток до тех пор, пока не будет оставаться на бумаге влажных следов. Высушенный фибрин тотчас же взвешивают на торзионных весах с точностью до 0,5 мг. Для пересчета концентрации фибриногена в мг% Р. А. Рутберг предлагает вес сгустка умножать на 22,2 — коэффициент, найденный экспериментальным путем. Еще проще найти концентрацию фибриногена, воспользовавшись коэффициентом 25, который также экспериментально вычислен в ЛИПКе.

После определения количества фибриногена, если акушерская патология устранена и гипофибриногенемия больше не прогрессирует, можно решать вопрос о заместительном введении фибриногена, не дожидаясь развития кровотоочивости. Однако вливание раствора фибриногена все равно следует проводить под защитой гепарина, чтобы избежать его утилизации при внутрисосудистом свертывании. С этой целью гепарин можно добавить прямо в раствор фибриногена.

В будущем для купирования гипофибриногенемии при ТГС следует подумать о создании гепаринизированного фибриногена. Подобный препарат весьма нужен для акушерской и хирургической клиник при терапии ТГС. Гепаринизация фибриногена, используемого в заместительных целях, предотвратит его свертывание в том случае, если в кровоток продолжает поступать тканевая тромбокиназа из матки или выделяться из стенок сосудов.

Вопрос о количестве фибриногена, которое необходимо вводить при гипофибриногемических состояниях, почти не разработан, и дозы, применяемые разными клиницистами, очень варьируют. Между тем необходимо вводить оптимальное количество препарата, ибо его передозировка приводит к тромбэмболиям, инфарктам, нефрозам (М. С. Мачабели, 1970). М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина (1968) призывают к максимальной осторожности при использовании фибриногена, считая нужным ограничиться минимальными дозами.

На наш взгляд, вводимое количество должно восстановить концентрацию фибриногена в крови до той, которая обеспечивает образование надежного сгустка. По-видимому, таким уровнем можно считать 200 мг%, т. к. многие исследователи полагают, что «критической» концентрацией фибриногена, при которой возникают кровотечения, является 100 или 150 мг%. Исходя из определения фибриногена по Р. А. Рутберг, мы предлагаем для расчета дозы вводимого препарата фибриногена следующую таблицу:

Таблица 10

**Расчет дозы фибриногена для введения при гипофибриногемии**

Количество фибрина в мг/мл по Р. А. Рутберг	Соответствующая концентрация фибриногена в крови в мг%	Количество-фибриногена во всей крови	Требуется ввести (г)
0	0	—	10 — 12
1	25	1,25 — 1,5	9 — 10,5
2	50	2,5 — 3	7,5 — 9
4	100	5 — 6	5 — 6
6	150	7,5 — 9	2,5 — 3
8	200	10 — 12	— » —
10	250	12,5 — 15	— » —
12	300	15 — 18	— » —
16	400	20 — 24	— » —
20	500	25 — 30	— » —
24	600	30 — 36	— » —

Если принять, что количество крови у человека равно примерно 5—6 л, то при концентрации фибриногена 200 мг% в ней должно находиться 10—12 г этого белка. Следовательно, надо вводить столько экзогенного фибриногена, чтобы достигнуть данного количества. Приводимая таблица показывает, сколько требуется ввести фибриногена при афибриногемии и различных степенях гипофибриногемии.

Разумеется, что и после возмещения фибриногена необходимо следить за коагуляцией и уровнем фибриногена в крови, ибо при продолжающемся поступлении тромбопластина из матки он может свернуться и привести к более тяжелым тромбэмболическим осложнениям. Возможно, из этих соображений фибриноген следует переливать лишь после пресечения акушерской патологии и родоразрешения.

Однако препаратами человеческого фибриногена располагают лишь клинические учреждения. При отсутствии фибриногена зарубежные и отечественные акушеры рекомендуют вводить I фракцию Кона или сухую плазму в концентрированном виде (растворять в половинном количестве растворителя). В I фракцию Кона содержится 60 проц. фибриногена, а также факторы V, VII, VIII, XIII. Следовательно, доза I фракции Кона должна быть больше чистого фибриногена примерно в 2 раза.

Чаще всего с заместительной целью переливают сухую лиофильную плазму, которая не является дефицитным препаратом. В 1 л сухой плазмы, разведенной в обычном количестве растворителя, содержится около 3 г фибриногена. Однако в фазу гиперкоагулемии ТГС кровотечения еще нет и, следовательно, нет необходимости в пополнении объема крови. Поэтому для восстановления концентрации фибриногена плазму разводят в половинном количестве растворителя и тогда в 1 л оказывается не 3, а 6 г фибриногена. Расчет потребного количества такой концентрированной лиофильной плазмы может быть произведен с помощью приводимой таблицы.

При описанной выше тактике борьбы с тромбогеморрагическим шоком и быстрым восстановлении уровня фибриногена (под «прикрытием» гепарина), а также при своевременном пресечении акушерской патологии

кровоточивость может вообще не развиваться. К сожалению, подобная тактика возможна лишь при классических быстро диагностируемых формах акушерского ТГС.

Гораздо чаще клиницистам приходится иметь дело уже со второй фазой акушерского ТГС, которая проявляется профузными гипофибриногенемическими кровотечениями, трудно поддающимися терапии и требующими максимальной оперативности врача-акушера, а также глубокого понимания тех процессов, которые привели к этой патологии.

Первая фаза ТГС отнюдь не всегда развивается с картиной шока. Утилизация фибриногена может происходить постепенно в результате ступенчатого проникновения в кровоток небольших порций маточного тромбoplastина. Если тромбопластические соединения поступают в малых количествах, но на протяжении продолжительного времени, то шока может не возникнуть, однако утилизация фибриногена способна достигнуть глубокой степени. Первая фаза ТГС к тому же нередко диагностируется как эклампсия, а это определяет неверную тактику.

Как уже отмечалось, гипофибриногенемические кровотечения развиваются не сразу после использования фибриногена и других факторов, а лишь через 1—4—8 часов. После фазы гиперкоагулемии в организме разворачивается ряд приспособительных рефлекторных реакций, направленных на восстановление проходимости сосудов, закупоренных фибрином—в частности, вторичная стимуляция фибринолиза. Усиление фибринолитической активности крови осуществляется за счет тканевых проактиваторов и активаторов плазминогена (а возможно, и тканевых лизокиназ), выделяющихся рефлекторно из стенок сосудов. Активация фибринолиза приводит к растворению кровяных сгустков, что и определяет быстрый выход из шока.

Однако нередко сгустки растворяются не только там, где они не нужны, но и в сосудах плацентарной площадки, где они совместно с миотампонадой обеспечивают послеродовой гемостаз. Сгустки в сосудах плацентарной площадки состоят из стабилизированного фибрина, но, несмотря на это, при чрезмерном усилении фибринолиза они распадаются, что приводит к кровоточивости даже при хорошей миотампонаде. Еще более тяжелые

геморрагии развиваются при сочетании гипофибриногемии с гипотонией или атонией матки.

Острая кровопотеря самостоятельно способна привести к развитию ТГС, но в данном случае его причиной служит не маточный тромбопластин, а тромбопластические субстанции, которые выбрасываются рефлекторно из стенок сосудистого русла, чему способствует повышение гистаминовой и гиалуронидазной проницаемости сосудов. При ТГС хороший эффект дают антигистаминовые препараты, снижающие проницаемость и как бы «латающие» сосуды, предотвращая развитие чрезмерной гиперкоагулемии и фибринолиза (В. И. Кузник, 1967). Основной причиной углубления гипофибриногемии в гипокоагулемическую фазу ТГС является выброс в кровоток факторов свертывания из стенок сосудов. Это и объясняет необходимость терапии гипофибриногемических кровотечений гепарином, который так же, как и в первую фазу ТГС, является основным патогенетическим средством, разрывающим цепь патологических реакций и прерывающим внутрисосудистое свертывание крови. Заместительная терапия фибриногеном и кровью, проводимая без гепарина, не даст эффекта, ибо фибриноген будет неизбежно утилизирован, что ухудшит, а не улучшит состояние больной.

Гепарин при гипофибриногемических кровотечениях, если он не вводился в фазу гиперкоагулемии, следует применять в лечебной дозе — 10000—20000 ЕД. Он может быть влит в растворе глюкозы, либо добавлен к фибриногену и крови (М. А. Репина и соавт., 1970). Stamm и сотр. (1963) при гипофибриногемии назначают 10 000 ЕД гепарина, которые вводятся капельным путем вместе с кровью в течение нескольких часов. Таким образом, не нарушая локального гемостаза в матке, прерывают дефибриногенацию в общем кровотоке.

Вопрос об использовании ЭАКК и других антифибринолитиков во вторую фазу ТГС остается спорным и мало разработанным. Одним из доводов для их назначения является то, что гипофибриногемические кровотечения нередко (но не всегда) сопровождаются интенсивным фибринолизом, который растворяет сгустки в сосудах плацентарной площадки, нарушая послеродовой гемостаз. Другим мотивом для применения антифибринолитиков при ТГС служит тот факт, что патологические

антикоагулянты нарушают полимеризацию и стабилизацию фибрина, поэтому тромбы на плацентарной площадке становятся неустойчивыми к плазмину. Антифибринолитики же в какой-то степени ликвидируют дефекты фибрина, способствуя его стабилизации. Наконец, при даче ЭАКК исходят из того, что в результате чрезмерного фибринолиза и протеолиза повреждается сосудистый компонент гемостаза. Сосуды становятся «дырявыми», проницаемыми не только для тканевой жидкости, но и для форменных элементов крови, что определяет паренхиматозный характер кровотоочивости при ТГС.

По-видимому, изложенные мотивы могут быть показанием для использования ЭАКК во вторую фазу ТГС, но это должно производиться крайне осторожно и лишь при чрезмерной активации фибринолиза.

Однако применение ЭАКК без гепарина опасно, ибо она подавляет вторичный фибринолиз и способствует массивной закупорке сосудов стабилизированным фибрином, который долго не растворяется. Изолированное назначение ЭАКК может уменьшить смертность от кровотечений, но приведет к нарастанию летальности от последствий закупорки сосудов жизненно важных органов и учащению таких послеродовых осложнений, как острая анурия и болезнь Шихана. Вот почему назначение ЭАКК без гепарина в фазу гипокоагулемии ТГС противопоказано.

При комбинации же этих препаратов патогенетическое действие гепарина подкрепляется симптоматическим антифибринолитиком. ЭАКК, не нарушая действия гепарина в кровотоке, одновременно укрепляет фибриновые сгустки в месте их локализации, предупреждая тромбэмболические осложнения (Stamm и сотр., 1963; Le Veep и соавт., 1965). М. С. Мачабели (1970) отмечает, что при совместном введении этих препаратов доза гепарина должна быть удвоена, т. к. его активность в кислой среде резко снижается.

