

# ГЕМОРЕОЛОГИЯ В АКУШЕРСТВЕ



Г. М. САВЕЛЬЕВА, Г. Д. ДЖИВЕЛЕГОВА,  
Р. И. ШАЛИНА, Н. Н. ФИРСОВ

---

# ГЕМОРЕОЛОГИЯ В АКУШЕРСТВЕ



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1986

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние годы в патогенезе многих заболеваний большое значение придается нарушениям реологических свойств крови. Среди факторов, определяющих патофизиологическую сущность болезни, они занимают одно из первых мест при сердечно-сосудистых заболеваниях [Радзивил Г. Г. и др., 1970; Люсов В. А. и др., 1977; Сторожук В. К., 1980], атеросклерозе [Dintenfass L., 1976], геморрагическом, септическом, травматическом и ожоговом шоке [Соловьев Г. М., Радзивил Г. Г., 1973, и др.], хронической почечной недостаточности, у больных с острым панкреатитом, панкреонекрозом и обтурационной желтухой [Савельев В. С. и др., 1978], острым венозным тромбозом [Александрова Н. П. и др., 1978]. Как правило, нарушения реологических свойств крови приводят к расстройствам в системе микроциркуляции, которые в свою очередь отягощают течение патологического процесса.

Микрососудистое русло, являясь эффекторным звеном сердечно-сосудистой системы, обеспечивает реализацию функциональных возможностей крови — собственно трофической, регуляторно-интегративной, защитной. Именно на уровне микроциркуляции происходит доставка и утилизация тканями кислорода, осуществляется транскапиллярный обмен и создается необходимый для жизнедеятельности организма тканевый гомеостаз. Расстройства микроциркуляторной гемодинамики и связанные с ними нарушения регионарного кровообращения неблагоприятно отражаются на функциях всех органов и систем, особенно центральной нервной системы, печени, почек, сердца. Изменение физиологического состояния микроциркуляторного русла лежит в основе и такого серьезного осложнения беременности, как плацентарная недостаточность. Так, выявлен параллелизм между повышением вязкости крови, усилением агрегации форменных элементов и степенью снижения кровотока в плаценте.

Работы, посвященные изучению реологических свойств крови при физиологической и осложненной беременности, немногочисленны. Как правило, исследователи изу-

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние годы в патогенезе многих заболеваний большое значение придается нарушениям реологических свойств крови. Среди факторов, определяющих патофизиологическую сущность болезни, они занимают одно из первых мест при сердечно-сосудистых заболеваниях [Радзивил Г. Г. и др., 1970; Люсов В. А. и др., 1977; Сторожук В. К., 1980], атеросклерозе [Dintenfass L., 1976], геморрагическом, септическом, травматическом и ожоговом шоке [Соловьев Г. М., Радзивил Г. Г., 1973, и др.], хронической почечной недостаточности, у больных с острым панкреатитом, панкреонекрозом и обтурационной желтухой [Савельев В. С. и др., 1978], острым венозным тромбозом [Александрова Н. П. и др., 1978]. Как правило, нарушения реологических свойств крови приводят к расстройствам в системе микроциркуляции, которые в свою очередь отягощают течение патологического процесса.

Микрососудистое русло, являясь эффекторным звеном сердечно-сосудистой системы, обеспечивает реализацию функциональных возможностей крови — собственно трофической, регуляторно-интегративной, защитной. Именно на уровне микроциркуляции происходит доставка и утилизация тканями кислорода, осуществляется транскапиллярный обмен и создается необходимый для жизнедеятельности организма тканевый гомеостаз. Расстройства микроциркуляторной гемодинамики и связанные с ними нарушения регионарного кровообращения неблагоприятно отражаются на функциях всех органов и систем, особенно центральной нервной системы, печени, почек, сердца. Изменение физиологического состояния микроциркуляторного русла лежит в основе и такого серьезного осложнения беременности, как плацентарная недостаточность. Так, выявлен параллелизм между повышением вязкости крови, усилением агрегации форменных элементов и степенью снижения кровотока в плаценте.

Работы, посвященные изучению реологических свойств крови при физиологической и осложненной беременности, немногочисленны. Как правило, исследователи изу-

чали лишь отдельные показатели сложного комплекса параметров, характеризующих реологическое поведение крови. Сведения о динамическом изменении реологических показателей в процессе развития беременности в доступной литературе отсутствуют. В большой мере в акушерстве изучены коагуляционные свойства крови [Балуда В. П., 1976; Gordon G. et al., 1976, и др.], которые тесно связаны с реологическими и наряду с ними определяют текучесть крови. Однако имеющиеся данные часто противоречивы и не сопоставимы между собой, что объясняется отсутствием единой стандартизированной системы показателей, применением различных методик и лабораторного оборудования. В связи с этим большое значение приобретает выявление особенностей реологических свойств крови матери и плода во время физиологической беременности и при ее осложнениях, полученных в условиях одной лаборатории.

В клинике акушерства и гинекологии педиатрического факультета 2-го Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова накоплен большой опыт (более 2000 наблюдений) изучения реологических свойств крови у беременных, рожениц, родильниц и плодов в норме и при наиболее часто встречающихся осложнениях беременности и родов (поздний токсикоз беременных, резус-сенсбилизация, перенашивание, гипотрофия и гипоксия плода и др.).

Основываясь на результатах проведенных исследований, авторы считают целесообразным использовать в комплексе лечебных мероприятий корригирующую терапию, направленную на нормализацию текучих свойств крови, а следовательно, и на улучшение условий кровотока в микроциркуляторном русле.

Применение комплекса сложных методов исследования реологических свойств крови позволило прийти к выводу, что и отдельные параметры (величина гематокрита, содержание фибриногена, агрегация эритроцитов, число тромбоцитов, данные тромбозластографии) могут иметь диагностическое и прогностическое значение. Их можно определить в лаборатории родовспомогательного учреждения, оснащенного несложным оборудованием.

Авторы надеются, что их труд будет способствовать повышению качества диагностики микроциркуляторных расстройств и оптимизации методов терапии при акушерской патологии, сопровождающейся нарушениями реологических свойств крови.

## РЕОЛОГИЯ КРОВИ

## ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ О РЕОЛОГИИ КРОВИ

Реология (от греч. *ρεω* — течение, поток) — наука о течении и деформации реальных сред. Она представляет собой совокупность методов исследования жидкостей, обладающих структурной вязкостью дисперсных систем, характеризующихся пластичностью и т. д. Макрореология рассматривает процессы течения и деформации различных материалов, не учитывая их структуру, т. е. считая эти материалы однородными. Микрореология изучает реологическое поведение многофазных систем в зависимости от свойств составляющих их компонентов. Задачей гемореологии является изучение закономерностей деформации и текучести крови и составляющих ее элементов.

В живых биосистемах (организмы животных и человека) кровь является единственной подвижной тканью, которая течет только по сосудам. С биофизической точки зрения предложено рассматривать кровь как гетерогенную многокомпонентную систему корпускулярной природы. В связи с этим А. Sorley (1970) считает, что задачей гемореологии является изучение деформации и текучести клеточных и плазменных элементов крови, а также их отношений со стенками микрососудов.

Кровь — макромолекулярный раствор полиэлектролитов сложного состава, содержащий концентрированную взвесь частиц — форменных элементов. Количественные соотношения составных частей крови, приведенные А. Л. Чижевским (1959), являются подтверждением ее полидисперсности: на 1 лейкоцит приходится 25 тромбоцитов, 500 эритроцитов,  $120 \cdot 10^6$  молекул протромбина,  $206 \cdot 10^6$  — фибриногена,  $163 \cdot 10^7$  — глобулина,  $173 \cdot 10^8$  — альбумина.

Как всякая полидисперсная жидкость, кровь состоит из однородной жидкой среды (дисперсионная среда), в которой взвешены мелкие частицы (дисперсная фаза). При твердой дисперсной фазе система называется суспензией, при жидкой — эмульсией. Поскольку суммарный объем эритроцитов в 160 раз превышает таковой лейкоцитов и тромбоцитов, кровь можно рассматривать как двухфазную систему, представляющую собой взвесь эритроцитов в плазме. Несмотря на то что эритроциты не

являются твердыми частицами, кровь принято называть суспензией.

Основные законы гидродинамики в применении к крови разработал Хаген (1839) и описал Пуазейль (1846). Согласно закону Пуазейля, количество крови, протекающей через какой-либо участок за единицу времени, прямо пропорционально разнице давления в начале и конце сосуда, квадрату площади его сечения и обратно пропорционально длине сосуда и вязкости крови. В последующем было установлено, что вязкость крови — не постоянная величина, она значительно возрастает в областях, где снижены скорость кровотока и давление. Физический смысл этого явления кроется в свойствах крови как сложной дисперсной системы и может быть объяснен с точки зрения гидродинамических законов, определяющих деформацию и течение суспензий.

Остановимся кратко на характеристике основных понятий, которые используют при описании текучих свойств как жидкостей вообще, так и крови в частности. При течении происходит смещение слоев жидкости относительно друг друга, при котором один слой вследствие сцепления молекул оказывает сопротивление другому. Величина внутреннего трения, или свойство жидкости оказывать сопротивление при смещении слоев, называется вязкостью ( $\eta$ ). Единицей измерения вязкости является пуаз (П). Для удобства вязкость движущейся жидкости измеряют в сотых долях пуаза — сантипуазах (сП). Вязкость воды при комнатной температуре близка к единице и составляет 1,008 сП.

При движении любой жидкости по трубе, как и крови по сосуду, молекулярные силы сцепления обуславливают различные скорости отдельных слоев, движущихся параллельно оси трубы или сосуда. Наименьшую скорость имеет слой, прилегающий к стенке сосуда, наибольшую — центральный осевой слой. Закон течения вязкой жидкости был сформулирован Ньютоном еще в 1678 г. Согласно этому закону, величина силы, приводящей жидкость в движение с той или иной скоростью, зависит от вязкости, площади сечения слоев жидкости и градиента скорости. Градиент скорости, или отношение разности скоростей движения двух смежных слоев жидкости к расстоянию между ними в направлении, перпендикулярном движению, носит название скорости сдвига ( $\gamma$ ). Эта величина показывает относительную скорость движения слоев жидкости. Если выразить скорость в сантиметрах в секун-

ду (см/с), а расстояние — в сантиметрах (см), то отношение скорости к расстоянию будет выглядеть, как  $\frac{\text{см} \cdot 1}{\text{с} \cdot \text{см}} = \frac{1}{\text{с}}$  или  $\text{с}^{-1}$ , т. е. единицей скорости сдвига будет  $\text{с}^{-1}$ .

Для того, чтобы достигнуть той или иной скорости сдвига, необходимо приложить силу, величина которой зависит от размеров площади соприкасающихся слоев жидкости. Отношение этой силы к площади называется сдвигающим напряжением, или напряжением сдвига ( $\tau$ ). Поскольку сила измеряется в динах (дн), а площадь — в квадратных сантиметрах ( $\text{см}^2$ ), то единицей измерения напряжения сдвига является дина на квадратный сантиметр ( $\text{дин}/\text{см}^2$ ). Согласно закону Ньютона, величина напряжения сдвига зависит от силы трения, которая возникает между соприкасающимися слоями движущейся жидкости, т. е. от вязкости, и скорости сдвига:  $\tau = \eta \dot{\gamma}$ . В аорте напряжение сдвига составляет 0,43—0,53  $\text{дин}/\text{см}^2 \cdot 10^{-1}$ , в мелких сосудах оно во много раз выше: в артериолах — 4,8, в капиллярах — 3,7  $\text{дин}/\text{см}^2 \cdot 10^{-1}$  [Каро К. и др., 1981].

Однофазные низкомолекулярные жидкости, такие, как вода или истинные растворы, вязкость которых постоянна и не зависит от скорости сдвига и течение которых можно описать с помощью закона Ньютона, получили название ньютоновских, или идеальных. Растворы макромолекул, эмульсии, суспензии, в том числе и кровь, относятся к аномальным неньютоновским жидкостям, так как их вязкость изменяется в зависимости от величины градиента скорости. В отличие от идеальных жидкостей аномальная жидкость имеет различную вязкость в зависимости от скорости и напряжения сдвига, а также структуры вещества.

Главные механизмы неньютоновского поведения крови связаны с присутствием в ней взвешенных эритроцитов, их агрегатов, крупных молекул, которые изменяют течение жидкой среды (плазмы). Со структурными особенностями дисперсной фазы крови связано такое важное понятие, как предел текучести. Физический смысл предельного напряжения сдвига состоит в том, что эритроциты, образуя некоторую непрерывную структуру во всей массе покоящейся крови, не позволяют развиваться течению. Оно развивается только после того, как к ним приложено какое-то начальное напряжение ( $\tau_0$ ), которое называют предельным напряжением сдвига или пределом текучести. Объяснить этот процесс можно следующим

образом. Покоящаяся жидкость имеет определенную пространственную структуру, предел прочности которой соответствует величине  $\tau_0$ . Если приложенная сила (напряжение сдвига) превысит  $\tau_0$ , то структура разрушается и материал становится жидким, начинает течь. Следовательно, предел текучести может служить показателем структурной прочности вещества, а для жидкости, в которой образуются агрегаты из частиц,— интегральным показателем прочности агрегатов.

При увеличении скорости сдвига вязкость крови снижается. Поскольку о величине вязкости крови нельзя судить без учета скорости сдвига, то было введено понятие «кажущаяся вязкость» —  $\eta_a$  (индекс «а» от англ. apparent — кажущийся). Уменьшение кажущейся вязкости крови, как и любой неньютоновской жидкости, объясняется взаимодействием асимметричных молекул (взвешенных частиц). С увеличением скорости сдвига хаотическое расположение молекул текущей жидкости сменяется упорядоченным движением, ориентацией их вдоль оси потока, что и обуславливает снижение вязкости. Поскольку причиной изменения вязкости является изменение структуры объекта, то кажущуюся вязкость часто называют структурной.

Первые исследования вязкости крови были проведены W. Hess (1915). С помощью капиллярного вискозиметра была установлена зависимость вязкости крови от скорости сдвига, которая затем была подтверждена другими исследователями.

Неньютоновское поведение крови при очень низких скоростях сдвига в большой мере обусловлено свойствами образующихся из эритроцитов «монетных столбиков». По мере повышения скорости сдвига (до  $60 \text{ с}^{-1}$ ) средняя длина «монетных столбиков» уменьшается вплоть до полного их распада, вследствие чего и происходит снижение вязкости. При полной дезагрегации эритроцитов, которая в нормальной крови происходит в интервале скорости сдвига от  $60$  до  $100 \text{ с}^{-1}$ , вязкость снижается за счет деформации и ориентации эритроцитов вдоль осевого потока [Schmid-Schönbein H. et al., 1968, 1969; Litwin M. et al., 1970]. При скорости сдвига более  $100 \text{ с}^{-1}$  кровь становится ньютоновской жидкостью, т. е. вязкость ее не зависит от скорости сдвига.

Для жидкостей, особенности течения которых зависят от распада и образования агрегатов, большое значение имеет эффект времени. Внутренняя структура их опреде-

ляется не только величиной скорости сдвига, но и продолжительностью сдвигового течения. Такие жидкости называют тиксотропными; к ним относится и кровь. При создании определенного напряжения сдвига происходит разрушение внутренних связей или пространственная перестройка в виде миграции отдельных частиц. Процесс этот имеет протяженность во времени и продолжается до наступления некоторого динамического равновесия. При увеличении скорости сдвига он может продолжаться до наступления нового равновесия. Таким образом, особенности течения крови как сложной дисперсной системы определяются процессами структурообразования и структуроразрушения, которые являются сложной функцией скорости сдвига.

Из-за сложности реологического поведения гетерогенных дисперсных систем невозможно установить общий реологический закон, который был бы пригоден для всей области сдвига от нуля до бесконечности. Еще труднее определить закономерности для крови, которая движется по сосудам с разными геометрическими размерами и величинами градиента скорости. Силой, создающей напряжение сдвига, для крови является сила сердечного сокращения. В системе кровообращения человека величина скорости сдвига в зависимости от диаметра сосудов колеблется от 0—20 до 600  $\text{с}^{-1}$ . Принимая во внимание столь выраженную вариабельность градиента скорости, можно представить себе, как меняется вязкость при движении крови по сосудам различного калибра. Так, было показано, что в состоянии престаза вязкость крови повышается в 100—200 раз, а в состоянии стаза кровь теряет свою текучесть. Условия течения жидкости во многом зависят также от состояния гемодинамики, нейрогуморальных сдвигов, состава крови и ее биохимических свойств. В крови как сложной дисперсной системе могут происходить самые разнообразные изменения и дисперсионной среды, и дисперсной фазы, которые не могут не отразиться на ее реологических свойствах.

Существует ряд общих факторов, обуславливающих особенности реологических характеристик как многофазной дисперсной системы вообще, так и крови в частности: для дисперсионной среды (плазма) — это вязкость, химический состав, величина рН, ионная сила, для дисперсной фазы — объемная доля взвешенных частиц, деформация частиц при сдвиге, внутренняя вязкость фазы, агрегация частиц, электрические явления на поверхно-

сти частиц, гидродинамическое взаимодействие, сорбция и десорбция молекул на поверхности раздела фаз, т. е. на поверхности частиц.

Таким образом, реологические свойства крови определяются как особенностями форменных элементов, так и свойствами плазмы.

### **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ**

**Плазма.** В первых исследованиях реологии крови были получены противоречивые сведения о вязкостных свойствах плазмы. Так, M. Gregersen и соавт. (1965), L. Gelin и соавт. (1965) сообщили об увеличении вязкости плазмы при уменьшении скорости сдвига, т. е. о ее неньютоновских свойствах. R. Haunest (1960) считал, что зависимость вязкости плазмы от скорости сдвига отсутствует или она очень слабая и вязкость изменяется всего на 0,2—0,3 сП. R. Wells и соавт. (1961) показали, что как плазма, так и сыворотка крови в стационарных условиях имеют постоянную вязкость при всех скоростях сдвига. Обнаруженное E. Merrill и R. Wells (1961) неньютоновское поведение плазмы несколько позднее сами авторы трактовали как артефакт вследствие образования на поверхности раздела сред плазма — воздух упругой пленки денатурированных белков, при устранении которой плазма проявляет чисто ньютоновские свойства. В более поздних исследованиях, проведенных на вискозиметрах трех различных типов при скоростях сдвига 450; 45 и 0,017 с<sup>-1</sup>, было показано, что вязкость плазмы зависит от скорости сдвига при низких ее значениях.

Границы нормальных значений вязкости плазмы при температуре 25°C составляют 1,5—1,72 сП [Markness J., Wkittington R., 1967]. Нормальная величина вязкости плазмы при 37°C колеблется от 1,18 до 1,59 сП, составляя в среднем 1,32 сП [Семенов Н. В., 1971; Каро К. и др., 1981].

Величина вязкости плазмы является функцией концентрации белковых компонентов в первую очередь фибриногена,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -глобулинов, альбумина. При увеличении концентрации белка вязкость плазмы увеличивается. Так, увеличение содержания глобулинов до 1—4% сопровождается повышением вязкости плазмы в 2 раза [Chagn S., Curland G., 1974]. Изменение уровня альбумина менее эффективно. Наибольшее влияние на вязкость плазмы

оказывает фибриноген: вязкость плазмы на 20% выше вязкости сыворотки [Левтов В. А. и др., 1982]. Большое значение в повышении вязкости плазмы S. Chien (1976) придавал иммуноглобулинам, а A. Copley (1970) — таким энзимам, как тромбин, который даже при низких концентрациях может оказывать влияние на вязкость цельной крови.

Однако в здоровом организме влияние изменений вязкости плазмы на вязкость цельной крови невелико. Указанные выше изменения белкового состава плазмы наблюдаются при различных патологических состояниях. В этих условиях роль плазменных факторов в повышении вязкости крови весьма существенна. На значительное увеличение вязкости цельной крови у больных, у которых повышена концентрация фибриногена,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -глобулинов, указывают многие авторы.

Нарушение реологических свойств крови при увеличении концентрации липопротеинов в плазме отметили R. Scherer и соавт. (1976). T. Shiga и соавт. (1978, 1980), исследуя в серии работ влияние изменения соотношения холестерин/фосфолипиды *in vitro* на вязкость, показали, что при увеличении величины соотношения повышается кажущаяся вязкость в диапазоне скоростей сдвига 37,6—376 с<sup>-1</sup>. Соотношение концентраций альбумина и фибриногена использовано L. Dintenfass (1976) в качестве одного из основных показателей суспензионной стабильности крови и фактора, определяющего реологические отклонения от норм.

Кроме постоянных макромолекулярных белковых фракций, в плазме крови здорового человека могут образовываться комплексы из различных белков. В. А. Люсов и соавт. (1979), используя метод регистрации светорассеяния, изучили влияние продуктов распада фибриногена и фибрина на реологические свойства крови. Они установили, что при добавлении в кровь поздних и ранних продуктов распада фибриногена даже в концентрациях на порядок меньше, чем имевшееся до этого содержание фибриногена, резко усиливается агрегация эритроцитов.

На реологические свойства крови существенное влияние оказывает ионный состав плазмы и pH ее среды. Суммарная молекулярная концентрация веществ в плазме определяется в основном электролитами. Общее содержание катионов (140—155 ммоль/л) превышает общее количество анионов (125—135 ммоль/л). Активная реакция среды плазмы слабощелочная (pH 7,36—7,42). Влия-

ние ионного состава плазмы и ее рН на реологические свойства крови в основном обусловлено изменением деформируемости эритроцитов. Связь реологических нарушений крови, вызванных изменением деформируемости эритроцитов вследствие изменений концентрации ионов кальция, натрия и магния, доказана В. С. Савельевым и соавт. (1978), Н. Rogaush и соавт. (1976) и др. Подробнее этот вопрос обсуждается в разделе, посвященном реологическим свойствам эритроцитов.

По современным представлениям, в формировании реологических свойств крови главную роль играют эритроциты, что зависит как от их свойств, так и от количественного преобладания над другими форменными элементами.

**Механические свойства эритроцитов.** Эритроцит представляет собой двояковогнутую клетку диаметром 8 мкм. Объем эритроцита человека равен примерно  $90 \text{ мкм}^3$ , площадь —  $140 \text{ мкм}^2$ , наибольшая толщина — 2,4 мкм, минимальная — 1 мкм. Внутри эритроцитов находится почти весь гемоглобин крови (около 15 мг на 100 мл крови). Именно гемоглобин, состоящий из белка глобина, связанного с гемом — органической группой, содержащей атом железа, обеспечивает кислородную емкость крови. Несмотря на отсутствие ядра и митохондрий, эритроциты обладают метаболической активностью. Средняя продолжительность их жизни составляет примерно 120 сут. По мере старения эритроциты становятся более хрупкими. Полагают, что механическое разрушение клеток происходит в основном в микрососудах, где кровь испытывает наибольшее напряжение сдвига.

При нахождении эритроцитов во взвешенном и недеформированном состоянии в плазме или другой изотонической жидкости они представляют собой гибкие двояковогнутые диски, состоящие из очень тонкой мембраны и жидкого содержимого, которое является почти насыщенным раствором гемоглобина. Вязкость находящейся внутри эритроцитов жидкости равна 6—7 сП, т. е. приблизительно в 5 раз выше вязкости плазмы.

Форма эритроцитов, способность их двигаться по сосудам, диаметр которых нередко меньше диаметра эритроцита, обусловлены свойствами мембраны. На долю мембраны эритроцитов приходится не более 3% массы клетки. Толщина мембраны (7—10 нм) чрезвычайно мала по сравнению с размерами эритроцита. Наиболее распространенной в настоящее время является следующая

модель мембраны эритроцитов. Основным структурным компонентом мембраны является двойной слой фосфолипидов, в котором находятся белковые молекулы. Наружную поверхность мембраны покрывает мозаичный слой олигосахаридов (сиаловые кислоты). Совокупность углеводных и протеиновых молекул на наружной поверхности мембраны называется гликокаликсом. На внутренней части мембраны находится сеть «скелетных» белков спектрин и актина. Спектрин-актиновая сеть играет важную роль в формировании механических свойств мембраны, обуславливает ее способность сохранять постоянную площадь поверхности и толщину при любой деформации, что очень важно для реализации основных функциональных задач эритроцитов.

Первая модель вязкоэластических свойств мембраны эритроцита была предложена R. Rand и N. Barton (1964). Методом втягивания пипеткой части мембраны были определены значения вязкости порядка  $10^8$  П и модуля упругости  $10^8$  дин/см<sup>2</sup>. В дальнейшем были предприняты многочисленные попытки описать реологические свойства мембраны эритроцитов, создать ее математическую модель. Имеются экспериментальные данные, позволяющие утверждать, что форма эритроцита и механические свойства мембраны связаны с содержанием в них АТФ [Weed R. et al., 1969]. Однако ряд исследователей показали, что деформируемость и формирование эритроцита, хотя и связаны с обменом веществ, но эта связь осуществляется не через АТФ [Feo C., Mochandos N., 1977; Sirs J., 1978].

Поиски причин дискообразной формы эритроцитов и механизмов ее изменений привели к созданию ряда теорий. Так, существуют гипотезы о жидкокристаллическом состоянии мембраны, об участии электростатических сил в поддержании дискообразной формы клетки, о «спонтанной» кривизне двухмерного материала мембраны. Наиболее важные математические характеристики реологических свойств мембраны и методы исследования подробно описаны в монографии В. А. Левтова и соавт. «Реология крови» (1982). Однако полностью адекватного объекту метода исследования нет, и все константы, характеризующие механические свойства мембраны, в большой мере зависят от условий эксперимента, в котором их определяют.

Для оценки деформируемости целых клеток в настоящее время используют микропористые фильтры с разме-

рами отверстий (пор) 3 или 5 мкм. Наиболее простой метод, предложенный Н. Reid и соавт. (1976), заключается в изменении скорости фильтрации эритроцитарной суспензии в рингер-альбуминовом растворе или цельной крови с антикоагулянтом. В зависимости от диаметра фильтров можно получить результаты, свидетельствующие и о деформационной способности клеток, и о их размерах.

Поскольку применяемый в настоящее время фильтрунуклеопор представляет собой систему параллельных каналов, достаточно хорошо моделирующих капиллярную зону микрокровообращения, клиническая ценность определения способности эритроцитов к фильтрации несомненна. G. Marcel (1979) провел массовое обследование в 40 группах пациентов и установил, что количество факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний коррелирует с величиной фильтруемости эритроцитов. Снижение фильтруемости в 2 раза обнаружено A. Dodds и соавт. (1979) у больных после операции на крупных сосудах и при варикозном расширении вен. Скорость фильтрации через поры уменьшается в 2—3 раза у больных с железодефицитной анемией [Tillman W. et al., 1980] и с заболеваниями почек [Kikuchi Y., 1980].

Таким образом, данные о механических свойствах эритроцитов, полученные с помощью фильтрационного метода, имеют практическое значение, но их трудно оценить с точки зрения свойств мембраны или внутреннего содержимого эритроцита. Было выявлено выраженное влияние осмотического набухания или сморщивания эритроцитов на их способность к фильтрации [Schmid-Schönbein H. et al., 1969]. Уменьшение фильтруемости обнаружено также и при шиповидности эритроцитов [Крымский А. Д. и др., 1976]. Степень уменьшения фильтруемости находится в прямой зависимости от увеличения соотношения холестерин/фосфолипиды в мембране.

Обратимся теперь к деформации эритроцитов, вызываемой напряжением сдвига, и рассмотрим данные, полученные при исследовании разбавленной суспензии эритроцитов в условиях сдвигового течения. Сопоставив размеры эритроцита и мелких сосудов, понимаем, что эритроцит может войти в микрососуд и передвигаться в нем, только если он при этом деформируется. H. Schmid-Schönbein и соавт. (1973) предложили метод, позволяющий наблюдать деформацию эритроцитов непосредственно в сдвиговом потоке. Наблюдение и фотографирование

проводят при этом через стенки прозрачного вискозиметра типа конус — пластина, где находится 2% взвесь эритроцитов в растворе декстрана. В зазоре вискозиметра можно создавать равномерный сдвиговый поток со скоростями сдвига от 3 до  $100 \text{ с}^{-1}$ . Когда в суспензии возникает напряжение сдвига, эритроциты деформируются и вращаются. При скорости сдвига около  $1 \text{ с}^{-1}$  клетки, вращаясь, изгибаются. С увеличением скорости до  $25 \text{ с}^{-1}$  они перестают вращаться, становятся овальными и движутся вдоль трубки так, что их продольная ось оказывается направленной под некоторым углом к потоку. При дальнейшем увеличении скорости сдвига клетки превращаются в эллипсоиды вращения, ориентированные длинными осями вдоль потока. Очертания клеток при этом непрерывно меняются, что обусловлено вращением мембраны вокруг клеточного содержимого [Fisher T. et al., 1978]. Напряжение сдвига, вызывающее деформацию клетки при одной и той же скорости сдвига, но при разной вязкости среды, будет различным, поэтому и деформация клеток будет неодинаковой.

Еще в начале XX века было показано, что средний размер эритроцита может быть определен дифракционным способом, поскольку картина дифракции разведенной суспензии эритроцитов (1:1000) предстает в виде колец и совпадает с таковой единичного среднестатистического эритроцита. При превращении эритроцита из дискоцита в эллипсоид дифракционная картина из системы колец превращается в систему эллипсов с таким же осевым отношением как в среднестатистическом эллипсоиде, в который превращается эритроцит в потоке. Контролем при анализе дифрактограммы служат фиксированные глутеральдегидом дискоциты, которые не деформируются при любых скоростях сдвига. Метод может быть применен независимо от размера эритроцита.

Проблема определения внутренней вязкости эритроцитов, которая является критерием деформируемости клеток, не решена. Хотя К. Тапано и соавт. (1978) с помощью вискозиметрии обосновали методы расчета внутренней вязкости, но какое влияние на величину этого параметра оказывает изменение мембраны, какое — свойства внутреннего содержимого эритроцитов, вокруг которого в сдвиговом потоке вращается мембрана, неясно.

Таким образом, результаты анализа данных литературы позволяют считать, что исследование деформируе-

мости эритроцитов как в клинике, так и в эксперименте не завершено, но весьма перспективно, так как дает ценную информацию о способности клеток к передвижению по капиллярам.

**Электрокинетические свойства эритроцитов.** Механические свойства эритроцитов не исчерпывают всех особенностей этих клеток с точки зрения проявления их реологических свойств. Поскольку все составные части мембраны эритроцита (липиды, белки, полисахариды) несут функциональные группы (фосфатные, аминные, карбоксильные), способные приобретать в процессе диссоциации электрокинетический заряд, то характер поверхностного межэритроцитарного взаимодействия определяется пространственной плотностью и качественным составом этих групп.

Ионные группы расположены на поверхности эритроцита в виде мозаики с гексагональной или кубической структурой. Положительные группы — это аминогруппы, которые можно отнести к лизину или аргинину, входящему в состав мембранного протеина с молекулярной массой  $95 \cdot 10^3$  [Congrad M., Penniston J., 1974]. Отрицательными в основном являются карбоксильные группы. В настоящее время электрокинетический заряд эритроцита связывают с гликокаликсом, образованным из мукополисахаридов, которые рассматривают как макрополианиониты с относительно малой электрокинетической плотностью заряда. Общее число анионов на поверхности мембраны равно  $10^7$ , из которых 60% составляют карбоксильные группы N-ацетилнейроминиковой кислоты.

Наличие отрицательного поверхностного заряда эритроцита предопределяет скопление вокруг клетки противоионов, т. е. положительных зарядов. Положительные заряды — это прежде всего сольватированные катионы плазмы, которые чисто электростатически взаимодействуют с фиксированными на поверхности мембраны эритроцита отрицательными зарядами. Энергия такого взаимодействия близка к энергии теплового (броуновского) движения, поэтому образующийся слой является диффузным, т. е. пространственное распределение положительного заряда носит динамический характер и образует вокруг клетки диффузную атмосферу, толщина которой будет определяться температурой и ионной силой среды. Для эритроцитов, суспензированных в плазме, толщина двойного слоя равна приблизительно 1 нм.

Наличие одинаково заряженных клеток предполагает энергию взаимодействия между ними, которая, по подсчетам С. С. Харамоненко и А. А. Ракитянской (1974), равна  $4,5 \cdot 10^{-15}$  кал на одну клетку. Эта энергия взаимодействия проявляется на весьма небольших расстояниях (порядка 15—19 нм). При уменьшении этого расстояния до 5 нм наблюдается взаимопритяжение клеток. Эти данные свидетельствуют о том, что существует электростатический механизм стабилизации эритроцитарных суспензий, так как собственной броуновской энергии эритроцитов недостаточно для сближения клеток на расстояние притяжения. При снижении плотности отрицательного поверхностного заряда эритроцита уменьшается энергетический барьер отталкивания между клетками и наблюдается нестабильность всей суспензии.

Помимо изменения силы «электростатического распора», имеется еще одна возможность нарушить стабильность суспензии: сорбция на поверхности мембраны эритроцита молекул, размеры которых превышают протяженность барьера отталкивания (30 нм). К ним относятся молекулы фибриногена, размеры которых равны 47 нм. Гипотеза о существовании «плазматической атмосферы» эритроцита, состоящей из сорбированных на его мембране макромолекул, высказанная L. Dintenfass (1976), еще ранее была обоснована в работе Б. И. Кузника и В. П. Скипетрова (1974), которые подчеркивали, что эритроциты являются универсальными сорбентами крови. Следует отметить, что суспензия из дискоцитов должна обладать мощными механизмами стабилизации, так как такая дисперсная система, по мнению П. А. Китчера и П. Р. Моссельвейта (1972), никогда не бывает полностью устойчивой из-за того, что поверхность раздела между фазами обладает свободной энергией, а соединение двух капель приводит к уменьшению межфазной поверхности и свободной энергии системы. Таким образом, исходя из особенностей формы и поверхности эритроцитов, можно считать, что существуют реальные предпосылки к агрегации эритроцитов как нормальному физиологическому явлению.

**Агрегация эритроцитов.** Изучение чрезмерной внутрисудистой агрегации эритроцитов как формы патологии началось с исследований М. Knisely и соавт. (1945). Было обращено внимание на то, что при большинстве тяжелых патологических состояний изменяются свойства крови, она стекает по стенкам пробирки неравномерно,

подобно грязи или илу. Одновременно при этом в сосудах наблюдается прерывистый кровоток, происходит агрегация эритроцитов. Такое явление получило название «заиливания крови» (blood sludge).

Исследование кинетики образования эритроцитарных агрегатов в норме и патологии с помощью современных методов началось с работ Н. Schmid-Schönbein (1968), который использовал микросъемку эритроцитов в однородном сдвиговом потоке в вискозиметре с прозрачной рабочей поверхностью «конус-пластина». Эта методика позволила не только измерять напряжение сдвига, возникающее в суспензии, но и наблюдать на фотографиях характер агрегации при заданной скорости сдвига и процесс дезагрегации. Было показано, что эритроциты в крови человека дезагрегируют уже при средней скорости сдвига  $47 \text{ с}^{-1}$ . Однако встречались случаи, когда агрегация сохранялась даже при скорости сдвига, равной  $250 \text{ с}^{-1}$ . Отмечено, что в цитратной крови (1:4) агрегация менее выражена, чем в гепаринизированной. Последующие исследования Н. Schmid-Schönbein (1975) подтвердили его предположение о том, что скорость сдвига, при которой наблюдается полная дезагрегация, является главной гидродинамической характеристикой стабильности эритроцитарной суспензии. Этот параметр вполне соответствовал вискозиметрическим показателям, определяемым при малых скоростях сдвига, т. е. коррелировал с пределом текучести.

Наблюдения за отдельными эритроцитами при различных скоростях сдвига позволили установить, что при очень низких скоростях сдвига эритроциты даже в норме почти полностью объединены в цепочки (столбики). Увеличение скорости сдвига вызывает ориентацию цепочек («монетные столбики») вдоль потока. При некоторой скорости сдвига «монетные столбики» полностью разрушались и отмечалось течение суспензии, состоящей из отдельных клеток. Описанная выше картина наблюдалась в зазоре прозрачного вискозиметра типа «конус — пластина» в области его вершины, где толщина слоя крови не превышает 10—20 мкм, что не позволяет образовываться полноценным трехмерным агрегатам.

Морфологическое изучение агрегации проводили с помощью различных приборов. Так, В. А. Левтов и соавт. (1971, 1978) исследовали распределение эритроцитов по агрегатам и морфологию последних в специальной прозрачной проточной камере толщиной 50 мкм. Было пока-

зано, что в покоящейся крови агрегаты содержат не менее 500 эритроцитов (при гематокрите 0,15). В них можно различить «монетные столбики», чаще всего в виде выростов наружных агрегатов. Структура отдельных агрегатов может быть определена как сетка из «монетных столбиков». При гематокрите 0,40 выявляются массивные агрегаты, разделенные плазменными зонами и объединенные в единую сеть мощными тяжами.

В литературе долгое время обсуждался вопрос о том, является ли агрегация эритроцитов физиологическим процессом или она наблюдается исключительно при патологических состояниях. Предположение о том, что объединение эритроцитов в виде «монетных столбиков» представляет собой нормальный физиологический процесс, было подтверждено в работах А. А. Чижевского (1959) и R. Wells и соавт. (1970). J. Goldstone и соавт. (1970), исследуя кровь здоровых доноров в реоскопе при низких скоростях сдвига и наблюдая образование «монетных столбиков» (первичная структура), которые соединялись «конец в бок» (вторичная структура), а затем «бок в бок» (третичная структура), сделали вывод о том, что и более крупные агрегаты вторичной и третичной структур — явление физиологическое. Однако наблюдения, проведенные *in vitro*, не позволяют с полной уверенностью признать справедливость этого заключения относительно живых организмов.

Противоположную точку зрения высказал В. В. Банин (1973). Основываясь на результатах прижизненной биомикроскопии, он пришел к выводу, что появление «монетных столбиков» свидетельствует об изменении свойств красных клеток. Наблюдая этот процесс в условиях экспериментальной гипоксии, автор сделал следующее заключение: при образовании «монетных столбиков» резко уменьшается обменная поверхность клеток крови, что не может не отразиться на транспорте кислорода к тканям, и эритроциты, «упакованные» в «монетные столбики», не способны к деформации.

А. М. Чернух и соавт. (1975) в эксперименте на крысах при создании декстранового сладжа регистрировали одновременное присутствие в микрососудах трехмерных агрегатов и «монетных столбиков». Авторы предположили, что формирование трехмерного агрегата происходит через этап образования монетного столбика.

В 1977 г. Н. Schmid-Schönbein опубликовал работу, посвященную морфологии агрегатов, образующихся при

действии фибриногена, IgM и других макромолекул. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что сетчатая и глыбчатая агрегация с большой прочностью сцепления между эритроцитами является главным признаком патологической агрегации. Нормальная физиологическая агрегация характеризуется образованием линейных цепочек в виде монетных столбиков. По мнению автора, при глыбчатой агрегации кровь из эмульсии превращается в суспензию, так как агрегация, сохраняющаяся при высоких скоростях сдвига, делает невозможным вращение мембраны эритроцита вокруг его содержимого, как это наблюдается при полной дезагрегации в норме. Глыбчатые агрегаты при увеличении скорости сдвига не распадаются на «монетные столбики», а сохраняют свою структуру даже при очень высоких скоростях сдвига. Разрушение агрегатов при дальнейшем увеличении градиента скорости может сопровождаться нарушением целостности мембраны.

Мы полагаем, что разноречивость выводов о том, является ли агрегация в сосудистом русле явлением физиологическим или патологическим, обусловлена, с одной стороны, различными, часто неадекватными физиологическими условиями экспериментов, с другой — отсутствием единого мнения по поводу того, что считать физиологической агрегацией, а что относить к патологии. Окончательный ответ на этот вопрос могут дать исследования микроциркуляции *in vivo* со строгим учетом особенностей сосудов, гемодинамики и т. д. Большинство исследователей считают, что в сосудистом русле здорового человека происходит агрегация эритроцитов. Однако методы ее оценки весьма разнообразны, что не позволяет установить единый показатель, количественно характеризующий этот важный процесс.

На практике с давних времен агрегацию эритроцитов оценивали с помощью СОЭ, хотя физический смысл этого показателя не вполне ясен. На величину СОЭ оказывают влияние рН среды, температура, вязкость плазмы, ее белковый состав, степень гемоконцентрации, форма и размеры эритроцитов, небольшие отклонения капилляра от вертикальной оси. S. Usami и S. Chien (1973) считают, что при клинической методике исследования СОЭ ее невозможно измерить, если концентрация фибриногена не достигает 0,3%, хотя оптический метод позволяет выявить признаки агрегации эритроцитов и при меньшей концентрации этого белка. Таким образом, хотя СОЭ и за-

висит от агрегации эритроцитов, но связь между ними неоднозначна. Н. В. Потапова и соавт. (1977) обнаружили, что у больных с высоким содержанием фибриногена все фотометрические показатели агрегации отличаются от аналогичных величин у больных с нормальным его содержанием, в то время как СОЭ характеризуется большим разбросом. Известно, что с увеличением числа эритроцитов повышается сопротивление движению, скорость седиментации (оседания) снижается и становится малозаметной при гематокрите, превышающем 45%. Напротив, при небольшом числе эритроцитов (например, при анемии) скорость оседания может быть значительно повышена, в то время как агрегация выражена слабо.

Предложены различные формулы для определения нормализованного показателя оседания, в которых учитывается как скорость оседания, так и содержание эритроцитов. Проблема усложняется тем, что скорость образования агрегатов в свою очередь зависит от концентрации клеток, поэтому измерение СОЭ необходимо проводить при стандартной величине гематокрита. Подобное исследование проведено Г. М. Савельевой и соавт. (1979). Определяли СОЭ<sub>1</sub> (при истинном гематокрите), СОЭ<sub>2</sub> и агрегацию эритроцитов — при стандартном гематокрите, равном 30%. Четкой зависимости между СОЭ<sub>2</sub> и интенсивностью агрегации выявлено не было. По-видимому, следует признать справедливым мнение В. А. Левтова и соавт. (1982), что в клинической практике СОЭ имеет значение как ориентировочный суммарный показатель суспензионной стабильности крови, обусловленный не только агрегацией эритроцитов, но и другими факторами.

Н. П. Александрова (1974) предложила простой, но весьма информативный фотометрический способ измерения агрегации эритроцитов в камере Горяева. Метод заключается в измерении оптической плотности эритроцитарной взвеси, которая снижается в процессе формирования агрегатов, на основании чего можно судить о способности эритроцитов покоящейся крови образовывать агрегаты. Метод прост и позволяет в короткое время получить необходимые данные, не применяя сложную аппаратуру (используют фотоэлектроколориметр). Применив этот метод, мы пришли к выводу, что процесс агрегации наблюдается в крови здорового человека и значительно усиливается при различных патологических сос-

тояниях [Дживелегова Г. Д., 1978; Савельева Г. М. и др., 1979; Шалина Р. И., 1980].

В настоящее время наиболее информативным методом изучения кинетики агрегации эритроцитов является регистрация светопропускания через слой крови в прозрачных вискозиметрах. Н. Schmid-Schönbein и соавт. (1976), исследуя кровь в вискозиметре «конус — пластина», установили, что время агрегации эритроцитов крови здорового человека составляет  $3,49 \pm 1,03$  с. При патологических состояниях (миеломная болезнь, сахарный диабет) процесс агрегации ускорен. Ускорение агрегации до  $0,94 \pm 0,39$  с было обнаружено также в опытах с кровью беременных женщин.

Систематическое исследование агрегации эритроцитов проведено В. А. Левтовым и соавт. (1971, 1978, 1982). Они изучали морфологию агрегатов и распределение эритроцитов по агрегатам различной величины в текущей и покоящейся гепаринизированной крови. Результаты этих работ подтвердили данные, полученные в предыдущих исследованиях, о разрушении нормальных агрегатов при увеличении скорости сдвига. Кроме визуального изучения процесса агрегации, проведено также исследование амплитуды и кинетики агрегации методом регистрации интенсивности светорассеяния от поверхности крови. Было показано, что на процесс агрегации оказывают влияние изменения полимерного состава плазмы.

Нами проведено исследование кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов с помощью прибора типа куэттовского прозрачного вискозиметра при регистрации светорассеяния от поверхности крови вдоль потока [Фирсов Н. Н., 1983]. Скорость сдвига ( $\dot{\gamma}$ ) в течение 0,1 с изменялась с  $300 \text{ с}^{-1}$  (полная дезагрегация) до  $0,5 \text{ с}^{-1}$ . На основании полученных данных были построены агрегатогramмы, которые отражали количественные связи между процессом агрегации эритроцитов, определяемой по интенсивности светорассеяния, и такими параметрами, как скорость сдвига, гематокрит, форма эритроцитов, состав плазмы.

Степень агрегации, которую определяют по величине полной амплитуды агрегатогramмы, находится в прямой линейной зависимости от величины гематокрита. Эта зависимость справедлива как для дискоидных эритроцитов, так и для шиповидных, но способность последних к агрегации более выражена. Между амплитудой агрега-

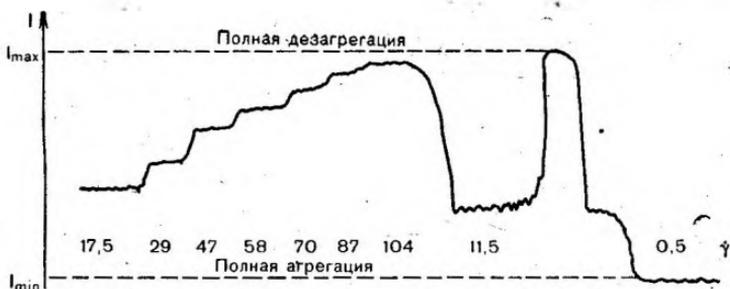


Рис. 1. Изменение интенсивности светорассеяния ( $I$ ) в зависимости от скорости сдвига ( $\dot{\gamma}$ ). Максимальная величина светорассеяния наблюдается при полной дезагрегации. Цифрами обозначены скорости сдвига, при которых измеряли светорассеяние.

ции и скоростью сдвига существует обратная зависимость (с увеличением скорости сдвига амплитуда снижается), которая носит нелинейный характер.

Полная агрегация (минимум светорассеяния,  $I_{\min}$ ) наступает при скорости сдвига  $\leq 0,5 \text{ с}^{-1}$ . При увеличении скорости сдвига вначале происходит быстрое изменение интенсивности светорассеяния. Затем, при приближении к скорости сдвига, обеспечивающей полную дезагрегацию (максимум светорассеяния,  $I_{\max}$ ), интенсивность светорассеяния изменяется медленно (рис. 1). Наиболее наглядно связь размеров агрегатов со скоростью сдвига отражается логарифмом интенсивности светорассеяния. Отношение логарифма  $\frac{I_{\max}}{I_{\min}}$  к величине изменения скоростей сдвига от полной агрегации до полной дезагрегации определяет способность эритроцитов к гидродинамической дезагрегации.

Процесс агрегации при резком уменьшении скорости потока также может быть зафиксирован по уменьшению интенсивности светорассеяния. На рис. 1 видно, что этот процесс состоит из двух различных по протяженности этапов: быстрого, отражающего образование в основном парных агрегатов, и медленного, связанного с увеличением агрегатов и образованием непрерывной сети из агрегированных эритроцитов.

К настоящему времени накоплен большой материал о факторах, влияющих на агрегационные свойства эритроцитов. Результаты как клинических наблюдений, так и экспериментальных исследований показали прямую за-

висимость степени агрегации эритроцитов от концентрации фибриногена в плазме. Стимулирующее действие оказывают также продукты его деградации [Люсов В. А. и др., 1979; Белоусов Ю. Б. и др., 1979; Matsuda T. et al., 1978]. Увеличивают агрегацию крови  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -глобулины [Савельев В. С. и др., 1976], криоглобулины [McGrath M., Penny R., 1978], иммуноглобулины [Volger E. et al., 1977].

В то же время R. Wells (1965) и C. Groth (1966) установили, что дезагрегацию эритроцитов может вызывать альбумин, который является единственным антагонистом фибриногена и наиболее эффективным дезагрегантом [Merrill E., 1969]. Важное значение имеет величина соотношения фибриноген/альбумин [Dintenfass L., 1976]. Увеличение агрегации и седиментации эритроцитов было обнаружено при гиперхолестеринемии [Shiga T. et al., 1979, 1980] и липопротеинемии [Scherer R. et al., 1976]. Большое значение в повышении агрегационной способности эритроцитов придают ионному составу плазмы. Бивалентные катионы кальция, магния и бария усиливают агрегацию нормальных эритроцитов, а повышение общего осмотического давления плазмы вызывает сморщивание эритроцитов, агрегационная способность их становится минимальной [Левтов В. А. и др., 1982].

Важные сведения были получены при изучении агрегационных свойств эритроцитов с помощью введения в кровь декстранов: высокомолекулярные декстраны вызывали выраженную агрегацию эритроцитов и стаз, низкомолекулярные способствовали восстановлению кровотока, нарушенного вследствие агрегации. M. Gregersen и соавт. (1965) показали, что декстраны с молекулярной массой больше  $4 \cdot 10^4$  вызывают ускорение оседания эритроцитов и повышение вязкости крови при всех исследованных скоростях сдвига (от 0,1 до  $100 \text{ c}^{-1}$ ). Декстраны с молекулярной массой меньше  $4 \cdot 10^4$  снижают эти показатели, а также предел текучести. Об отсутствии изменений реологических свойств (седиментация, агрегация) крови при введении декстрана с молекулярной массой меньше  $4 \cdot 10^4$  и резком усилении агрегации под действием декстрана молекулярной массой  $25 \cdot 10^4$  свидетельствуют данные P. Rand и соавт. (1970).

Нами проведено исследование кинетики дезагрегации при введении в кровь *in vitro* реополиглобукина и поликьюкина, а также декстранов с различной молекулярной массой [Фирсов Н. Н., 1983]. Установлено, что полная дез-

агрегация при введении декстрана с молекулярной массой  $2 \cdot 10^4$  наступает при скорости сдвига  $50 \text{ с}^{-1}$ , тогда как контрольный образец дезагрегирует при  $\gamma$ , равной  $180 \text{ с}^{-1}$ . При введении декстрана с молекулярной массой  $50 \cdot 10^4$  дезагрегация наступает при  $\gamma$ , равной  $280 \text{ с}^{-1}$ . Сравнительную оценку препаратов реополиглюкина и полиглюкина осуществляли также *in vivo*. При введении 800 мл полиглюкина (молекулярная масса  $7 \cdot 10^4$ ) больным с острым отравлением предел текучести снижался с 0,085 до 0,057 дин/см<sup>2</sup>, коэффициент когезии при этом не изменялся, что указывает на дезагрегационную неэффективность данного препарата. При введении 800 мл реополиглюкина с молекулярной массой  $4 \cdot 10^4$  выявляется его способность восстанавливать суспензионную стабильность крови. При введении полиглюкина собакам, находящимся в состоянии геморрагического шока, предел текучести уменьшался за счет гемодилюции, но на агрегацию эритроцитов препарат не оказывал существенного влияния, тогда как реополиглюкин уменьшал коэффициент когезии в 2 раза.

Эксперименты с введением в кровь тяжелого декстрана (молекулярная масса 375 000), который воспроизводил влияние фибриногена, а также декстранов с более короткими молекулами и низкой молекулярной массой, позволили S. Chien (1973) разработать теорию, согласно которой агрегация эритроцитов осуществляется путем формирования мостиков между клетками. Концепция мембранно-мостиковой агрегации основана на изменении электростатического потенциала мембраны при взаимодействии с ней различных веществ и по существу объединяет все предлагавшиеся ранее теории.

При электронно-микроскопическом исследовании тончайших срезов «монетных столбиков» выявлена параллельность поверхностей прилегающих эритроцитов и постоянное межэритроцитарное расстояние при агрегации, вызываемой декстраном и фибриногеном. Показано, что для агрегации фибриногеном расстояние между эритроцитами должно составлять 25 нм, декстраном-20 — 16 нм, декстраном-40 — 19 нм, декстраном-8 — 33 нм. Из этого следует, что межклеточное расстояние при агрегации эритроцитов перекрывается одним слоем адсорбированных своими концами молекул декстрана и фибриногена. При этом сила, вызывающая агрегацию ( $F_a$ ), является равнодействующей силы макромолекулярного связывания (сила в мостиках,  $F_b$ ), электростатических сил оттал-

кивания ( $F_e$ ) и сдвиговой силы, вызывающей дезагрегацию в потоке ( $F_s$ ), т. е.  $F_a = F_b - F_e - F_s$ .

Сила молекулярного связывания определяется силой единичной абсорбционной связи, числом связей, входящих на одну молекулу, и числом связывающих молекул. Электростатическая сила отталкивания пропорциональна площади клетки, ее поверхностному заряду и уменьшается с ростом отношения расстояния между клетками к толщине двойного ионного слоя оболочки эритроцитов.

Таким образом, принцип мостиковой связи основан на наличии в крови молекул, размеры которых превышают толщину двойного слоя и которые при сорбции на мембране эритроцита изменяют структуру ионного слоя и величину электрокинетических сил отталкивания. Теория мостикового механизма агрегации предусматривает зависимость ее от заряда полимеров и добавления других веществ. При положительном заряде макромолекул их абсорбция на поверхности мембраны происходит вследствие электростатического притяжения (полилизин). В случае действия нейтральных декстранов или отрицательно заряженных молекул (фибриноген) абсорбция обуславливается действием сил Ван-дер-Ваальса (силы притяжения) или водородных связей.

Таким образом, собственно агрегация, или слипание эритроцитов, сблизившихся на расстояние, не превышающее 25 нм, обусловлена мостиковым механизмом. Однако расстояние между эритроцитами при гематокрите, равном 45%, составляет 1,5 мкм, т. е. 1500 нм. Показано, что сближение клеток, предшествующее их агрегации, происходит вследствие гидродинамического воздействия при течении крови. Предположение о гидродинамической природе сближения эритроцитов подтвердили А. Corley и соавт. (1975). Их данные свидетельствуют о том, что медленные сдвиговые течения ( $\dot{\gamma} = 0,1 \text{ с}^{-1}$ ) способствуют собиранию эритроцитов в «монетные столбики», тогда как при более значительных скоростях сдвига агрегаты разрушаются. Агрегация эритроцитов — сложный процесс, представляющий собой взаимодействие клеток, плазменных факторов и сдвигающих усилий текущей по сосудам крови. В зависимости от состояния каждого из указанных факторов этот процесс может быть физиологическим либо патологическим.

Рассмотрим влияние описанных выше свойств эритроцитов на вязкостные характеристики крови. Основным

фактором, определяющим вязкость крови, является объемная концентрация эритроцитов, которую определяют по показателю гематокрита. Неньютоновское поведение крови начинает проявляться в интервале величин гематокрита 8—18% [Brooks D. et al., 1970]. Увеличение кажущейся вязкости крови при какой-то определенной скорости сдвига происходит быстрее, чем растет гематокрит, и связано с процессами клеточной упаковки. Гематокрит оказывает влияние также и на предельное напряжение сдвига. Е. Merrill (1969) вывел зависимость предела текучести ( $\tau_0$ ) от гематокрита:  $\tau_0 = A(H - H_0)^3$ , где  $H$  — гематокрит, %,  $H_0$  — величина гематокрита, равная 4—8%,  $A$  — константа, зависящая от концентрации фибриногена.

S. Chien и соавт. (1975) установили зависимость вязкости крови от деформируемости эритроцитов. Измерения в ротационном вискозиметре при 37°C и скорости сдвига 0,052—52 с<sup>-1</sup> показали, что «жесткие» клетки, полученные при инкубации их в глутаральдегиде, существенно увеличивают вязкость при высокой скорости сдвига, но не изменяют ее при малой скорости. Этот эффект связан с процессами агрегации и дезагрегации эритроцитов. Имеются данные об исчезновении зависимости вязкости от скорости сдвига, когда жесткость эритроцитов резко возрастает при гиперосмотическом сморщивании [Фирсов Н. Н. и др., 1975].

Данные литературы свидетельствуют о том, что неньютоновское поведение крови, ее вязкостные характеристики зависят в основном от объемной концентрации клеток и агрегации эритроцитов. При одинаковом гематокрите вязкость суспензии неагрегирующих частиц слабо зависит от их формы, фракционного состава и скоростей сдвига (рис. 2).

Теоретической предпосылкой для выявления зависимости вязкостных характеристик крови от агрегации эритроцитов послужила работа N. Casson (1959), в которой представлено математическое описание реологического поведения суспензий (рис. 3). В несколько упрощенном виде сложные взаимоотношения вязкости крови и агрегации клеток в сдвиговом потоке можно представить следующим образом. При очень низкой скорости сдвига, в диапазоне от 0,001 до 0,01 с<sup>-1</sup>, эритроциты, агрегированные в трехмерную структуру из «монетных столбиков», смещаются как единое целое. При этом кровь не течет, а происходит скольжение полностью агрегирован-

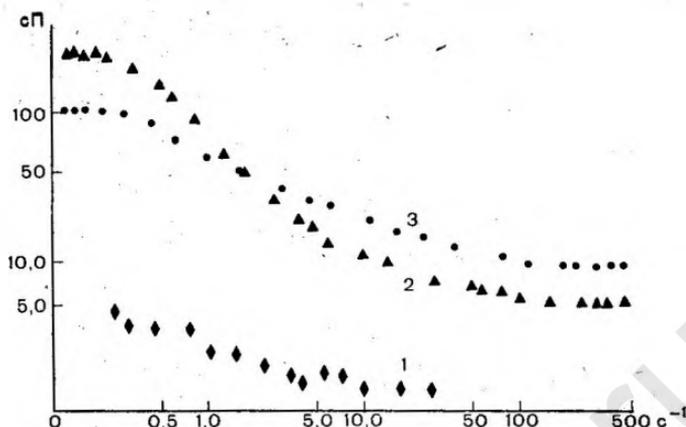


Рис. 2. Зависимость кажущейся вязкости от скорости сдвига в логарифмической системе координат для плазмы (1) и цельной крови (2, 3). Кривая 2 соответствует крови с меньшей величиной гематокрита, но с большим коэффициентом когезии эритроцитов. По оси ординат — кажущаяся вязкость, по оси абсцисс — скорость сдвига.

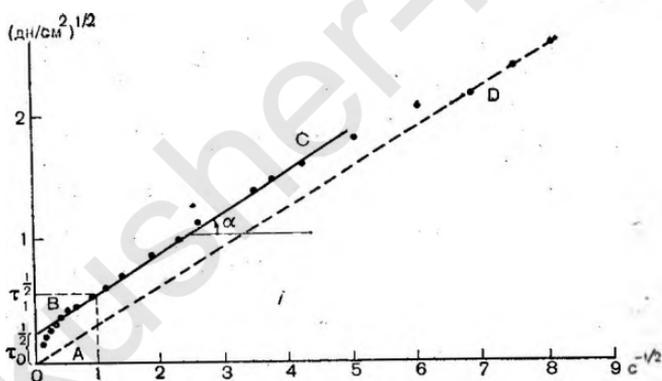


Рис. 3. Схема вычисления основных параметров кессоновской модели: предела текучести крови —  $\tau_0$ , дин/см<sup>2</sup>, и кессоновской вязкости ( $K^2$ ), сП.  $K^2 = (\text{tg } \alpha)^2$ , где  $\tau_1^{1/2}$  — напряжение сдвига при скорости 1 с<sup>-1</sup>.

По оси ординат — корень квадратный из величины скорости сдвига, (с<sup>-1/2</sup>); по оси абсцисс — корень квадратный из величины напряжения сдвига (дин/см<sup>2</sup>)<sup>1/2</sup>.

ной крови по слою плазмы, отделяющему ее от измерительной поверхности прибора. В области скоростей сдвига от 0,5 до 25 с<sup>-1</sup> сначала происходит разрушение больших агрегатов на отдельные цепочки — «монетные столбики», которые, ориентируясь вдоль потока, уменьшают

свою длину в соответствии с ростом скорости сдвига. В процессе изменения структуры агрегатов вязкость крови снижается. Величина скорости сдвига, при которой происходит разрушение 70% агрегатов, может служить мерой гидродинамической прочности агрегатов. По нашим данным, величина скорости сдвига находится в пределах от 37 до 33 с<sup>-1</sup>. При дальнейшем увеличении скорости сдвига происходит полная дезагрегация эритроцитов, и при  $\dot{\gamma} \geq 100$  с<sup>-1</sup> кровь приобретает свойства ньютоновской жидкости, вязкость ее становится постоянной, а эритроциты под влиянием сдвиговых усилий начинают деформироваться.

Таким образом, наряду с объемной концентрацией реологические свойства крови, протекающей по сосудам, определяют агрегационные свойства эритроцитов. Именно через процесс агрегации эритроцитов осуществляется влияние на текучие свойства крови плазменного состава, электрокинетических свойств эритроцитов и их деформируемости.

**Эритроциты и коагуляционные свойства крови.** Интенсивное изучение роли эритроцитов в гемостазе началось лишь в 50-х годах XX века. Было показано, что коагуляционные свойства красных клеток связаны с повышением тромбопластинообразования.

Углубленное изучение гемостатических свойств эритроцитов проведено И. Я. Ашкинази (1977). Основываясь на результатах исследования крови здоровых лиц и больных, у которых отмечается дефицит различных факторов свертывания, он пришел к выводу, что эритроциты обладают тромбопластиновой активностью, которая не связана с влиянием поверхности клеточной мембраны, не является следствием повреждения клетки, а отражает ее физиологические свойства. Выявить последние можно в условиях дефицита тромбоцитарного фактора 3. По сравнению с тромбоцитами неповрежденные эритроциты обладают меньшей тромбопластиновой активностью. При относительном дефиците тромбоцитарного фактора 3 был выявлен синергизм влияния эритроцитов и тромбоцитов на тромбопластинообразование. Было отмечено, что эритроциты оказывают активирующее, а не иницирующее влияние и могут играть важную роль в усилении интенсивности коагуляции, если она снижена вследствие недостаточности других факторов.

Повышенной агрегации эритроцитов отводится все большая роль в патогенезе тромбообразования. При этом

ее активирующее влияние на тромбообразование объясняется преимущественно вторичным нарушением гемодинамики в системе микроциркуляции с развитием локального стаза и гипоксии, способствующих гиперкоагуляции [Чернух А. М., 1968], повреждаемостью в кровотоке агрегированных эритроцитов с освобождением из них прокоагулирующих факторов [Соловьев Г. М., Радзивиц Г. Г., 1973; Харамоненко С. С., Ракитянская А. А., 1974, и др.]. К. Раби (1974) считает патологическую агрегацию эритроцитов одним из важнейших звеньев в патогенезе гиперкоагуляции, полагая, что она стимулирует тромбоцитарную агрегацию.

И. Я. Ашкинази (1977) в эксперименте показал, что введение высокомолекулярного декстрана приводит к усилению агрегации эритроцитов, которое сопровождается изменениями их прокоагулянтных свойств. Степень повышения тромбопластиновой активности была различной, но, как правило, находилась в прямой зависимости от интенсивности агрегации эритроцитов. Полученные данные позволили автору обосновать возможность целенаправленного снижения тромбопластиновой активности эритроцитов в тех случаях, когда требуется уменьшить прокоагулянтные свойства крови. Зависимость между интенсивностью агрегационного процесса и свертывающей активностью крови отмечена также в ряде клинических исследований [Люсов А. П., Белоусов Б. Е., 1977; Савельев В. С. и др., 1978; Балуда В. П., 1979; Баркаган З. С., 1980].

## РЕОЛОГИЯ КРОВИ И ГЕМОДИНАМИКА

Сложный комплекс реологических параметров крови невозможно оценить без учета взаимоотношений с сосудистым руслом. Неоднородность размеров сосудов, пульсирующий характер кровотока, эластичность стенок сосудистых резервуаров и их способность к вазомоции, с одной стороны, оказывают существенное влияние на текучие свойства крови, с другой — сами являются объектами реологических воздействий. Диаметр сосудов в процессе ветвления уменьшается с 2,5 см (аорта) до 2—10 мкм (капилляры), т. е. в 10 000 раз. Пульсирующий характер кровотока, ярко выраженный в крупных сосудах, практически исчезает на уровне микроциркуляции.

В сосудах создается различная скорость сдвига, от которой зависит неньютоновское поведение крови. В ря-

де исследований было установлено, что распределение средних величин скорости сдвига в системе кровообращения колеблется от  $530-470 \text{ с}^{-1}$  в капиллярах и больших артериях до  $0-20 \text{ с}^{-1}$  в венах и малых венах. Следовательно, вариации скорости сдвига велики, что, естественно, сказывается на формировании особенностей реологии потока крови. Если по крупным сосудам течет кровь, которую можно рассматривать как однородную среду с постоянной вязкостью, зависящей только от концентрации взвешенных частиц, то в венах и малых венах кровь представляет собой суспензию взвешенных в плазме эритроцитарных агрегатов, вязкость которой зависит от их прочности и градиента скорости. По микрососудам диаметром  $3-7 \text{ мкм}$  вообще двигаются отдельные эритроциты, которые полностью заполняют собой просвет, вследствие чего капиллярную сеть организма можно рассматривать как фильтр с размерами пор, соответствующими размерам фильтрующихся частиц. Однако для того, чтобы двигаться через капилляры, просвет которых меньше диаметра эритроцита, последние должны обладать достаточной способностью деформироваться.