Последний факт подтверждается исследованиями наших сотрудников (И. И. Азрапкин, Н. С. Русейкин, 1969—1971), которые изучили действие гепарина и ЭАКК при моделировании ТГС в эксперименте. Гепарин, будучи введенным через час после тканевого экстракта, резко удлиняет свертывание крови: образования сгустка не происходит через 15 минут. Инъекция

на этом фоне ЭАКК в дозе 0,1 г/кг ускоряет гемокоагуляцию (сгусток образуется за 5—10 минут). По всей вероятности, в клинических условиях эти препараты надо применять не одновременно, а в определенной последовательности: вначале вводить гепарин, а затем ЭАКК или другие антифибринолитики.

Гемостатическое влияние ЭАКК у гепаринизированных животных вряд ли можно объяснить только снижением активности гепарина. Видимо, ее действие реализуется и другими, пока точно не известными путями.

Согласно нашим исследованиям (В. П. Скипетров и сотр., 1970), в пробирочных опытах ЭАКК тормозит свертывание крови во всех фазах (усиливает лишь стабилизацию фибрина). Однако при внутривенном введении животным ЭАКК заметно ускоряет гемокоагуляцию и часто приводит к внутрисосудистому свертыванию крови (Mc Kay, 1965; И. И. Азрапкин, 1970; Б. И. Кузник, В. М. Кучук, 1971).

По-видимому, назначение ЭАКК во вторую фазу ТГС оправдано еще и потому, что этот препарат, помимо фибринолиза, тормозит и другие протеолитические системы, имеющие отношение к регуляции проницаемости сосудов и сосудистому компоненту гемостаза. Как показали исследования И. И. Азрапкина, Н. С. Русейкина (1969—1971), при ТГС уменьшается не только содержание фибриногена, но и других белков плазмы, что может быть обусловлено их расщеплением протеазами крови.

Клинические наблюдения подтверждают эффективность совместного использования гепарина и ЭАКК во вторую фазу ТГС. Несмотря на это, мы считаем, что антифибринолитики следует применять лишь при геморрагиях, угрожающих жизни. В остальных случаях ЭАКК нужно назначать крайне осторожно, в минимальных дозах и при постоянном контроле за фибринолизом. По нашему мнению, при акушерских гипофибриногенемических кровотечениях ЭАКК можно вводить однократно в дозе не более 2—4 г.

При ряде акушерских осложнений, в частности при эндотоксиновом шоке, который протекает по механизму генерализованного феномена Санарелли-Шварцмана и развивается за счет активации сосудистой системы гемостаза, ТГС протекает с угнетением фибринолиза.

В подобных случаях гепарин следует назначать с препаратами, стимулирующими фибринолиз.

В гипокоагулемическую фазу ТГС наряду с введением фибриногена необходимо пополнить и массу крови. При маточных геморрагиях переливание является обязательным мероприятием, проводимым с учетом баланса потерянной и вливаемой крови.

Все акушеры единодушно считают, что при гипофибриногенемических геморрагиях следует переливать свежую кровь, которая содержит все плазменные факторы и поэтому дает гораздо лучший эффект. Для массивных гемотрансфузий в подобных ситуациях нельзя использовать кровь, хранившуюся более 3—5 суток (М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина, 1968).

Очень многие клиницисты пришли к заключению, что при гипофибриногенемических геморрагиях синтетические кровозамещающие растворы противопоказаны, ибо они ухудшают гемокоагуляцию (М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина). Р. П. Люлька (1968) установлено, что такие кровозаменители, как БК-8 и гидролизин, заметно понижают толерантность плазмы к гепарину. В. В. Черная (1968) обнаружила, что включение в комплекс лечебных средств гипофибриногенемических геморрагий поливинола резко тормозит свертывание и увеличивает кровоточивость. Внутривенное введение декстрана вызывает развитие «сладж-синдрома» — нарушение микроциркуляции вследствие агрегации форменных элементов крови. Поливинил, высокомолекулярный декстран, полиглюкин и ряд других синтетических кровозаменителей нарушают гемостаз по механизму ТГС (М. С. Мачабели, 1970).

Отсюда понятно, почему попытки лечения этими растворами акушерских и хирургических коагулопатических геморрагий приводят не к улучшению, а к ухудшению коагуляции и состояния больных.

Многие акушеры так же скептически относятся к внутриаптериальному введению крови и кровозаменителей, ибо этот метод не дает при гипофибриногенемических геморрагиях эффекта и требует хорошего знания техники данной манипуляции (М. А. Петров-Маслаков, М. А. Репина, 1968; Н. С. Бакшеев, А. А. Лакатош, 1968).

По нашему мнению, такой способ местной остановки гипофибриногенемических, а тем более афибриногенемических кровотечений, как тампонада матки тромбин-содержащей пеной не может дать результата.

В литературе имеются указания, что гипофибриногенемические геморрагии нередко вызывают гипотонию матки либо сочетаются с этим осложнением (Bieniagz, 1956):

Mannherz (1960) при операциях по поводу преждевременной отслойки плаценты несколько раз видел происходящее буквально на глазах появление матки Кувелера в результате паренхиматозного кровотечения в толщу миометрия, что вторично приводило к гипотонии.

Очевидно, при ТГС резко повышается проницаемость капилляров, что нарушает трофику и функцию паренхиматозных элементов миометрия. По-видимому, включение гепарина в комплекс средств, применяемых для терапии ТГС, способно прервать не только внутрисосудистое свертывание крови, но и препятствовать нарушениям проницаемости сосудов и трофики маточной мускулатуры, а тем самым и развитию гипотонии. Вместе с тем можно предполагать, что внедрение гепарина в акушерскую практику резко снизит частоту гипотонических расстройств сократительных элементов матки и поэтому не потребуются дополнительной борьбы с гипотонией, которая значительно отягощает прогноз при коагулопатических кровотечениях.

Связывание тромбопластина гепарином при ТГС делает ненужным ампутацию и экстирпацию матки, к чему были вынуждены прибегать для того, чтобы удалить источник тромбопластических веществ.

После остановки кровотечения обычно наблюдается спонтанное восстановление уровня плазменных факторов и числа тромбоцитов, о чем свидетельствуют многочисленные сообщения. Однако нередко в послеродовом периоде после нормальных родов и особенно часто после родов, осложненных ТГС, количество фибриногена и других факторов свертывания превышает «норму», что иногда приводит к тромбозам, анурии, инфарктам, эмболиям. Эти изменения М. С. Мачабели рассматривает как 4-ю, восстановительную стадию ТГС и предлагает использовать для ее терапии убывающие дозы гепарина в течение 1—2 недель после родов. М. А. Петров-

Маслаков, М. А. Репина (1968) рекомендуют для своевременного выявления подобных осложнений в послеродовом периоде следить за диурезом и в случае нарушения функций почек проводить соответствующую терапию.

Мы еще раз хотим подчеркнуть, что в каждом конкретном случае вопрос об использовании гепарина при акушерском ТГС должен решаться строго индивидуально под контролем коагулограммы и с соблюдением всех необходимых мер предосторожности против передозировки препарата.

Таким образом, подход к акушерским коагулопатиям, как к одному из частных видов тромбгеморрагического синдрома, обеспечит проведение рациональной профилактики и терапии этих грозных осложнений, борьба с которыми еще несколько лет назад строилась на чисто эмпирических началах.

## ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Азбукина Л. Н. В кн. Второй съезд акушеров-гинекологов РСФСР. Москва, 1965, 167—168.
- Азбукина Л. Н. Акуш. и гинек., 1966, № 6, 51—55.
- Алексеев В. А. Акуш. и гинек., 1964, № 5, 110—114.
- Алексеев В. А. Вопр. охраны матер. и детства, 1966, № 3, 74—78.
- Алексеев В. А. К изучению свертывающей и претивосвертывающей систем крови у рожениц и родильниц. Автореф. канд. дисс. Новосибирск, 1965.
- Альфонсов В. В. В сб.: Первая научная конференция молодых ученых—выпускников Читинского мед. ин-та, 1963, 77, Чита.
- Альфонсов В. В. В кн.: Материалы конференции по физиологии, биохимии и клинич. применению геларина. Москва, 1965, 6.
- Альфонсов В. В. В кн.: Вопросы экспериментальной и клинической медицины, 1965, 209, Чита.
- Альфонсов В. В. В кн.: Сборник докладов 3-й научной конференции физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения, 1965, 199, Томск.
- Альфонсов В. В. Траневые факторы свертывания крови сосудистой стенки и их роль в происхождении тромбоза. Дисс. канд. мед. наук. 1967, Чита.
- Альфонсов В. В., Кузник Б. И. В кн.: Материалы 7-й научной конференции по вопросам возрастной морфологии, физиологии и биохимии. 1965, 228, М.
- Альфонсов В. В., Кузник Б. И. Проблемы гематологии и переливания крови. 1966, 11, 3.
- Альфонсов В. В., Кузник Б. И. В кн.: Восьмая научная конференция по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. 1967, 12, М.
- Альфонсов В. В., Кузник В. И. Кардиология. 1967, 4, 53.
- Альфонсов В. В., Кузник Б. И. Лабораторное дело. 1968, 8, 480.
- Альфонсов В. В., Кузник Б. И., Кучук В. М., Маложик Л. П., Николаев Е. Ф. В кн. Механизмы регулирования жизнедеят. организма в условиях патологии. 1970, 380, Баку.

Андрашко В. В., Геревич И. Я., Михайленко Е. Т., Яковенко А. П. В кн.: Терминальные состояния в акушерстве и гинекологии. Киев, 1965, 62—66.

Андреенко Г. В. Значение фибринолиза в защитных реакциях противосвертывающей систем. Автореф. докт. дисс. Москва, 1964.

Андреенко Г. В. Фибринолиз, химия и физиология процесса. М., 1966.

Анкудинова Т. Н. Некоторые особенности сосудистой системы и морфологии периферической крови в раннем послеродовом периоде. Автореф. канд. дисс. Москва, 1958.

Астринский С. Д. Акуш. и гинек., 1962, № 11, 59—66.

Астринский С. Д. Акуш. и гинек., 1965, № 4, 83—86.

Ашкинази И. Я., Клемина И. К. В кн.: Материалы 3-й Всес. конф-ции по коагулологии. Львов, 1969, 16—17.

Бакиева Р. Г. Функциональное состояние сосудистой системы при позднем токсикозе беременности. Автореф. канд. дисс. Казань, 1961.

Бакшеев Н. С. Маточные кровотечения в акушерстве. Киев, 1966.

Бакшеев Н. С. В кн. XI Всесоюзн. съезд акушеров-гинекологов. Москва, 1963, 124—127.

Бакшеев Н. С. Медич. газета, 1968, № 61 от 30 июля.

Бакшеев Н. С., Лакатош А. А. Эмболия околоплодными водами. Киев, 1968.

Балезин Л. З. Состояние свертывающей способности, антикоагулянтной и фибринолитической активности крови в конце беременности. Автореф. канд. дисс. Свердловск, 1964.

Балуда В. П. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1957, № 9, 7—8.

Балуда В. П. Влияние болевого раздражения на функциональное состояние свертывающей системы крови. Автореф. канд. дисс. Краснодар, 1958.

Балуда В. П. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1963, № 1, 6—13.

Балуда В. П. Основные закономерности изменения свертываемости крови и ее фибринолитической активности при различных состояниях организма. Дсс. докт. Краснодар, 1963.

Балуда В. П., Горбунова Н. А. Патол. физиол. и эксп. терапия, 1961, № 1, 46—50.

Балуда В. П., Жукова Н. А., Руказенкова Ж. Н. Лабор. дело. 1965, № 7, 417—419.

Балуда В. П., Мухамеджанов И. А. Патол. физиол. и экспер. терапия, 1962, № 4, 45—49.

Балуда В. П., Маляровский В. Н., Ойвин И. А. Лабораторные методы исследования свертывающей системы крови. М., 1962.

Балуда В. П., Ойвин И. А. В кн. Итоги науки. Физиология человека и животных, 1966. Москва, 1968, 35—66.

- Баркаган З. С. Диагностика, клиника и лечение отравлений ядами змей и членистоногих Средней Азии. Автореф. дисс. доктора мед. наук, 1964. Свердловск.
- Баркаган З. С., Мительман Л. Ш. В кн. К научной сессии по фибринолизу. Л., 1965, 43—44.
- Баркаган З. С., Полушкин Б. В. Патол. физиол. и эксперим. терап. 1960, № 2, 48.
- Баркаган З. С., Ягодкина Е. Г., Мительман Л. Ш., Шлотгауэр Н. Р. В кн. Материалы конференции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, 42—45.
- Барамидзе М. В. Гемокоагуляционные сдвиги у родильниц после патологических родов с акушерскими вмешательствами. Автореф. канд. дисс. Тбилиси, 1967.
- Барах Т. Ф. Функциональное состояние свертывающей и антисвертывающей систем крови при поздних токсикозах беременности. Автореф. канд. дисс. Омск, 1967.
- Баскова И. П. Изучение продуктов деградации фибриногена, образующихся при действии плазмина. Автореф. канд. дисс. Москва, 1965.
- Боенко И. Д. Новые материалы по физиологии интеррецепции. Дисс. докт. Рязань, 1955.
- Богомолова Е. К., Суханов А. А., Бармина Е. Ф., Бабкина Н. Г. В кн. Материалы конференции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, 53—54.
- Бокова Л. Б. Состояние системы свертывания крови на 40-й неделе беременности, в родах и после родов. Автореф. канд. дисс. Симферополь, 1965.
- Блошанский Ю. М., Мучин Г. С. Акуш. и гинек., 1969, № 3, 24—28.
- Братчиков Н. Врач. дело. 1938, № 4, 291—294.
- Воронянская Л. Г. О роли эритроцитов и тканевых факторов свертывания крови сосудистой стенки в механизме развития гиперкоагуляции и гиперфибринолиза при острой кровопотере. Дисс. канд. мед. наук. 1966, Чита.
- Воронянская Л. Г., Завьялов А. В., Кузник Б. И. В кн. Некоторые вопросы экспериментальной и клинической медицины. 1964, 110. Чита.
- Воронянская Л. Г., Завьялов А. В., Кузник Б. И. Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. 1967, 3, 35.
- Воронянская Л. Г., Завьялов А. В., Кузник Б. И., Скипастров В. П. В кн.: Материалы конференции по физиологии, биохимии, фармакологии и клинич. применению гепарина. 1965, 14, Москва.
- Васюк Н. А. Акуш. и гинек., 1965, № 2, 81—85.
- Весёлкин П. Н., Ильин В. С., Чаплыгина З. А. В опр. мед. химии, 1955, № 1, 121—127.
- Виноградов В. Н., Артифексова А. С. Гинек. и акуш., 1926, № 2, 81—85.
- Во Д. В кн. Совр. проблемы биофизики. М., 1961. т. 2, 315—320.
- Воронин В. В. Исследования о воспалении. М., 1897.
- Галочкина А. А. Акуш. и гинек., 1967, № 2, 13—16.
- Галочкина А. А., Пчелкина И. Б. В кн. Проблемы клин. и эксп. медицины. Барнаул, 1968, 107—111.

- Гейтер Г. Г. Учебник акушерства. М., 1938.
- Георгиева С. А. Тезисы докладов симпозиума по проблеме «Механизмы реакций свертывания крови». Саратов, 1968, 15—20.
- Головнев С. Ф., Николенко К. К., Скипетров В. П. Клинич. хирургия, 1968, № 12, 39—44.
- Головнев С. Ф., Николенко К. К., Скипетров В. П. Вестн. хирургии им. Грекова, 1969, № 5, 98—101.
- Голубев А. П. В кн. Маточные кровотечения в акушерстве и гинекологии. Киев, 1966, 63—69.
- Гофман Г. Е., Юсим Е. М. Акуш. и гинек., 1963, № 4, 85—89.
- Грибаускас П. С. Фибринолиз и фибринолиз у больных с травмами и ортопедическими деформациями. Автореф. канд. дисс. Иркутск, 1962.
- Грибаускас П. С. Лабор. дело, 1969, № 8, 485—487.
- Гришаев А. Ф. Акуш. и гинек., 1953, № 5, 18—22.
- Гришаев А. Ф. Колебания протромбина крови у спортсменок и неспортсменок при неосложненной беременности и при токсикозах по ходу ее. Канд. дисс. Куйбышев, 1955.
- Грицюк А. И. Фибринолитическая система крови человека и методы ее лабораторного исследования. Киев, 1969.
- Данилин И. И. Реакция выпадения осадка кровяных телец при свертывании крови (третья фракция свертывания крови). Автореф. канд. дисс. Ленинград, 1948.
- Дашевская Р. Ш., Лепёшкина А. С. Акуш. и гинек., 1963, № 4, 76—78.
- Дёмин А. Н. Реакция организма женщины на кровопотерю во время родов, в раннем послеродовом периоде и оценка некоторых методов борьбы с атоническими кровотечениями. Автореф. канд. дисс. Донецк, 1962.
- Джавадян Н. С. Изменение отдельных компонентов свертывающей системы крови при болевом раздражении. Дисс. канд., М., 1947.
- Дзининский А. А., Кочергина Т. К., Серёгина Н. М. Фармакол. и токсикол., 1968, № 4, 425—426.
- Жорданиа И. Ф. Учебник акушерства. М., 1959.
- Зайцева Р. И., Смирнова Т. Н., Иванова И. А. Акуш. и гинек., 1966, № 12, 40—45.
- Заяц Л. Д. Акуш. и гинек., 1968, № 3, 61—66.
- Загребина В. А. Акуш. и гинек., 1965, № 4, 94—100.
- Зубаиров Д. М. Казанск. мед. журн., 1961, № 2, 16—24.
- Зубаиров Д. М. Вопр. мед. химии, 1963, № 6, 621—626.
- Зубаиров Д. М. Физиологические и патофизиологические механизмы регуляции свертываемости крови. Автореф. докт. дисс. Казань, 1964.
- Зубаиров Д. М. Свертываемость крови. Казань, 1966.
- Зубаиров Д. М., Дерягина Г. И. Цитология, 1962, № 4, 465—467.
- Зубаиров Д. М., Попова Л. Г. Казанск. мед. журн., 1967, № 6, 31—35.
- Зубаиров Д. М., Репейков А. В., Тимербаев В. Н. Физиол. журн. СССР, 1963, № 1, 85—91.

Зубчёнок Ж. Т. Педиатр., акуш. и гинек., 1967, № 6, 35—37.

Иваницкий-Василенко Е. С. Труды Саратовского мед. ин-та, 1936, том I, ч. 5, 23—28.

Исаева А. Д. В кн. Терминальн. состояния в акушерстве и гинекологии. Киев, 1965, 72—78.

Казначеев В. П. Основные ферментативные процессы в патологии и клинике ревматизма. Новосибирск, 1960.

Казначеев В. П., Дзизинский А. А. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1968, № 12, 36—39.

Каминский Е. Г. Акуш. и гинек., 1963, № 1, 79—85.

Кантониста Е. Г. Педиатр., акуш. и гинек., 1964, № 1, 40—42.

Караванов А. Г. Уманский М. А. Повышенная кровоточивость в хирургии. Киев, 1969.

Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М., 1970.

Касьянов Н. Е. К вопросу об эмболии легких плацентарными гигантами. Дисс. Санкт-Петербург, 1896.

Кеннон В. Физиология эмоций. М., 1927.

Клинова Н. И. В кн.: Лабораторная диагностика в хирургии. Ульяновск, 1968, стр. 57—58.

Клинова Н. И. Влияние плаценты на свертываемость крови. Дисс. канд. мед. наук, 1972. Чита.

Конюхов С. Г., Суслопаров Л. А. В кн.: К научной сессии по фибринолизу. Л., 1965, стр. 44—46.

Копалейшвили Б. И. Гинек и акуш., 1931, № 1, 52—56.

Королева И. А. Фибриноген, фибринолиз и фибринолиз при беременности и родах. Дисс. канд. Иркутск, 1970.

Кост Е. А. Гемморагические диатезы. М., 1928.

Котик Н. В. Состояние капиллярной системы при токсикозах беременности. Автореф. канд. дисс., Иваново-Франковск, 1963.

Котовщикова М. А. Лабораторное изучение состояния гиперкоагуляции. Автореф. докт. дисс. 1968, Л.

Котовщикова М. А., Федорова З. Д. Лабор. дело, 1961, № 1, 18—20.

Котовщикова М. А., Кузник Б. И. Лабор. дело 1962, № 5, 6—9.

Кошкина С. И. Биохимические сдвиги при поздних токсикозах беременности. Автореф. канд. дисс. М., 1961.

Кошкина С. И., Макаров К. С. Вопр. охраны матер и детства, 1962, № 12, 50—52.

Кудряшов Б. А. Проблемы свертывания крови и тромбообразования. М., 1960.

Кудряшов Б. А. В кн.: Материалы 3-ей Всес. конференции по коагулологии. Львов, 1969, 85—88.

Кудряшов Б. А. Архив патологии, 1970, № 1, 3—14.

Кудряшов Б. А. В кн. Вопросы нервно-гуморальной регуляции процесса свертывания крови в условиях нормы и патологии (Труды Всес. симпозиума). Чита, 1971, 73—83.

Кудряшов Б. А., Калишевская Т. М. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1963, № 9, 29—33.

Кузнецова О. П., Русакова Г. П. Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, № 7, 41—44.

Кузник Б. И. Влияние фолликулина, прогестерона, плацентина и спермина на свертываемость крови и время кровотечения. Автореф. канд. дисс. Свердловск, 1954.