Изменения биофизических свойств крови приобретают характер общепатологической реакции в ответ на многочисленные этиологические моменты и являются важным звеном в патогенезе различных заболеваний. В. С. Савельев и соавт. объединили все нарушения реологических свойств крови в «синдром неспецифических гемореологических расстройств», который обусловлен, в основном, феноменом «высокой вязкости крови» и явлением патологической агрегации эритроцитов — так называемым сладж-синдромом. Оба эти явления взаимосвязаны и обусловлены взаимно. При низких скоростях сдвига синдром обусловлен, в основном, необратимой агрегацией эритроцитов. Стойкие, неразрушающиеся агрегаты, частично закупоривают капиллярное русло, частично, минуя его, сбрасываются в венозную систему через систему шунтов. С точки зрения реологии крови, шунты в системе циркуляции — единственная возможность обеспечить непрерывность кровотока в условиях патологической агрегации эритроцитов. Одновременно с шунтированием возникают два явления: несоответствие между объемным расходом крови по магистральным сосудам и уровнем микроциркуляции, а также эффект «ускользания плазмы» — снижение капиллярного гематокрытия и образование «плазматических» капилляров,

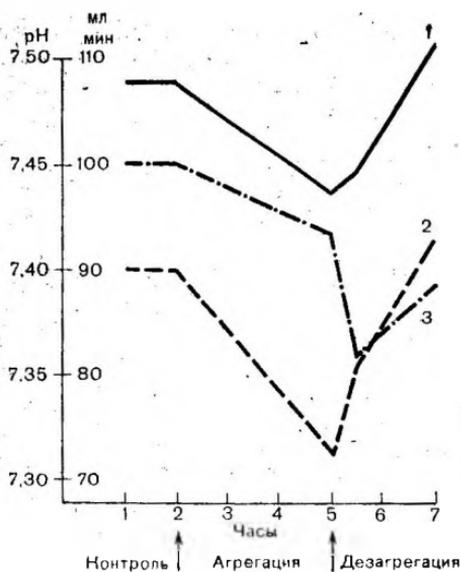


Рис. 4. Потребление кислорода (1), выделение CO<sub>2</sub> (2) и pH крови (3) при изменении агрегационных свойств эритроцитов собаки [Gelin L., 1973].

По оси ординат — величина показателей, по оси абсцисс — время, ч.

т. е. свободных от эритроцитов. Прямым следствием патологической агрегации эритроцитов является централизация кровотока и недостаточность тканевой перфузии.

Воздействие патологической агрегации на тканевый метаболизм было показано в экспериментах L. Gelin (1973). Агрегацию эритроцитов у собак вызывали введением декстрана с молекулярной массой 10<sup>6</sup>, дезагрегацию — декстрана-40. На рис. 4 видно, что после дезагрегации резко увеличивается потребление кислорода, выделение углекислого газа и повышается pH крови.

Наиболее частой причиной изменения агрегационных свойств эритроцитов как стандартной основы гемореологической патологии является изменение величины соотношений альбумины/глобулины и альбумины/продукты фибринолиза. Первичное нарушение микроциркуляции происходит прежде всего в посткапиллярном разделе сосудистого русла, где имеются функциональные (низкая скорость сдвига) и анатомические (венозные озера, венозные синусы и синусоиды) предпосылки к стазу. Дренаживание прекапиллярного пространства с выходом в просвет макромолекул, замедленный или прерывистый кровоток способствуют формированию первичных агрегатов, которые уносятся в венозную систему.

Генерализация нарушений микроциркуляции связана с двумя процессами: появлением неразрушающихся агре-

готов в артериальном русле и развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Изменение реологических свойств крови происходит одновременно с нарушением свертывающей системы, в результате чего создается единая цепь положительной обратной связи по типу порочного круга. Процессы фибринолиза и фибриногенолиза приводят к снижению суспензионной стабильности крови вследствие уменьшения соотношений между концентрацией альбумина как белка, имеющего отрицательный заряд и малую молекулярную массу, и образующимися крупнодисперсными белковыми фракциями. В свою очередь всякая стимуляция эритроцитов к агрегации способствует увеличению коагуляционного потенциала крови. В этой системе положительной обратной связи изменения реологических свойств крови играют роль усилителя, а иногда и сами являются иницилирующим фактором. Таким образом, нарушение микроциркуляции, свертывающей системы и реологических свойств крови представляет собой единство взаимоусиливающих друг друга неспецифических процессов.

Гемореологических нарушений недостаточно для блокады капиллярного кровообращения, они являются лишь необходимым условием. Разрешающим моментом является сочетание высоких когезионных сил с низким перфузионным давлением, которое не способно произвести гидродинамическую дезагрегацию эритроцитов. Возможно, мерой микроциркуляторных расстройств может служить отношение среднего артериального давления, действующего в том или ином сосуде, к пределу текучести крови.

Универсальный неспецифический характер реологических нарушений определяет их роль в развитии самых разнообразных патологических состояний. В связи с этим восстановление гемореологических свойств должно явиться первоочередной задачей комплексной терапии.

## МЕТОДЫ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Измерение вязкости. Капиллярный вискозиметр.** Со времени изобретения В. Оствальдом в 80-х годах XIX столетия капиллярного V-образного вискозиметра он до сих пор остается надежным и простым прибором для определения вязкости растворов. Вискозиметр Оствальда применяют для определения вязкости плазмы. Сог-

ласно закону Пуазейля, объем жидкости, прошедшей через капилляр, прямо пропорционален давлению ( $P$ ), времени истечения ( $t$ ), радиусу капилляра в четвертой степени ( $r^4$ ) и обратно пропорционален длине капилляра ( $l$ ) и вязкости жидкости ( $\eta$ ).

Обычно сравнивают время прохождения стандартного объема жидкости (между рисками 1 и 2) с известной вязкостью  $\eta_0$  с временем прохождения такого же объема жидкости с неизвестной вязкостью  $\eta$ . Получаем отношение времени  $t_0$  к  $t$ :

$$\frac{t_0}{t} = \frac{V8l\eta_0}{\pi r^4 P_0} \cdot \frac{\pi r^4 P}{V8l\eta} = \frac{\eta_0 P}{\eta P_0};$$

$P$  и  $P_0$  зависят только от плотности ( $\rho$ ) и высоты столба ( $h$ ) жидкости, т. е.  $P = \rho hg$  и  $P_0 = \rho_0 hg$ , где  $g$  — ускорение свободного падения. Отсюда:

$$\frac{t_0}{t} = \frac{\eta_0 \rho}{\eta \rho_0}$$

и можно рассчитать относительную вязкость

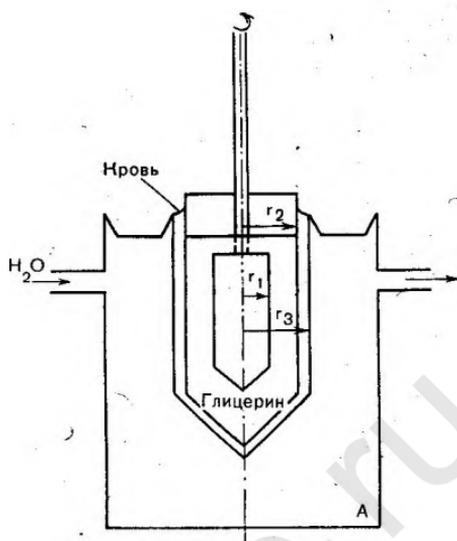
$$\eta_{\text{отн}} = \frac{\eta}{\eta_0} = \frac{t\rho}{t_0\rho_0}.$$

В качестве жидкости сравнения обычно выбирают дистиллированную воду, имеющую вязкость при температуре  $20^\circ\text{C}$ , равную 1 сП. Плотность плазмы мало отличается от плотности воды, в связи с чем можно считать  $\rho = \rho_0$ . Таким образом, отношение времени протекания плазмы к времени протекания через капилляр вискозиметра дистиллированной воды при температуре  $20^\circ\text{C}$  дает значение вязкости плазмы, выраженное в сантипуазах.

Диаметр капилляра выбирают таким образом, чтобы вода между рисками 1 и 2 протекала не более чем за 30 с. Тогда, определяя время истечения с точностью  $\pm 0,1$  с, будем иметь прибор, позволяющий измерять вязкость плазмы с ошибкой, не превышающей  $\pm 1\%$ . Перед работой капилляр промывают раствором аммиака, затем дистиллированной водой и сушат последовательно спиртом и ацетоном. Основные ошибки связаны с плохой подготовкой образца плазмы к измерению (появление агрегатов белков или тромбоцитов), а также с использованием капилляра, плохо отмытого от предыдущего образца.

Использовать капиллярный вискозиметр для определения вязкости крови можно, но нецелесообразно потому, что, во-первых, кровь течет через капилляр при скорости сдвига от нуля до  $\gamma_{\text{max}}$ , а не при постоянной  $\gamma$ ;

Рис. 5. Принципиальная схема вискозиметра со свободно плавающим цилиндром.  $r_1$  — радиус мешалки;  $r_2$  — радиус плавающего цилиндра;  $r_3$  — радиус рабочей кюветы; А — водяная рубашка для термостабилизации.



во-вторых, при капиллярной вискозиметрии нельзя получить кривую течения, отражающую зависимость напряжения сдвига от его скорости. В связи с этими ограничениями капиллярную вискозиметрию следует использовать в основном для определения вязкости плазмы.

**Ротационные вискозиметры.** Для вискозиметрии крови применяют различные ротационные приборы, из которых самым простым и доступным является вискозиметр со свободно плавающим цилиндром конструкции В. Н. Захарченко. На этом вискозиметре и произведены основные измерения авторами данной работы.

Конструкция вискозиметра схематично представлена на рис. 5. При рабочем объеме 3,5—10 см<sup>3</sup> и зазоре 1,5—2 мм диапазон скоростей сдвига, наиболее важных для исследования (1—25 с<sup>-1</sup>), обеспечивается при изменении скорости вращения мешалки от 2 до 30 об/мин. Образец крови, стабилизированный 5% раствором ЭДТА (трилон Б) в фосфатном буфере или физиологическом растворе (0,3 мл антикоагулянта на 10 мл крови), вводят в рабочую кювету, затем опускают плавающий цилиндр, содержащий глицерин, внутрь которого погружают мешалку. Измеряемой величиной является только время одного оборота плавающего цилиндра при изменении частоты вращения мешалки.

Для получения правильного результата необходимы следующие условия: 1) строго горизонтальная установка вискозиметра по уровню; 2) использование образцов кро-

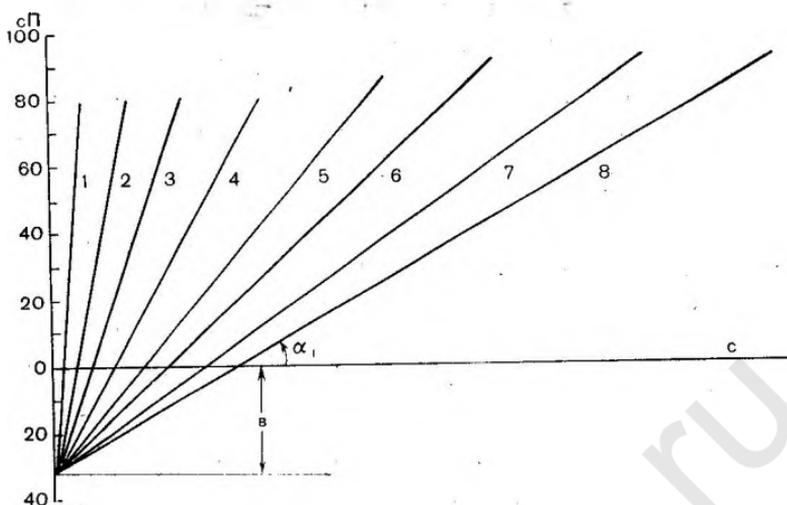


Рис. 6. График калибровки вискозиметра.

Каждая прямая отражает зависимость времени одного оборота ( $T$ ) свободно плавающего цилиндра от вязкости ( $\eta$ ) жидкости в рабочей кювете при заданной скорости ( $i$ ) вращения мешалки. Все семейство прямых, исходящих из точки, определяемой отрезком  $B$ , может быть описано уравнением  $\eta_1 = K_1 T c - b$ , где  $K_1$  — тангенс угла наклона ( $\alpha_1$ ) каждой прямой. По оси ординат — величина кажущейся вязкости, по оси абсцисс — время, с.

ви, срок хранения которых в холодильнике не более 6 ч; 3) проведение эксперимента в течение минимального времени (5—7 мин при 8 скоростях вращения мешалки) и при изменении скоростей вращения мешалки от низких к высоким; 4) правильная калибровка вискозиметра эталонными ньютоновскими жидкостями с известной вязкостью в пределах от 5 до 50 сП. В результате калибровки должен получиться график, показанный на рис. 6.

Вязкость и скорость сдвига рассчитывают согласно формулам, представленным в подписи к рис. 6, в которые подставляют значения времени одного оборота  $T_1$  и коэффициенты  $K_1$ , соответствующие  $i$ -тому положению редуктора, который задает скорость вращения мешалки.

Прежде чем начинать исследование, необходимо определить кривую течения свежей крови одного здорового донора со значениями гематокрита 20; 30; 40; 60; 60; 70% и убедиться, что кривая течения спрямляется в кессонских координатах, а зависимость предела текучести от гематокрита ( $Ht$ ) близка к виду  $\tau_0 = A(Ht - 0,05)^3$ . Этим оканчивается количественная проверка прибора.

**Определение агрегации эритроцитов.** Агрегацию эритроцитов определяют по методике, разработанной

Н. П. Александровой для исследования спонтанного агрегационного процесса *in vitro*. В основе метода лежит изменение оптической плотности взвеси эритроцитов в процессе образования агрегатов.

Кровь, стабилизированную 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, центрифугируют при 3000—4000 об/мин в течение 20 мин. Непосредственно перед определением способности эритроцитов к агрегации смешивают плазму с эритроцитарным осадком в отношении 2:1, достигая тем самым постоянного соотношения между плазмой и форменными элементами ( $Ht \approx 33\%$ ). Эту смесь после перемешивания вводят в камеру Горяева, которую помещают в кюветодержатель фотоэлектроколориметра ФЭК-56М на пути светового пучка (фильтр № 8). Отклонение стрелки прибора влево регистрируют по шкале оптической плотности левого барабана прибора, с помощью которого стрелку возвращают к точке «0» на циферблате. Показатель левого барабана принимается за 100% оптической плотности.

Регистрация процесса формирования эритроцитарных агрегатов продолжается до полной стабилизации оптической плотности эритроцитной взвеси, о чем свидетельствует прекращение перемещения стрелки прибора вправо. С помощью правого барабана стрелку прибора возвращают к нулевой точке и вновь регистрируют показания ФЭК-56М.

Величину агрегации эритроцитов вычисляют по формуле:

$$\text{Оптическая плотность, \%} = \frac{x \cdot 100}{y},$$

где  $x$  — отклонение стрелки прибора по шкале оптической плотности до начала исследования;  $y$  — отклонение стрелки по этой шкале в конце исследования.

По нашим данным, интенсивность агрегации эритроцитов здорового взрослого человека составляет  $37,0 \pm 1,3\%$  опт. пл.

**Определение агрегации тромбоцитов.** Агрегационную активность тромбоцитов исследовали по методу Борна, который основан на способности тромбоцитарной плазмы изменять оптическую плотность в присутствии различных индуцирующих агрегацию веществ. Для оценки необратимой агрегации используют такие вещества, как тромбин, коллаген, обратимой — растворы АДФ, адреналина, серотонина. Оптическую плотность плазмы измеряли на

тромбоагрегометре «Elvi» (Италия), снабженном пишущим устройством.

Кровь, стабилизированную цитратом натрия в соотношении 9 : 1, центрифугируют при 1000 об/мин в течение 5 мин для получения «богатой» плазмы с содержанием тромбоцитов  $250-300 \cdot 10^9/\text{л}$ . Контроль количества тромбоцитов в полученной плазме производят с помощью микроскопии. Путем повторного центрифугирования в течение 20 мин при 3000—4000 об/мин получают плазму с небольшим числом тромбоцитов, которая служит в качестве контроля. Исследования проводят при температуре  $37^\circ\text{C}$ .

В плазму (0,5 мл), содержащую постоянное число тромбоцитов, добавляют 0,06 мл раствора АДФ ( $1 \cdot 10^{-2}\text{M}$ ). Сразу же после внесения агрегирующего вещества включают регистрирующее устройство агрегометра. Запись производят до полной стабилизации кривой.

Для оценки агрегационной способности тромбоцитов используют величину снижения оптической плотности, выраженную в процентах, которую определяют по формуле:

$$\text{Оптическая плотность, \%} = \frac{x \cdot 100}{y},$$

где  $x$  — максимальное отклонение кривой агрегатограммы, мм,  $y$  — отсчет по шкале прибора, мм.

**Определение электрофоретической подвижности эритроцитов.** Электрофоретическую подвижность эритроцитов, которая является отражением  $\zeta$ -потенциала, определяли методом микроэлектрофореза на цитоферометре фирмы «Оптон» (ФРГ) при температуре камеры  $37^\circ\text{C}$ .

В воронке прибора смешивают 1 мл плазмы с 10 мл буфера Михаэлиса (рН 7,4), затем добавляют каплю эритроцитарной смеси и пропускают эту взвесь через камеру прибора.

После полной стабилизации эритроцитов в камеру подают электрический ток силой 5 мкА, направление которого меняется. С помощью секундомера измеряют время, за которое эритроцит проходит определенное расстояние (четыре клетки в сетке окуляра микроскопа).

ЭФП вычисляют по формуле:

$$\text{ЭФП} = \frac{S}{T \cdot E},$$

где  $S$  — путь клетки в сетке окулярмикрометра в одну и другую сторону, см;  $t$  — время прохождения этого пути,

в с;  $E$  — напряженность электрического поля, которое определяют по формуле:

$$E = \frac{I \cdot F}{h \cdot t}$$

где  $I$  — сила тока, А;  $F$  — постоянная удельного сопротивления буфера Михаэлиса, равная 68,64 ом·см;  $h$  — высота камеры (1,4 см);  $t$  — фактическая глубина камеры (0,07 см).

## Глава II

### ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ

Нормализация нарушенных реологических свойств крови является необходимым условием восстановления кровотока в системе микроциркуляции. Коррекция нарушений реологических свойств крови должна быть направлена на нормализацию вязкости плазмы и цельной крови, агрегации и деформируемости эритроцитов.

**Нормализация вязкости плазмы и крови.** При патологических состояниях вязкость цельной крови и агрегационная способность эритроцитов в значительной мере зависят от вязкости плазмы, которая в первую очередь обусловлена уровнем фибриногена. Учитывая это, ряд исследователей разработали методы терапевтического дефибрирования.

Первые работы в этой области были проведены Е. Mergill и соавт. (1963), которые в опыте *in vitro* показали, что при удалении фибриногена из крови происходит снижение вязкости крови при низких скоростях сдвига. В дальнейшем это направление было продолжено А. Ehgly (1972). В исследованиях, проведенных как *in vitro*, так и *in vivo*, фибриноген не удаляли, а разрушали путем введения стрептокиназы. *In vitro* богатую фибриногеном кровь смешивали со стрептокиназой, в клинических условиях стрептокиназу вводили донорам в различных дозировках. Одновременно измеряли вязкость цельной крови и агрегацию эритроцитов. Во всех опытах отмечено снижение агрегации клеток и вязкости крови при низких скоростях сдвига. Положительные изменения реологических параметров происходили параллельно с уменьшением фибриногена в плазме. На основании проведенных

исследований была установлена оптимальная доза стрептокиназы, равная 100 мг/мл. Сходные результаты были получены при введении урокиназы и плазмина.

Одновременно с реологическим эффектом при назначении указанных препаратов был отмечен и благоприятный клинический исход. Так, назначение фибринолитиков при инфаркте миокарда, по данным А. Ehrly, привело к снижению смертности на 40%. Безусловно, что лечебный эффект при назначении фибринолитиков связан не только со снижением вязкости плазмы, но и с их тромболитическим действием, в результате которого происходит реканализация сосудов. Эффективность терапии повышается при назначении тромболитиков на ранних этапах заболевания.

Следует отметить, что применение фибринолитиков в акушерстве ограничено. Хотя они не проникают через плаценту, но М. Domula и соавт. (1977) не рекомендуют применять их до 14 нед беременности и непосредственно перед родами, поскольку тромболитическая терапия в ранние сроки беременности может привести к лизису отложений фибрина вокруг трофобласта и нарушить тем самым развитие зародыша. При применении стрептокиназы непосредственно перед родами существует опасность развития кровотечения.

Ж. Joswig и соавт. (1975) сообщают об успешном применении стрептокиназы у беременных с тромбофлебитом глубоких вен бедра. Они рекомендуют проводить тромболитическую терапию в течение 2 сут, а затем назначать гепарин.

Новые проблемы при назначении тромболитиков возникают в связи с полученными данными о том, что продукты распада фибриногена и фибрина, которые образуются при тромболитическом лечении, увеличивают агрегацию эритроцитов. В связи с этим ставится под сомнение возможность терапевтического применения фибринолитиков даже при инфаркте миокарда. Однако обнадеживающие результаты получены Т. Matsuda и соавт. (1978), которые пришли к выводу о том, что продукты распада фибриногена обладают меньшей способностью повышать агрегацию эритроцитов и вязкость плазмы, чем нативный фибриноген.

Следует упомянуть также исследование D. Kilpatrick и соавт. (1979), целью которого было снижение вязкости плазмы при атеросклерозе путем плазмафереза. При этом из организма удалялись не только фибриноген, но и

холестерин, липиды, триглицериды, отрицательно влияющие на реологические характеристики крови. Вязкость плазмы после проведения первого курса замещения, измеренная при низких скоростях сдвига ( $0,07 \text{ с}^{-1}$ ), уменьшилась на 83%. Неутешительно, что путем обмена плазмы можно улучшить реологические свойства крови только на короткий период времени; на 6-е сутки все показатели возвращаются к исходному патологическому уровню.

В настоящее время более перспективным направлением в коррекции реологических расстройств крови считаются управляемая гемодилюция и дезагрегация клеток [Соловьев Г. М., Радзивил Г. Г., 1973; Савельев В. С. и др., 1977; Александрова Н. П., Петухов Б. Е., 1979; Al-lan M. et al., 1979]. Несмотря на то, что гемодилюция основана на разведении крови, а дезагреганты в основном способствуют снижению агрегации эритроцитов и тромбоцитов, эти два механизма рассмотрены нами в одном разделе, так как гемодилютанты, как правило, являются одновременно и дезагрегантами. К тому же как разведение крови, так и дезагрегация клеток в конечном итоге приводит к снижению вязкости крови, вследствие чего повышается капиллярная перфузия и нормализуется оксигенация тканей. При этом уменьшается периферическое сопротивление кровотоку, увеличивается минутный объем сердца в результате возрастания венозного возврата и снижения остаточного объема крови в обоих желудочках сердца.

Гемодилюция может быть нормоволемической и гиперволемической. Последнюю применяют у больных со сниженным ОЦК. Принцип нормоволемической гемодилюции состоит в том, что у больного берут до 2,5 л крови, а затем восполняют ее коллоидными растворами.

При проведении гемодилюции необходимо учитывать следующие моменты. Во-первых, величину предельного снижения гематокрита. По мнению Г. М. Соловьева и Г. Г. Радзивила (1973), В. А. Гологорского и А. Е. Шестопалова (1982), S. Chien (1972) и Н. Meiselmann (1972), оптимальным считается разведение крови при снижении гематокрита не ниже 27—25%. При проведении управляемой гемодилюции в указанных пределах достижение повышенной капиллярной перфузии компенсирует снижение содержания кислорода в крови за счет увеличения количества эритроцитов, проходящих через сосуд в единицу времени. Снижение гематокрита ниже

предлагаемых величин может привести к развитию анемической гипоксии.

Во-вторых, при проведении гемодилюции необходимо учитывать скорость введения жидкостей, которая зависит от величины диуреза и клинических условий. Так, при тяжелой гиповолемии во время больших операций гемодилютанты можно вводить струйно, в обычных условиях — со скоростью 20—80 капель в минуту.

В акушерстве, особенно при позднем токсикозе, гемодилюцию осуществляют под строгим контролем за диурезом и показателями гемодинамики после предварительной терапии, направленной на устранение спазма сосудов и увеличение клубочковой фильтрации. При олигурии во время проведения гемодилюции определяют почасовой диурез в течение 2 ч. Если величина диуреза остается на уровне менее 50 мл/ч, то следует повторить мероприятия, направленные на повышение клубочковой фильтрации. Гемодилюцию продолжают при достаточном диурезе.

В настоящее время для создания управляемой гемодилюции наиболее широко применяют низкомолекулярные декстраны (НМД), гемодез, альбумин. Декстраны являются бактериальными полисахаридами, относящимися к полимерам D-глюкопиранозы. Гемореологический эффект НМД обусловлен снижением вязкости крови за счет гемодилюции, возникающей непосредственно в ответ на введение жидкости. Благодаря высокой концентрации они привлекают в кровяное русло воду из тканей, тем самым дополнительно увеличивая ОЦК [Just-Viega J., Jeager G., 1963]. НМД оказывают также дезагрегирующее действие. Конкурируя с крупнодисперсными белками мембраны эритроцита, НМД вытесняют их и разрушают «мостики» между клетками.

Многими авторами наряду с дезагрегирующим действием НМД отмечено их влияние на гемостаз. Так, Д. Е. Ваньков (1971) и К. Раби (1974) установили, что вследствие мобилизации эндогенного гепарина проявляется антитромбиновый эффект НМД, увеличивается время свертывания крови, задерживается образование тромбина и тромбопластина, усиливается фибринолитическая активность, уменьшается количество тромбоцитов. Заслуживает внимания и тот факт, что в присутствии НМД происходит формирование рыхлого, слабо ретрагируемого сгустка крови, который легко лизируется фибринолитиками [Раби К., 1974].

В отечественной медицине широкое распространение получил низкомолекулярный декстран реополиглюкин. Его вводят в различных дозировках в зависимости от клинической картины и состояния больных. По данным Н. П. Александровой (1974), препарат проявляет дезагрегирующее действие в концентрации 20 мг/мл крови, уменьшая спонтанную агрегацию эритроцитов на 30% и повышая электрофоретическую подвижность клеток на 10%. Дезагрегирующий эффект декстрана максимально выражен через 2 ч. При этом одновременно регистрируется снижение вязкости крови при низких скоростях сдвига.

Особенно широко применяют реополиглюкин в хирургии при осложнениях в послеоперационном периоде, травматическом, ожоговом, геморрагическом шоке, операциях с применением искусственного кровообращения [Савельев В. С. и др., 1977; Бурдыга Ф. А. и др., 1978; Александрова Н. П. и др., 1978; Allan M. et al., 1979]. В сочетании с другими дезагрегантами реополиглюкин используют при предоперационной подготовке больных с целью профилактики тромбогенных осложнений в послеоперационном периоде.

Из низкомолекулярных гемодилютантов необходимо отметить гемодез (раствор низкомолекулярного поливинилпирролидона), который не только оказывает дезинтоксикационное действие, но и вызывает снижение агрегации эритроцитов и вязкости крови, за счет чего происходит нормализация микроциркуляции в органах, в том числе в капиллярах мозгового и коркового слоя почек. Это ведет к повышению почечного кровотока и клубочковой фильтрации [Аверьянова С. Г., Ходжаева С. Х., 1976].

Одним из дезагрегантов эритроцитов, который нашел применение в клинической практике, является раствор альбумина — мелкодисперсного белка плазмы, ответственного за поддержание коллоидно-онкотического давления. Он является основным регулятором обмена жидкости между внутрисосудистой и интерстициальными средами. Из всех белков плазмы альбумин оказывает наиболее благоприятное влияние на реологические параметры за счет выраженного дезагрегационного эффекта, благодаря нормализации соотношений альбумин/глобулин и альбумин/фибриноген. Альбумин целесообразно применять для проведения гемодилюции или дезагрегации при патологических состояниях, сопровождающихся

отеками, гипергидратацией, нарушением проницаемости капилляров.

Из дезагрегантов тромбоцитов, которые используются в практической медицине, но не нашли широкого применения в акушерстве следует отметить ацетилсалициловую кислоту (аспирин). В настоящее время известно, что ацетилсалициловая кислота оказывает разнонаправленное влияние на тромбоциты и сосудистую стенку. Ингибируя циклооксигеназу тромбоцитов, она тем самым блокирует превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан, который является первичным фактором агрегационной способности пластинок. Одновременно под влиянием ацетилсалициловой кислоты происходит угнетение синтеза в сосудистой стенке простаглицина, который сам по себе является антиагрегантом. Таким образом, ацетилсалициловая кислота, снижая агрегационную способность тромбоцитов, одновременно приводит к полной потере антитромботических свойств сосудистой стенки. Агрегационная способность тромбоцитов повышается с увеличением дозы аспирина до 5—10 мг/кг. Малые дозы препарата (3—5 мг/кг) угнетают агрегацию тромбоцитов при незначительном торможении синтеза простаглицина [Балуда В. П., 1979].

В литературе имеются сведения о неблагоприятном воздействии ацетилсалициловой кислоты на гемостаз новорожденных, поскольку она повышает возможность развития у них внутричерепных кровоизлияний [Domula et al., 1977]. Кроме того, в эксперименте доказано, что салицилаты, проникая через плаценту, оказывают тератогенное действие, вызывают различные повреждения скелета, сосудов и могут привести к внутриутробной смерти плода [Bleyer W. A., Brechenridge. R. T., 1970]. В связи с этим применять ацетилсалициловую кислоту во время беременности нецелесообразно.

Дипиридамол (курантил) является слабым антиагрегантом. По данным М. Н. Туребаева (1981), он ингибирует агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, снижает гематокрит и оказывает нормализующее влияние на фибринолиз, тем самым улучшает микроциркуляцию, нормализует кислородный баланс, проницаемость капилляров для жидкости и белка, увеличивает почечный кровоток. А. Д. Макацария (1981) и J. Vonnag (1978) рекомендуют назначать курантил в сочетании с гепарином для лечения фетоплацентарной недостаточности.

В настоящее время в связи с выявлением важной ро-

ли гемореологических расстройств в патогенезе многих заболеваний проводятся исследования, в основном экспериментальные, с целью изыскать дезагреганты эритроцитов. Так, *in vitro* установлено дезагрегирующее действие аминазина, трифтазина, хондроитинсульфата,  $\Sigma$ -аминокапроновой кислоты, мочевины, АТФ, простагландина E [Лакин К. М. и др., 1975, 1977].

В последнее время для нормализации гемостаза, а одновременно и реологических свойств крови в клинической практике применяют антикоагулянты, в частности антикоагулянт широкого и прямого действия гепарин. Несмотря на значительный срок его использования в медицине, существует много спорных и неясных вопросов в клинической и экспериментальной фармакологии гепарина, что, по мнению М. Ферстрате (1981) и других исследователей, связано с химической гетерогенностью, нестабильностью и полидисперсностью молекулы гепарина. Лекарственные препараты гепарина значительно различаются по химическому составу, что частично зависит от способа экстракции и очистки препарата. Более того, гепарин, полученный из различных источников, действует по-разному.

Гепарин по химическому составу является мукополисульфофосфорной кислотой, т. е. сложным полисахаридом, состоящим из глюкуроновой кислоты и глюкозамина. Компоненты полидисперсной смеси гепарина имеют разную молекулярную массу — от 5000 до 30 000. К тому же в каждой фракции гепарина имеются компоненты с высоким и низким сродством к антитромбину III, главному кофактору гепарина, через который проявляется его антикоагулянтный эффект. Антитромбин III, соединяясь с большинством активированных плазменных факторов, в том числе с тромбином и фактором XII, резко снижает их биологическую активность [Ляпина Л. А., 1977; Люсов В. А., Парфенов А. С., 1979; Бычков С. М., 1981]. В присутствии гепарина происходит образование сгустка с измененной структурой, что облегчает его последующий лизис [Раби К., 1974].

Если влияние гепарина на плазменно-коагуляционный гемостаз установлено, то вопрос о действии его на клеточное звено гемостаза до настоящего времени не решен. В литературе имеются противоречивые сведения о влиянии гепарина на агрегацию тромбоцитов. Одни авторы обнаружили угнетение агрегационной способности пластинок под действием гепарина, другие отметили отсут-

вие эффекта от его применения. Наконец, имеются сообщения о зависимости действия препарата от назначаемой дозы. Некоторые исследователи наблюдали даже повышенные адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов под действием гепарина [Маркосян А. А. и др., 1973].

На наш взгляд, заслуживают внимания результаты исследования С. А. Павлищук (1977), которая у больных с гипертонической болезнью, получавших гепарин, выявила разнонаправленные сдвиги сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза, а именно активацию агрегации тромбоцитов и одновременно снижение свертывающей способности плазменных белков. Подобное двойственное влияние гепарина на гемостаз заключается, с одной стороны, в регуляции активированными тромбоцитами состояния эндотелия сосудов, с другой — в блокаде активности плазменных факторов свертывания, способствующих нормализации микрогемодинамики.

Большой интерес представляет вопрос о том, каким образом гепарин влияет на вязкость цельной крови и агрегацию эритроцитов. А. Girolami и соавт. (1978), измеряя у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями вязкость цельной крови и плазмы, не установили ее изменения после лечения гепарином, в связи с чем был сделан вывод о том, что гепарин не оказывает *in vivo* действия на текучесть крови. В работах, опубликованных ранее [Dintenfass L., Rosenberg M., 1967], утверждается, что гепарин повышает вязкость цельной крови.

Противоречивые мнения существуют в литературе и о влиянии гепарина на агрегацию эритроцитов. Ряд исследователей установили, что гепарин, препятствуя образованию микросгустков крови, не влияет на агрегацию эритроцитов. Данные же J. Mustard (1967), L. Dintenfass и M. Rosenberg (1967) указывают на агрегирующий эффект гепарина.

По мнению Г. Я. Левина и Ю. А. Шереметова (1978), гепарин оказывает дезагрегирующее действие только на отмытые эритроциты. При добавлении к взвеси форменных элементов плазмы с разрушенными тромбоцитами гепарин стимулирует агрегацию эритроцитов. Следовательно, для проявления агрегирующего влияния гепарина на эритроциты необходимо наличие тромбоцитов. Исходя из этого, предложен следующий механизм действия гепарина, который основан на стимуляции липопротеидной липазы, адсорбированной в основном на мембранах

тромбоцитов. Липаза в свою очередь активирует расщепление триглицеридов в липопротеидах плазмы на лизолецитин и жирные кислоты, которые вызывают появление шиповидных, звездчатых форм эритроцитов, что способствует их агрегации. Подтверждением этой теории является образование под влиянием альбумина, который оказывает дезагрегирующее действие, комплексов с продуктами гидролиза триглицеридов. Указанные механизмы действия гепарина реализуются только *in vitro*.

Результаты исследований Н. П. Александровой (1974) свидетельствуют о том, что гепарин, обладая антикоагулянтными свойствами, не изменяет агрегацию эритроцитов как *in vivo*, так и *in vitro*. В то же время применение его совместно с реополиглюкином вызывает выраженное уменьшение агрегации эритроцитов, а также позволяет уменьшать дозу реополиглюкина.

Следует отметить, что влияние гепарина на внутрисосудистое звено микроциркуляции является лишь частным проявлением той роли, которую он играет в сохранении гомеостаза при действии экстремальных факторов. Оказывая антикоагулянтное действие, гепарин одновременно регулирует проницаемость соединительнотканых структур, оказывает трофическое действие на паренхиматозные клетки при кислородной недостаточности и дистрофических изменениях в них, возможно, за счет ускорения капиллярного кровообращения и нормализации структуры капилляров. Гепарин оказывает спазмолитическое действие на периферические сосуды, что может быть обусловлено инактивацией адреналина и норадреналина и снижением чувствительности сосудистой стенки к вазоконстрикторному влиянию эндогенных прессорных аминов. Кроме того, гепарин образует неактивные комплексы с многочисленными биологически активными препаратами, инактивируя их [Бычков С. М., 1981].

Для того чтобы нормализовать эластичность мембран, следует прежде всего устранить кислородную недостаточность и осуществить коррекцию метаболического и дыхательного ацидоза, поскольку деформируемость эритроцитов резко снижается в условиях аноксии. Из препаратов, непосредственно действующих на деформируемость эритроцитов, в последнее время широко применяют пентоксифиллин (трентал).

По данным R. Weed и соавт. (1969), деформируемость эритроцитов уменьшается при повышении в мембране содержания кальция. В нормальных условиях он связан

с АТФ. Уменьшение содержания АТФ способствует связыванию избыточного кальция с белком мембраны, что ведет к превращению золя в гель. Накопление же геля обуславливает увеличение жесткости мембраны. В. Степанович (1978), проводя эксперименты на крысах, установил, что трентал повышает количество АТФ в эритроцитах как в нормальных условиях, так и при гипоксии. Увеличивая содержание АТФ в мембранах, препарат тем самым способствует уменьшению жесткости оболочки эритроцитов.

Трентал с успехом применяют для нормализации нарушенной суспензионной стабильности крови у больных с хроническим артериосклерозом, при хронических окклюзиях артерий [Усватова И. Я. и др., 1978], для профилактики ретромбоза магистральных сосудов [Затевахин И. И. и др., 1978], при хроническом гломерулонефрите [Лопаткин Н. А. и др., 1978] и маточно-плацентарной недостаточности [Клименко П. А. и др., 1983]. И. И. Мишук и А. И. Трещинский (1981) для улучшения текучих свойств эритроцитов предлагают применять АТФ, аденозин (увеличивает содержание внутриэритроцитарного АТФ) и 25% раствор сульфата магния.

### Глава III

---

## **РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА**

### **РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Развивающаяся беременность сопровождается сложным комплексом нейроэндокринных изменений, которые создают условия для формирования определенных особенностей кровотока в микроциркуляторном русле. Наиболее важными особенностями с точки зрения влияния на реологические свойства крови являются увеличение ОЦК, изменение количественных и качественных характеристик форменных элементов, биохимического состава плазмы и гемодинамических показателей. Каждый из указанных факторов действует в сложной цепи взаимо-

связанных процессов, испытывая влияние других компонентов и оказывая в свою очередь воздействие на них.

В настоящее время существует единая точка зрения, изложенная в фундаментальных исследованиях советских и зарубежных ученых, согласно которой по мере увеличения срока беременности возрастает ОЦК. Этот процесс связан с появлением маточно-плацентарного круга кровообращения, обусловлен гормональными факторами и представляет собой приспособительную реакцию организма, направленную на компенсацию затрат в связи с развитием плода и возможной патологической кровопотерей во время родов.

Увеличение объема плазмы (ОЦП) происходит в более ранние сроки беременности и более быстрыми темпами, чем прирост объема эритроцитов (ОЦЭ) [Хакимова С. Х., 1971; Персианинов Л. С., Демидов В. Н., 1977; Вихляева Е. М., 1977; Blekta M., 1970; Chesley L., 1972, и др.]. Наиболее интенсивное увеличение объема плазмы наблюдается в конце I триместра беременности, а перед родами отмечается его некоторое снижение.

Происходят также определенные изменения качественного состава плазмы, что связано как с особенностями обмена веществ при беременности, так и с гемодилюцией вследствие увеличения объема плазмы. Наиболее значимыми с точки зрения реологии являются изменения белкового состава плазмы. Общее количество белка при беременности увеличивается. Р. Pfau (1954) показал, что содержание сывороточных белков у беременных на 22% выше, чем у небеременных. Во время беременности обнаруживается приблизительно на 50 г белка больше, но вследствие гемодилюции концентрация его находится на нижней границе нормы (65—75 г/л). Изменяется и качественный состав белков: увеличивается процентное содержание глобулинов, а уровень альбумина снижается. На электрофореграмме сыворотки крови появляются так называемые зоны беременности, обнаруженные в области  $\alpha_2$ -глобулиновых фракций, а также в  $\beta$ -зоне. В результате повышения уровня глобулинов и снижения содержания альбуминов уменьшается величина их соотношения — А/Г. По данным Е. М. Вихляевой (1977), его величина у небеременных женщин составляет 2,69, в I триместре беременности — 2,29, во II — 1,86, в III триместре — 1,42. Нами получены более низкие значения: до беременности — 1,8—2,0, в первой половине беременнос-

ти 1,6, во второй 1,3 (см. рис. 7), что приближается к данным, полученным С. М. Беккером (1964).

Изменения белков плазмы, увеличение удельного веса глобулинов, по мнению R. Hofmann и соавт. (1975), являются реакцией организма матери на воздействие комплекса стимулов эндокринного и иммунного характера. Исследования, проведенные в нашей клинике [Савельева Г. М., Антонова Л. В., 1977; Савельева Г. М. и др., 1981], показали, что в крови беременных увеличивается содержание IgG. Его максимальный уровень был обнаружен в 36 нед беременности, к моменту родов содержание IgG снижалось до уровня, свойственного небеременным женщинам. Поскольку иммуноглобулины в больших концентрациях могут существенно изменять вязкость крови, изменения, выявляемые у беременных, важны для оценки реологического поведения крови. Особенно важно подчеркнуть, что иммуноглобулины специфически взаимодействуют с клеточными рецепторами и характеризуются высокой активностью агглютинировать эритроциты.

Наиболее существенную роль в развитии реологических нарушений играют изменения содержания фибриногена, тем более что в структуре глобулинов, количество которых во время беременности увеличивается, его удельный вес наиболее высок. Концентрация фибриногена в плазме повышается уже на 3-м мес беременности и, постепенно увеличиваясь, достигает пика (4—6 г/л) в конце ее [Бижан У. И., 1970; Макацария А. Д., 1981; Hathaway W., Vonpar J., 1978]. Принимая во внимание повышение ОП, количество фибриногена в циркулирующей крови при доношенной беременности почти удваивается по сравнению с таковым у небеременных женщин. Gilbert и соавт. (1978) обнаружили, что концентрация фибриногена повышается с 2,6 г/л (263,5 мг%) в I триместре до 4,1 г/л (413,5 мг%) в III триместре. По данным Н. В. Стрижовой и соавт. (1982), концентрация фибриногена возрастает у здоровых женщин с 16—20-й недели беременности и в 37—40 нед составляет 6,2 г/л. E. Regoesz и K. Hobbs (1969) в эксперименте на беременных обезьянах показали, что повышение содержания фибриногена происходит за счет увеличения его синтеза, необходимость которого вызвана утилизацией белка в плаценте; частично увеличение содержания фибриногена может быть связано с гормональными изменениями во время беременности, особенно при высоком уровне эстрогенов.

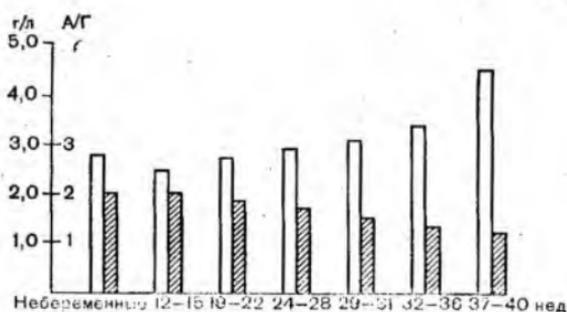


Рис. 7. Содержание фибриногена (белые столбики) и отношение А/Г (заштрихованные столбики) у здоровых женщин в различные сроки беременности.

По оси ординат — концентрация фибриногена, г/л, и соотношение А/Г; по оси абсцисс — срок беременности, нед.

Наряду с увеличением количества фибриногена изменяется его качество. По мере прогрессирования беременности в плазме в возрастающих количествах обнаруживается фибриноген Б — фибринопептид, отделяющийся от молекулы фибриногена при образовании фибрина и указывающий на состояние гиперкоагуляции.

Результаты проведенных нами исследований представлены на рис. 7. Они свидетельствуют о том, что увеличение концентрации фибриногена начинается в конце II — начале III триместра. Однако в этот период оно еще слабо выражено, и поэтому разница в содержании фибриногена по сравнению со здоровыми небеременными женщинами статистически недостоверна. Тем не менее индивидуальный анализ позволяет выявить, что уже при сроке беременности 15 нед у некоторых обследованных концентрация фибриногена превышает верхнюю границу нормы, характерную для небеременных. Начиная с 36 нед происходит достоверное увеличение его содержания, достигающее максимума при доношенной беременности. Диапазон колебаний уровня фибриногена очень широк, но низкие его значения (2,2—2,55 г/л) встречаются только у отдельных беременных. Наиболее характерно для беременности 32—36 нед содержание фибриногена 3,4—4,25 г/л (340—425 мг%), 37—40 нед — 4,25—5,1 г/л (425—510 мг%), т. е. наблюдается гиперфибриногемия.

Увеличение объема циркулирующей плазмы сопровождается накоплением в ней ионов натрия. По данным

И. И. Бенедиктова и В. И. Лейтан (1971), увеличение концентрации натрия сочетается с уменьшением содержания калия. В связи с этим натриево-калиевый коэффициент повышается с 29 до 31. Исследования, проведенные в нашей клинике [Сапожникова Л. Е., 1972; Федорова М. В., Дживелегова Г. Д., 1975], позволили выявить ту же закономерность, хотя были отмечены более значительные изменения величины соотношения натрий/калий: в I триместре она равнялась 28, в конце беременности — 35. Изменение концентрации электролитов в плазме играет существенную роль в механизме течения крови. Электролиты формируют профиль осмотического давления плазмы, от которого в свою очередь в большей степени зависят реологические свойства эритроцитов, в частности объем, деформируемость, заряд. От содержания электролитов в плазме, как известно, зависит и величина гематокрита, поскольку накопление натрия вызывает задержку воды в сосудистом русле, в результате чего снижается гемоконцентрация.

Параллельно с увеличением срока беременности в крови происходят изменения кислотно-основного состояния, в частности накапливаются недоокисленные продукты обмена, что приводит к развитию умеренного (компенсированного) метаболического ацидоза. Так, если в I триместре величина ВЕ, отражающая содержание кислых продуктов обмена, составляет — 2,6 ммоль/л, то перед родами она равна — 5,1 ммоль/л [Сабиева М. М., 1969].

Во время беременности происходит также увеличение объема циркулирующих эритроцитов. Несмотря на некоторые различия в приводимых абсолютных значениях прироста, в оценке его степени и времени, отечественные и зарубежные исследователи придерживаются единой точки зрения по этому вопросу. Физиологическая необходимость увеличения числа эритроцитов обусловлена нуждами как развивающегося плода, так и потребностями материнского организма, связанными с повышенным потреблением кислорода и с предстоящей кровопотерей в родах. Механизм увеличения продукции эритроцитов довольно сложен и до конца не изучен.

Физиологическим регулятором эритропоэза в организме является гормон белковой природы эритропоэтин, стимулирующий образование эритроцитов путем воздействия на стволовые клетки костного мозга. J. Jerson (1968) и L. Chesley (1972) обнаружили, что образование

эритропоэтина при беременности повышено. Продукция его начинает увеличиваться в 13—19 нед. В эритропоэзе важную роль играют и другие гормоны, особенно плацентарный лактоген, эстрогены и прогестерон. Плацентарный лактоген усиливает влияние эритропоэтина, но оно ингибируется эстрогенами. Как показали Е. Migand и соавт. (1965), последние подавляют образование эритропоэтина. В то же время влияние эстрогенов нейтрализует прогестерон, так что конечный эффект взаимодействия этих гормонов с точки зрения воздействия на гемопоэз положителен [McFee J., 1983]. В результате развивается гиперплазия костного мозга и происходит умеренное повышение содержания ретикулоцитов.

Несмотря на повышенную продукцию эритроцитов, их объемная концентрация, определяемая показателем гематокрита, в начальные сроки беременности снижается. Л. С. Персианинов и В. Н. Демидов (1977) отметили снижение гематокрита на 6% при сроке беременности 4—8 нед и на 14,5% — в 29—32 нед. Минимальные значения гематокрита обнаруживаются в 28—32 нед беременности. Как показали наши исследования, гематокритное число на всем протяжении беременности ниже, чем у небеременных женщин. Средняя его величина постепенно уменьшается с  $36,5 \pm 1,1\%$  в I триместре до  $30,5 \pm 0,3\%$  в 29—31 нед. Начиная с 32-й недели величина гематокрита несколько увеличивается и достигает  $35,1 \pm 0,6\%$  перед родами. Подобная динамика объемной концентрации эритроцитов объясняется различной степенью увеличения объема плазмы и объема эритроцитов. Увеличение последнего начинается позднее и продолжается до родов. Кроме того, процент повышения объема плазмы, как считают некоторые исследователи, выше такового эритроцитов. Однако объем эритроцитов, рассчитанный на единицу массы, остается постоянным на всем протяжении беременности.

Снижение гематокрита в сочетании с уменьшением концентрации гемоглобина часто называют «физиологическая анемия беременных». Однако, как считают Т. Реск и Ф. Агас (1979), этот термин неудачен, поскольку предполагает наличие патологического состояния. На самом же деле имеется физиологическая гемодилюция, сочетающаяся с истинным повышением абсолютного объема эритроцитов и, следовательно, общей кислородной емкости крови, которой вполне достаточно для компенсации повышенного потребления кислорода при беремен-

ности путем ускорения конвективного переноса кислорода по сосудистому руслу.

Под влиянием развивающейся беременности изменяется не только количество эритроцитов, но также их размер и форма. По данным Р. Gaetgens и S. Schickendantz (1975), средний объем эритроцита перед родами равен  $92,5 \text{ мкм}^3$  (у небеременных женщин  $86 \text{ мкм}^3$ ). Е. М. Вихляева (1977) отмечает, что в I триместре диаметр эритроцитов уменьшается на  $0,4 \text{ мкм}$ , толщина его увеличивается на  $0,5 \text{ мкм}$  при неизменном объеме. Во II триместре беременности средний объем эритроцита увеличивается на  $4 \text{ мкм}^3$ , т. е. в этот период увеличивается сфероцитоз. М. Cauchi и М. Smith (1982), используя электронные счетчики, составили кривые распределения объема эритроцитов у небеременных и беременных женщин. В конце III триместра обнаружено аномальное распределение объема эритроцитов: у  $8\%$  беременных возросла степень микроцитоза, а у  $67\%$  наблюдался сдвиг в сторону макроцитоза и увеличивалось число сфероцитов.

Наши наблюдения показали, что средний объем эритроцита значительно увеличивается в конце I — начале II триместра беременности (до  $97,0 \pm 5,7$  по сравнению с  $90 \text{ мкм}^3$  у небеременных), затем наблюдается некоторое его уменьшение и в 24—36 нед он составляет  $93,4 \pm 9,2 \text{ мкм}^3$ . Перед родами средний объем эритроцита равен  $103,2 \pm 7,4 \text{ мкм}^3$ . По-видимому, наиболее вероятной причиной увеличения объема эритроцитов является их набухание вследствие изменений электролитного состава плазмы и ее осмотического давления, что приводит к изменению проницаемости мембраны эритроцитов. При определении содержания калия и натрия, проведенном М. В. Федоровой и П. А. Клименко, установлено, что при доношенной беременности содержание натрия в эритроцитах выше, чем у небеременных женщин. Изменяется и величина соотношения натрий/калий в эритроците: у небеременных она равна  $0,05$ , перед родами достигает  $0,2$ .

Однако расчет среднего объема эритроцита, который производят на основании измерений величины гематокрита и подсчета числа эритроцитов, не позволяет в полной мере оценить изменения формы эритроцитов. Во-первых, он не обладает достаточной степенью точности, во-вторых, дает только общее представление об изменении формы и объема клетки. Наиболее информативными являются данные, полученные при электронном сканировании эритроцитов. При проведении электронного сканиро-

вания [Шалина Р. И. и др., 1983] обнаружено изменение формы эритроцитов беременных. Выявлено уменьшение содержания дискоцитов до 66%, тогда как в периферической крови у здоровых небеременных женщин оно равно 76%. При этом макроциты составляют 1,5%, эхиноциты — 1,65%, стоматоциты — 1,75% от общего числа клеток, что превышает показатели у небеременных женщин.

Увеличение объема эритроцитов, сфероцитоз и другие изменения формы, наблюдающиеся при беременности, имеют достаточно большое значение в формировании реологических свойств крови, поскольку непосредственно относятся к такому важному реологическому признаку, как деформация эритроцитов. Ее в большинстве случаев оценивают по степени их фильтрации через микропористые фильтры. Используя различные методы фильтрации, многие исследователи пришли к выводу о том, что деформируемость эритроцитов во время беременности снижается. Значительное изменение коэффициента фильтрации, указывающее на уменьшение деформируемости эритроцитов, зарегистрировали Т. Inglis и соавт. (1982) у беременных между 12—16 нед и 36—40 нед беременности. Р. Gresele и соавт. (1982) сниженную деформируемость эритроцитов беременных связывают с повышением уровня фибриногена плазмы. На подобную закономерность указывает также Р. Buchan (1982).

Проведенное нами исследование механической резистентности эритроцитов показало, что у беременных женщин она почти в 2 раза ниже, чем у небеременных. Наиболее низкая резистентность эритроцитов выявлена в конце I — начале II триместра беременности. В конце III триместра отмечено некоторое повышение резистентности к механическому воздействию, но тем не менее она оставалась в  $1\frac{1}{2}$  раза ниже, чем у небеременных женщин.

Принимая во внимание, что жесткость эритроцитов увеличивается при нарушении pH среды, изменении осмотического давления плазмы, можно предположить, что умеренный метаболический ацидоз, изменение белкового спектра плазмы, отмечающиеся при беременности, могут в определенной мере влиять на деформируемость эритроцитов. Изменение концентрации АТФ, содержания кальция, особенности липидного обмена при беременности, вероятно, также оказывают влияние на формирование эластических свойств мембраны эритроцита у беременных. Не лишено смысла и предположение, высказанное

L. Dintenfass (1976), о том, что при беременности повышается вязкость собственного жидкого содержимого эритроцита, которым является почти насыщенный раствор гемоглобина. Однако этот вопрос, как и многие другие, нуждается в дальнейшем изучении.

Важной физической характеристикой эритроцитов, обеспечивающей их реологическое поведение в потоке крови, является величина заряда, о которой судят, как правило, по электрофоретической подвижности (ЭФП) клеток. В процессе развивающейся беременности ЭФП претерпевает определенные изменения: в I и в начале II триместра она ниже ( $p < 0,01$ ), чем у небеременных женщин, а в конце II и в начале III триместра отмечается ее увеличение, которое достигает максимума при доношенной беременности, когда ЭФП почти не отличается от таковой у небеременных женщин. Правда, колебания индивидуальных показателей ЭФП в III триместре довольно широки: от 1,2 до 1,50  $[(\text{см}^2 \cdot \text{В}^{-1})/\text{с}] \cdot 10^{-4}$ . Однако в 50% случаев ЭФП находится в пределах от 1,37 до 1,50  $[(\text{см}^2 \cdot \text{В}^{-1})/\text{с}] \cdot 10^{-4}$ , что соответствует или приближается к величинам вне беременности.

ЭФП эритроцитов, объем которых увеличен, ниже, чем клеток меньшего объема. Так, при среднем объеме эритроцитов, равном 102—112  $\text{мкм}^3$ , ЭФП составляет 1,06—1,20, при объеме 90—96  $\text{мкм}^3$  она равна 1,38—1,50  $[(\text{см}^2 \cdot \text{В}^{-1})/\text{с}] \cdot 10^{-4}$ . Обнаруженная зависимость свидетельствует о том, что одной из причин снижения ЭФП эритроцитов является относительно большой гидродинамический радиус клеток. Напомним, что мембрана эритроцита обладает свойством сохранять постоянную площадь при любом изменении формы, а объем эритроцита может существенно увеличиваться без увеличения площади мембраны. Таким образом, распределение ионов на поверхности мембраны, а следовательно, и заряд клетки остаются прежними, тогда как увеличение объема сопровождается увеличением гидродинамического радиуса клетки. В таком случае, согласно закону Стокса, подвижность «большой» клетки, естественно, будет ниже, даже если ее электрический потенциал не будет по величине отличаться от потенциала клетки меньших размеров. Вполне возможно, что это является одной из причин снижения ЭФП во время беременности.

Однако существуют и другие факторы, которые могут способствовать изменению этой характеристики эритроцитов. Многие из них непосредственно влияют не только

на заряд клетки, но и на мембранный потенциал. В условиях развивающейся беременности важнейшими факторами, вероятно, являются гормональные сдвиги, в частности увеличение содержания прогестерона, который снижает мембранный потенциал клеток, и повышение уровня альдостерона, способствующего задержке натрия в организме. К концу беременности гормональные взаимоотношения складываются таким образом, что действие эстрогенов начинает преобладать над влиянием прогестерона. Они вызывают повышение мембранного потенциала клетки, усиление тенденции генерировать потенциал [Клегг П., Клегг А., 1971]. Вероятно, именно в связи с этим наблюдается увеличение ЭФП эритроцитов при доношенной беременности по сравнению с начальными ее сроками.

Изменения электрохимических свойств эритроцитов зависят и от концентрации карбоксильных групп сиаловой кислоты [Seaman G., Brooks D., 1973]. Однако не установлено, изменяется ли ее содержание у беременных. Можно только предположить, что, поскольку в ее синтезе участвует пировиноградная кислота, количество которой во время беременности несколько снижено, количество сиаловой кислоты уменьшено, вследствие чего снижается и потенциал клеток. На заряд клетки оказывает влияние также рН среды. Умеренный метаболический ацидоз, развивающийся при беременности, также вносит свой вклад в формирование электропотенциала эритроцитов.

Большое значение в создании электрохимического потенциала эритроцитов имеет концентрация белков плазмы. Еще в 60-е годы было показано, что ЭФП эритроцитов снижается параллельно уменьшению соотношения А/Г. Проведенные нами исследования подтвердили справедливость этого положения. Была установлена прямая зависимость между величиной ЭФП эритроцитов и значением соотношения А/Г (рис. 8). Наиболее четко она проявляется в I и II триместрах беременности, тогда как ближе к родам эта зависимость выявляется не у всех женщин.

Таким образом, во время беременности происходят изменения как свойств и количества плазмы, так и эритроцитов, которые не могут не отразиться на основных реологических показателях кровотока, к которым относятся вязкость крови и агрегационные свойства эритроцитов.

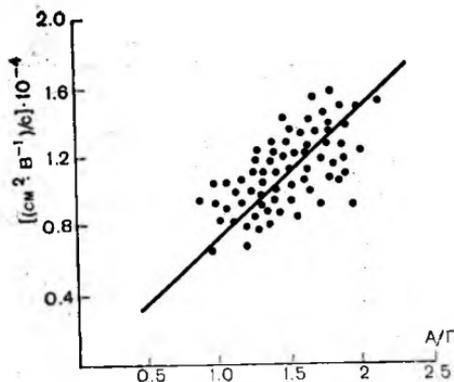


Рис. 8. Зависимость между ЭФП и величиной соотношения А/Г во время беременности.

По оси ординат — величина ЭФП, по оси абсцисс — соотношение А/Г.

**Вязкость крови у здоровых беременных женщин.** Первые исследования вязкости крови у беременных были проведены в капиллярных вискозиметрах. Было выявлено умеренное ее снижение. Более детальное изучение вязкости крови провел Н. Hamilton (1950) у 362 беременных женщин, используя капиллярный вискозиметр Оствальда. У небеременных женщин она в среднем составила 4,61 усл. ед. К 22—25 нед беременности выявлено ее снижение до 3,84, а к сроку родов — повышение до 4,49 усл. ед. Вязкость плазмы снижалась в меньшей степени: в контрольной группе она составила 1,74 усл. ед., минимальная ее величина обнаружена в 18—20 нед беременности, к сроку родов она была равна 1,66 усл. ед. Был сделан вывод о том, что вязкость крови зависит главным образом от содержания в ней клеточных элементов.

Л. С. Персианинов и В. Н. Демидов (1977) измерили относительную вязкость крови с помощью капиллярного вискозиметра ВК-4. У здоровых небеременных женщин она составила в среднем 4,24 усл. ед. В самые ранние сроки беременности отмечено ее постепенное снижение. Наиболее выраженным (3,73 усл. ед.) оно было между 25-й и 28-й неделями беременности; в дальнейшем вязкость несколько повышалась и в 37—40 нед составила 3,99 усл. ед. Связывая, как и другие исследователи, изменения вязкости с величиной гематокрита, авторы полагают, что уменьшение ее в определенной степени может быть объяснено также снижением уровня общего белка крови, а повышение в конце III триместра — повышенной концентрацией фибриногена. Аналогичные изменения вяз-

кости на протяжении беременности зарегистрированы О. Б. Невзоровым (1981), который также использовал капиллярный вискозиметр.

Однако, как уже было отмечено в предыдущей главе, измерение вязкости крови в капиллярных вискозиметрах, несмотря на ряд преимуществ, имеет существенные недостатки. Так, почти невозможно точно измерить разность давления на концах трубки, большая скорость сдвига не позволяет учесть влияния на вязкость других параметров, кроме величины гематокрита.

Более глубокое изучение вязкостных характеристик крови было проведено после создания ротационного вискозиметра. Н. Leonhardt и соавт. (1975), применив его, обнаружили повышение вязкости цельной крови во время беременности. Н. Schmid-Schönbein (1977) отметил, что наряду с умеренным повышением вязкости крови беременных наблюдается быстрое образование стойких эритроцитарных агрегатов. L. Neilmann и соавт. (1977) определяли вязкость плазмы и цельной крови при различных скоростях сдвига. Было обнаружено, что вязкость плазмы в разные сроки беременности оставалась постоянной и не отличалась от таковой у беременных, у которых наблюдалась плацентарная недостаточность на фоне позднего токсикоза беременных. Средние значения кажущейся вязкости цельной крови в условиях как высокой, так и низкой скорости сдвига были почти одинаковыми у беременных и небеременных женщин и зависели лишь от величины гематокрита. Измерение, проведенное при его одинаковом показателе, позволило выявить достоверное повышение вязкости крови во время беременности. Она была выше при низкой ( $11,5 \text{ c}^{-1}$ ) скорости сдвига, чем при высокой ( $230 \text{ c}^{-1}$ ).

Повышение вязкости к концу беременности отметили Т. Ingliz и соавт. (1982). Одновременно они выявили и повышение вязкости плазмы. Вязкость цельной крови составила  $4,9 \text{ сП}$  при скорости сдвига  $128 \text{ c}^{-1}$  и  $50,2 \text{ сП}$  при скорости сдвига  $0,2 \text{ c}^{-1}$ .

Мы определяли кажущуюся вязкость крови при скорости сдвига  $1 \text{ c}^{-1}$ , что приблизительно соответствует скорости сдвига в венах, на соосно-цилиндрическом вискозиметре со свободно плавающим цилиндром. Исследования показали, что кажущаяся вязкость у беременных женщин выше, чем у небеременных (рис. 9). Однако динамика изменений свидетельствует о том, что на протяжении беременности вязкость снижается. Максималь-

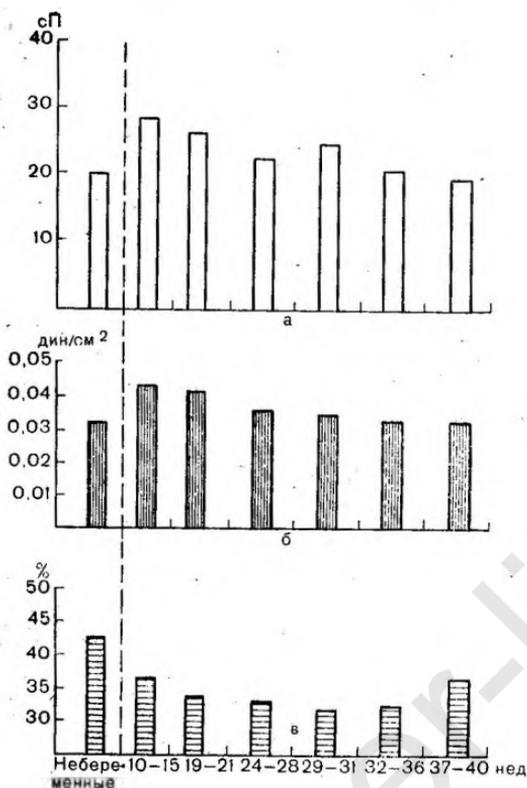


Рис. 9. Величина кажущейся вязкости крови (а), предела текучести (б) и гематокрита (в) в различные сроки нормально протекающей беременности.

По оси ординат — величины показателей, по оси абсцисс — срок беременности, нед.

ные ее значения были зарегистрированы в конце I триместра беременности, когда средняя величина вязкости оказалась в 1,43 раза выше ( $29,08 \pm 2,23$  сП), чем у небеременных женщин ( $20,31 \pm 0,94$  сП). У  $4/5$  обследованных она находилась на уровне 30—36 сП и только у отдельных беременных соответствовала величинам, характерным для небеременных женщин. В середине II триместра отмечено постепенное снижение вязкости, которое было выражено в различной степени, колеблясь от 3 до 30%. Такая разница, возможно, связана с различными интервалами между исследованиями: у части беременных они были достаточно большими (6—8 нед).

В 24—28 нед отмечено значительное снижение вязкости ( $p < 0,05$ ). У большинства беременных она варьировала от 21 до 30 сП, составляя в среднем  $23,93 \pm 0,81$  сП. Примерно такой же показатель сохраняется и при сроке беременности 29—31 нед. В 32—36 нед кажущаяся вязкость цельной крови была снижена в среднем на 27% по

сравнению с самым высоким ее уровнем, наблюдавшимися в 14—15 нед. Самая низкая вязкость отмечена в конце беременности ( $20,47 \pm 1,27$  сП). Таким образом, в процессе развивающейся беременности структурная вязкость цельной крови изменяется: в I триместре она повышается, а затем, начиная с середины II триместра, постепенно снижается до минимальных значений при доношенной беременности и уровень ее в среднем незначительно отличается от такового у небеременных.

Как видно на рис. 9, предел текучести в течение беременности претерпевает такие же изменения, как и вязкость: в начале беременности уровень его почти в 2 раза превышает показатель у небеременных; перед родами происходит существенное снижение предела текучести, несмотря на которое при доношенной беременности он остается повышенным по сравнению с контрольной группой.

Обращает на себя внимание довольно широкий диапазон колебаний обоих показателей на всех этапах исследования. Одна из причин этого установлена при сравнительном анализе показателей в зависимости от числа беременностей и родов в анамнезе. Оказалось, что вязкость крови и предельное напряжение сдвига выше у беременных, которым предстоят повторные роды или у которых в анамнезе большое число беременностей. Особенно явно это различие проявляется в III триместре беременности. Так, средние показатели вязкости у беременных в 38—40 нед составили у первородящих и первобеременных 19,2 сП, у повторнородящих — 24,0 сП. Предельное напряжение сдвига было равно соответственно 0,03 и 0,042 дин/см<sup>2</sup>.