Кузник Б. И. Физиол. журнал СССР, 1962, № 11, 1382—1391.

Кузник Б. И. Успехи совр. биол., 1963, № 5, 180—196.

Кузник Б. И. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1964, № 3, 32—38.

Кузник Б. И. О роли форменных элементов крови и тканевых факторов сосудистой стенки в процессе гемостаза. Дисс. докт. Чита, 1964.

Кузник Б. И. В кн.: Тезисы докладов симпозиума по проблеме «Механизмы реакций свертывания крови и внутри-сосудистого тромбообразования». Саратов, 1968, 25—30.

Кузник Б. И. В кн.: «XIII Международный конгресс по переливанию крови. Тезисы докладов». Москва, 1969, 289—290.

Кузник Б. И. Успехи соврем. биол., 1973, № 1, 61—85.

Кузник Б. И., Альфонсов В. В. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1964, № 8, 15—21.

Кузник Б. И., Альфонсов В. В. В кн.: Патол. физиология сердечно-сосудистой системы. Тбилиси, 1964, 529—530.

Кузник Б. И., Альфонсов В. В., Воронянская Л. Г., Завьялов А. В., Скипетров В. П. В кн.: К научной сессии по фибринолизу. Ленинград, 1965, 9—10.

Кузник Б. И., Альфонсов В. В., Воронянская Л. Г., Завьялов А. В., Мищенко В. П. В кн.: Материалы конф-ции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, 156—168.

Кузник Б. И., Альфонсов В. В., Мищенко В. П., Русяев В. Ф., Бочкарников В. В., Савушкин А. В., Маложик Л. Н. В кн. Вопросы нервно-гумор. регуляции свертывания крови (Труды Всесоюз. симпозиума). Чита, 1971, 73—83.

Кузник Б. И., Альфонсов В. В., Русяев В. Ф., В кн.: Тромбоземблическая болезнь, свертываемость крови и кровотечения. Киев, 1967, 60—62.

Кузник Б. И., Альфонсов В. В., Скипетров В. П., Чирейкин Л. В. — В кн. Итоги работ, выполненных в ЛИПК в 1963 г. Ленинград, 1964, 45—47.

Кузник Б. И., Воронянская Л. Г., Завьялов А. В., Мищенко В. П., Скипетров В. П. В кн.: Гепарин. Физиология, биохимия, Фармакология и клин. применение. Ленинград, «Наука», 1969, 26—29.

Кузник Б. И., Мищенко В. П. Кардиология, 1973, № 4, 145—154.

Кузник Б. И., Мищенко В. П., Русяев В. Ф., ДАН СССР, 1968, 182, 478—484.

Кузник В. И., Мищенко В. П., Русяев В. Ф.  
Coc et. vasa, 1970, № 12, 280—286.

Кузник В. И., Скипетров В. П., Казанск. мед. журн.,  
1967, № 6, 90—96.

Ланцев Е. А., Сулопаров Л. А. Казанск. мед. журн.,  
1970, № 1, 28—30.

Лейкина Е. М. Бюлл. exper. биол. и мед., 1957, № 9,  
3—6.

Ливанов А. В. Материалы к вопросу о влиянии тромби-  
назы на коллатеральное кровообращение в связи с общим ее  
действием на организм. Дисс. Санкт-Петербург, 1912.

Лиозина Е. М. Акуш. и гинек., 1950, № 4, 48—51.

Максимов Г. П., Клименко С. М. В кн.: Терминаль-  
ные состояния в акушерстве и гинекологии. Киев, 1965,  
79—84.

Малежик Л. П. Траневые факторы свертывания крови в  
сердце и коронарных сосудах здоровых людей и больных атеро-  
склерозом. Автореф. канд. дисс. Красноярск, 1971.

Маркосян А. А. Нервная регуляция свертывания крови.  
М., 1960.

Маркосян А. А. Физиология свертывания крови. М., 1966.

Мачабели М. С. Теория свертывания крови. Тбилиси,  
1960.

Мачабели М. С. Система свертывания крови. Тбилиси,  
1961.

Мачабели М. С. Вопросы клинической коагулологии.  
Тбилиси, 1962.

Мачабели М. С. Казанск. мед. журн., 1964, № 6, 16—19.

Мачабели М. С. В кн.: Тезисы симпозиума по проблеме  
свертывания крови. Куйбышев, 1964, 3—5.

Мачабели М. С. Казанск. мед. журн., 1967, № 1, 37—41.

Мачабели М. С. Казанск. мед. журн., 1968, № 2, 76—82.

Мачабели М. С. Клинич. хирургия, 1967, № 4, 34—41.

Мачабели М. С. В кн.: Патология свертывания крови в  
гепарии. Куйбышев, 1968, 6—18.

Мачабели М. С. В кн.: Материалы 3-ей Всес. конф-ции  
по коагулологии. Львов, 1969, 344—346.

Мачабели М. С. Коагулопатические синдромы. М., 1970.

Мачабели М. С. В кн.: Вопросы нервно-гуморальной ре-  
гуляции свертывания крови в условиях нормы и патологии  
(Труды Всес. симпозиума). Чита, 1971, 97—104.

Мачабели М. С., Завриева Н. М., Лабахуа Г. Ш.  
В кн.: Материалы конференции по физиологии, биохимии, фар-  
макологии и клин. применению гепарина. М., 1965, 66—67.

Михайленко Е. Т. В кн.: Терминальные состояния в  
акушерстве и гинекологии. Киев, 1965, 67—71.

Мищенко В. П. Экспериментальные гемолитические со-  
стояния и свертываемость крови. Дисс. канд. Чита, 1962.

Кудряшов В. А., Улитина П. Д. Докл. АН СССР,  
1958, 120, № 3, 677—680.

Кузнецова О. П. Акуш. и гинек., 1965, № 3, 88—93.

Кузнецова О. П. К патогенезу кровотечений в родах  
и раннем послеродовом периоде. Автореф. канд. дисс. Ду-  
шанбе, 1966.

- Мищенко П. В. Теоретич. и клинич. вопросы проблемы свертыв. крови. 1968, 130, Саратов.
- Мищенко В. П. Лаборат. диагностика в хирургии. 1968, 112, Ульяновск.
- Мищенко В. П. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор процесса свертывания крови и фибринолиза. Дисс. доктора наук, 1972. Чита.
- Мищенко В. П., Альфонсов В. В. Материалы к XIX научн. конф. Читинского педагогического ин-та. 1967, 148. Чита.
- Мужнаяй Д. Антигенный состав плаценты. Дисс. канд. М., 1963.
- Никитин Ю. П. В кн.: Материалы конф-ции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, 212—215.
- Никитин Ю. П. В кн.: Материалы 3-й Всес. конф-ции по коагулологии. Львов, 1969, 120—122.
- Никитин Ю. П., Оборина Ю. Н. Кардиология, 1968, № 5, 49—54.
- Николов Н., Георгиева М., Васильева И. Акуш. и гинек., 1961, № 1, 40—44.
- Ойвин И. А. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1962, № 12, 40—42.
- Ойвин И. А. В кн.: «Итоги науки». Серия «Физиология человека и животных» — 1965. М., 1966, 107—137.
- Ойвин И. А., Балуда В. П. Бюлл. exper. биол. и мед., 1962, № 9, 35—39.
- Ойвин И. А., Балуда В. П. Клинич. медицина, 1963, №3, 17—25.
- Ольшевский З., Балаш А. Акуш. и гинек., 1967, № 3, 33—36.
- Орёл С. Г., Колосов Е. С. Акуш. и гинек., 1966, № 7, 23—27.
- Парин В. В. Роль легочных сосудов в рефлекторной регуляции кровообращения. М., 1946.
- Паршина Л. А. Свертывающая и фибринолитическая система крови у женщин, страдающих токсикозом второй половины беременности. Дисс. канд. Томск, 1964.
- Перлик Э. Антикоагулянты. Л., 1965.
- Персианинов Л. С., Порай-Кошиц К. В. Сов. мед., 1965, № 3, 60—66.
- Петров-Маслаков М. А., Репина М. А. Беременность и свертывающая система крови. М., 1968.
- Подгаевская Л. В. Состояние свертывающей системы крови и резистентности сосудов при беременности и родах в условиях Крайнего Севера. Дисс. канд. Якутск, 1970.
- Подгурская Р. А., Заводсков В. К., Декстер Б. Г. Акуш. и гинек., 1971, № 2, 71—73.
- Помаскина А. Н. Содержание фибриногена в цельной крови людей и животных. Автореф. канд. дисс. Иркутск, 1961.
- Пономарев Ю. Т., Токарев О. Ю. Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, № 5, 39—41.
- Порай-Кошиц К. В. Изменение уровня фибриногена и его значение в акушерстве. Автореф. канд. дисс. Москва, 1964.

- Пулатова М. Т. Состояние свертывающей системы крови у беременных, рожениц и родильниц в климато-географических условиях сухих субтропиков. Автореф. докт. дисс. Душанбе, 1966.
- Репина М. А. Акуш. и гинек., 1962, № 2, 44—49.
- Репина М. А. Акуш. и гинек., 1963, № 1, 107—110.
- Репина М. А. Состояние системы свертывания крови у беременных и рожениц. Автореф. канд. дисс. Ленинград, 1963.
- Репина М. А., Базанова Г. В., Боброва О. И., Овчарова Э. С., Титова Т. В. Вопр. охраны матер. и детства, 1970, № 2, 72—75.
- Розенбаум Е. Г. Акуш. и гинек., 1958, № 6, 36—37.
- Романова Е. П. Клини. мед., 1928, № 3, 161—166.
- Русяев В. Ф. В кн.: Вопросы эксперим. и клинич. мед. 1965, 245, Чита.
- Русяев В. Ф. О роли электрических явлений в процессе сверт. крови, гемостазе и тромбообразовании. Дисс. канд. мед. наук, Чита, 1967.
- Русяев В. Ф. В кн. Теоретич. и клинич. вопросы проблемы свертывания крови. 1968, 147, Саратов.
- Русяев В. Ф. В кн. Лабораторная диагностика в хирургии. 1968, 77, Ульяновск.
- Россинская И. М. Акуш. и гинек., 1968, № 5, 65—69.
- Рудзит К. К. Гепариноциты в клинике и эксперименте. Рига, 1959.
- Рутберг Р. А. Лабор. дело, 1961, № 6, 6—7.
- Савкив Б. Т. Характеристика свертывающей системы крови в условиях оперативного вмешательства. Автореф. канд. дисс. Иваново-Франковск, 1964.
- Сейфулла Р. Д., Сергеев П. В., Майский А. И. Probl. гематол. и перелив. крови, 1969, № 5, 46—54.
- Селепей Я. Д. Акуш. и гинек., 1967, № 2, 57—60.
- Сирман Э. Probl. гематол. и перелив. крови, 1957, № 6, 38—44.
- Скипетров В. П. В кн.: Некоторые вопросы теоретич. и клинич. медицины. Чита, 1964, 106—107.
- Скипетров В. П. Probl. гематол. и перелив. крови, 1965, № 7, 21—24.
- Скипетров В. П. В кн.: Тезисы докладов 2-го съезда акушеров-гинекологов РСФСР. Москва, 1965, 186—187.
- Скипетров В. П. В кн.: Вопросы эксперим. и клинич. медицины. Чита, 1965, 237—239, 239—241.
- Скипетров В. П. Фармакол. и токсикол., 1966, № 2, 188—192.
- Скипетров В. П. О роли тканевых факторов свертывания крови в патогенезе акушерского афибриногемического синдрома. Дисс. докт. Семипалатинск, 1966.
- Скипетров В. П. Акуш. и гинек., 1966, № 3, 3—9.
- Скипетров В. П. Вопр. охраны матер. и детства, 1966, № 4, 69—74.
- Скипетров В. П. Патол. физиол. и exper. терапия, 1966, № 4, 69—70.
- Скипетров В. П. Здравоохр. Казахстана, 1966, № 4, 22—23.

- Скипетров В. П. В кн. Материалы конф-ции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, 268—270.
- Скипетров В. П. В кн.: Материалы 3-ей конф-ции физиологов Ср. Азии и Казахстана. Душанбе, 1966, 330—333.
- Скипетров В. П. Казанск. мед. журн., 1967, № 2, 69—75.
- Скипетров В. П. Казанск. мед. журн., 1967, № 4, стр. 95.,
- Скипетров В. П. Здравоохран. Казахстана, 1967, № 5, 54—55.
- Скипетров В. П. Здравоохран. Казахстана, 1967, № 9, 32—35.
- Скипетров В. П. В кн. Тромбэмболическая болезнь и кровотечения. Киев, 1967, 112—114.
- Скипетров В. П. В кн. Материалы конф-ции работников переливания крови и гематологии. Куйбышев, 1967, 373—375.
- Скипетров В. П. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1968, № 1, 29—32.
- Скипетров В. П. Акуш. и гинек., 1968, № 1, 8—14.
- Скипетров В. П. Патол. физиол. и exper. терапия, 1968, № 3, 67—68.
- Скипетров В. П. Акуш. и гинек., 1968, № 4, 30—33.
- Скипетров В. П. Вопр. охраны матер. и детства, 1968, № 5, 71—73.
- Скипетров В. П. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1968, № 6, 27—31.
- Скипетров В. П. Казанск. мед. журн., 1968, № 6, 48—50.
- Скипетров В. П. Патол. физиол. и exper. терапия, 1968, № 6, 71—73.
- Скипетров В. П. Здравоохран. Казахстана, 1968, № 12, 39—44.
- Скипетров В. П. В кн. Лабораторная диагностика в хирургии. Ульяновск, 1968, 27—29, 29—32.
- Скипетров В. П. В кн. Физиология, биохимия, фармакология и клиническое применение гепарина. Москва, 1968, 237—240.
- Скипетров В. П. Педиатр., акуш. и гинекол., 1969, № 2, 37—41.
- Скипетров В. П. — Вопр. охраны матер. и детства, 1969, № 3; 69—75.
- Скипетров В. П. Здравоохран. Казахстана, 1969, № 3, 54—55.
- Скипетров В. П. Лабор. дело, 1969, № 8, 482—484.
- Скипетров В. П. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1969, № 11, 36—43.
- Скипетров В. П. Акуш. и гинекол., 1969, № 11, 44—50.
- Скипетров В. П. В кн.: Материалы 4-ой конф-ции физиологов Зап. Сибири. Красноярск, 1969, 441—444.
- Скипетров В. П. В кн. Материалы 3-ей Всес. конференции по коагулологии. Львов, 1969, 145—147.

- Скипетров В. П. Казанск. мед. журн., 1970, № 6, 18—22.
- Скипетров В. П. В кн.: Тезисы XI Всес. съезда физиологов. Ленинград, 1970, том 2, стр. 271.
- Скипетров В. П. Педиатр., акуш. и гинекол., 1971, № 3, 44—47.
- Скипетров В. П. В кн.: Вопросы нервно-гуморальной регуляции свертывания крови в условиях нормы и патологии (Труды Всесоюзного симпозиума). Чита, 1971, 143—151.
- Скипетров В. П. В кн.: Некоторые актуальные вопросы физиологии и патологии. Саранск, 1971, 92—94, 95—96, 104—106.
- Скипетров В. П., Азрапкин И. И., Русейкин Н. С. Клинич. хирургия, 1970, № 7, 28—32.
- Скипетров В. П., Байбурун М. Б. Грудн. хирургия, 1969, № 4, 78—82.
- Скипетров В. П., Байшева Н., Шаламова В. Казанск. мед. журн., 1970, № 4, стр. 83.
- Скипетров В. П., Бжегакова Л., Губер Л. Лабор. дело, 1969, № 8, 480—482.
- Скипетров В. П., Бобренко Г., Ващенко Т., Сиимонова Г. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1970, № 6, 39—42.
- Скипетров В. П., Валиева Р. М., Васильева М. Р., Кириллова Ф. А., и др. Здравоохр. Казахстана, 1967, № 12, 31—33.
- Скипетров В. П., Герасименко Л. Г. В кн.: Тезисы юбилейной конф-ции Семипалатинского мед. ин-та, 1967, стр. 35
- Скипетров В. П., Герасименко Л., Усикова Т. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1968, № 6, 24—27.
- Скипетров В. П., Головнев С. Ф., Николенко К. К. Клинич. хирургия, 1968, № 12, 39—44.
- Скипетров В. П., Ключев В. И. Клинич. хирургия, 1972, № 3, 64—67.
- Скипетров В. П., Ключев В. И., Николенко К. К. В кн. Материалы Всероссийской конф-ции хирургов к 100-летию В. И. Ленина. Казань, 1970, 192—193.
- Скипетров В. П., Козбагаров Ж., Хаснулин В. Здравоохр. Казахстана, 1969, № 6, 36—37.
- Скипетров В. П., Лисунова С. И. Клинич. хирургия, 1969, № 5, 33—39.
- Скипетров В. П., Николенко К. К. Клинич. хирургия, 1969, № 2, 64—68.
- Скипетров В. П., Рейман Л., Корешкова Г. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1964, № 8, 15—19.
- Скипетров В. П., Рембиш Н. С., Черноголоская Н. В. Вопр. охраны матер. и детства, 1966, № 7, 83—84.
- Скипетров В. П., Селезнев Ю. Урол. и нефрол., 1967, № 2, 32—38.
- Скипетров В. П., Ходина З. З. Клинич. хирургия, 1968, № 5, 19—23.
- Скипетров В. П., Шумахер О. Г. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1971, № 3, 18—19.

Смолко Л. В. В кн. Сердечно-сосудистая патология. Симферополь, 1970, 88—91.

Созанский А. М. Материалы к изучению биохимического состава околоплодных вод при нормальном и патологическом течении беременности. Автореф. канд. дисс. Казань, 1963.

Суслопаров Л. А. Состояние некоторых показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови у беременных, рожениц и родильниц с артериальной гипотонией. Автореф. канд. дисс. Ленинград, 1968.

Тарасенко Г. Е. Акуш. и гинек., 1937, № 6, 4—51.

Терехова А. А. Акуш. и гинек., 1955, № 2, 44—50.

Федорова З. Д. Диагностика и лечение острых кровотечений, обусловленных нарушением свертывающей системы крови в акушерской и хирургической практике. Автореф. докт. дисс. Ленинград, 1970.

Филатов А. Н., Котовщикова М. А. Свертывающая система крови в клинической практике. Л., 1963.

Цобкалло Г. И. Физиол. журнал СССР, 1947, 33, № 5, 651—655.

Цобкалло Г. И. Бюлл. exper. биол. и мед., 1951, № 8, 154—157.

Цырульников М. С. Акуш. и гинек., 1963, № 5, 65—68.

Чазов Е. И., Тиняков Ю. Г. Кардиология, 1961, № 1, 44—51.

Чаплыгина З. А., Безносикова В. К. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1969, № 10, 17—20.

Чачибая Л. Ш. К вопросу возникновения физиологической гиперкоагулемии и вероятный механизм ее развития при нормальной беременности. Канд. дисс. Тбилиси, 1968.

Черная В. В. Влияние операционной травмы на функциональное состояние свертывающей системы крови больших фибромиомой матки. Автореф. канд. дисс. Краснодар, 1961.

Черная В. В. В кн. Тезисы докладов II съезда акушеро-гинекологов РСФСР. М., 1965, 189—190.

Черная В. В. В кн. Маточные кровотечения в акушерстве. Киев, 1966, 58—62.

Черная В. В. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1968, 16—19.

Черная В. В. Акуш. и гинек., 1968, № 5, 69—75.

Чигринец И. И. Состояние некоторых показателей свертывающей и антисвертывающей систем крови при абортах и угрозе прерывания беременности. Автореф. канд. дисс. Киев, 1967.

Швец Фр. Фармакодинамика лекарств. Братислава, 1963.

Шилко Н. А. Акуш. и гинек., 1963, № 2, 52—59.

Шилко Н. А. Факторы, влияющие на величину кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде. Автореф. докт. дисс. Харьков, 1963.

Шилко Н. А., Исаева Е. Н. Акуш. и гинек., 1969, № 1, 52—57.

- Штейнгауэр В. В. Вопр. охраны матер. и детства, 1963, № 10, 69—75.
- Штейнгауэр В. В., Таранина Т. С. Акуш. и гинек., 1968, № 3, 29—34.
- Шунева З. С. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Автореф. канд. дисс. Ленинград, 1960.
- Шунева З. С. Акуш. и гинек., 1961, № 1, 65—69.
- Эристави К. Д., Гачечиладзе М. Г., Мачабели М. С. Сообщ. АН ГрузССР, 1963, № 5, 667—670.
- Якубов Ю. Акуш. и гинек., 1962, № 6, 78—84.
- Якутенок А. В. В кн. Материалы 4-го пленума патофизиологов Сибири и Дальнего Востока. Томск, 1962, 282—285.
- Якутенок А. В. В кн. Свертывающая система крови в акушерстве и гинекологии. Томск, 1966, 11—19.
- Ablondi F., Renzo E. Proc. Soc. exp. Biol., 1959, 102, 3, 717—719.
- Adams W. Arch. Gynäk., 1941, 172, 2, s. 193—197.
- Adan M., Herman K., Wissoc P. Sang, 1956, 27, 265—290.
- Albrechtsen O. Brit. J. Haematol., 1957, 3, 3, p. 284—291.
- Albrechtsen O. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1958, 10, 1, 91—98.
- Albrechtsen O., Trolle D. Acta Haemat., 1955, 14, 6, 376—382.
- Albrechtsen O., Skjodt P. Danisch. Med. Bull., 1962, 9, 6, 179—184.
- Alkjersig N., Fletcher A., Sherry S. J. Biol. Chem., 1959, 234, 4, p. 832—837.
- Ambrus C., Ambrus J., Bross I. Pediatr. Res., 1970, 4, 1, 82—88.
- Amris C. Scand. J. Haemat., 1966, 3, 1, 19—32.
- Apitz K. J. Immunol., 1935, 29, 3, 255—272.
- Astrup T. Lancet, 1956, 2, 11, 565—570.
- Astrup T. Blood, 1956, 11, 9, 781—806.
- Astrup T., Permin P. Nature, 1947, 159, 681—690.
- Astrup T., Müllertz S. Arch. Biochem., 1952, 40, 346—355.
- Astrup T., Albrechtsen O. Scand. J. Clin. Invest., 1957, 9, 233—250.
- Attwood A., J. Obstet. Gynec. Brit. Comm., 1961, 68, 611—617.
- Ashar J., Purandare V. J. Obstet. Gynaec. India, 1968, 4, 630—635.