Согласно классическому положению гемореологии, главным фактором, определяющим вязкость крови, является объемная концентрация эритроцитов, т. е. величина гематокрита. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о более сложных взаимоотношениях вязкости и гематокрита. Как видно на рис. 9, который отражает динамические изменения этих показателей в процессе беременности, в ранние ее сроки вязкость крови существенно выше, чем у небеременных женщин, тогда как уровень гематокрита значительно ниже. В последующем наблюдается почти параллельное снижение показателей, хотя степень снижения гематокрита более высока по сравнению со степенью снижения вязкости. В последние недели беременности происходит уве-

личение объемной концентрации эритроцитов, однако вязкость продолжает снижаться. Индивидуальный анализ показывает, что у некоторых беременных (примерно у 50%) сохраняется зависимость вязкости от гематокрита. У других ее выявить не удастся либо можно установить обратную зависимость: при низких значениях гематокрита структурная вязкость крови находится на высоком уровне. В I триместре такая зависимость выявляется у  $\frac{1}{3}$  беременных, во II и III — у  $\frac{1}{4}$ . Однако необходимо подчеркнуть, что при сравнительно высоких цифрах гематокрита, превышающих средние значения в каждой группе, вязкость всегда превышает среднюю ее величину в рассматриваемом вариационном ряду. Таким образом, наши исследования не опровергают основное положение гемореологии о зависимости вязкости от величины гематокрита. Высокие значения вязкости, определяемые при низких показателях гематокрита, по нашему мнению, являются свидетельством влияния на вязкость других факторов, например сил когезионного взаимодействия эритроцитов или изменения их внутренней вязкости.

L. Dintenfass (1976) предположил, что в причинно-следственной связи между вязкостью и гематокритом главную роль играет вязкость в микрососудистом русле, а гематокрит изменяется под ее влиянием. При повышении вязкости цельной крови, обусловленном каким-либо фактором или их суммой (рН среды, осмолярность, белковый состав плазмы, деформируемость эритроцитов), в действие вступают специальные вискорцепторы, под влиянием которых в сосудистое русло привлекается жидкость, т. е. снижается гематокрит. Эти рецепторы, названные  $\alpha$ -рецепторами, в свою очередь находятся под контролем  $\beta$ -рецепторов, которые расположены в стенке микрососудов и обладают высокой чувствительностью к изменениям указанных выше факторов. При всей спорности такого представления не исключено, что подобный механизм является одним из звеньев, обеспечивающих увеличение объема циркулирующей плазмы в ответ на повышение вязкости в начале беременности.

Одним из факторов, определяющих реологическое поведение крови, в частности ее вязкость, является фибриноген. Несмотря на разнонаправленность изменений на протяжении беременности, нами выявлена положительная корреляция между этими показателями на всех этапах исследования, за исключением периода в 19—

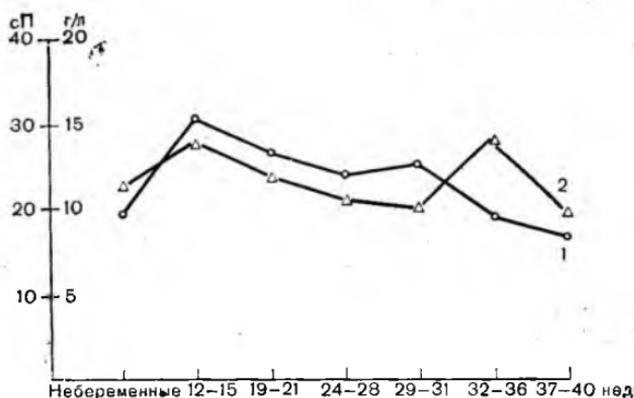


Рис. 10. Кажущаяся вязкость крови (1) и концентрация IgG (2) у здоровых женщин в различные сроки беременности. По оси ординат — величины показателей, по оси абсцисс — срок беременности, нед.

22 нед. Правда, в ранние сроки беременности коэффициент корреляции был низким ( $r = +0,18$ ). Однако в это время концентрация фибриногена была повышена только у отдельных беременных и средняя ее величина была несколько ниже таковой у небеременных женщин. Затем корреляционная зависимость носила явно положительный характер ( $r = +0,46$ ;  $+0,32$  и  $+0,38$  соответственно срокам беременности 24—28, 32—36 и 37—40 нед). При индивидуальном анализе установлено, что у беременных с особенно низким гематокритом (30—26%) и высокой вязкостью (30—40 сП) при всех сроках беременности наблюдалось повышенное содержание фибриногена, значительно превосходящее среднюю величину. Особенно выраженным это явление было в I триместре: при среднем значении уровня фибриногена, равном  $2,537 \pm \pm 0,146$  г/л ( $253,7 \pm 14,6$  мг%), у беременных с низким гематокритом и высокой вязкостью его содержание составило 3,4—3,83 г/л (340—383 мг%). Предел текучести крови также находился в прямой зависимости от концентрации фибриногена в плазме.

Повышение вязкости крови в определенной мере может быть связано и с содержанием IgG (рис. 10), максимальный уровень которых выявлен в 13—16 и 33—36 нед беременности. Он составил 14,18 и 14,45 г/л по сравнению с 10,97 г/л до беременности [Савельева Г. М. и др., 1981].

Таким образом, повышенное содержание фибриногена и иммуноглобулинов во время беременности приводит к повышению вязкости плазмы, что в свою очередь влияет и на вязкость цельной крови. Свидетельством этого являются высокие величины кессоновской вязкости крови, которая определяется в условиях полного диспергирования крови и зависит от белкового состава плазмы. В наших наблюдениях кессоновская вязкость оказалась в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза выше, чем у небеременных женщин.

Прямое влияние фибриногена и других белков на вязкость крови выражено значительно слабее, чем действие эритроцитов. При этом в микроциркуляторном русле, где гематокрит ниже, чем в крупных сосудах, и мало изменяется, на первое место выступает не количество эритроцитов, а их способность деформироваться и образовывать агрегаты.

**Агрегационные свойства эритроцитов.** Количественные и качественные изменения эритроцитов во время беременности не могут не отразиться на одном из важнейших показателей реологических свойств крови — агрегации эритроцитов.

На увеличение способности эритроцитов к образованию агрегатов во время беременности указывали Р. Gaehgens и S. Schickendantz (1975), которые определяли степень агрегации методом оценки оптического сигнала, пропускаемого через эритроцитную смесь, находящуюся в кювете оксиметра. Повышенную тенденцию к агрегации эритроцитов у беременных они связывали с физиологическим изменением состава плазмы. Низкую суспензионную стабильность и феномен расслаивания крови отметили при измерении вязкости L. Neilmann и соавт. (1977). Это явление они также связывали с образованием эритроцитарных агрегатов.

О. Б. Невзоров (1981), применив для изучения агрегации эритроцитов метод Ашкинази, обнаружил, что по мере развития физиологически протекающей беременности агрегация эритроцитов повышается с 61,7% в 20—22 нед до 73,3% перед родами (у небеременных она равна 47,1%). Автор связывал это с увеличением содержания натрия в эритроцитах беременных и повышением концентрации фибриногена в плазме, причем первая причина была основной в начале беременности. На умеренное повышение интенсивности агрегации эритроцитов во время беременности указывают также И. М. Грязнова и соавт. (1983).

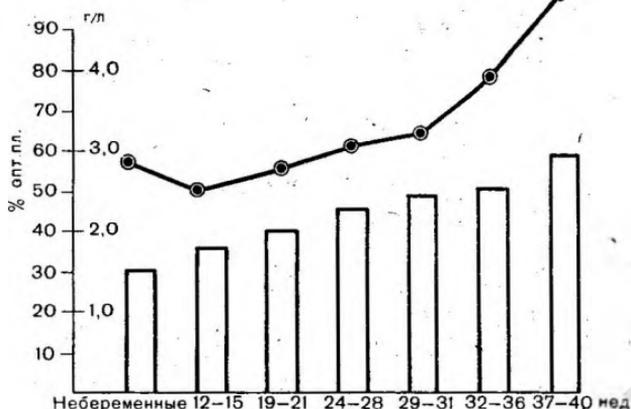


Рис. 11. Агрегация эритроцитов (столбики) и концентрация фибриногена (кривая) у здоровых женщин в различные сроки беременности.

По оси ординат — концентрации фибриногена и величины агрегации эритроцитов, по оси абсцисс — срок беременности, нед.

Исследования, проведенные нами в динамике начиная с 10 нед беременности до срока родов, также показали, что агрегационная активность постепенно увеличивается, достигая максимума при доношенной беременности (рис. 11). У беременных в 38—40 нед интенсивность агрегации в 1,8 раза выше, чем у здоровых небеременных женщин. Диапазон колебаний этого показателя при всех сроках беременности довольно широк. Однако как низкие, так и высокие значения показателя в каждой группе наблюдений зарегистрированы в единичных случаях. У большинства беременных в ранние сроки интенсивность агрегации эритроцитов колеблется от 30 до 40% опт. пл., в 19—22 нед — от 30 до 45, в 24—28 нед — от 40 до 52, перед родами — от 50 до 60% опт. пл. Способность эритроцитов к образованию агрегатов выше у повторнобеременных.

Интенсивность агрегации эритроцитов беременных обусловлена многими факторами, из которых особенно важную роль играет фибриноген. Адсорбция фибриногена на эритроцитах приводит к связыванию клеток вследствие формирования мостиков между ними. На протяжении беременности концентрация фибриногена увеличивается, что сопровождается повышением способности эритроцитов образовывать агрегаты. Однако эта зави-

симость выражена в разной степени в различные сроки беременности. Так, в I триместре уровень фибриногена в среднем даже ниже, чем до беременности, и только у отдельных беременных отмечается заметное его повышение, в то время как агрегация эритроцитов увеличивается у большего числа обследованных, что обуславливает повышение средней величины на 20%. Во II триместре средний уровень фибриногена не отличается от нормального для небеременных, тогда как увеличение интенсивности агрегации эритроцитов достигает уже 53% по сравнению со средним значением до беременности. Только начиная с 26—28 нед среднее содержание фибриногена начинает превышать таковое у небеременных женщин: в 28 нед — на 5%, в 29—32 нед — на 7%, в 32—36 нед — на 22%, в конце беременности — на 60%. В эти же сроки интенсивность агрегации эритроцитов увеличивается соответственно на 48; 58; 62 и 84% по отношению к таковой вне беременности (см. рис. 11).

Наиболее высокая интенсивность агрегации клеток обнаруживается при их низкой электрофоретической подвижности. Снижение удельного веса альбуминов в белковом спектре крови также сопровождается уменьшением электрофоретической подвижности эритроцитов, что способствует усилению их агрегационных свойств. Несмотря на повышение ЭФП эритроцитов в конце беременности, агрегационная активность клеток повышена. Весьма вероятно, что в этот период вклад фибриногена в образование агрегатов более существен и при довольно высокой ЭФП слипание эритроцитов происходит в большей степени за счет сил в макромолекулярных мостиках. В ранние же сроки беременности большее значение имеет снижение электростатических сил отталкивания и снижение ЭФП клеток.

Способность эритроцитов образовывать агрегаты сама по себе еще не является решающим фактором, определяющим характер течения крови по сосудам. Эритроцитарные агрегаты под влиянием сдвиговых усилий, которые обусловлены разницей давлений на концах сосуда, могут разрушаться, дезагрегировать. О прочности сцепления эритроцитов свидетельствует коэффициент агрегации, или когезии, эритроцитов. На протяжении беременности величина его существенно изменяется. В начале беременности он в 2 раза выше, чем у небеременных. Максимальных значений коэффициент агрегации достигает в конце II — начале III триместра беременности,

когда наблюдается наибольшее снижение уровня гематокрита. К концу беременности сила сцепления в агрегатах уменьшается и коэффициент агрегации незначительно отличается от такового у небеременных женщин. В условиях повышенного образования агрегатов снижение сил когезии имеет чрезвычайно важное значение, поскольку является одним из факторов, обеспечивающих нормальное продвижение эритроцитов по микрососудам и предупреждающим образование сладжа.

Сравнительный анализ свидетельствует о довольно существенной степени корреляционной зависимости ( $r = -0,46$ ) между коэффициентом агрегации и средним объемом эритроцитов при условии сохранения их формы.

В ранние сроки беременности отмечается слабо выраженной зависимостью между коэффициентом агрегации и уровнем фибриногена ( $r = +0,15$ ), сохраняющаяся до 29—31 нед. В последующем связь между этими величинами становится более тесной (в 32—36 и 38—40 нед беременности  $r = +0,4$  и  $+0,5$ ).

Как и интенсивность агрегации, сила когезии зависит от ЭФП эритроцитов: коэффициент агрегации выше при низких значениях ЭФП. Учитывая динамику этих трех взаимосвязанных параметров (уровень фибриногена, величина коэффициента агрегации и ЭФП эритроцитов), можно сделать вывод о том, что в конкурентных влияниях на прочность агрегатов в конце беременности электростатические силы отталкивания преобладают.

Таким образом, способность эритроцитов к образованию агрегатов у беременных повышена и степень повышения увеличивается с прогрессированием беременности. Прочность же образовавшихся агрегатов, повышенная в начале беременности, снижается почти до нормальных величин перед родами.

Вязкостные характеристики крови находятся в прямой зависимости от интенсивности агрегации эритроцитов, особенно от прочности эритроцитарных агрегатов. Влиянием в основном именно этих факторов можно объяснить изменения текучих свойств крови на протяжении беременности. В начале беременности высокие вязкость и предельное напряжение сдвига, несмотря на существенное снижение гематокрита, обусловлены повышенной интенсивностью образования агрегатов и их прочностью (рис. 12). Перед родами, несмотря на сохранение способности эритроцитов агрегировать, прочность агрегатов уменьшается, что сопровождается снижением кажущейся

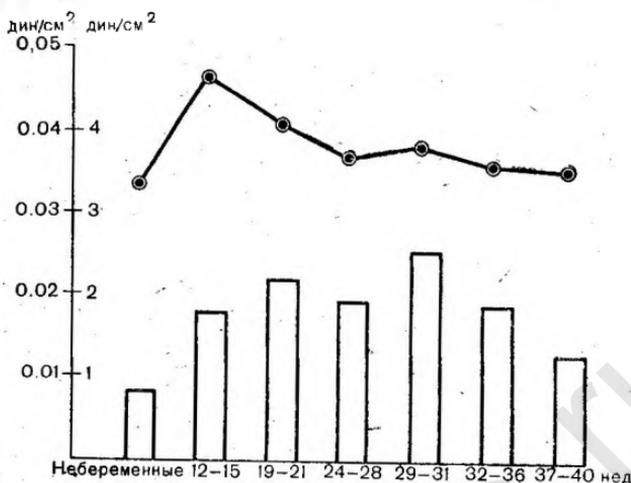


Рис. 12. Предел текучести крови (кривая) и коэффициент когезии эритроцитов (столбики) у здоровых женщин в различные сроки беременности.

По оси ординат — величина предела текучести и коэффициент когезии; по оси абсцисс — срок беременности, нед.

связности и предельного напряжения сдвига. Этот вывод не противоречит положению о влиянии гемоконцентрации на вязкостные свойства крови. Скорее он служит дополнительным аргументом в пользу необходимости снижать гематокрит в условиях беременности.

Динамика всех изменений, как и абсолютные величины реологических показателей крови, свидетельствуют о том, что физиологическое равновесие, существующее при нормально развивающейся беременности, может быть легко нарушено, поскольку все показатели находятся у черты, отделяющей их от величин, характеризующих нарушения реологических свойств крови.

**Изменения свертывающей системы крови у беременных и их связь с реологическими показателями.** Изучение данных литературы о состоянии свертывающей системы позволило прийти к выводу, что при беременности активность почти всех свертывающих факторов, циркулирующих в плазме, повышается. Активность одних (протромбин, или фактор II, факторы V, IX) повышается незначительно, других (факторы VIII, VII, X, XII) — весьма ощутимо.

В отличие от всех остальных факторов коагуляции активность фактора XI (предшественник тромбопласти-

на плазмы) мало снижается в конце беременности [Phillips L. et al., 1973], как и фактора XIII (фибринстабилизирующий) [Coopland A. et al., 1969]. При этом снижение активности последнего при значительном увеличении уровня фибриногена при беременности имеет важное значение для процесса стабилизации сгустка и его последующего лизиса. Высокая коагуляционная способность крови беременных обеспечивается некоторым снижением уровня ингибиторов коагуляции — антитромбина III и антифактора Ха [Biland L., Duckert F., 1973].

Доказательством активации свертывающей системы во время беременности является присутствие в крови высокомолекулярных продуктов фибринолиза и фибриногенолиза, которые обнаружены у беременных и родильниц [Макацария А. Д., 1981, и др.].

W. Hathaway и J. Vonpar (1978) пришли к выводу, что развивающаяся беременность сопровождается непрерывной локальной активацией свертывающей системы, что приводит к компенсаторному увеличению синтеза фибриногена и других свертывающих факторов, который превосходит их потребление. Активация системы гемостаза наблюдается как непрерывный локальный процесс в маточно-плацентарном кровотоке.

Высокий гемокоагуляционный потенциал крови при беременности в определенной степени связан со снижением ее фибринолитической активности. Используя низкотемпературные методы, J. Biezanski (1960) впервые сообщил о постепенном снижении фибринолитической активности (ФЛА) крови беременных, при этом самые низкие значения отмечены в III триместре и в родах; возвращение ее к норме наблюдалось в раннем послеродовом периоде. В последующем в многочисленных исследованиях было выявлено подавление ФЛА у беременных. Механизм ингибиции фибринолиза точно не установлен. Т. Kawano и соавт. (1968), М. Uszynski и U. Abilgaard (1971) предположили, что плацента содержит ингибиторы, которые блокируют фибринолиз: это подтверждается быстрым возвращением ФЛА к норме после родов. Т. Tsakok и соавт. (1976) также пришли к выводу о том, что подавление фибринолиза у беременных связано с активностью трофобласта. Изменение ФЛА при беременности может быть вызвано отчасти влиянием плацентарных гормонов (прогестерон, плацентарный лактоген) на синтез активаторов фибринолиза в эндотелии сосудов [Astedt B., 1972].

Имеются разноречивые сведения о присутствии в крови беременных продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ), уровень которых отражает состояние как коагуляционной, так и фибринолитической активности крови. В последнее время для определения конечного фрагмента деградации Е используют чувствительный радиоиммунный метод. Это позволило G. Gordon и соавт. (1976) выявить постепенное повышение ПДФ с 16 нед беременности, достигающее пика в 36—40 нед. Хотя фибринолиз во время беременности заметно подавлен, наличие ПДФ у беременных, по мнению W. Hathaway и J. Vonpag (1978), свидетельствует о вторичном фибринолизе и относится к патологии.

Не умаляя роли плазменных компонентов системы гемостаза, отметим, что в создании коагуляционного потенциала крови, особенно в реализации его функции сохранения сосудистой стенки, большую роль играют тромбоциты. Данные, полученные при изучении тромбоцитарного гемостаза во время физиологической беременности, противоречивы. Так, А. Д. Макацария (1981), Т. Н. Каширина и соавт. (1982), Н. Wallenburg и P. van Kessel (1979), E. Horger и M. Keap (1979) сообщают об уменьшении числа пластинок на протяжении беременности и связывают это с гемодилюцией. М. А. Петров-Маслаков и М. А. Репина (1968), V. Fenton и соавт. (1977) какого-либо изменения числа тромбоцитов во время беременности не обнаружили. W. Hathaway и J. Vonpag (1978) считали, что снижение содержания тромбоцитов при регулярном последовательном подсчете может свидетельствовать об осложнении в течении беременности, клинически еще не проявляющемся. По данным R. Fay и соавт. (1983), число тромбоцитов начинает снижаться с 8 нед беременности, а объем клеток, наоборот, после 4 нед увеличивается. Этот факт расценен как проявление потребления и повышенной деструкции кровяных пластинок.

Разноречивые мнения существуют и относительно функционального состояния тромбоцитов. Л. А. Башкиров и Э. Д. Загородняя (1977) установили, что наряду с повышением адгезивных свойств тромбоцитов их агрегационная способность во время беременности не претерпевает достоверных изменений. Н. В. Стрижова и соавт. (1982), Т. М. Каширина и соавт. (1982) указывают на умеренное повышение интенсивности агрегации тромбоцитов в III триместре.

Как известно, тромбоциты образуют агрегаты *in vitro* при контакте с АДФ. В настоящее время считают, что в нормальных условиях АДФ способствует агрегации также *in vivo* [Salzman, 1972]. Он высвобождается из разрушенных эритроцитов и из соединительной ткани в местах повреждения. Однако основным источником АДФ при агрегации тромбоцитов являются, по-видимому, они сами: в процессе адгезии они выделяют АДФ, способствующий последующей агрегации.

Наши исследования показали, что количество тромбоцитов на протяжении беременности снижается и к III триместру достигает минимальных величин, оставаясь затем на одном уровне до конца беременности (рис. 13). Индивидуальные колебания числа пластинок достаточно широки: от  $170 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $340 \cdot 10^9/\text{л}$  в I триместре и от  $140 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $320 \cdot 10^9/\text{л}$  в III триместре. Такой размах колебаний зависит, по-видимому, от степени гемодилюции и утилизации тромбоцитов в плаценте, а также индивидуальных особенностей организма (диапазон колебаний у небеременных также широк — от  $200 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $360 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Тем не менее высокое содержание тромбоцитов во время беременности наблюдается лишь у некоторых беременных, тогда как их снижение выявлено у большинства.

Интенсивность агрегации тромбоцитов во время беременности, если судить по средним данным, также умеренно снижена (см. рис. 13). Степень снижения различна и зависит от срока беременности; она выше в I и начале II триместра и незначительна в конце беременности. При индивидуальном анализе отмечено, что при доношенной беременности у  $2/3$  женщин агрегация тромбоцитов находится на уровне, свойственном небеременным, а у некоторых даже превышает его, и только у  $1/3$  она ниже, чем вне беременности.

Анализ причин этого явления позволил прийти к выводу, что степень агрегации тромбоцитов зависит от ряда факторов. Так, выявлена прямая зависимость ее от агрегационной способности эритроцитов: как правило, при особенно высоких значениях последней повышена и агрегация пластинок. Аналогичная зависимость существует между степенью агрегации тромбоцитов и содержанием фибриногена. На агрегацию тромбоцитов оказывает влияние их ЭФП. В среднем у беременных она ниже, чем у небеременных — соответственно 1,07 и 1,32  $[(\text{см}^2 \cdot \text{В}^{-1})/\text{с}] \cdot 10^{-4}$ . В начале беременности эта разница

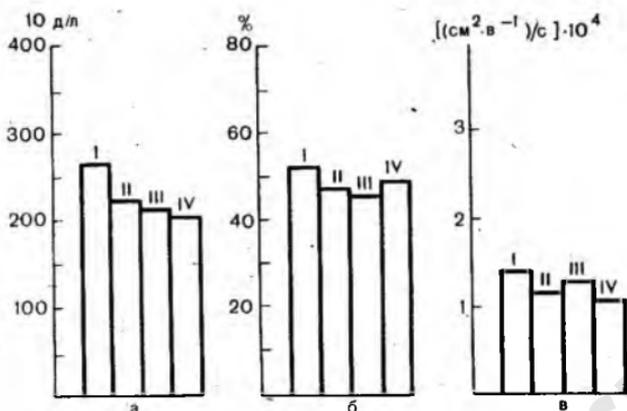


Рис. 13. Число тромбоцитов (а), их агрегация (б) и ЭФП (в) у здоровых женщин в различные сроки беременности.

I — небеременные женщины; II — беременные в конце I триместра; III — в конце II триместра; IV — в конце III триместра.

небольшая, но при доношенной беременности становится статистически достоверной, при этом наблюдается повышение агрегации тромбоцитов в III триместре. Таким образом, ЭФП тромбоцитов является одним из факторов, влияющих на их агрегационную способность.

Время агрегации тромбоцитов (2 мин 4 с — 3 мин) умеренно увеличено по сравнению с продолжительностью агрегации у небеременных (4 мин 6 с), что является свидетельством достаточной, а в отдельных случаях и повышенной функциональной способности тромбоцитов беременных, несмотря на некоторое снижение их числа и агрегационной активности. Возможно, такой характер взаимоотношений между числом тромбоцитов и показателями их функциональной активности является отражением адаптационно-приспособительных механизмов при беременности. С одной стороны, снижение числа клеток и их агрегационной способности предохраняет организм от внутрисосудистого свертывания в условиях гиперкоагуляции, с другой — обеспечивает возможность быстрого проявления функциональной активности тромбоцитов, что особенно важно в период родов и в послеродовом периоде.

По мере увеличения срока беременности время свертывания крови уменьшается, что является отражением всех изменений в системе гемостаза. Уменьшение времени свертывания достигает максимума к моменту родов. Плотность сгустка у беременных повышена, что выража-

ется в увеличении максимальной амплитуды тромбоэластограммы. На временные и структурные показатели коагуляции оказывают влияние также реологические свойства крови. Показатели хронометрической коагуляции ( $\tau + K$ ), как правило, снижены у беременных, у которых повышена кажущаяся вязкость крови. Однако наиболее тесная зависимость выявлена между временем свертывания крови и интенсивностью агрегации эритроцитов; оно уменьшено при высокой агрегационной активности клеток красной крови.

Таким образом, агрегация эритроцитов способствует ускорению процесса свертывания крови. Зависимости структурной характеристики сгустка от агрегации эритроцитов не выявлено. Между уровнем структурной коагуляции и величиной кажущейся вязкости крови существует обратно пропорциональная зависимость: при низкой вязкости плотность сгустка выражена в большей степени, чем при высокой.

#### РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ РОЖЕНИЦ

Роды — сложный физиологический процесс, который всегда сопровождается кровопотерей, болями и эмоциональным напряжением, колебаниями внутрибрюшного давления, травмой сосудистого эпителия и т. д., что не может не оказывать определенного влияния на текучие свойства крови. Большую роль в возникновении этих изменений играют волемиические и гемодинамические параметры, а также некоторые факторы свертывания.

Определение уровня гематокрита в процессе родов показало, что величина его достигает максимума к концу I и началу II периода. По нашим наблюдениям, средняя величина гематокрита равна  $38,5 \pm 0,6\%$ , достигая у некоторых рожениц 44—46%. На умеренное увеличение объема циркулирующих эритроцитов и величины гематокрита (до  $38,2 \pm 0,62\%$ ) указывали Л. С. Персианинов и В. Н. Демидов (1977). Отчетливую тенденцию к повышению объема циркулирующей крови во время родов отметили Л. А. Хопина (1970) и Е. М. Вихляева (1977).

На протяжении родового акта увеличивается и интенсивность агрегации эритроцитов (рис. 14). Она не выражена в начале родов и достигает максимума ( $64,6 \pm 3,1\%$  опт. пл.) в конце их. Колебания этого показателя довольно широки и зависят от продолжительности родового акта: при длительности I периода, равном 8—10 ч, интенсивность агрегации равна 46—52, при продолжи-

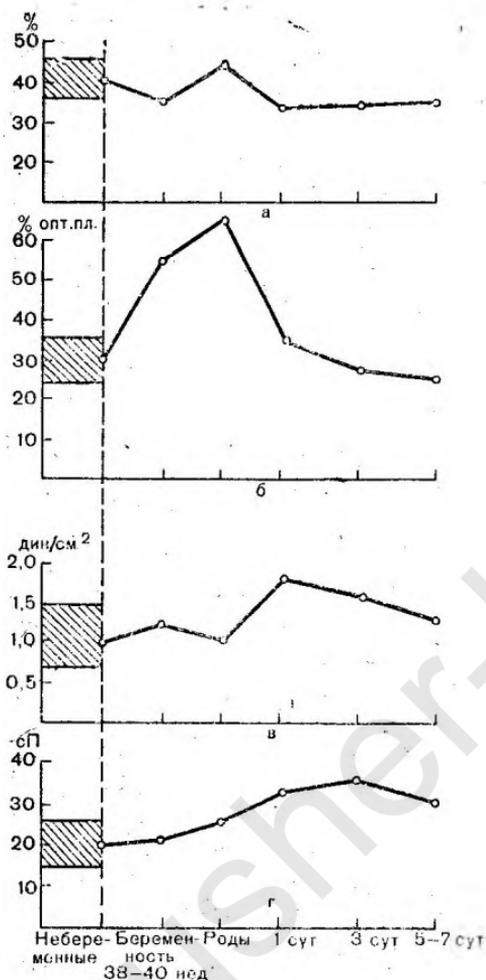


Рис. 14. Реологические показатели крови здоровых беременных, рожениц и родильниц.

а — гематокрит; б — агрегация эритроцитов; в — коэффициент когезии эритроцитов; г — кажущаяся вязкость крови при скорости сдвига  $1 \text{ с}^{-1}$ .

тельности 18—22 ч — 60—90% опт. пл. Вероятно, длительно протекающие роды, сопровождающиеся эмоциональным напряжением и выделением значительного количества катехоламинов, снижением рН крови и накоплением недоокисленных продуктов обмена, способствуют повышению агрегационной активности эритроцитов. Определенную роль в механизме образования агрегатов играет и ЭФП эритроцитов рожениц. В среднем она несколько ниже, чем перед родами и у небеременных женщин, однако колебания ее достаточно широки — от 1,10 до 1,57  $[(\text{см}^2 \cdot \text{В}^{-1}/\text{с}) \cdot 10^{-4}]$ . Зависимость между величиной ЭФП и интенсивностью агрегации эритроцитов такая же, как у небеременных женщин и при физиологи-

ческом течении беременности, т. е. высокая степень подвижности, а следовательно, и электропотенциала клеток, сопровождается относительно низкими величинами агрегации. Снижение заряда эритроцитов при затяжном течении родов имеет общий механизм с уменьшением электрохимического потенциала мышечных клеток. Известно, что во время родов увеличивается содержание эстрогенов, что обеспечивает возбудимость и сократительную деятельность матки. При затяжном течении родов концентрация эстрогенов снижена; это отражается не только на сокращении миометрия, но и на электрохимических свойствах эритроцитов.

Средний объем эритроцита во время родов увеличивается по сравнению с таковым у беременных (соответственно  $109,9 \pm 8,1$  и  $103,2 \pm 7,4$  мкм<sup>3</sup>). Однако у некоторых рожениц выявляется микроцитоз, который сочетается с особенно высокой интенсивностью агрегации эритроцитов. Как уже было отмечено, либо клетки большего объема вследствие своей ригидности менее склонны к образованию агрегатов, либо агрегаты из таких клеток легче дезагрегируют.

Во время родов увеличивается также содержание фибриногена (рис. 15). К началу II периода родов оно достигает  $5,22 \pm 0,12$  г/л ( $522,0 \pm 12,4$  мг%), что, безусловно, оказывает существенное влияние на интенсивность агрегации эритроцитов. Однако, несмотря на некоторое снижение их ЭФП и повышение уровня фибриногена, коэффициент когезии эритроцитов у рожениц ниже, чем у беременных, что указывает на незначительную прочность эритроцитарных агрегатов. Величина этого показателя наиболее низка у рожениц с большим средним объемом клеток.

Увеличение агрегационной способности эритроцитов наряду с повышением гематокрита приводит к нарастанию кажущейся вязкости крови (см. рис. 14). В конце I — начале II периода родов она выше, чем перед родами (соответственно 25,5 и 20,4 сП). Соответственно повышен и предел текучести крови. Сравнительный анализ свидетельствует о неблагоприятном влиянии длительных родов на текучие свойства крови. Наибольшие значения кажущейся вязкости (до 33—36 сП) и предела текучести ( $0,07$  дин/см<sup>2</sup>) отмечены у рожениц при продолжительности I периода родов 20—26 ч.

Установлено, что во время родов увеличивается число тромбоцитов, которое в среднем равно  $312,6 \pm$

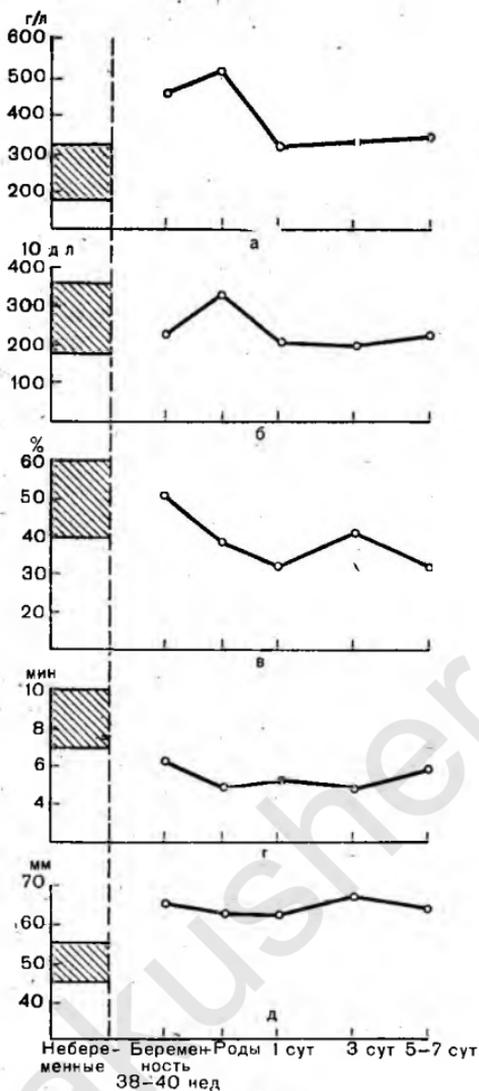


Рис. 15. Некоторые показатели гемостаза у здоровых беременных, рожениц и родильниц.

а — концентрация фибриногена; б — количество тромбоцитов; в — агрегация тромбоцитов; г — хронометрическая коагуляция; д — максимальная амплитуда тромбэластограммы.