- Bach W. Zbl. Gynäk., 1967, 89, 42, 1537—1543.
- Bagga O., Mullick V., Madan P., Dewan S. Amer. J. Obstet Gynec. 1969, 104, 6, 850—855.
- Bang N., Harpel P., Streuli F. Clin. Obstet. Gynec., 1964, 7, 2, 286—309.
- Bardawill W., Toy B. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 80, 197—261.
- Barnhart M., Rioddle I. Blood, 1963, 21, 3, 306—321.
- Barno A., Freeman D. Amer. J. Obstet. Gynec., 1959, 6, 1199—1210.
- Baron C., Buisson O., Duvernoy J. Nucl. Hematol., 1964, 2,
- Bar-Pratkowska J., Niewiarowska M., Czerwinska J. Ginek. pol., 1967, 89, 9, 977—984.
- Baudisch W. Wiss. Z. Univ. Rostok, 1963, 12, 3—4, 743—755.
- Bell W. Proc. Roy Soc. Med., 1910, 4, 234—244.
- Beller F. Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen. Leipzig, 1957.
- Beller F. Blut, 1963, 9, 2, 65—73.
- Beller F., Clin. Obstet. Gynec., 1964, 7, 2, 372—389.
- Beller F., Glas P. Naturwiss., 1959., 46, 15, 476—477.
- Beller F., Pollich J. Arch. Gynäk., 1961, 196, 2, 136—145.
- Beller F., Goessner H., Herrshlein H. Obstet. Gynec., 1962, 20, 1, 117—119.
- Beller F., Dougi G., Morris R., Johnson A. Amer. J. Obstet. Gynec., 1968, 101, 5, 587—592.
- Bellwinkell H. Ztschr. Geburtsch. Gynäk., 1951 135, 1, 40—47.
- Berlepsch K. Gynaec., 1959, 148, 6, 404—406.
- Bieniarz J. Zbl. Gynäk., 1956, 78, 35, 1369—1385.
- Biezenski J. J. Clin. Pathol., 1960, 13, 3, 220—223.
- Biggs R., MacFarlane R. Human blood coagulation and its disorders. Oxford, 1957, 476.
- Biggs R., Nossell H. Tromb. Diath Haemorrh., 1961, 1, 1—14.
- Blainwille M. Gas. Med., Paris, 1834, 524, 1960—1965.

- Blix S. *Acta med. scand.*, x 1962, **171**, 1, 83—98.
- Boer C. *Brit. Med. J.*, 1955, 4949, 1187—1189.
- Bohle A., Krecke H. *Klin. Wschr.*, 1959, **37**, 15, 803—814.
- Bonnar J., Davidson J., McNicol G., Douglas A. *Brit. Med. J.*, 1969, 5663, 137—140.
- Bonnar J., McNicol J., Douglas A. *Brit. Med. J.*, 1970, 5703, 200—205.
- Brakman P. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1966, **94**, 1, 14—20.
- Brozman M. *Zbl. allg. Pathol.*, 1959, **99**, 151—178.
- Brun G. *Gynec. et Obstet.*, 1963, **62**, 4, 535—554.
- Bruntsch K. *Münch. Med. Wschr.*, 1957, **26**, 967—968.
- Brzezinski A., Koren Z. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1961, **3**, 616—619.
- Burstein R., Blumenthal H. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1969, **104**, 5, 671—678.
- Bysche S. *Surg. clin. North. Amer.*, 1957, **37**, 2, 393—403.
- Cacciolla E., Ferrauto A., Cristaldi R. *Boll. Soc. ital. sperim.*, 1963, **39**, 14, 812 — 814.
- Chargaff E. *J. Biol. Chem.*, 1945, **160**, 1, 351—359.
- Ciulia U., Santoni G. *Haematol.*, 1954, **8**, 575—579.
- Clarke N. *Irish. J. Med. Sci.*, 1966, 491, 493—496.
- Clarke N. *Irish. J. Med. Sci.*, 1968, **8**, 343—361.
- Cohen S., Chargaff E. *J. Biol. Chem.*, 1940, **136**, 1, 243—256.
- Copley A. *Artzl. Forsch.*, 1957, **3**, 114—126.
- Cousin M., Vairel E., Thely M., C. r. *Acad. Sci.*, 1965, **261**, 7, 1767—1776.
- Damble K. *Arch. Gynäk.*, 1930, **140**, 313—320.
- Dass A., Sirkar J. *Obstet. Gynec. India*, 1968, **18**, 5, 819—825.
- Dieckmann W. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1936, **31**, 734 — 745.
- Donner L., Houskova J. *Sborn. lék.*, 1967, **69**, 11, 343—351.
- Drury M., Keelan D. *J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth.*, 1966, **73**, 5, 802—807.

- Dusek J., Jezdinsky J., Ressler J., Prasilova T. *Gynaecol.*, 1963, **155**, 4, 242—254.
- Elsner P. *Wien. klin. Wschr.*, 1958, **70**, 726—730.
- Encke A., Linder M., Lasch H. *Acta clin. belg.*, 1966, **1**, 1—12.
- Entschev H. *Zbl. Gynäk.*, 1968, **90**, 13, 467—474.
- Eufinger, Knobloch Z. *Geburtsh.*, 1932, **199**, 391—395.
- Feeney J., Irish H. *J. med. Sci.*, 1955, *Mag.*, 195—214.
- Finkbeiner H., Fiebig W., *Zbl. Gynäk.*, 1952, **74**, 4, 142—150.
- Flessa H., Kapstrom A., Glueck H., Wille J. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1965, **93**, 4, 570—573.
- Fletcher A., Alkjersig N., Sherry S. *J. Clin. Invest.*, 1962, **41**, 896—905.
- Fletcher A., Alkjersig N., Sherry S. *J. Lab. Clin. Med.*, 1966, **68**, 5, 780—802.
- Fonio A. *Acta Haematol.*, 1966, **36**, 5—6, 371—385.
- Freeman L. *Amer. J. Cardiol.*, 1964, **14**, 1, 3—7.
- Fulton L., Page E. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1966, **68**, 5, 594—596.
- Gaertner H. *Acta physiol. polon.*, 1964, **15**, 3, 353—365.
- Gillman T., Naidoo S., Hathorn M. *Lancet*, 1959, 7092, 70—71.
- Glatthaar E. *Gynaecol.*, 1961, **152**, 2, 77—80.
- Gonsales R. *Rev. colomb. obstet. gynec.*, 1969, **20**, 4, 273—278.
- Good A., Thomas L. *J. exptl. Med.*, 1953, **97**, 871—888.
- Gormsen J., Fletcher A., Alkjersig N., Sherry S. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1967, **120**, 3, 654—665.
- Greig H. *Lancet*, 1956, 271, 6932, 16—18.
- Grundmann E. *Dtsch. med. Wschr.*, 1959, **84**, 19, 917—919.
- Hammerstein J., Stein F. *Geburtsh. Frauenhk.*, 1959, **9**, 765—779.
- Hardaway R., Watson H., Weiss F. *Ann. Surg.*, 1960, **6**, 983—991.
- Haslam R. *Nature (Engl.)*, 1964, **202**, 4934, 765—768.
- Hellem A., Owren P. *Acta Haematol.*, 1964, **31**, 4, 230—238.

- Hemmings C. Amer. J. Obstet. Gynec., 1947, **53**, 303—307.
- Henderson A., Pugsley D., Thomas D. Brit. Med. J., 1970, **5722**, 545—547.
- Holemans R. Amer. J. Physiol., 1965, **208**, 611—516.
- Hougie C. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1958, **98**, 1, 130—133.
- Huwer G. Z. Geburts. Gynäk., 1968, **168**, 3, 251—268.
- Jamin B., Leroux E., Letessier A. Gynec. Obstet., 1959, **57**, 1, 81—89.
- Jimenez J., Pritchard J. Obstet. Gynec., 1968, **32**, 4, 449—459.
- Jobin F., Esnouf M. Biochem. J., 1967, **102**, 3, 66—674.
- Jung E., Diem R. Arch. Gynecol., 1957, **192**, 2, 155—159.
- Jung E., Duckrt F. Schweiz. med. Wschr., 1960, **44**, 1239—1241.
- Jurgens J., Steni F. Schweiz. med. Wschr., 1954, **12**, 346—351.
- Ingramm G., Norri R., Tanner E. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 1960, **57**, 3, 367—383.
- Kamissima K. J. Nippon. Med. School., 1959, **26**, 11, 1162—1172.
- Kasper C., Hoag S., Aggeler P., Stone S. Obstet. Gynec., 1964, **24**, 2, 242—247.
- Käser O. Schweiz. med. Wschr., 1956, **86**, 36, 991—996.
- Kennan A., Bell W. Amer. J. Obstet. Gynec., 1957, **73**, 1, 57—64.
- Kindermann G., Lange G. Artzl. Forsh., 1964, **8**, 3, 134—143.
- Koller F., Held E. Gynaecol., 1952, **134**, 1, 43—46.
- Koren Z., Pfeifer Y., Sulmn F. Amer. J. Obstet. Gynec., 1965, **93**, 3, 411—415.
- Koutsky J. Cs. Gynec., 1958, **23**, 6, 485—490.
- Koutsky J., Dejmál V., Bednar B. Cas. lèk. ces., 1958, **97**, 361—370.
- Koutsky J., Padovec J., Ditrova K., Kadtilova B. Cs. Gynec., 1968, **33**, 7, 492—496.
- Kowalski E. Gynek. polska, 1958, **29**, 1, 43—50.
- Kowalski E. Aggiorn. ematol., 1968, **5**, 1, 60—79.
- Kraft E. Dtsch. med. Wschr., 1962, **87**, 45, 2299—2304.
- Krajewski J. Gynek. polska, 1968, **39**, 7, 779—783.

Krüger F. Über gas fötale Blut im Moment der Geburt. Diss. Dorpat, 1886.

Kuriaki K., Inoue T. C. R. Soc. Biol. (Paris), 1956, 10, 1835—1837.

Labhardt A. In «Biologie der Weibes». Wien, 1950.

Lake C. Obstet. Gynec., 1956, 7, 1, 25—31.

Laki K., Lorand L. Science, 1948, 108, 2802, 280—281.

Laki K., Gladner J. Physiol. Revs., 1964, 44, 2, 127—160.

Lassen M. Biochem. J., 1958, 69, 3, 368—380.

Latallo Zb. Postepy hig. med. dosw., 1966, 20, 5, 657—831.

Lauritsen O. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1969, 23, 3, 191—196.

Leary O., Hertig A. New Engl. J. Med., 1950, 243, 588—600.

Ledermair O., Vinzzer H. Gynaecol., 1962, 154, 6,

Lerner R., Margolis M., Slate W. Amer. J. Obstet. Gynec., 1967, 97, 3, 373—378.

Lewis J., Ferguson J. J. Clin. Invest., 1950, 29, 8, 1059—1068.

Lewis J., Szeto J. J. Lab. Clin. Med., 1962, 60, 2, 261—273.

Loeliger A., Koller F. Acta Haematol., 1952, 7, 2, 157—161.

Lorand S., Szecsi R. Zbl. Gynäk., 1957, 79, 19, 745—747.

Lovotti A., Nobili F. Monit. obstet 3 gynec., 1958, 29, 4, 256—277.

Luca de R., Santangelo G. Pediatr. (Ital.), 1958, 35, 6, 919—932.

Lucas W., Jackson N. Obstet. Gynec., 1968, 32, 1, 60—69.

Lüscher E. Schweiz. med. Wschr., 1959, 89, 1021—1026.

Mac-Farlane R. Blood coagulation and its Disorders. Oxford, 1957.

Mac-Farlane A., Todd D., Cromwells R. Clin. Sci., 1964, 8, 415—420.

Malagoli F. Minerva gynec., 1961, 13, 5, 301—303.

Mall M., Stamm H. Gynaecol., 1963, 156, 1, 27—35.

- Mannherz K. *Med. Welt*, 1960, 5, 254—260.
- Mar J., Barboriak J., Johnson S. *Nature* (England), 1965, 205, 4968, 259—262.
- Marbet R., Studer A., Winterstein A. In «Thrombose und Emdolie», 1 Internat. Tagung. Basel, 1955, 362.
- Mares J. *Cs. Gynec.*, 1965, 30/44, 244—248.
- Margaretten W., Csavassy I., McKay D. *Blood*, 1967, 2, 169—181.
- Margolis J. *Brit. J. Haematol.*, 1961, 7, 17, 21—35.
- Margulis R., Lusadre J., Hodgkinson C. *Obstet. Gynec.*, 1954, 3, 487—490.
- Mauritio E. *Minerva ginecol.*, 1961, 13, 5, 289—290.
- McKay D., Merrill S., Weiner A., Hertig A., Reid D. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1953, 3, 507—539.
- McKay D., Jewett J., Reid D. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, 3, 546—566.
- McKay D., Corey A. *Obstet. Gynec.* 1964, 23, 4, 504—512.
- McKay D. *Glin. Obstet, Gynek.*, 1964, 7, 2, 310—324.
- McNicol G., Douglas A. *Brit. med. Bull.*, 1964, 20, 3, 233—239.
- Meyer J. *Brasil. Med.*, 1926, 2, 301—305.
- Mills C. J. *Biol. Chem.*, 1921, 46, 167—178.
- Misirliöglu Y., Lillehei C. *Angiology*, 1962, 13, 5, 185—207.
- Möbius W., Johnes S. *Zbl. Gynäk.*, 1963, 85, 29, 1017—1022.
- Moriau M., Masure R. *Nouv. Rev. franc. Hémat.*, 1968, 1, 5—20.
- Mor A., Yang W., Schwarz A. *Obstet. Gynec.*, 1960, 16, 3, 338—343.
- Müller-Berghaus J., Krecke H., Lasch H. *Klin. Wschr.*, 1963, 41, 5, 216—219.
- Müllertz S. *Biochem. J.* 1956, 61 421—425.
- Naidoo S., Hathorn M., Gillman T. J. *Clin. Patol.*, 1960, 13, 3, 224—225.
- Nass H. *Arch. Gynäk.*, 1876, 10, 315—355.
- Nemerson Y., Spaet T. *Blood*, 1964, 23, 5, 657—668.
- Neri S., Rossi F., Nocentini P. *Sperimentale*, 1963, 3, 159—174.
- Neu M. *München med. Wschr.*, 1909, 50, 2571—2577.

- Nicola P., Cappelletti G., Soardi F. Arch. patol. etclin., 1959, 15, 1, 1—35.
- Niesert H. Geburtsh. Frauenhk., 1956, 16, 9, 862—869.
- Niesert H., Bachmann F. Zbl. Gynäk., 1956, 78, 17, 649—654.
- Niesert H., Schneider J. Geburtsh. Frauenhk., 1962, 10, 1002—1005.
- Nigro N., Cappelletti C. Minerva gynec., 1958, 10, 11, 436—439.
- Nilsen P. Acta obstet. gynec. scand., 1963, 42, Suppl. 2.
- Niewiarowski S., Kowalski E. Rev., ematol., 1958, 3, 320—328.
- Niewiarowski S., Kopec M. Hemostase, 1961, 3, 237—241.
- Nolf B., Osterwald L. Zbl. Gynäk., 1959, 81, 5, 155—164.
- Nordström S., Zetterquist E. Acta physiol. scand., 1968, 72, 1—2, 85—99.
- Norman P. J. exptl. Med., 1958, 108, 53—57.
- Norris R., Bennett M. Surg. Gynec. Obstet., 1941, 72, 3, 758—763.
- Nossei H. Blood, 1967, 29, 3, 331—340.
- Nozue E. J. Japon. obstet. gynec., 1967, 14, 3, 186—187.
- Obata I. Chin. med. J., 1918, 32, 571—575.
- O'Brien J. Nature, 1958, 181, 4626, 1801—1802.
- O'Brien J. J. Clin. Pathol., 1960, 13, 2, 93—98.
- Owren P. Acta med. scand., 1947, Suppl. 194, Oslo, 327 p. p.
- Page E., Fulton L., Glending M. Amer. J. Obstet. Gynec., 1951, 61, 1118—1123.
- Page E., King E., Merrill J. Obstet. Gynec. 1954, 3, 385—391.
- Paxson N., Cook A. Clin. Obstet. Gynec., 1964, 7, 2, 390—403.
- Pederson H., Tebo T., Johnson S. Amer. J. Clin. Pathol., 1967, 48, 1, 62—68.
- Perlin I., Stewart J. Amer. J. Obstet. Gynec., 1963, 3, 284—287.
- Pfau P., Lasch H., Günter O. Gynaecol., 1960, 150, 1, 17—33.
- Phillips L. Clin. Obstet. Gynec., 1964, 7, 2, 325—338.

- Phillips L., Butler B., Taylor H. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1956, 2, 342—349.
- Phillips L., McKay D. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 1, 56—62.
- Phillips L., McKay D. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, 3, 319—326.
- Pilz W., Hörlein H. *Z. Physiol. Chem.*, 1963, 4—6, 212—217.
- Pinoli G., Russo A. *Minerva ginec.*, 1956, 8, 19, 19, 743—753.
- Preston A. *Brit. J. Haematol.*, 1964, 10, 1, 110—114.
- Pritchard J. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1956, 72, 5, 946—953.
- Pritchard J., Brekken A. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 5, 681—700.
- Puder H. *Zbl. Gynäk.*, 1956, 3, 110—117.
- Puder H. *Artzl. Forsch.*, 1959, 13, 132—137.
- Quick A. *Ann. Rev. Physiol.*, 1950, 12, 237—264.
- Quick A. *The Physiology and Pathology of Hemostasis*. Philadelphia, 1951.
- Quick A., Hussey C., Garris J., Peters K. *Amer. J. Physiol.*, 1959, 197, 4, 791—794.
- Quinlivan W. *Canad. Med. Ass.*, 1960, 82, 7, 371—371.
- Ratnoff O., Holand T. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, 2, 626—633.
- Reid D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, 2, 685—690.
- Reid D., Weiner A., Röby C. J., *Amer. med. Ass.*, 1953, 3, 227—230
- Reid D., Weiner A., Roby C. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1953, 66, 3, 465—474.
- Rendelstein F., Frischauf H., Deutsch E. *Acta Haematol.*, 1951, 6, 18—31.
- Reynolds S., Harris J., Kaiser J. *Klinikal measurement of uterine forces in pregnancy and labor*. Springfield, 1954
- Revelli E. *Minerva ginec.*, 1954, 6, 1, 24—29.
- Revelli E., Panazzolo A., Scarpa F. *Minerva ginec.*, 1966, 18, 2, 49—52.
- Rigano A., Sermann R. *Arch. obstet. gynec.*, 1963, 68, 4, 360—375.
- Robb H. *Ann. Surg.*, 1963, 158, 4, 685—697.

- Roemer H., Beller F. *Geburtsh. Frauenhk.*, 1956, **16**, 8—12.
- Ruckstuhl L., Bellet S., Sandberg H., Gelber L. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1962, **4**, 424—428.
- Ruggieri P., Bolognesi G., Gatta L. *Ital. progr. med.*, 1959, **14**, 15, 449—455.
- Runge H., Hartert J., Eicher W. *Gynaecol.*, 1954, **2**, 337—349.
- Runge H., Pfau P. *München med. Wschr.*, 1960, **102**, 1949—1955.
- Rush A. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1940, **70**, 922—924.
- Salvi F., Abell G., Falagario M. *Attualità obstet. ginecol.*, 1963, **9**, 6, 1337—1349.
- Santoni G. *Riv. Obstet. Gynec.*, 1959, **41**, 6, 533—544.
- Schild W. *Geburtsh. Frauenhk.*, 1962, **22**, 10, 1214—1218.
- Schneider Ch. *Amer. J. Physiol.*, 1947, **149**, 1, 123—129.
- Schneider Ch. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1950, **90**, 5, 123—129.
- Schneider Ch. *Toxemias of pregnancy*. Philadelphia, 1950.
- Schneider Ch. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **75**, 2, 634—675.
- Schneider Ch. *Clin. Obstet. Gynec.*, 1964, **7**, 2, 339—348.
- Schneider Ch., Henry H., Chaplick M. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, **7**, 909—914.
- Schmorl G. *Arch. Gynäk.*, 1902, **65**, 504—524.
- Schubert E. *Zbl. Gynäk.*, 1960, **82**, 15, 568—569.
- Schwenzer A. *Arch. Gynäk.*, 1961, **195**, 114—125.
- Schwenzer A., Klotsch B., Roka L. *Arch. Gynäk.*, 1958, **1**, 8—25.
- Schwerin I. *Zbl. Gynäk.*, 1954, **76**, 34, 1425—1427.
- Selye H. *Thrombohemorrhagic phenomena*. Springfield, 1966.
- Shafir E., Stein Y., Brzezinski A. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1956, **91**, 1, 57—60.
- Shaper A., Keat J., Kyole J. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1968, **75**, 4, 433—441.
- Sheehan H. *J. Pathol. Bacteriol.*, 1937, **45**, 1, 189—214.