$\pm 18,9 \cdot 10^9/\text{л}$ . Это можно было бы объяснить имеющейся гемоконцентрацией. Однако сопоставление их числа с величиной гематокрита не подтвердило этого предположения. Наоборот, число тромбоцитов при высоком гематокрите меньше, чем при низком. Скорее всего причиной увеличения числа тромбоцитов является их усиленный выброс в кровь из депо, что является механизмом приспособления к предстоящей кровопотере и необходимости их потребления в области плацентарного ложа. Как правило, ускорение тромбогенеза сопровождается появ-

лением в крови молодых пластинок, обладающих сниженной агрегационной способностью [Harker L., Slichter S., 1972]. Это подтверждают и наши данные, которые свидетельствуют о том, что интенсивность агрегации, как и ее скорость, в процессе родов несколько снижается, не выходя, однако, за рамки физиологических колебаний (см. рис. 15). ЭФП тромбоцитов повышена и составляет в среднем  $1,37 \pm 0,4$  [(см<sup>2</sup>·В<sup>-1</sup>)/с]·10<sup>-4</sup> (у беременных в III триместре она равна  $1,07 \pm 0,06$ , у небеременных женщин —  $1,32 \pm 0,08$  [(см<sup>2</sup>·В<sup>-1</sup>)/с]·10<sup>-4</sup>). Это является одной из причин, обуславливающих некоторое снижение агрегационной активности тромбоцитов в условиях гиперфибриногенемии и повышенной агрегационной способности эритроцитов.

Время свертывания крови у рожениц уменьшено, что свидетельствует о более быстром образовании сгустка. Однако он менее плотный, чем во время беременности, но более плотный, чем у небеременных женщин: максимальная амплитуда на тромбоэластограмме равна  $60,0 \pm \pm 2,3$  мм (у беременных перед родами —  $65 \pm 2,0$ , у небеременных —  $52 \pm 1,8$  мм).

Таким образом, реологические свойства крови рожениц характеризуются рядом особенностей, отличающих их от показателей как у беременных, так и у небеременных женщин. Увеличение гематокрита, повышение концентрации фибриногена, изменение объема и электрохимических свойств форменных элементов, снижение рН крови, гормональные сдвиги, мышечная нагрузка и эмоциональное напряжение приводят к повышению агрегационных свойств эритроцитов, вязкости крови, ее коагуляционного потенциала. Поскольку эти изменения происходят во время неосложненных родов, заканчивающихся рождением здорового ребенка, их следует отнести к физиологическим.

В сохранении оптимальных условий кровотока у рожениц важную роль играет и снижение агрегации тромбоцитов. До недавнего времени считалось, что тромбоциты из-за небольшого их числа не влияют на микрореологию потока крови. Однако L. Dintenfass (1976) показал, что это заключение несправедливо именно для сосудов микроциркуляторного русла. Тромбоциты при их повышенной способности к образованию агрегатов, обладающих высокой степенью жесткости, могут закупоривать мелкие сосуды, тем более что к тромбоцитарной пробке могут присоединяться лейкоциты и эритроциты,

в результате чего увеличивается объем конгломерата и выключается кровообращение на каком-то пусть даже незначительном участке. Кроме того, тромбоциты выделяют АДФ, который способствует дальнейшей их агрегации. Тромбоциты могут адсорбировать факторы свертывания или способствовать их активации, что также влияет на текучесть крови. В связи с этим снижение их числа во время беременности и уменьшение агрегационной активности во время родов способствует сохранению нормальных условий кровотока. Тем не менее, как было отмечено, вязкость крови у рожениц повышена, в связи с чем должны существовать механизмы, обеспечивающие сохранение стабильности суспензии крови и ее продвижение по сосудам.

Главная роль в этом процессе принадлежит гемодинамическим сдвигам. Как показали многочисленные исследования, у рожениц существенно повышается систолическое артериальное давление при незначительном повышении диастолического, увеличивается также венозное давление, что обеспечивает необходимое напряжение сдвига. Систолический и минутный объемы сердца, скорость кровотока, которые являются наиболее важными показателями, характеризующими состояние системы кровообращения, также увеличиваются [Персианов Л. С., Демидов В. Н., 1977]. Эти изменения происходят под влиянием нейрогуморальных влияний и являются следствием увеличения продукции катехоламинов, эстрогенов и других факторов. Следовательно, те сдвиги реологических показателей, которые происходят на протяжении родов, компенсируются повышенной деятельностью сердечно-сосудистой системы. Однако необходимо помнить, что углубление обнаруженных изменений может привести к развитию патологических признаков, которые не могут быть устранены путем дальнейшего напряжения сердечно-сосудистой системы, возможности которой не безграничны. Более того, чрезмерные изменения гемореологического статуса могут способствовать истощению этих возможностей.

### **РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ РОДИЛЬНИЦ**

Сформировавшиеся во время беременности и родов функциональные особенности органов и систем не исчезают тотчас после рождения плода, а некоторое время сохраняются в организме рожениц, постепенно регрес-

сируя и обеспечивая определенную динамику изменений текучих свойств крови.

В связи с исключением маточно-плацентарного круга кровообращения и под влиянием перестройки гормонального профиля у рожениц изменяются ОЦК и составляющие его компоненты. В настоящее время установлено, что снижение ОЦК в раннем послеродовом периоде происходит за счет объема циркулирующей плазмы, в последующем уменьшается и объем циркулирующих эритроцитов [Хопина А. А., 1970; Вихляева Е. М. и др., 1971; Слепых А. С. и др., 1972; Реск Т., Агас Ф., 1979, и др.]. Л. С. Персианинов и соавт. (1974) выявили уменьшение объема циркулирующих эритроцитов и содержания циркулирующего гемоглобина на протяжении всего послеродового периода; оно было наиболее выражено в 1-е, на 10-е и 14-е сутки после родов.

Исследования, проведенные в нашей клинике [Савельева Г. М. и др., 1972; Малиновская С. Я. и др., 1974], показали, что максимальное уменьшение объема циркулирующих эритроцитов и плазмы происходит на 3-и сутки после родов. В этот же период отмечено и снижение минутного объема сердца. К 7-му дню послеродового периода эти показатели приближаются к величинам, определяемым у здоровых небеременных женщин. Аналогичные данные были получены А. Mopheit и соавт. (1980).

Следует отметить, что определяемые волемиические изменения не отражают в полной мере величину кровопотери в родах. В. А. Струков и соавт. (1972) подобное расхождение связывают с образованием тромботических масс в области плацентарной площадки и кровопотерей, наблюдающейся при отторжении вместе с плацентой части межворсинчатого пространства. По мнению Н. Osofsky и J. Williams (1964), снижение ОЦК, не соответствующее величине кровопотери, связано с экстравазацией плазмы в область травмированных тканей и секвестрацией эритроцитов в сосудах, а уменьшение объема эритроцитов на 3-и сутки послеродового периода объясняется выделением их с лохиями. Л. С. Персианинов и соавт. (1974) сущность этого явления объясняют также скоплением крови в органах брюшной полости вследствие падения внутрибрюшного давления или повышения тонуса парасимпатической нервной системы. А. С. Слепых и соавт. (1972, 1973) указывают на относительную устойчивость глобулярного объема по сравнению с объемом плазмы и полагают, что это свидетельствует о феномене

перераспределения эритроцитов — их физиологическом депонировании.

По данным Т. Peck и F. Arias (1979), G. Nelson (1980), в первые сутки после родов снижается гематокрит, который в дальнейшем медленно увеличивается в течение первой недели после родов. Снижение гематокрита на 5—7-й день после родов объясняется либо недостаточной степенью гиперволемии во время беременности, либо патологической кровопотерей в родах. На умеренную степень гемодилюции указывали Л. С. Персианинов и В. Н. Демидов (1977), которые выявили в первые сутки после родов наиболее низкие величины гематокрита (36,5%); в последующие 2 нед он оставался практически постоянным и был равен в среднем 38,1—38,4%.

Наши исследования показали, что у рожениц уменьшается глобулярный объем: величина гематокрита у них ниже, чем у небеременных, и составляет в 1-й день послеродового периода  $33,0 \pm 0,03\%$ , на 5-й —  $34,0 \pm 0,4\%$ , т. е. наблюдается выраженная гемодилюция (см. рис. 14), которая не может не отразиться на реологических свойствах крови.

По нашим данным, в послеродовом периоде интенсивность агрегации эритроцитов существенно ниже, чем у здоровых беременных и небеременных женщин (см. рис. 14). Индивидуальные ее значения колеблются от 24 до 44% опт. пл., составляя на 5—7-й день после родов в среднем  $29,1 \pm 0,7\%$  опт. пл. Однако низкая агрегационная активность сочетается с высокой прочностью эритроцитарных агрегатов, о чем свидетельствует коэффициент когезии эритроцитов. Несмотря на постепенное его снижение с 1-го к 5—7-му дню послеродового периода, он значительно превышает показатели, установленные до и во время беременности. Наибольшей прочностью обладают агрегаты при низком гематокрите. Можно предположить, что глобулярный объем в какой-то мере зависит от сил сцепления между клетками в эритроцитарных агрегатах. При более прочных связях создаются предпосылки для затруднения дезагрегации, что может способствовать снижению глобулярного объема. Прочность образовавшихся агрегатов может быть обусловлена низкой ЭФП клеток и уменьшением содержания альбумина в крови рожениц. Вследствие изменения баланса электролитов и снижения концентрации натрия в крови рожениц [Слепых А. С., и др., 1979] средний объем эрит-

роцита уменьшается (до 84—87 мкм<sup>3</sup>), что также может оказывать влияние на прочность агрегатов.

Значительное уменьшение числа тромбоцитов через 30—45 мин после родов выявили К. В. Порай-Кошиц (1970), Г. В. Андреев (1979), и др. Однако к 4—5-му дню послеродового периода их число увеличивается [Lester E., Roth D., 1977; Sagi A. et al., 1981]. Повышенные интенсивности агрегации тромбоцитов отмечали в своих исследованиях М. Grand и соавт. (1976), Е. Lester и D. Roth (1977). Особенно выраженное повышение агрегационной способности тромбоцитов было обнаружено J. Sanderson и соавт. (1973) в 1-й и на 6—8-й дни после родов. Мы не обнаружили подобной динамики. Наоборот, по нашим данным, агрегация тромбоцитов у здоровых родильниц оказалась ниже, чем у беременных и небеременных женщин: в 1-й и на 5-й день послеродового периода она была в 1,5 раза ниже, чем в конце беременности, а на 3-й день — в 1,2 раза (см. рис. 15). Сниженная агрегация сочеталась с уменьшением числа тромбоцитов, что, возможно, связано с их потреблением в процессе образования сгустков в области плацентарной площадки. Однако уменьшение числа тромбоцитов и степени их агрегации не является свидетельством сниженной функциональной способности пластинок, поскольку время агрегации после родов уменьшено и составляет в среднем 2,5—2,6 мин по сравнению с 4,6 мин у небеременных женщин и 3 мин в конце беременности.

Несмотря на значительное снижение интенсивности агрегации эритроцитов и тромбоцитов, вязкость крови родильниц находится на довольно высоком уровне. К 5—7-му дню послеродового периода она постепенно снижается, но достигает величин, характерных для небеременных женщин, лишь в отдельных случаях. В соответствии с кажущейся вязкостью цельной крови повышен и предел ее текучести, величина которого только на 5—7-й день после родов приближается к уровню, зарегистрированному перед родами. В условиях гемодилюции вязкость крови родильниц имеет слабовыраженную зависимость от величины гематокрита. В большей степени ее профиль определяется степенью прочности эритроцитарных агрегатов, о чем свидетельствует прямая зависимость кажущейся вязкости и, особенно, предела текучести крови от коэффициента когезии эритроцитов.

Сведения об изменении вязкостных свойств крови у родильниц, приведенные в литературе, противоречивы,

что связано с применением различных методов исследования и разных скоростей сдвига, при которых определялась вязкость. Л. С. Персианинов и В. Н. Демидов (1977), измеряя вязкость с помощью капиллярного вискозиметра, обнаружили недостоверное ее снижение в раннем послеродовом периоде. Таким же несущественным было снижение вязкости в 1-й, на 3-й, 5-й и 9-й день после родов. К 10—14-м суткам выявлена незначительная тенденция к ее повышению. М. Foley и соавт. (1978) выявили более высокий уровень вязкости цельной крови ( $19,96 \pm 3,73$  сП) в сочетании с увеличением содержания фибриногена и IgM. Однако они отмечали, что по сравнению с беременными вязкость у рожениц ниже. Наоборот, Y. Magimoto и соавт. (1980), изучавшие вязкостные характеристики крови с помощью более современного ротационного вискозиметра, дающего результаты с учетом скорости сдвига, пришли к выводу, что в послеродовом периоде вязкость цельной крови увеличивается. Последняя составляет в первую неделю пуэрперия  $28,15 \pm 4,78$  сП, в то время как в конце III триместра беременности средняя величина кажущейся вязкости была равна  $21,46 \pm 5,17$  сП.

На фоне повышенной вязкости снижение агрегационной активности форменных элементов с нашей точки зрения является благоприятным моментом, способствующим сохранению стабильности суспензии крови. Наличие таких изменений реологических свойств крови физиологически обосновано в связи с теми процессами, которые происходят в организме рожениц. К ним относятся необходимость образования прочных сгустков в области плацентарной площадки, депонирование и репонирование крови, потеря форменных элементов с лохиями и при тромбообразовании на раневых участках. Относительно низкая способность эритроцитов и тромбоцитов, циркулирующих в периферической крови, к образованию агрегатов благоприятно влияет на кровоток, способствует сохранению необходимого количества эритроцитов в сосудах, что приводит к адекватному снабжению тканей кислородом. Физиологическая гемодилюция в условиях повышенной вязкости также является фактором, обеспечивающим нормальный кровоток.

В определенной мере на текучие свойства крови влияют и плазменные факторы гемостаза. По данным К. В. Порай-Кошица (1970), Г. В. Андреев (1979), J. Вопнаг и соавт. (1969), через 30—45 мин после родов

наблюдается снижение уровня фибриногена. Однако А. С. Слепых и соавт. (1979) обнаружили, что в раннем послеродовом периоде содержание фибриногена остается повышенным. На гиперфибриногемию в первые дни после родов указывает О. П. Кузнецова (1978). В. Benpet и О. Ratnoff (1972), N. Mathaway и J. Bonnar (1978) показали, что во время родов происходит уменьшение содержания фибриногена, в раннем послеродовом периоде — вторичное его повышение.

По данным J. Bonnar и соавт. (1960), вслед за отделением плаценты происходит активация свертывающей системы: уменьшается время свертывания, снижается уровень пламиногена. Как считают авторы, активация коагуляции происходит за счет высвобождения тромбопластина из плацентарной площадки. E. Lester и D. Roth (1977) считают, что даже при нормальных родах некоторое количество продуктов, активирующих коагуляцию, может попадать в кровоток из плацентарного ложа. На появление продуктов деградации фибриногена в сывотке крови родильниц указывает и А. Д. Макацария (1981).

По нашим данным, количество фибриногена у здоровых родильниц на всех этапах исследования было ниже, чем в конце беременности и в родах. Однако, несмотря на умеренное снижение уровня фибриногена, он все же не достигает в первые 7 дней после родов величин, характерных для небеременных женщин, а у некоторых родильниц его содержание остается значительно выше средних показателей (4—4,3 г/л). По-видимому, это обуславливает гиперкоагуляцию, которая свойственна послеродовому периоду. На фоне уменьшения содержания тромбоцитов и относительно низкой их агрегационной способности время хронометрической коагуляции увеличено. Оно в 2 раза ниже, чем у небеременных женщин и почти в 1½ раза меньше, чем перед родами. Возможно, что и небольшое количество тромбоцитов может быть обусловлено повышением активности свертывающей системы крови и их потреблением в процессе свертывания. Остается на высоком уровне и показатель МА тромбоэластограммы, отражая высокую структурную плотность образующегося сгустка (см. рис. 15). Умеренное снижение концентрации фибриногена в сочетании с увеличением уровня ПДФ приводит к образованию агрегатов повышенной прочности, несмотря на снижение общей способности эритроцитов к агрегации. Следствием этого являются

повышенная вязкость крови и высокий предел ее текучести.

Таким образом, анализ макро- и микрореологических параметров крови у беременных, рожениц и родильниц свидетельствует об определенной последовательности происходящих изменений. В процессе беременности происходит перестройка функций всех органов и систем, направленная как на обеспечение жизнедеятельности плода, так и на подготовку к процессу родов, который неизбежно сопровождается кровотечением. В связи с этим необходимо, с одной стороны, увеличить коагуляционный потенциал крови, с другой — сохранить оптимальные показатели текучести крови в условиях возросшей потребности организма в кислороде. Необходимый уровень показателей гемостаза создается за счет повышения концентрации фибриногена, агрегационной активности тромбоцитов, снижения фибринолитической активности крови, что неизбежно приводит к изменению таких микрореологических параметров, как агрегация эритроцитов и прочность образовавшихся агрегатов. На этом фоне происходит процесс физиологической гемодилуции, который удерживает макрореологические показатели крови (предел текучести, кажущуюся вязкость) на том необходимом компенсированном уровне, при котором не наблюдается микроциркуляторных расстройств. Во время родов происходит мобилизация всех механизмов, способствующих предупреждению кровотечения и увеличению кислородной емкости крови: усиление макрореологических изменений вследствие увеличения гематокрита и усиления агрегации эритроцитов и дальнейшего увеличения коагуляционного потенциала крови. Нормальное течение послеродового периода характеризуется тем, что организм возвращается к состоянию физиологической гемодилуции, степень которой постепенно снижается и которая направлена на сохранение текучести крови в условиях гиперкоагуляции и повышенной прочности эритроцитарных агрегатов.

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ

### РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ ПРИ ПОЗДНЕМ ТОКСИКОЗЕ

Реологические свойства крови беременных. Поздний токсикоз беременных характеризуется сосудистыми изменениями, приводящими к нарушению микроциркуляции. Ее состояние в основном определяется следующими факторами: состоянием сосудов, окружающей ткани, а также гемодинамическими, волемическими, реологическими и гемостатическими свойствами крови [Чернух А. М. и др., 1975; Whitmore R., 1968].

При изучении особенностей микроциркуляции у беременных с нефропатией до недавнего времени исследования в основном были направлены на определение тонуса и проницаемости сосудистой стенки. Большинство исследователей считают повышение сосудистого тонуса и генерализованный спазм сосудов главным патогенетическим звеном токсикоза. Установлено, что спазму в большей мере подвержены артериолы, в то время как для венул характерна дилатация. Повышение эластотонических свойств сосудов и снижение их кровенаполнения обнаруживается у беременных на самых ранних стадиях развития заболевания.

Вазоконстрикция при нефропатии обусловлена повышенной выработкой биологически активных веществ (гистамин, серотонин, ПДФ, ангиотензин) и снижением уровня вазодилататоров (калликреин, брадикинин, простагландин Е). Об этом сообщают Н. В. Стрижова (1985), Т. Matsuda и соавт. (1978). Большое значение имеют также повышение содержания катехоламинов в крови соответственно тяжести заболевания и снижение на этом фоне активности моноаминоксидазы [Аржанова О. Н., 1979]. По мнению Н. Т. Мацугановой (1980), ведущую роль в повышении тонуса сосудов играют нарушения взаимоотношений между прессорной системой ренин — ангиотензин и депрессорной системой простагландинов.

Одновременно с повышением тонуса в системе микроциркуляции патологически возрастает проницаемость

стенок сосудов. Для токсикоза характерна так называемая отрицательная проницаемость, т. е. выхождение в ткани не только воды, но и мелкодисперсных фракций белка. Увеличение проницаемости капилляров некоторые авторы объясняют повышением гиалуронидазной активности сыворотки крови и уменьшением содержания кальция в сосудистой стенке. По мнению В. И. Клебан (1981), оно является следствием иммунологических реакций, активации липолитических и протеолитических ферментов, освобождением брадикинина из связанного состояния.

При проведении бульбарной микроскопии у больных с нефропатией Л. А. Козловым и соавт. (1982) выявлены нарушения микроциркуляции, зависящие от степени тяжести заболевания. По мере прогрессирования токсикоза отмечены резкое уменьшение капиллярной сети за счет частичного или полного запустевания капиллярных зон и спастическое состояние сосудов. Частым и четко определяемым признаком нарушения микроциркуляции является внутрисосудистая агрегация клеток. Максимальные нарушения интравазального статуса (агрегация в артериолах, венах, капиллярах) встречаются у 26,8% больных с легкой нефропатией и у 48,6% с нефропатией средней тяжести. Что касается тяжелой формы нефропатии, то при ней внутрисосудистая агрегация клеток наблюдается у 70,8% больных.

Л. Л. Силюянова (1983) выявила нарушения микроциркуляции при проведении конъюнктивальной биомикроскопии. При наличии водянки отмечались спазмированный и шунтированный кровоток с единичными или множественными шунтами, агрегация в капиллярах, венах, артериолах. Для нефропатии средней тяжести и тяжелой были характерны артериально-венозные шунты, внутрисосудистая агрегация эритроцитов, микротромбы, снижение перфузии концевых капилляров, периваскулярный отек, участки геморрагий.

Как следует из приведенных данных, при нефропатии наряду с нарушением стабильности сосудистой стенки имеются внутрисосудистые изменения микроциркуляции, среди которых важное место занимают нарушения реологических свойств крови. Они имеют большое значение для перфузии органов в случае недостаточности микроциркуляции, особенно при исчерпывании резервов к вазодилатации и при снижении диаметра сосудов вследствие их спазма. В этих условиях реологические свойства

крови, весьма чувствительные к патологическим изменениям в организме, поддерживают и увеличивают нарушения микроциркуляции.

В настоящее время доказана прямая зависимость тяжести позднего токсикоза от величины одного из основных реологических показателей крови — гематокрита. Его повышение способствует усилению проявлений нефропатии и является прогностически неблагоприятным признаком. Более того, гемоконцентрация может предшествовать развитию клинических симптомов заболевания. Причиной ее при нефропатии может явиться вазоконстрикция, приводящая к нарушению микроциркуляции с повышением проницаемости сосудистой стенки. В результате этого уменьшается интравазальный объем жидкости.

Наряду с изменениями сосудов в развитии гемоконцентрации при нефропатии важную роль играют волевические нарушения. Данные Е. М. Вихляевой (1977), С. Я. Малиновской и соавт. (1976), М. Vlekta и соавт. (1970) свидетельствуют о том, что развитие нефропатии сопровождается существенным снижением уровня ОЦК, главным образом за счет снижения ОЦП и в меньшей степени ОЦЭ. Повышение гематокрита, происходящее на фоне снижения ОЦК, является крайне неблагоприятным фактором, поскольку такое сочетание может явиться одной из причин увеличения периферического сопротивления кровотоку и гипертензии.

Результаты определения гематокрита, проведенного нами при различной степени тяжести нефропатии, указывают на разноплановость его изменений по мере прогрессирования заболевания. Это может свидетельствовать о том, что при развитии заболевания у беременных происходит не только повышение процентного содержания эритроцитов, но и его снижение. Высокие показатели гематокрита определялись у 30% больных с легкой, у 50% со средней и у 63% с тяжелой формой заболевания. Наиболее высоким (50,0—63,3%) он был у беременных с эклампсией. У остальных беременных с нефропатией гематокрит в основном был низким, особенно у женщин с тяжелой нефропатией, у которых величина указанного показателя составила всего 26,4—32,0%. Низкий гематокрит, как правило, был характерен для длительного токсикоза, который развивался на фоне патологии почек. Снижению его часто сопутствовали гипохромная анемия и относительно высокий уровень билирубина.

Таблица 1

## Реологические свойства крови беременных с нефропатией (M ± m)

Группа обследованных	Агрегация эритроцитов, % опт. пл.	ЭФП эритроцитов, [(см <sup>2</sup> · в-1) / с] · 10 <sup>-4</sup>	Коэффициент когезии эритроцитов, дин/см <sup>2</sup>	Кажущаяся вязкость крови, сП	Предел текучести крови, дин/см <sup>2</sup>
Здоровые					
Беременные	56,0 ± 1,3	1,42 ± 0,03	1,30 ± 0,01	20,4 ± 0,4	0,03 ± 0,001
Больные с нефропатией:					
I степени	66,6 ± 4,2	1,32 ± 0,01	2,3 ± 0,1	24,1 ± 1,6	0,051 ± 0,009
II степени	83,0 ± 2,0	1,23 ± 0,03	1,8 ± 0,1	20,1 ± 0,7	0,049 ± 0,01
III степени	98,0 ± 2,4	1,08 ± 0,03	1,5 ± 0,2	22,1 ± 0,8	0,047 ± 0,007

О механизме разноплановых изменений гематокрита при нефропатии по мере ее прогрессирования может дать некоторое представление состояние агрегационных свойств эритроцитов.

L. Heilmann и M. Ludwig (1980) обнаружили при позднем токсикозе беременных повышенную и качественно измененную агрегацию эритроцитов. Эритроцитарные агрегаты отличались повышенной прочностью и плохо дезагрегировали вследствие снижения перфузионного давления и образования между эритроцитами мостиков из высокомолекулярных белков. По данным L. Dintenfass (1982), агрегация эритроцитов при нефропатии в 2—3 раза выше, чем в норме.

Как показали наши исследования, повышение агрегационной способности красных клеток происходит по мере прогрессирования заболевания (табл. 1). Несмотря на широкие колебания показателей агрегационной способности при легкой форме нефропатии (25—95% опт. пл.), у 73% больных ее величина находилась

в пределах от 50 до 70% опт. пл. При этом показатели, свойственные здоровым беременным, выявлены при продолжительности заболевания в несколько дней. У 81% беременных с нефропатией средней степени тяжести показатели агрегации варьировали от 60 до 80% опт. пл., при тяжелой форме заболевания они находились в пределах от 70 до 115% опт. пл., составляя у  $\frac{4}{5}$  больных 72—95% опт. пл. Высокая агрегация эритроцитов (95—100% опт. пл.) была характерна для больных с преэклампсией и эклампсией. Изменение агрегационных свойств эритроцитов было обусловлено не только тяжестью заболевания, но и его длительностью. Так, при продолжительности нефропатии средней тяжести, превышающей 4 нед, агрегация эритроцитов составила  $86,0 \pm \pm 2,8\%$  опт. пл., при длительности 3—4 нед —  $71,0 \pm \pm 1,5\%$  опт. пл. При тяжелой нефропатии эти показатели составили соответственно  $98,7 \pm 1,1$  и  $87,3 \pm \pm 2,3\%$  опт. пл.

При индивидуальном сопоставлении величины агрегации эритроцитов с показателями гематокрита у некоторых беременных, особенно с легкой формой нефропатии, выявлена обратная зависимость, т. е. наиболее высокая интенсивность агрегационного процесса эритроцитов характерна для больных с относительно низкими значениями гематокрита. Подобное сочетание агрегации и количества красных клеток, по мнению Г. М. Соловьева и Г. Г. Радзивила (1973), может указывать на процессы секвестрации и депонирования эритроцитов. Однако при легкой форме нефропатии это сочетание с нашей точки зрения может свидетельствовать о компенсации повышенной агрегационной способности красных клеток за счет гемодилюции, в результате чего сохраняется стабильность суспензии крови. Подтверждением этого могут служить клинические данные. Так, при легкой форме токсикоза описанная выше картина наблюдалась при недлительном течении заболевания и относительно невысоком артериальном давлении (130/80—130/90 мм рт. ст.). Выявленное соотношение между агрегацией эритроцитов и гематокритом при нефропатии средней тяжести и тяжелой может свидетельствовать о секвестрации крови и распаде эритроцитов. Подтверждением данного предположения являются обнаруженные у больных этих групп анемия и гипербилирубинемия.

Отрицательное влияние эритроцитарных агрегатов на микрогемодинамику возможно при условии, когда силы

сцепления между эритроцитами в агрегатах, или коэффициент когезии, повышены и образующийся агрегат не подвергается дезагрегации под воздействием напряжения сдвига [Фирсов Н. Н., 1983].

Проведенные исследования коэффициента когезии у беременных с поздним токсикозом свидетельствуют о том, что почти у всех из них при легкой и у  $2/3$  при средней степени тяжести заболевания указанный показатель повышен до 1,3—2,8 дин/см<sup>2</sup>. Такая величина коэффициента когезии свидетельствует об образовании необратимых агрегатов. По мнению Г. Г. Радзивила и Г. Д. Минскер (1984), повышение коэффициента когезии в 1,2 раза по сравнению с нормой указывает на устойчивость образуемых агрегатов.

По мере прогрессирования заболевания происходит снижение коэффициента. Так, у беременных с тяжелой нефропатией этот показатель составил 1,5 дин/см<sup>2</sup>. Высокие его значения, как правило, отмечаются при длительном течении токсикоза. Это, вероятно, связано с тем, что недеформируемые прочные агрегаты у беременных с тяжелым длительным токсикозом, оседая в микрососудах, выходят из активного кровообращения. Подтверждением этого положения может служить низкая величина гематокрита.

Согласно существующим теориям механизма агрегации эритроцитов, одной из причин ее повышения может явиться снижение заряда эритроцитов, о котором судят по ЭФП клеток. На снижение ЭФП эритроцитов при позднем токсикозе указывал А. Л. Чижевский (1959).

По нашим данным, ЭФП эритроцитов у беременных с нефропатией по мере ее прогрессирования снижается (см. табл. 1). Для большинства беременных с легкой формой нефропатии наиболее характерны значения 1,29—1,38, со средней тяжестью заболевания 1,25—1,30 [(см<sup>2</sup>·В<sup>-1</sup>)/с]·10<sup>-4</sup>, при тяжелой нефропатии ЭФП у 86% больных составляет 1,00—1,15 [(см<sup>2</sup>·В<sup>-1</sup>)/с]·10<sup>-4</sup>. Самая низкая ЭФП красных клеток выявлена при преэклампсии и эклампсии; она составила всего 0,85 [(см<sup>2</sup>·В<sup>-1</sup>)/с]·10<sup>-4</sup>. Таким образом, по мере прогрессирования нефропатии происходит повышение агрегационной способности эритроцитов, сопровождающееся снижением их ЭФП подвижности.

Причиной повышения агрегации эритроцитов может быть также изменение формы и поверхности мембраны клеток. Применение сканирующей электронной микроско-

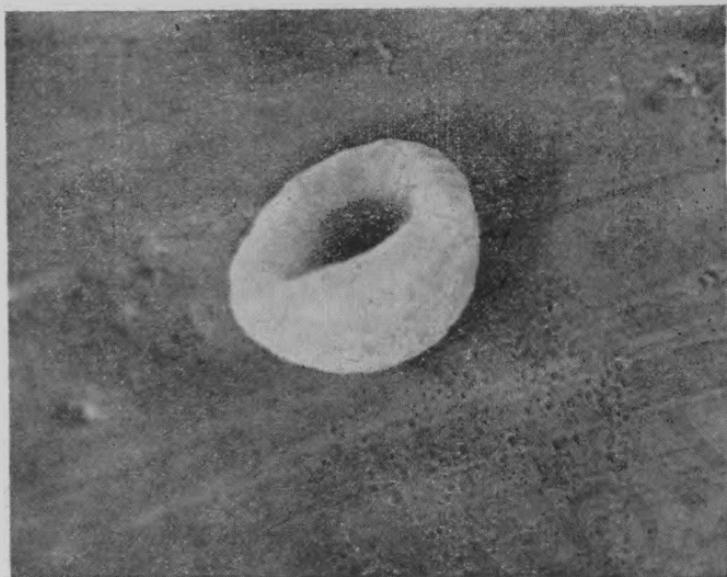


Рис. 16. Стоматоцит — одна из форм измененных эритроцитов, встречающихся при электронном сканировании крови беременных с нефропатией.

пии позволило выявить у беременных с нефропатией значительные изменения морфологии эритроцитов. В частности, отмечено набухание почти всех типов эритроцитов, что может быть связано с нарушением осмотического равновесия в крови, в том числе с изменением соотношения натрия и калия, наблюдающегося при нефропатии. У больных с токсикозом выявлено уменьшение числа нормоцитов, особенно при раннем его развитии. Кроме того, обращает на себя внимание повышение в 2 раза числа клеток типа «спущенный мяч», появление которых связано с развитием железодефицитной анемии. Последняя, как известно, нередко сопутствует нефропатии.

Неблагоприятным фактором является наличие у беременных с нефропатией стоматоцитов (рис. 16). Увеличение относительного числа клеток именно этого типа может иметь важное прогностическое значение. В экспериментальных исследованиях, посвященных изучению роли формы эритроцитов в развитии процесса агрегации при различных условиях, в том числе и при стрессе, было показано, что стоматоциты являются формой, характерной для эритроцитов, формирующих агрегаты определенного типа [Чернух А. М., и др., 1981], а увеличение

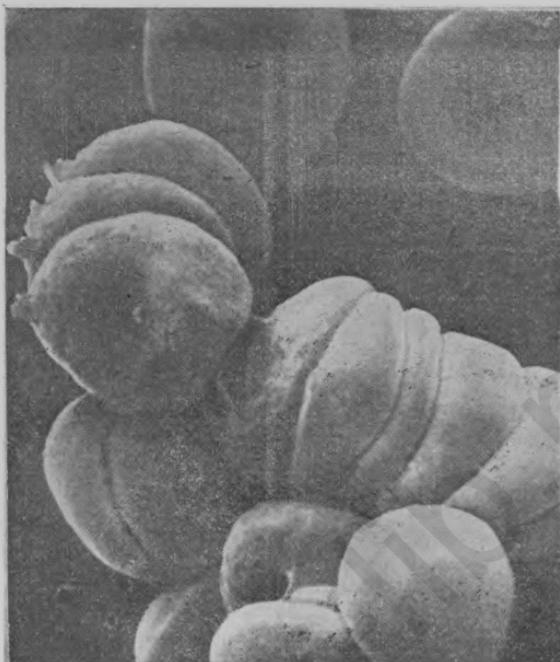


Рис. 17. Агрегация эритроцитов у беременных с нефропатией при исследовании крови в сканирующем микроскопе.