- Sheehan H. J. *Path. Bacteriol.*, 1937, **45**, 1, 189—214.
- Shimamoto T., Ishioka T. *Circulat. Res.*, 1963, **12**, 2, 138—144.
- Shinowara G. *Acta Haemat. Japon.*, 1961, **24**, 6, 96—102.
- Shotton D., Taylor C. J. *Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1949, **1**, 46—53
- Sillo G. *Rev. frank. gynek.*, 1961, **1**, 61—64.
- Simonetta R., Ghemi F. *Minerva nukl.*, 1959, **3**, 4, 129—131.
- Skjöld P. *Acta obstet. gynec. scand.*, 1967, **46**, 1, 59—77.
- Slunsky R. Z. *Geburtsh. Gynäk.*, 1962, **159**, 1, 64—67.
- Slunsky R. Z. *Geburtsh. Gynäk.*, 1963, **161**, 1, 56—65.
- Slunsky R. *Die Blutgerinnungsstörungen in der Geburtshilfe*. Leipzig, 1963.
- Slunsky R. *Zbl. Gynäk.*, 1964, **86**, 31, 1099—1106.
- Slunsky R. *Geburtsh. Frauenhk.*, 1968, **28**, 2, 188—192.
- Slunsky R. *Geburtsh. Frauenhk.* 1969, **29**, 1, 19—26.
- Slunsky R., Adamkova P. *Z. Geburtsh. Gynec.*, 1963, **161**, 2, 132—148.
- Slunsky R., Mirejovsky P. *Zbl. Gynäk.*, 1963, **85**, 39, 1396—1404.
- Smith O., Smith G. *West. J. Surg. Obstet. Gynäk.*, 1947, **55**, 288—294.
- Sobel H. *Progr. Cardiovasc. Diseases*, 1962, **4**, 5, 500—525.
- Soulier J., Pettit P., Bolloch A. *Rev. hematol.*, 1958, **7**, 48—54.
- Soulier J. *Nouvelle rev. frank. hemat.*, 1965, **5**, 2, 323—327.
- Stacher A. *Wiener klin. Wschr.*, 1962, **74**, 45, 771—774.
- Stamm H. *Einführung in die Klinik der Fibrinolyse*. Basel — New York, 1962.
- Stamm H., Caffisch A., Mall M. *Gynaec.* 1963, **156**, 1, 12—18.
- Stark G., Weise F. *Arch. Gynäk.*, 1962, **197**, 2, 129—139.
- Stakemann G. *Danisch med. Bull.*, 1962, **9** 5, 149—151.

- Stefanini M., Turpini R. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **75**, 2, 601—625.
- Steichele D., Herrschlein H. *Geburtsh. Frauenhk.*, 1970, **8**, 728—737.
- Stein W., Halberstadt E., Wüst L., Rothe H. *Arch. Gynäk.*, 1970, **209**, 1, 1—8, 9—17.
- Steiner P., Lushbaugh C. *J. Amer. Med. Ass.*, 1941, **117**, 14, 1245—1254.
- Steiner P., Lushbaugh C., Frank H. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1949 **58**, 802—810.
- Stoekel W. *Arch. Gynäk.*, 1925, **125**, 1—10.
- Strauss H., Diamond L. *New Engl. J. Med.*, 1963, **269**, 23, 1251—1252.
- Szekely J., Hahn V. *Zbl. Gynäk.*, 1969, **91**, 10, 305—315.
- Szendi B., Lakatos J. *Zbl. Gynäk.*, 1961, **83**, 2, 64—73.
- Szinnyai H., Csömor S., Lady L. *Zbl. Gynäk.*, 1963, **85**, 39, 1389—1395.
- Szirmai E. *Fol. Haematol.*, 1955, **73**, 1, 80—92.
- Szirmai E. *Therapie d. Gegenw.*, 1956, **95**, 3, 88—91.
- Tavmergen H., Mayer G. *Artzl. Forsch.*, 1960, **14**, 9, 463—468.
- Thompson R., Hodari A., Hodginson C. *Obstet. Gynec.*, 1966, **27**, 4, 503—507.
- Thordarson O. *Klin. Wschr.*, 1941, **20**, 22, 572—574.
- Tio O. *Rev. Peruana de Obstetricia*, 1955, **3**, 84—88.
- Todd A. J. *Pathol. Bacteriol.*, 1959, **78**, 281—283.
- Torup D., Wieland J. *Ann. pediatr.*, 1959, **192**, 3, 155—166.
- Tuminski W., Lewinski A., Wajda Z. *Polski Iygod. lekar.*, 1967, **22**, 22, 817—819.
- Tyler H., Lack C. *Nature (Engl.)*, 1964, **202**, 4937, 1114—1115.
- Tyler H., Lack C. *Clin. Sci.*, 1965, **28**, 3, 527—536.
- Uszynski M., Użzynsk'a - Folejwska R. *Ginek. polska*, 1965, **36**, 10, 1107—1112.
- Uszynski M., Uszynska - Folejwska R. *Gynaecol.*, 1966, **4**, 288—296.
- Uszynski M., Uszynska - Folejwska R. *Gynek. polska*, 1967, **38**, 3, 279—282.

- Yamamoto M. J. Tokyo Medd. Coll., 1957, **15**, 3, 689—711.
- Valera De E. Amer. J. Obstet. Gynec., 1968, **100**, 5, 599—606.
- Vara P., Kotsalo K. Ann. chir. gynaecol. Fenniae, 1956, 4, 251—263.
- Veen Le H., Falk G., Spingola L., White F. Arch. Surg., 1965, **91**, 5, 817—822.
- Verstraete M., Clark P., Wright I. Proc. sixth. Europ Haematol., Basel, 1958, 2, 372—380.
- Virchow R. Ztschr. pathol. Med., 1845, 5, 226—240.
- Vissler M. Med. Thorac., 1962, **19**, 4, 334—340.
- Weiner A., Reid D., Roby C. Science, 1949, **110**, 190—195.
- Weiner A., Reid D., Roby C. Amer. J. Obstet. Gynec., 1953, **66**, 3, 475—500.
- Weiss G., Beller F. Obstet. Gynec., 1969, **34**, 6, 809—819.
- Wilken H. Ztschr. Geburtsh. Gynäk., 1963, **161**, 2, 113—132.
- Wille P. Zbl. Gynäk., 1956, **78**, 38, 1514—1523.
- Wille P. Fol. Haematol., 1957, **1**, 3, 230—240.
- Wille P. Arch., Gynäk., 1958, **191**, 1, 37—44.
- Willson R. Surg. Clin. North. Amer., 1954, **3—4**, 6, 1951—1955.
- Williams J. Surg. Gynec. Obstet., 1915, 21, 541—547.
- Woodfield D., Cole S., Cash J. Amer. J. Obstet. Gynec., 1968, **102**, 3, 440—446.
- Wroblewski M., Skrzydlewski Z., Wisniewski L. Gynec. polska, 1965, **36**, 2, 141—146.
- Zinser H. Zbl. Gynäk., 1950, **72**, 3, 129—145.
- Zsolnai B. Zbl. Gynäk., 1959, **81**, 9, 356—397.
- Zucker M. Amer. J. Physiol., 1947, **148**, 2, 275—288.
- Zucker M., Borrelli J. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1962, **109**, 4, 779—787.
- Zvarik E. Zbl. Gynäk., 1964, **86**, 31, 1097—1099.
- Zvarik E. Zbl. Gynäk., 1966, **88**, 27, 886—890.
- Zvarik E. Cs. Gynek., 1966, **31/45**, 3, 175—178.
- Zvarik E., Radakovic M., Sedláček J. Cs. Gynek., 1965, **30/44**, 1—2, 114—120.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение . . . . .	3
Глава I. Процесс свертывания крови, тромбообразования и остановки кровотечения . . . . .	6
Плазменные и сывороточные факторы свертывания крови . . . . .	6
Кровяные пластинки и их роль в процессе свертывания крови . . . . .	13
Эритроциты и их роль в процессе свертывания крови . . . . .	18
Лейкоциты и их роль в процессе свертывания крови . . . . .	21
Тканевые факторы сосудистой стенки и их роль в процессе свертывания крови. . . . .	23
Естественные антикоагулянты . . . . .	26
Современные представления о механизме гемостаза: . . . . .	30
Сосудисто-тромбоцитарный компонент гемостаза . . . . .	31
Процесс свертывания крови . . . . .	38
Фибринолиз . . . . .	42
Глава II. Значение гемокоагулирующих соединений тканей матки и элементов плодного яйца в остановке послеродового кровотечения . . . . .	51
Гемокоагулирующие свойства плаценты и децидуальной оболочки . . . . .	51
Гемокоагулирующие свойства миометрия при беременности . . . . .	60
Значение гемокоагулирующих агентов плаценты и децидуальной оболочки в остановке послеродового кровотечения . . . . .	72
Глава III. Изменение свертываемости крови при нормальной беременности и родах . . . . .	82
Динамика общих коагуляционных свойств крови при беременности, родах и послеродовом периоде . . . . .	83
Изменение тромбопластической активности крови во время беременности и родового акта . . . . .	91
Изменение второй стадии гемокоагуляции при беременности и родах . . . . .	95

Изменение третьей стадии гемокоагуляции при беременности и родах . . . . .	100
Изменение фибринолитической активности крови при беременности и в родах . . . . .	108
Механизмы изменений гемокоагуляции и фибринолиза при беременности и родах . . . . .	118
Глава IV. Нарушения гемокоагуляции при акушерской патологии . . . . .	130
Нарушения гемокоагуляции при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты . . . . .	130
Коагулопатические состояния при внутриутробной смерти плода . . . . .	152
Расстройства свертывания крови при эмболии околоплодными водами . . . . .	158
Глава V. Экспериментальное воспроизведение и предупреждение акушерского тромбгеморрагического синдрома . . . . .	182
Патогенез изменений гемокоагуляции и развития гипофибриногенемии у животных при внутривенном введении тканевых экстрактов . . . . .	182
Роль сосудистой стенки в развитии акушерского тромбгеморрагического синдрома . . . . .	213
Профилактическое действие гепарина при тромбгеморрагическом синдроме в эксперименте и клинике . . . . .	229
О целесообразности применения протамина-сульфата при акушерском тромбгеморрагическом синдроме . . . . .	237
Глава VI. Диагностика, предупреждение и лечение акушерского тромбгеморрагического синдрома . . . . .	253
Основная литература . . . . .	284

---