их числа обычно коррелирует с выраженностью расстройств текучести крови [Ионов Б. В., Чернух А. М., 1981]. Появление стоматоцитов при нефропатии может являться показателем нарастания агрегации эритроцитов, развивающейся в первую очередь в мелких сосудах (рис. 17). При нефропатии увеличивается также число клеток с конусовидным выступом, значение которых не установлено. Их содержание увеличивается соответственно тяжести заболевания. Повышено и число эхиноцитов, которые отражают начало деструктивных изменений в мембране клеток; их появление совпадает со снижением в клетках концентрации АТФ, имеющей существенное значение для поддержания исходной формы эритроцита. Обращает на себя внимание наличие при нефропатии дискоцитов с загнутыми вверх краями, которые не обнаруживаются у здоровых беременных женщин.

Таким образом, общее число клеток, отличающихся от нормальных, при нефропатии составляет 21,3—27%. Из них часть (7,5—8,9%) имеет форму эритроцитов с гребнем, с конусовидным выступом, что, возможно, свя-

зано со способностью эритроцитов деформироваться под влиянием гемодинамических и плазматических факторов. Повышение числа других клеток (типа «спущенный мяч», стоматоцитов, шиповидных) указывает на наличие патологических изменений как в содержимом самой клетки (снижение уровня железа, изменение концентрации натрия), так и в эритроцитарной мембране.

Что касается изменения деформируемости эритроцитов при нефропатии, то сведения о ней немногочисленны и противоречивы. По данным Т. Inglis и соавт. (1982), деформируемость эритроцитов у беременных с нефропатией, измеренная путем фильтрации крови через микрофильтры, не отличается от таковой у здоровых беременных. В то же время L. Neilmann (1980) и P. Buchan (1982), применив аналогичный метод, обнаружили при токсикозах уменьшение деформируемости эритроцитов.

Существует мнение, что агрегационную активность эритроцитов отражает скорость их оседания (СОЭ). Нами проведено определение СОЭ у беременных с нефропатией при истинном (СОЭ-1) и стандартном (СОЭ-2) гематокрите, равном 33%. Установлено, что на величину СОЭ при токсикозе в немалой степени влияет величина гематокрита. Так, СОЭ-2, как правило, была в 1,3—1,5 раза выше СОЭ-1 при гематокрите выше стандартного. При низком гематокрите (28—31%), наоборот, СОЭ-1 превышала СОЭ-2.

Практически у всех беременных с нефропатией СОЭ-1 и СОЭ-2 отличалось от таковой у здоровых беременных ( $24,7 \pm 1$  и  $45,3 \pm 1,2$  мм/ч), однако зависимость этих изменений от тяжести заболевания не установлена. Так, при легкой нефропатии СОЭ была равна соответственно 32,0 и 49,0 мм/ч, при средней форме тяжести — 31,0 и 49,0 мм/ч, при тяжелой — 34,7 и 48,2 мм/ч. Таким образом, какой-либо зависимости между СОЭ и агрегацией эритроцитов не установлено. СОЭ, безусловно, отражает в какой-то мере происходящие изменения в крови беременных с нефропатией, но использование этого показателя для оценки тяжести заболевания из-за его низкой чувствительности не представляется возможным.

Что касается вязкости крови при нефропатии, то исследования, посвященные этому вопросу, немногочисленны, а полученные данные противоречивы. Так, Y. Magimoto и соавт. (1980) при скорости сдвига  $2,5-3 \text{ с}^{-1}$  обнаружили повышение в основном структурной вязкости только при тяжелой форме нефропатии. При легком те-

чении заболевания ее показатели не отличались от таковых у здоровых беременных женщин.

По мнению Р. Buchan (1982), вязкость цельной крови является одним из основных показателей состояния беременных. Данные, полученные им при высоких скоростях сдвига ( $150$  и  $375 \text{ с}^{-1}$ ), свидетельствуют о повышении вязкости при нефропатии. Оно наиболее значительно при выраженном гипертензионном синдроме. Согласно мнению автора, повышенная вязкость крови при токсикозе является одной из главных причин увеличения периферического сопротивления кровотоку. Существует, однако, и другая точка зрения об отсутствии при нефропатии каких-либо изменений вязкости как цельной крови, так и плазмы [Ingllis T. et al., 1982].

Наши исследования показали, что, для того, чтобы получить представление об истинной картине изменений структурной вязкости крови, необходим индивидуальный подход. При анализе же средних показателей отмечено, что достоверные изменения структурная вязкость крови претерпевает лишь у больных с легкой степенью нефропатии, увеличиваясь до  $24,1 \pm 1,6 \text{ сП}$  (см. табл. 1). У  $68\%$  беременных вязкость была равна  $23$ — $35 \text{ сП}$ . У остальных она имела низкие значения и, как правило, сочеталась со сниженным гематокритом и усиленной агрегацией эритроцитов. Снижение вязкости крови выявлено при незначительной длительности заболевания.

У беременных со средней и тяжелой формой нефропатии средние значения кажущейся вязкости практически не отличались от нормальных показателей (см. табл. 1). Отсутствие видимых изменений обусловлено большим диапазоном колебаний ее величины. Так, при индивидуальном анализе гипервязкость крови обнаружена у половины больных со средней тяжестью заболевания ( $27$ — $33 \text{ сП}$ ) и у  $2/3$  беременных с тяжелой формой нефропатии ( $28$ — $35 \text{ сП}$ ). У остальных обследуемых выявлена гиповязкость ( $14,6$ — $18,8 \text{ сП}$ ).

При токсикозе изменяется и предел текучести крови. Средние значения его были выше нормальных показателей в  $1,3$  раза (см. табл. 1). При легкой нефропатии высокий предел текучести диагностирован у половины больных, у остальных он имел средние значения. При заболевании средней тяжести и тяжелой форме изменения предела текучести крови были неоднородными. У  $73\%$  беременных с нефропатией средней тяжести выявлены относительно низкие и умеренные показатели ( $0,010$ —

0,046 дин/см<sup>2</sup>), у остальных они были значительно увеличены (0,150—0,22 дин/см<sup>2</sup>). При тяжелом токсикозе у 46% беременных установлены сравнительно низкие показатели предела текучести, у 54% — высокие.

У беременных с преэклампсией и эклампсией определялась в основном высокая кажущаяся вязкость, а предел текучести крови в 2,14 раза превышал таковой у здоровых беременных. Повышение предела текучести крови происходит у них на фоне спазма сосудов и гемодинамических изменений. В частности, при эклампсии снижается сократительная способность сердечной мышцы [Персианинов Л. С. и др., 1977], которая обуславливает напряжение сдвига, необходимое для циркуляции крови по сосудам. В связи с этим повышение предела текучести крови, сочетающееся со снижением ударного объема сердца, может свидетельствовать о глубоких нарушениях в системе микроциркуляции.

Снижение вязкостных характеристик крови нередко наблюдается при длительном течении токсикоза, что в немалой степени обусловлено низким гематокритом и содержанием фибриногена. Таким образом, при прогрессировании нефропатии вязкость крови может как повышаться, так и снижаться.

Комплекс изменений реологических свойств крови, включающий в себя повышение агрегации, изменение формы и количества эритроцитов, изменение их коэффициента когезии и вязкостных характеристик, снижение заряда клеток, свидетельствует о развитии при токсикозе синдрома неспецифических гемореологических расстройств.

**Коагуляционные свойства крови у беременных с поздним токсикозом.** В настоящее время большинство авторов склонны объяснить патогенез токсикозов с позиций нарушений гемостаза, главным звеном в цепи которых является развитие хронической формы диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Д. МакКау (1981) считает, что блокада микроциркуляции тромбоцитарно-фибриновыми сгустками и, как следствие этого, нарушение транскапиллярного обмена определяет тяжесть и исход позднего токсикоза. По его мнению, образование микротромбов наряду с генерализованным спазмом артериол является ведущим фактором в развитии гипоксии тканей у беременных.

Скопление агрегатов из эритроцитов, а тем более из ригидных тромбоцитов может явиться одной из основных

Таблица 2

Число и агрегация тромбоцитов у беременных при нефропатии ( $M \pm m$ )

Показатель	Группы обследованных			
	здоровые беременные	беременные с нефропатией		
		I степени	II степени	III степени
Число тромбоцитов, $\times 10^9$	$214,0 \pm 10,0$	$179,0 \pm 8,2$	$168,0 \pm 9,2$	$142,0 \pm 9,8$
Агрегация тромбоцитов, %	$48,8 \pm 2,0$	$56,8 \pm 1,1$	$63,9 \pm 1,4$	$62,0 \pm 2,5$

причин повышения периферического сопротивления кровотоку при нефропатии. Немаловажное значение имеет и тот факт, что в процессе агрегации тромбоцитарных пластинок при реакции освобождения в крови повышается содержание биологически активных аминов, которые в свою очередь способствуют нарушению тонуса и проницаемости сосудистой стенки. При развитии нефропатии наиболее ранние изменения выявлены именно в тромбоцитарном звене гемостаза. Изменяются как число, так и агрегационная активность пластинок. По данным Н. В. Стрижовой и соавт. (1982), уменьшение числа тромбоцитов происходит только при нефропатии средней тяжести и тяжелой форме заболевания, на начальных же этапах число их, наоборот, увеличивается.

Исследования, проведенные нами у беременных с нефропатией, свидетельствуют об уменьшении числа тромбоцитов соответственно ухудшению состояния больных (табл. 2).

Как видно из таблицы, уменьшение числа тромбоцитов происходит даже при легкой форме заболевания. Следует отметить, что на их число влияет не только тяжесть заболевания, но и его продолжительность. Самое низкое число пластинок (менее  $100 \cdot 10^9/л$ ) выявлено не только у беременных с преэклампсией и эклампсией, но и при длительном течении нефропатии, особенно если она развилась на фоне заболевания почек. Механизм тромбоцитопении при нефропатии неясен. Большинство исследователей уменьшение числа тромбоцитов объясняют их потреблением в процессе внутрисосудистого свер-

тивания крови [Озерец И. А., 1982; Niedner W., 1985, и др.].

По мере прогрессирования нефропатии наряду с уменьшением числа тромбоцитов происходит изменение их функциональных свойств. По данным Л. С. Персианова и соавт. (1978), А. Д. Макацария (1981), Т. П. Захаровой (1982), при этом гиперагрегация пластинок сменяется гипоагрегацией, которая в основном свойственна больным с явлениями пре- и эклампсии. По мнению Л. Л. Силуяновой (1982), изменение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов является ранним признаком токсикоза и предшествует вовлечению в патологический процесс прокоагулянтного звена гемостаза.

По нашим данным [Шалина Р. И., 1982; Дживелегова Г. Д., Малиновская С. Я., 1984], агрегация тромбоцитов при легкой форме заболевания повышается до 58—60% у половины женщин, при средней степени тяжести токсикоза гиперагрегации пластинок (56,6—81,6%) выявлена у  $\frac{3}{4}$  беременных, при тяжелом токсикозе у большинства больных она составила 56,6—70,6%. У 12% больных с токсикозом средней тяжести и у 21% с тяжелой формой выявлено снижение агрегационной способности тромбоцитов до 18,6—26%. Как правило, оно наблюдалось при длительном течении заболевания, а также при преэклампсии и эклампсии. Уменьшение агрегационной способности тромбоцитов у большинства больных сочеталось с тромбоцитопенией. Таким образом, по мере развития симптомов токсикоза гиперагрегация тромбоцитов сменяется гипоагрегацией, что полностью соответствует концепции развития синдрома ДВС.

О фазности происходящих при токсикозе нарушений гемостаза могут свидетельствовать изменения содержания фибриногена и показатели тромбоэластограммы, в частности, хронометрическая и структурная коагуляция. Имеющиеся данные свидетельствуют в основном о гиперфибриногемии у беременных с нефропатией, выраженность которой обусловлена тяжестью заболевания [Балуда В. П., 1976; Озерец И. А., 1982; Захарова Т. П., 1982]. Результаты исследований А. Д. Макацария (1981) и Л. Л. Силуяновой (1982) указывают на то, что гиперфибриногемия, которая сочетается с высоким уровнем растворимых комплексов мономеров фибрина и ПДФ, в основном свойственна беременным с нефропатией средней тяжести и тяжелой формой заболевания. В данной ситуации потребление фибриногена в процессе внутрисо-

судистого свертывания еще не приводит к видимой гипофибриногенемии. Она характерна для преэклампсии и эклампсии.

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что среднее содержание фибриногена при легкой нефропатии практически не отличается от такового у здоровых беременных. Несмотря на это, у 72% больных концентрация фибриногена составляет 4,31—4,79 г/л и только у 13% она относительно низкая (3,36—3,84 г/л).

У беременных с нефропатией средней тяжести и с тяжелой формой заболевания отсутствие видимых изменений средней концентрации фибриногена обусловлено значительными колебаниями ее индивидуальных значений. Так, соответственно у 48 и 40% больных содержание фибриногена было высоким (4,5—8,8 г/л), у 20 и 34% — низким (0,49—2,8 г/л), у остальных — нормальным.

Низкий уровень фибриногена обычно наблюдался у беременных с длительным и тяжелым поздним токсикозом, высоким артериальным давлением (160/110—190/120 мм рт. ст.), выраженной протеинурией, отрицательным диурезом, значительными отеками; длительность токсикоза превышала месяц. Данные тромбоэластографии свидетельствуют об укорочении параметра  $г+К$ , что указывает на гиперкоагуляцию у большинства беременных с легкой нефропатией. По мере прогрессирования заболевания гиперкоагуляция сменялась гипокоагуляцией ( $г+К=12,0—16,5$  мин). Последняя зарегистрирована у 20% больных с нефропатией средней тяжести, но с продолжительным течением. При тяжелой нефропатии гипокоагуляция выявлена у 35% беременных, степень ее более высокая ( $г+К$  колебался от 16 до 25 мин). У остальных женщин диагностирована гиперкоагуляция (4,1—2,5 мин). Полученные данные свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к оценке указанных параметров.

При анализе изменений индекса тромбодинамического потенциала (ИТП) [Дживелегова Г. Д. и др., 1984] у беременных с нефропатией выявлено нарушение структуры сгустка. Для заболевания легкой и средней степени тяжести характерны показатели ИТП, указывающие на повышенную плотность сгустка при его возможном образовании, что в определенной мере можно объяснить увеличением концентрации фибриногена. По мере того, как в крови беременных происходит потребление тром-

боцитов и фибриногена, образующийся сгусток может становиться все более рыхлым. На это указывают показатели ИТП (снижение до 0,7—5,4 усл. ед. при норме 6—12 усл. ед.) у 35% больных с тяжелой формой позднего токсикоза беременных.

Полученные нами данные позволяют считать, что фазность изменений по мере развития заболевания (смена гиперкоагуляции, наблюдающейся при легкой и средней степени тяжести заболевания, гипокоагуляцией — при тяжелой форме) может свидетельствовать о развитии при позднем токсикозе беременных хронической формы синдрома ДВС. По мнению В. П. Балуды (1979), З. С. Баркагана (1980) и др., гипокоагуляция и уменьшение количества клеточных и плазменных факторов свидетельствует о развитии второй фазы синдрома ДВС и в какой-то мере отражает декомпенсацию системы свертывания крови. Однако подобное состояние не является следствием снижения активности свертывающих факторов, а лишь отражает их потребление в условиях гиперкоагуляции. Подтверждением этого являются результаты, полученные при постановке пробы переноса по Раби, которая оказалась положительной у  $\frac{2}{3}$  беременных с гипокоагуляцией. Это свидетельствует о наличии у этой группы больных потенциальной гиперкоагуляции, т. е. о повышенной функциональной активности параметров гемостаза.

Кроме того, гиперкоагуляция, или первая фаза синдрома ДВС, у беременных с нефропатией довольно продолжительна и во избежание перехода ее во вторую фазу необходимо своевременное проведение лечебных мероприятий, направленных на устранение причин, способствующих гиперкоагуляции, и нормализацию нарушенных коагуляционных свойств крови.

В связи с одновременным выявлением в крови реологических и коагуляционных нарушений важным является вопрос о связи между синдромами неспецифических гемореологических расстройств и ДВС. Данные литературы по этому вопросу противоречивы. По мнению Г. М. Соловьева и Г. Г. Радзивила (1983), эти процессы не связаны между собой. Едва ли это мнение можно считать правильным, так как для реологических и коагуляционных нарушений характерны одинаковые условия возникновения, основными из которых являются замедление кровотока в системе микроциркуляции, нарушение стабильности сосудистой системы, ацидоз крови, измене-

ния белкового состава плазмы. Реологические и коагуляционные нарушения при развитии указанных синдромов первоначально возникают в венах.

В настоящее время доказано, что реология потока крови оказывает большое влияние на тромбообразование. Об этом свидетельствует склонность к тромбозу при заболеваниях, которые сопровождаются повышением вязкости крови и агрегации эритроцитов [Шестаков В. А. и др., 1973; Александрова Н. П. и др., 1978]. L. Dintenfass (1976) считает, что первым моментом при тромбообразовании является окклюзия *vasa vasorum* агрегатами из эритроцитов, в дальнейшем происходит некроз сосудистой стенки и образование тромба.

Доказательством взаимообусловленности этих синдромов являются результаты исследования R. Hardaway (1966), который, обнаружив эритроцитарные тромбы, при явлениях внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови, предположил, что они являются результатом сладжей. Подтверждением этого положения может быть выраженная способность эритроцитов сорбировать факторы свертывания, в том числе фибрин, фибриноген и продукты его деградации. К тому же мембрана эритроцитов, по мнению Б. П. Кузника (1962) и И. Я. Ашкинази (1977), обладает выраженной тромбопластической активностью за счет фосфолипидов.

Учитывая эти данные, можно считать, что реологические и коагуляционные нарушения крови, во всяком случае те, которые характерны для указанных синдромов, появляются при нефропатии одновременно.

Зависимость между концентрацией фибриногена и агрегацией эритроцитов и тромбоцитов наиболее выражена у беременных с легкой нефропатией; у большинства из них выявлена прямая взаимосвязь между указанными показателями. Несмотря на высокую концентрацию фибриногена, у этих больных выявляется относительно низкая агрегация эритроцитов (25—48% опт. пл.), что, по всей видимости, обусловлено высокой ЭФП клеток, которая составила у них 1,37—1,41 [(см<sup>2</sup>·В<sup>-1</sup>)/с<sup>1</sup>]·10<sup>-4</sup>. Какой-либо зависимости между ЭФП клеток и концентрацией фибриногена у беременных с нефропатией обнаружить не удалось.

При сопоставлении агрегации эритроцитов и концентрации фибриногена у беременных со средней и тяжелой формой заболевания установлено, что повышенная агрегация эритроцитов может наблюдаться как при низком,

так и при высоком содержании белка. Снижение концентрации фибриногена у больных с тяжелой нефропатией свидетельствует о процессах внутрисосудистого свертывания крови и образования сгустков в сосудах микроциркуляции, т. е. о развитии синдрома ДВС. Параллельно этому процессу в крови происходит накопление ПДФ. Повышение их уровня при нефропатии считается установленным фактом [Марусов А. Г., Скипетров В. П., 1982; Озерец И. А., 1982]. Можно предположить, что именно ПДФ играют важную роль в повышении агрегационной активности красных клеток у беременных, у которых выявлено низкое содержание фибриногена.

Доказано также отрицательное влияние ПДФ на реологические свойства крови, в частности, на агрегацию эритроцитов [Люсов В. А. и соавт., 1979; Dintenfass L., 1976, и др.]. Особенно высокий уровень агрегации эритроцитов наблюдается у беременных с низким содержанием фибриногена и высоким уровнем ПДФ. Указанные выше изменения выявлены у беременных с длительно текущей и тяжелой нефропатией, а также при преэклампсии. Проводимая общепринятая терапия (инфузионная, гипотензивная, дегидратационная) не дает выраженного эффекта. Определенный интерес представляют данные, указывающие на угнетающее действие ПДФ на агрегацию тромбоцитов. В связи с этим повышение их уровня, а также снижение концентрации фибриногена могут быть одним из основных причин уменьшения агрегационной способности пластинок по мере прогрессирования симптомов позднего токсикоза беременных.

Наряду с указанными факторами нельзя исключить влияние на процесс агрегации красных клеток крови беременных иммуноглобулинов, жирных кислот, катехоламинов, патологическое увеличение которых при нефропатии доказано И. З. Закировым и соавт. (1976), О. Н. Аржановой (1979), Г. М. Савельевой и соавт. (1981), U. Freund и соавт. (1977). Влияние иммунных комплексов на механические свойства эритроцитов опосредовано через различные медиаторы, главными из которых являются компоненты комплемента. Его фиксация на поверхности эритроцитарной мембраны, по данным О. К. Гаврилова (1981), вызывает снижение их деформируемости и повышение агрегационной способности.

В последнее время иммунным комплексам, образующимся при взаимодействии антигена с антителом, придается важное значение в активации системы гемостаза с

последующим развитием локального или диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Основным механизмом взаимосвязи иммунной и свертывающей систем крови является фиксация комплексов антиген — антитело на поверхности тромбоцитов с последующим их лизисом и высвобождением биологически активных аминов, участвующих в прямой активации свертывающей системы крови [Гаврилов О. К., 1981].

Активация тромбоцитов под действием иммунных комплексов может вызывать выделение из тромбоцитов vasoактивных веществ в количестве, достаточном для индукцирования гипертензии при токсикозах. А. М. Чернухом и соавт. (1975) экспериментально установлено, что иммунологический конфликт вызывает закономерные реакции и со стороны клеточных структур сосудов в виде отека и пролиферации эндотелия, что может быть связано с выделением при иммунологических реакциях биологически активных веществ, протеолитических ферментов, изменением белкового состава плазмы.

Изменениями параметров гемостаза при нефропатии можно в какой-то мере объяснить динамику коэффициента когезии эритроцитов по мере прогрессирования заболевания. Как было отмечено выше, при токсикозе одновременно с увеличением агрегации эритроцитов происходит повышение коэффициента когезии при легкой и средней тяжести течения заболевания и парадоксальное снижение его при тяжелой нефропатии. Повышение коэффициента когезии эритроцитов обусловлено гиперфибриногенемией, поскольку фибриноген является одним из основных факторов, удерживающих эритроциты в агрегатах и способствующих их прочности. Важную роль в этом процессе играет снижение  $\zeta$ -потенциала клеток. При значительном уменьшении ЭФП эритроцитов при тяжелой нефропатии — до  $0,85 [(см^2 \cdot В^{-1})/с^1]$ , даже несмотря на выраженную гипофибриногенемию, коэффициент когезии значительно повышается (до  $3,68$  дин/см<sup>2</sup>).

Уменьшение коэффициента когезии эритроцитов может быть обусловлено влиянием снижения их деформируемости вследствие ацидоза. Следует согласиться с S. Chien (1973), T. Fischer и соавт. (1978), которые считают, что жесткие эритроциты, несмотря на повышенную склонность к агрегации, образуют менее прочные агрегаты.

Важную роль коагуляционные параметры играют в изменении вязкостных характеристик крови. Именно с

учетом изменений концентрации фибриногена у больных со средней и тяжелой формами нефропатии становится понятным колебание как показателей кажущейся вязкости, так и предела текучести крови. Вязкость крови увеличивается при сочетании гемоконцентрации с гиперфибриногенемией. Более того, повышение вязкости крови наблюдается и у больных с увеличенным содержанием фибриногена при средних значениях гематокрита. Так, по нашим данным, у беременных с нефропатией средней тяжести высокие показатели вязкости (кажущаяся вязкость 28—33 сП, предел текучести 0,07—0,2 дин/см<sup>2</sup>) обусловлены в большей мере повышенной концентрацией фибриногена (5,28—8,8 г/л), так как гематокрит у них составлял всего 34,1%. При нефропатии средней тяжести и ее тяжелой форме кажущаяся вязкость и предел текучести имели наиболее низкие значения (14,8—18,2 сП и 0,003—0,009 дин/см<sup>2</sup>), в то время как гематокрит был снижен лишь у 26% больных, у остальных его величина колебалась от 37,2 до 40,8%. Содержание фибриногена у них было относительно низким (1,91—3,84 г/л), что, возможно, и обусловило снижение кажущейся вязкости и предела текучести крови.

Таким образом, наши данные соответствуют выводам, полученным Е. Merrill и соавт. (1963), которые установили, что даже при высоких значениях гематокрита афибриногенемия и гипофибриногенемия приводят к снижению вязкости. При нефропатии средней тяжести, а особенно при ее тяжелой форме невысокие показатели кажущейся вязкости и предела текучести свойственны больным с низким гематокритом и резко повышенной агрегацией эритроцитов. У них же выявляются анемия и повышенное содержание билирубина. Указанное сочетание может свидетельствовать о секвестрации эритроцитов.

Снижение вязкостных характеристик крови отмечено также у тех беременных с гипофибриногенемией, у которых предполагается развитие синдрома ДВС. Клинические симптомы у этих больных свидетельствуют о глубоких нарушениях микрогемодинамики. Признаки токсикоза у них появляются рано (в 20—24 нед), у многих женщин нефропатия развивается на фоне экстрагенитальной патологии. Клинически токсикоз проявляется выраженными отеками, гипертензией, гипотрофией плода. Таким образом, «нормализация» вязкости крови или ее снижение при прогрессировании нефропатии могут

считаться показателем плохого прогноза у беременных с токсикозом. Г. Г. Радзивил и Г. Д. Минскер (1984) предлагают использовать низкий показатель вязкости в качестве диагностического теста ДВС. Наряду с «синдромом высокой вязкости» они выделяют «синдром низкой вязкости» крови. Снижение вязкости крови выявлено ими у больных с «шоковым легким», при разлитом гнойном перитоните, инфаркте миокарда, осложнившимся кардиогенным шоком.

При анализе реологических и коагуляционных параметров крови нами установлено, что одной из причин уменьшения ИТП при тяжелом течении токсикоза наряду с тромбоцитопенией и гипофибриногенемией является снижение гематокрита и кажущейся вязкости крови. Так, при гематокрите в пределах 30—32% и структурной вязкости 16—17 сП ИТП составил всего 3,5 усл. ед., соответственно при 39—42% и 26—27 сП — 27,9 усл. ед.

Важное значение для активации гемостаза у беременных с нефропатией имеет повышенная агрегационная способность эритроцитов, поскольку при разрушении эритроцитарных агрегатов в кровотоке выделяется тромбопластический материал, дополнительно активирующий гемостаз. Это подтверждено нашими данными. При практически одинаковом количестве и агрегации тромбоцитов выраженная агрегация эритроцитов (85—100% опт. пл.) обусловила хронометрическую коагуляцию, равную 6,0—7,2 мин, при агрегации эритроцитов в 50—60% опт. пл. она составила 12—14 мин.

Для оценки влияния сопутствующих заболеваний на реологические и коагуляционные свойства крови при нефропатии нами проведено исследование у беременных с «чистым» токсикозом и при развитии его на фоне гипертонической болезни и патологии почек. Различия показателей выявлены в основном у беременных с нефропатией легкой и средней степени тяжести. При тяжелой же форме токсикоза характер гемореологических и коагуляционных расстройств определялся тяжестью состояния больных. Зависимости изучаемых показателей от того фона, на котором развилась нефропатия, выявить не удалось.

Как показали проведенные исследования, у беременных с «чистым» токсикозом наиболее значительным изменениям подвергается интенсивность агрегационного процесса эритроцитов. Образующиеся агрегаты отличаются повышенной прочностью. Что же касается гемато-

криты и вязкостных характеристик крови, то изменения их по сравнению с агрегацией эритроцитов не столь значительны.

Нефропатия наиболее часто развивается на фоне гипертонической болезни, которая сама по себе создает предпосылки для нарушения текучести крови по сосудам. Возможно, что именно этим можно объяснить тот факт, что токсикоз в этих условиях появляется в ранние сроки беременности и часто приводит к тяжелым осложнениям у матери и плода.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что реологические свойства крови у беременных с гипертонической болезнью, к которой присоединился токсикоз, имеют свои особенности. Прежде всего у них наблюдаются гемоконцентрация и гиперфибриногенемия. Агрегация же эритроцитов, наоборот, повышена незначительно по сравнению с таковой у здоровых беременных. Повышение гематокрита и концентрации фибриногена в крови беременных с гипертонической болезнью является причиной увеличения вязкостных характеристик крови. Обращает на себя внимание значительный рост предела текучести крови.

Для нефропатии, развившейся на фоне патологии почек, характерно сочетание низкого гематокрита и низкой вязкости крови, а также высокая частота анемии. С одной стороны, это может указывать на процессы секвестрации и депонирования эритроцитов, тем более, что у беременных этой группы, как правило, агрегация эритроцитов значительно повышена (90—140 опт. пл.). С другой стороны, в данной ситуации нарушаются процессы гемопоэза, столь характерные для гипоксии тканей при хронической патологии почек. Указанное сочетание низкого гематокрита, структурной вязкости крови, предела текучести и высокой агрегационной способности при наличии анемии позволяло нам предположить у наблюдавшихся беременных наличие патологии почек, которая в последующем, как правило, подтверждалась с помощью специальных методов исследования.

Таким образом, данные литературы и результаты проведенных нами исследований при нефропатии свидетельствуют о глубоких изменениях как реологических, так и коагуляционных свойств крови, т. е. при токсикозе развиваются два взаимообусловленных синдрома: синдром неспецифических гемореологических расстройств и хроническая форма диссеминированного внутрисосуди-

стого свертывания крови. Взаимосвязь синдрома ДВС и гемореологических расстройств, проявляется в том, что развитие первого протекает с выраженными изменениями концентрации фибриногена, его дериватов, тромбоцитарного звена гемостаза, от которых зависят степень выраженности агрегационного процесса эритроцитов, вязкостные характеристики крови и микроциркуляция в целом. В свою очередь нарушения реологических свойств крови, в частности увеличение интенсивности образования эритроцитарных агрегатов, повышение вязкости крови, способствуют углублению нарушений коагуляции вследствие снижения скорости кровотока и поступления в кровь веществ тромбопластического действия, образующихся в результате разрушения агрегатов. В связи с этим разделение внутрисосудистых изменений при нефропатии на синдромы является условным.

Можно предположить, что именно нарушения внутрисосудистого звена микроциркуляции, являясь результатом всех гемодинамических, волевических, метаболических, иммунологических и сосудистых расстройств, приводят к трофическим и, следовательно, органическим изменениям в тканях беременной, формируя симптомы нефропатии. При этом механизм микроциркуляторных нарушений можно представить следующим образом. При нефропатии беременных в условиях измененной гемодинамики и биохимических параметров на фоне сосудистого спазма образуются эритроцитарно-фибриновые сгустки. Нарушая кровоток в системе микроциркуляции, они способствуют формированию локализованных областей стаза, а следовательно и депонированию клеточных элементов крови, которые не участвуют в общей циркуляции. В результате этого снижается кислородная емкость крови, нарушается адекватная тканевая перфузия. Тканевая гипоксия является дополнительным стимулом повышения сосудистого тонуса, периферического сопротивления кровотоку, снижения сердечного выброса. В итоге развиваются периферические изменения в органах с вытекающими из этого последствиями.

В настоящее время еще трудно судить о том, являются ли реологические нарушения причиной или следствием развития нефропатии. Однако можно с полным основанием утверждать, что развивающиеся нарушения биофизических и коагуляционных свойств крови являются одним из ведущих звеньев в патогенезе нефропатии, определяя ее клиническую симптоматику.

**Реологические свойства крови у беременных с плацентарной недостаточностью.** Нарушение маточно-плацентарного кровообращения с развитием хронической гипоксии и гипотрофии плода является одним из частых осложнений токсикоза беременных. Исследование Е. М. Вихляевой (1982) свидетельствует о том, что при тяжелых формах заболевания скорость кровотока в миометрии снижается почти в 4 раза, а через материнскую часть плаценты — в 3 раза.

Результаты изучения межворсинчатого кровотока [Клименко П. А., 1983] с помощью альбумина, меченного  $^{99m}\text{Tc}$ , свидетельствуют о том, что для обеспечения нормальной жизнедеятельности плода в конце беременности объем крови в межворсинчатом пространстве должен составлять около 100 мл/мин на 100 г ткани плаценты. У беременных с недостаточностью маточно-плацентарного кровообращения, в том числе и с нефропатией, объемный кровоток в плаценте значительно снижен, составляя в среднем 64 мл/мин на 100 г ткани плаценты. При сопоставлении объема крови с результатами гистологического исследования плаценты после родов отмечено, что снижение кровотока сопровождается ее морфологическими изменениями.

Данные литературы свидетельствуют о том, что при нефропатии снижены масса плаценты и плацентарно-плодовый коэффициент, в плаценте находят очаги инфарктов, обызвествления, массивное отложение фибрина в области базальной пластинки, плодовой части плаценты, стенках сосудов, склеротические изменения мелких сосудов, их тромбоз. Кроме того, в плаценте уменьшено количество кровеносных сосудов, выявляются гиперплазия цитотрофобласта, утолщение цитотрофобластической мембраны, атероз и артериосклероз спиральных артерий матки.

Важным является развитие морфологических изменений в плаценте на ранних этапах заболевания. Об этом свидетельствуют данные Т. Soma и соавт. (1982), которые, изучив плаценту после самопроизвольного выкидыша у беременных с начальными явлениями нефропатии, обнаружили спазм децидуальных артерий, дегенерацию синцитиального трофобласта, отложение фибрина в ворсах хориона.

Большую часть указанных изменений в плаценте можно рассматривать как результат гипоксии и ишемии. Гипоксия тканей плаценты при нефропатии в немалой сте-

пени обусловлена микроциркуляторными нарушениями у матери. Отложение фибрина и дегенеративные изменения в плаценте могут быть результатом гиперкоагуляции и внутрисосудистого свертывания в крови матери.

Важное значение для снижения маточно-плацентарного кровообращения имеют изменения агрегационных свойств эритроцитов и вязкостных характеристик крови. При исследовании микроциркуляции в плаценте у беременных с легкой формой токсикоза наблюдается агрегация эритроцитов в мелких сосудах, при нефропатии средней и тяжелой степени агрегация клеток отмечается не только в мелких, но и в крупных сосудах артериального и венозного типа [Диденко Л. В., 1981].

Уменьшение межворсинчатого плацентарного кровотока при позднем токсикозе, по мнению Р. Buchan (1982), обусловлено как уменьшением просвета сосудов за счет их склерозирования, так и гипервязкостью крови. Последняя на фоне спазма сосудов ворсин плаценты приводит в конечном итоге к снижению межворсинчатого кровотока, внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода.

В исследовании, проведенном в нашей клинике С. В. Новиковой (1984), реологические нарушения крови матери при нефропатии были сопоставлены с развитием гипотрофии плода. С этой целью женщины были обследованы в динамике, начиная с 14 нед беременности. Диагноз гипотрофии плода устанавливали на основании данных эхографии и результатов общепринятого клинического обследования. Проведенное исследование свидетельствует о том, что у беременных, у которых в последующем развились внутриутробная гипотрофия плода и нефропатия, реологические и коагуляционные свойства отличаются от таковых, свойственных здоровым беременным уже в 14—15 нед беременности. На этом этапе исследования выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) усиление агрегации эритроцитов (до  $50,5 \pm 2,77\%$  опт. пл.), которое, по всей видимости, в данной ситуации обусловлено относительно высоким содержанием фибриногена ( $3,5 \pm 0,08$  г/л). Судя по средним величинам, количество тромбоцитов ( $188,7 \pm 6,4 \cdot 10^9$ /л) в этот период имеет лишь тенденцию к снижению. При индивидуальном анализе выявлено его колебание от  $150 \cdot 10^9$ /л до  $256 \cdot 10^9$ /л. Сниженному количеству тромбоцитов, как правило, соответствовала их повышенная агрегационная способность. Остальные показатели на данном этапе исследования достоверно не отличались от нормы. К 24 нед беременности

у всех женщин диагностирована внутриутробная гипотрофия плода. Симптомов позднего токсикоза на этом этапе у большинства беременных еще не было. Ко времени выявления гипотрофии плода реологические и коагуляционные свойства значительно изменялись. К измененной агрегации эритроцитов ( $65,7 \pm 2,7\%$  опт. пл.) присоединились гемоконцентрация, увеличение кажущейся вязкости крови (до  $39,3 \pm 1,5$  сП) и предела текучести крови (до  $0,07 \pm 0,01$  дин/см<sup>2</sup>). Практически у всех больных отмечено снижение количества тромбоцитов и повышение их агрегации.

К 28—32 нед у беременных, у которых выявлена гипотрофия плода, обычно появлялись симптомы позднего токсикоза и определялась зависимость изменений реологических свойств крови от степени тяжести нефропатии. У беременных, у которых на ранних этапах исследования количество тромбоцитов было снижено, а в последующем наблюдалась гипервязкость крови, в дальнейшем развивалась нефропатия средней и тяжелой степени.

Нарушения реологических и коагуляционных свойств крови у беременных с нефропатией при наличии гипотрофии плода были выражены в большей мере, чем у беременных при нормальном его развитии. Для них свойственны наиболее высокие агрегация эритроцитов ( $96,3 \pm 1,0\%$  опт. пл. по сравнению с  $77,0 \pm 2,0\%$  опт. пл.); гипервязкость крови (кажущаяся вязкость соответственно  $28,2 \pm 0,8$  и  $25,3 \pm 0,7$  сП, гиперфибриногенемия ( $5,9 \pm 0,2$  г/л), тромбоцитопения.

Таким образом, комплекс изменений, выявленный у беременных при гипотрофии плода, может отражать нарушения маточно-плацентарного кровотока и позволяет выявить диагностические критерии гипотрофии плода при исследовании реологических параметров крови в ранние сроки беременности (14—15 нед): Этими критериями являются усиление агрегации эритроцитов на фоне гиперфибриногенемии, уменьшение количества тромбоцитов и увеличение их агрегации: Изменение свойств и поведения тромбоцитов особенно важно для плацентарного кровотока, поскольку генерализованный спазм сосудов, наблюдающийся при нефропатии, распространяющийся на сосудистое русло плаценты, может привести к повреждению эндотелия сосудов и адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке: В последующем при агрегации тромбоцитов происходит высвобождение серотонина и АДФ, что обуславливает дальнейшую агрегацию тромбоцитов, а так-

же увеличение агрегационной активности эритроцитов. Фибриноген, содержание которого повышено, способствует усилению процесса образования агрегатов, вследствие чего тромбоцитарная пробка может вызвать окклюзию мелких сосудов. По мере развития заболевания происходит потребление факторов, участвующих в развитии этих нарушений, о чем свидетельствует тромбоцитопения и гипофибриногемия, выявленные у некоторых больных. В конечном итоге нарушается кровообращение в плаценте, ограничивается обмен веществ между кровью матери и плода, изменяется газообмен плода.

**Коррекция реологических нарушений крови у беременных с поздним токсикозом.** Успех лечения беременных с поздним токсикозом определяется своевременным проведением патогенетически обоснованных лечебных мероприятий. В настоящее время разработаны методы терапии с учетом комплексных изменений, наблюдающихся при нефропатии. Доказано, что патогенетически обоснованная терапия должна быть направлена на устранение метаболических нарушений, нормализацию гемодинамики, волевических показателей, сосудистого тонуса, микроциркуляции жизненно важных органов, маточно-плацентарного кровообращения.

Некоторые методы терапии токсикоза, например назначение диуретиков, в последнее время подвергаются критике. Основной целью дегидратационной терапии при токсикозе является выведение из организма избыточного количества воды и натрия, наличие которых в тканях способствует развитию гемодинамических и метаболических нарушений.

Н. Куанк и R. During (1978) считают дегидратационную терапию при нефропатии противопоказанной, основывая свою точку зрения на том, что назначение диуретиков еще более уменьшает объем плазмы. Увеличивающаяся гиповолемия способствует дальнейшему повышению периферического сопротивления кровотоку, что ведет, с одной стороны, к артериальной гипертензии, с другой — к ухудшению маточно-плацентарного кровотока. Кроме того, диуретики, повышая выделение натрия из организма стимулируют деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, таким образом, способствуют развитию гипертензии, а также повышают имеющуюся у плода гемоконцентрацию. Видимо, отрицательное отношение к применению диуретиков при нефропатии связано с изолированным рассмотрением дегидратации

как самостоятельного вида лечения вне связи со всем комплексом проводимой терапии. Разумеется, указанные выше осложнения могут развиваться в тех случаях, когда дегидратационную терапию проводят без предварительной нормализации осмотического и онкотического давления, а также кровотока в микроциркуляторном русле.

В настоящее время более сдержанно относятся также и к назначению гипотензивных средств. Это связано с тем, что неуправляемая гипотензивная терапия одновременно со снижением артериального давления приводит к уменьшению маточно-плацентарного кровотока. Особенно это относится к быстрому, чрезмерному снижению артериального давления при длительно текущей нефропатии, развивающейся на фоне гипертонической болезни. В данной группе больных сосуды, в том числе маточно-плацентарные, не могут быстро реагировать на резкие перепады артериального давления [Куанк А., During R., 1978].

Что касается инфузионной терапии, то большинство авторов считают необходимым ее проведение при нефропатии. Целью лечения является нормализация волемических, гемодинамических, метаболических и в конечном счете микроциркуляторных нарушений. Эффект лечения токсикоза в значительной мере зависит от степени восстановления микрогемодинамики в жизненно важных органах.

Для того, чтобы судить о том, как изменяются параметры, характеризующие внутрисосудистое звено микроциркуляции во время лечения, нами выполнено исследование реологических и коагуляционных свойств крови у беременных при проведении общепринятой терапии без антикоагулянтов и дезагрегантов, а также при включении реополиглюкина, гепарина или сочетанном их применении.

Общепринятая терапия без дезагрегантов включала в себя введение глюкозоновокаиновой смеси (150 мл 20% раствора глюкозы, 150 мл 0,25% раствора новокаина) и раствора сухой плазмы в дистиллированной воде. С целью коррекции имеющихся нарушений КОС крови применяли 5% раствор бикарбоната натрия в количестве, зависящем от массы тела беременной. Общее количество вводимой жидкости не превышало 1200—1500 мл в сутки. Инфузионную терапию проводили на фоне введения нейролептиков, десенсибилизирующего, гипотензивного лечения, введения витаминов, инсулина, средств, укреп-

ляющих сосудистую стенку. Назначали сердечные гликозиды, препараты, нормализующие и активирующие метаболизм миокарда (панангин, поливитамины, АТФ), проводили оксигенотерапию. С целью дегидратации чаще всего внутривенно вводили 20 мг лазикса одномоментно. При необходимости введение препарата повторяли через 2—4 ч. Его максимальная суточная доза составляла 120 мг.

Следует отметить, что мочегонные средства мы назначали в основном при недостаточном диурезе после проведения инфузионной терапии. При наличии массивных отеков и симптомов, указывающих на нарушение мозгового кровообращения, дегидратационную терапию проводили на фоне инфузионной. Проведение последней, особенно при отрицательном диурезе, без применения диуретиков нередко приводит к выраженной гипертензии.

Скорость введения жидкости составляла 20—30 капель в минуту. Количество инфузий зависело от общего состояния беременных, тяжести нефропатии, динамики диуреза, артериального давления, эффективности лечения. При отсутствии терапевтического эффекта, особенно при тяжелой форме заболевания, вопрос о родоразрешении решался в течение первых 2 сут лечения.

При введении жидкости учитывали не только диурез, но и гематокрит. У большинства беременных с нефропатией его величина не превышала после гемодилюции 30—32%, а у некоторых больных достигала 28%, что считается вполне допустимым.

Инфузионную терапию в основном проводили у беременных со средней и тяжелой степенью заболевания. В результате лечения почти у половины больных отмечена положительная динамика: уменьшение отеков к 3—4-м суткам лечения, снижение артериального давления, улучшение общего состояния. В основном это были больные с нефропатией средней степени тяжести, у которых отсутствовали экстрагенитальные заболевания. У беременных с длительно текущей и сочетанной формой токсикоза, особенно при тяжелой его степени, эффект от лечения на протяжении 2—3 сут был незначительным: сохранялись гипертензия, протеинурия, диурез оставался недостаточным. Наличие указанных изменений являлось показанием к досрочному прерыванию беременности.

Изучение реологических и коагуляционных параметров крови в процессе терапии без антикоагулянтов и дезагрегантов показало, что они не претерпели существ-

венных изменений даже к 3—4-м суткам лечения. Это относится и к больным с положительной динамикой клинических симптомов. Так, агрегация эритроцитов у них снизилась с 80 до 72% опт. пл. при заболевании средней тяжести и с 90 до 80% опт. пл. при тяжелой. Уменьшение агрегации эритроцитов сопровождалось относительным повышением ЭФП клеток соответственно до 1,28 и 1,15 [(см<sup>2</sup>·В<sup>-1</sup>)/с]·10<sup>-4</sup>.

У беременных, которым проводили инфузионную терапию, обычно через 2—3 ч отмечалось снижение гематокрита до 32—34%, что связано с гемодилюцией. Это служило причиной уменьшения кажущейся вязкости крови. Предел текучести и коэффициент когезии существенно не изменялись.

При проведении дегидратационной терапии без предварительного введения жидкости наблюдалось повышение гематокрита до 48—56% и кажущейся вязкости крови до 31,0—35,0 сП. В дальнейшем, несмотря на применение массивных доз лазикса, диурез у больных оставался недостаточным, сохранялись отеки голеней, передней брюшной стенки. Лишь проведение инфузионной и дегидратационной терапии способствовало нормализации диуреза и ликвидации отеков.

Аналогично реологическим параметрам показатели гемостаза при проведении терапии без дезагрегантов и антикоагулянтов существенно не изменялись к 5-м суткам лечения, даже при наличии положительной клинической динамики. Особенно это касается больных с длительно текущей и сочетанной нефропатией. Так, среднее количество тромбоцитов на 3-и сутки лечения имело лишь тенденцию к увеличению. У беременных с длительным токсикозом их количество оставалось низким (150—170·10<sup>9</sup>/л). Лечение оказало незначительное влияние и на агрегационную способность тромбоцитов, которая была высокой у беременных с заболеванием как средней тяжести, так и тяжелым (55—65% опт. пл.). Незначительные изменения выявлены и в плазменном звене гемостаза. В результате лечения происходило повышение концентрации фибриногена у беременных с относительно низким исходным содержанием его. При гиперфибриногемии общепринятая терапия не приводила к выраженному снижению содержания основного фактора гемостаза; содержание белка оставалось повышенным как на 5-е, так и на 7-е сутки лечения у большинства беременных, свидетельствуя о гиперкоагуляции.

Наличие гиперкоагуляции подтвердили также показатели тромбоэластограммы. Так хронометрическая и структурная коагуляция оставалась измененной у половины больных. При отсутствии эффекта от лечения у некоторых больных определялись даже хронометрическая и структурная гипокоагуляция, а также гипофибриногенемия и тромбоцитопения. Следовательно, у беременных не были устранены процессы потребления коагуляционных факторов, характерные для диссеминированного свертывания крови. Клиническим подтверждением этого явилось отсутствие эффекта от лечения. У беременных с сочетанной нефропатией как средней степени тяжести, так и тяжелой при наличии гипотрофии плода лечение без антикоагулянтов и дезагрегантов, как правило, было еще менее эффективным.

Таким образом, терапия, не включающая специфических препаратов, способствующих улучшению реологических и коагуляционных параметров, лишь частично устраняет имеющиеся при токсикозе волевические и гемодинамические нарушения. Однако этого недостаточно для нормализации внутрисосудистого звена микроциркуляции, о чем свидетельствует отсутствие или недостаточный эффект от проводимого лечения.

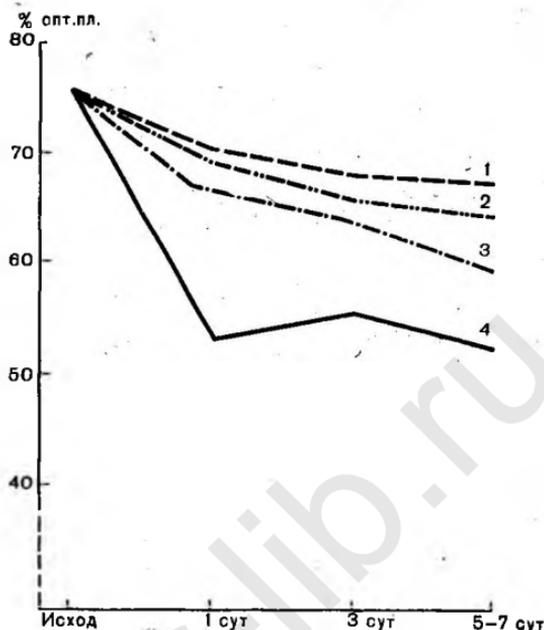
Более благоприятные результаты были получены при включении в состав инфузионной терапии реополиглокина, который вводили ежедневно из расчета 5—6 мл на 1 кг массы тела беременной. Применение реополиглокина привело к улучшению клинического состояния 65% больных. При эффективной терапии значительно быстрее нормализовался диурез, уменьшались отеки. В меньшей степени под влиянием лечения изменялось артериальное давление, хотя эффект от гипотензивной терапии наступал быстрее. Отсутствие какой-либо положительной динамики во время лечения отмечено у 10% беременных, в основном с тяжелым длительно существующим токсикозом.

Несмотря на более выраженный эффект лечения при использовании реополиглокина, при тяжелой нефропатии он может быть иногда лишь временным. После прекращения лечения симптомы нефропатии могут вновь прогрессировать.

Динамика изменений реологических и некоторых коагуляционных свойств крови свидетельствует о том, что под влиянием проводимого лечения с применением реополиглокина они претерпевают более выраженные из-

Рис. 18. Изменение агрегационных свойств эритроцитов беременных с нейропатией средней тяжести под влиянием различных методов лечения.

1 — общепринятая терапия; 2 — с включением в комплекс лечения гепарина; 3 — реополиглюкина; 4 — реополиглюкин-гепариновой смеси. По оси ординат — величина агрегации, по оси абсцисс — сутки после начала лечения.



менения, чем при обычной терапии. Так, интенсивность агрегации эритроцитов на 3-и сутки после начала лечения снижается по сравнению с исходными данными при нефропатии средней степени в среднем на 22% (рис. 18), при тяжелой форме — на 24,8%. У беременных с длительным течением заболевания при слабовыраженном эффекте от лечения отмечено незначительное (на 11,2%) снижение способности эритроцитов к образованию агрегатов.

После лечения в течение 3 сут ЭФП эритроцитов у беременных с нефропатией средней степени тяжести повышается (рис. 19). При тяжелом течении заболевания изменения этого показателя менее выражены и, несмотря на определенную тенденцию к повышению средних значений, абсолютные параметры ЭФП остаются на довольно низком уровне, равном  $1,17 [(см^2 \cdot В^{-1})/с] \cdot 10^{-4}$ .

О благоприятном влиянии лечения на агрегационные свойства эритроцитов у некоторых беременных свидетельствуют коэффициент когезии, динамические изменения которого в процессе лечения отражают склонность к уменьшению прочности образовавшихся в крови беременных эритроцитарных агрегатов. Как правило, сред-

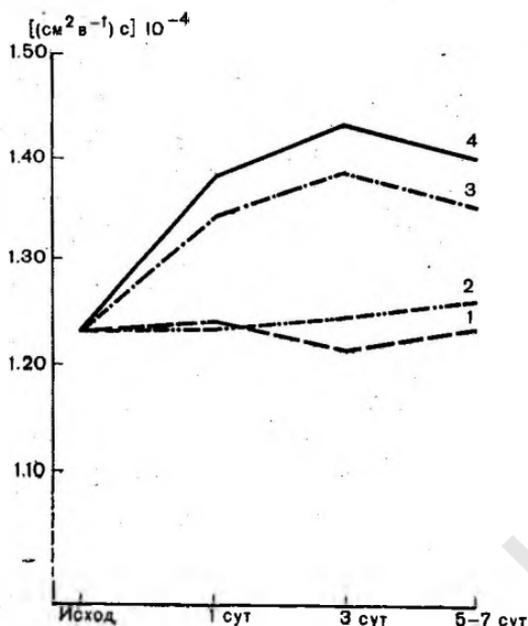


Рис. 19. Изменение электрофоретического потенциала эритроцитов под влиянием различных методов лечения у беременных с нефропатией средней тяжести. Обозначения те же, что на рис. 18.

ние величины коэффициента когезии достигают значений, свойственных здоровым беременным. Снижение его у части больных обусловлено вероятно, некоторым повышенным ЭФП эритроцитов и ликвидацией выраженной гиперфибриногенемии. Тем не менее обращает на себя внимание тот факт, что у беременных с длительным течением заболевания коэффициент когезии остается высоким ( $2,26 \text{ дин/см}^2$ ) даже при максимальном эффекте через 2 ч после инфузии. В результате гемодилюции происходило снижение величины гематокрита, которая максимально уменьшалась также через 2 ч после инфузии. У большинства беременных с нефропатией средней тяжести его величина составила 28—32%, при тяжелой форме — 32—34%.

Количество вводимого реополиглобулина определяли с учетом процентного объема эритроцитов. Больным с низкими исходными величинами (гематокрит 30—31%) во избежание резкого разведения крови препарат вводили в меньших дозах (2—3 мл/кг) так, чтобы гематокрит был не ниже 28%. Достижение гемодилюции указанной степени приводило к изменению кажущейся вязкости крови, снижение которой было выражено максимально через 2 ч после инфузионной терапии. На следующий

день после введения жидкости уровень ее вновь достигал величин, зарегистрированных до начала лечения.

Предел текучести крови у беременных с нефропатией средней тяжести максимально (в 1,6 раза) снижался через 2 ч после проведения лечения, в последующем он соответствовал показателям, характерным для здоровых беременных. У беременных с тяжелой формой заболевания предел текучести кратковременно снижался, а затем вновь достигал исходного уровня.

У беременных с исходно низкими значениями вязкостных характеристик крови в результате лечения происходило некоторое их повышение. Этот процесс зарегистрирован у беременных, у которых отмечен наиболее выраженный дезагрегационный эффект реополиглокина. В результате дезагрегации эритроцитов происходило некоторое повышение гематокрита, а следовательно, кажущейся вязкости и предела текучести крови.

Следует отметить, что у беременных, у которых не происходило положительных сдвигов в клинической картине или они были слабо выраженными, реологические свойства крови значительно отличались от нормальных показателей, свидетельствуя о продолжающихся нарушениях в системе микроциркуляции.

При оценке влияния инфузионной терапии на показатели свертывающей системы крови было отмечено, что введение реополиглокина в комплекс терапии приводит к ликвидации дефицита тромбоцитов у беременных с заболеванием средней тяжести, а также тяжелым, но недлительным течением. К 5—7-м суткам лечения их количество у большинства больных составило  $260—320 \cdot 10^9/\text{л}$  при средней тяжести заболевания и  $236—242 \cdot 10^9/\text{л}$  при тяжелой форме нефропатии. У беременных с длительно существующим и сочетанным токсикозом количество тромбоцитов нередко оставалось низким.

Введение реополиглокина способствовало снижению (до 50—55 опт. % пл.) агрегационной способности пластинок у  $1/3$  больных. Снижение агрегации было наиболее заметно через 2 ч после введения декстрана. Через сутки после начала лечения она может вновь повышаться, даже у беременных, у которых отмечено улучшение клинической картины. У беременных, у которых не наблюдалось положительной динамики клинических симптомов, агрегация тромбоцитов оставалась высокой (60—80% опт. пл.) на протяжении всего периода лечения.

Таким образом, введение реополиглюкина в комплекс лечения нефропатии приводит к увеличению количества тромбоцитов и снижению их агрегации у беременных в основном со средней тяжестью заболевания или непродолжительным его течением. При сочетанном и длительно существующем токсикозе, а также при отсутствии эффекта от лечения реополиглюкин не оказывает существенного влияния как на количество, так и на агрегацию тромбоцитов.

При оценке влияния инфузионной терапии на остальные показатели гемостаза было отмечено, что у большинства беременных как со средней тяжестью заболевания, так и тяжелой формой нефропатии повышается концентрация фибриногена при исходной гипофибриногемии. Однако полной нормализации этого показателя, особенно у беременных с тяжелой нефропатией, не наблюдается. При исходной гиперфибриногемии уровень белка снижается. Это снижение наиболее выражено через 2 ч после начала терапии, что связано с возможной преципитацией белка декстраном и гемодилюцией. Устранение гиперфибриногемии является важным фактором снижения агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Показатели хронометрической коагуляции в первые сутки лечения в основном свидетельствуют о гиперкоагуляции, степень которой зависит от тяжести заболевания. У половины беременных с нефропатией средней тяжести к 3—5-м суткам лечения указанный показатель нормализовался. У них же отмечена нормализация структурной коагуляции. У остальных больных наблюдалось только снижение ИТП на 1,2—2,3 ед.

Наиболее благоприятные результаты были получены при дополнительном введении альбумина в комплексе с реополиглюкином. Применение указанного сочетания при нефропатии средней тяжести способствовало нормализации агрегационной способности эритроцитов (до 50% опт. пл.), при тяжелой — максимальному ее снижению (до 60% опт. пл.) за счет восстановления альбуминоглобулинового равновесия.

Исследования, проведенные через 3—4 дня после введения реополиглюкина, показали, что положительная динамика реологических и коагуляционных параметров, а также клинических симптомов, наблюдавшаяся в первые часы и сутки после начала лечения, сохранялась не у всех больных. Положительные результаты были достигнуты только у беременных с умеренно повышенной ин-

тенсивностью агрегации эритроцитов и явлениями гиперкоагуляции. У больных с резко выраженными нарушениями биофизических свойств крови и системы гемостаза инфузионная терапия с включением в ее состав одно-го реополиглобулина не устраняла в полной мере имевшиеся ранее нарушения.

Изменения коагуляции крови при нефропатии являются основанием для включения в комплекс лечения антикоагулянта гепарина. В акушерской практике гепарин является препаратом выбора, так как он не проникает через плаценту, не оказывает тератогенного действия, не вызывает гипокоагуляцию у плода и новорожденных при грудном вскармливании [Макацария А. Д. и Лимонова С. Г., 1981; Domula et al., 1977]. Действие препарата можно быстро нейтрализовать внутривенным введением 5 мл 1% раствора протамина-сульфата.

Тем не менее вопрос о возможности применения гепарина во время беременности продолжает широко обсуждаться. Ряд авторов [Агеенко В. П., Агеенко Т. А., 1979; Toulouse R. et al., 1975; Binet C. et al., 1979] высказываются в пользу применения гепарина у беременных с нефропатией, не приводя при этом собственных результатов лечения. V. Glavancova и A. Deutschinoff (1977), Martini (1978) воздерживаются от каких-либо рекомендаций. P. Nowie и соавт. (1975), J. Pritchard и соавт. (1976) категорически против применения гепарина при позднем токсикозе, особенно при преэклампсии и эклампсии, считая, что существует опасность возникновения кровоизлияния в мозг, хотя сами не описывают этого осложнения.

В то же время в литературе, особенно в последние годы, появляется все больше сообщений об успешном применении гепарина у беременных с нефропатией, хотя вопрос о его дозах не решен. Так, А. С. Слепых и соавт. (1979) рекомендуют применять гепарин по 5000—10 000 ЕД каждые 12 ч до нормализации содержания тромбоцитов и фибриногена. Большинство исследователей рекомендуют вводить гепарин в дозе 5000—7000 ЕД внутримышечно через 6—8 ч (из расчета 100—150 ЕД на 1 кг массы тела) в течение 1—2 нед. При такой дозировке получен эффект (снижение артериального давления, ликвидация отеков) у большинства больных с нефропатией.

И. А. Озерец (1982) при введении гепарина в указанных дозах обнаружила положительную динамику толь-

ко у беременных с водянкой и легкой формой нефропатии. Формы заболевания средней тяжести и тяжелые оказались резистентны к терапии.

А. Т. Сафаров и соавт. (1981) применяли два режима гепаринотерапии: подкожные инъекции препарата и постоянную внутривенную инфузию. Подкожно вводили гепарин больным с легким течением нефропатии и заболеванием средней тяжести по 30 000—50 000 ЕД/сут. Начальная доза составляла от 7 500 до 10 000 ЕД в зависимости от исходного состояния гемостаза. Через 5 ч после первой инъекции оценивали эффективность препарата. Дозу гепарина считали адекватной при получении двукратного увеличения времени свертывания. При отсутствии аллергической реакции и достаточной степени гипокоагуляции инъекции продолжали с интервалами в 6 ч. При недостаточной гипокоагуляции режим введения препарата меняли: вместо 7 500 ЕД 4 раза в сутки (30 000 ЕД/сут) назначали 10 000 ЕД 4 раза (40 000/сут). Через 3 сут вновь проводили контроль с целью предотвращения развития кровотечения. Длительность терапии гепарином зависела от тяжести заболевания и колебалась от 2 до 5 нед. Ее проводили до стойкого клинического улучшения.

Внутривенное введение гепарина авторы назначали при тяжелых формах нефропатии, преэклампсии, постэклампсической коме. При внутривенном капельном введении гепарина применяли 5% раствор глюкозы. Начальная доза антикоагулянта составляла 5 000 ЕД, в последующем вводили 8 000—1 000 ЕД/ч (суточная доза 30 000—40 000 ЕД) в зависимости от результатов контроля, произведенного через 30 мин после начала лечения. Продолжительность внутривенной инфузии не превышала 72 ч; в дальнейшем переходили на подкожный режим введения.

Мы применяли подкожные инъекции препарата при лечении позднего токсикоза беременных средней и тяжелой формы, а также у беременных после приступов преэклампсии и эклампсии. При значительном повышении артериального давления (210/110 мм рт. ст.) гепарин начинали вводить через 2—3 ч после проведения гипотензивной терапии. Начальная доза препарата составляла 5 000—10 000 ЕД в зависимости от исходного состояния гемостаза. Через 5—6 ч после первой инъекции проводили оценку эффективности лечения по показателю тромбозластограммы (г+к) или времени свертывания крови.

Дозу гепарина считали адекватной, если время свертывания крови увеличивалось в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза. Мы не стремились к более значительному удлинению хронометрической коагуляции, помня о возможности развития родовой деятельности. При достаточной гипокоагуляции продолжали введение гепарина с интервалами 4—6 ч. Суточная доза препарата колебалась в пределах от 15 000 до 40 000 ЕД. В последующем контроль проводили через 1—2 сут в процессе лечения. Длительность терапии зависела от тяжести токсикоза и продолжалась от 2 до 14 сут. Последнее введение препарата старались производить не менее, чем за 12 ч до предполагаемого разрешения.

Если при контроле за гепаринотерапией показатель  $г+k$  увеличивался в  $2\frac{1}{2}$  раза и больше, то дозу гепарина снижали в 2 раза, но интервал между его введениями оставался прежним.

После достижения терапевтического эффекта количество вводимого препарата постепенно уменьшали в течение 4—5 дней путем уменьшения однократной дозы, а не за счет удлинения временного промежутка между инъекциями.

Анализ результатов исследования крови беременных, в комплекс лечения которых был добавлен один гепарин, свидетельствует о том, что препарат в большей степени оказывает влияние на коагуляционные параметры. Агрегация эритроцитов к 3-м суткам лечения при нефропатии средней тяжести снижалась всего на 10% и лишь к 7-м суткам намечалась заметная положительная динамика агрегационных свойств клеток (см. рис. 18). У беременных с тяжелой нефропатией какого-либо уменьшения интенсивности агрегации практически не отмечено. Одной из причин этого может быть отсутствие влияния гепарина на ЭФП клеток (см. рис. 19).

При анализе кажущейся вязкости крови выявлено ее снижение, которое, вероятно, обусловлено гемодилюцией, так как обычно оно наблюдалось после проведения инфузионной терапии. Снижение предела текучести крови происходило в основном к 5—7-м суткам лечения.

При применении гепарина наиболее выраженные изменения выявлены в тромбоцитарном звене гемостаза. Следует отметить, что у большинства беременных при применении указанных доз гепарина мы не отметили его тромбоцитопенического действия. Наоборот, при применении антикоагулянта в основном происходило увеличе-

ние количества тромбоцитов. При нефропатии средней тяжести выявлена их нормализация уже к 2—3-м суткам лечения. Даже у беременных с тяжелой формой заболевания при относительно низком исходном количестве тромбоцитов ( $170 \cdot 10^9/\text{л}$ ) к 3-м суткам лечения их количество составляло  $225 \cdot 10^9/\text{л}$ , к 5-м —  $280 \cdot 10^9/\text{л}$ . При содержании тромбоцитов, приближающемся к норме ( $250—300 \cdot 10^9/\text{л}$ ), количество их в процессе лечения практически не изменялось.

Некоторое объяснение указанным изменениям количества тромбоцитов можно дать, исходя из учета влияния гепарина на агрегационную способность пластинок. Отмечено, что применение антикоагулянта приводит к ее снижению при относительно высокой исходной величине (75—80% опт. пл.). Уменьшение агрегации происходит в основном к 3-м суткам лечения, когда она составляет 45—55% опт. пл. Повышение агрегационной способности тромбоцитов, которое большинство авторов считают причиной снижения их количества, при лечении гепарином в основном регистрируется при исходно низких ее значениях (28—35% опт. пл.). Агрегация тромбоцитов при этом повышается до 50—55% опт. пл. Учитывая влияние гепарина на агрегацию пластинок у беременных с нефропатией, повышение их количества, возможно, объясняется тем, что антикоагулянт стимулирует тромбопоэз [Маркосян А. А., 1970] или блокирует внутрисосудистое свертывание крови, устраняя при этом потребление пластинок. Подтверждением последнего предположения может служить следующий факт: одновременно с повышением количества тромбоцитов у беременных отмечено повышение концентрации фибриногена при исходно низком его содержании. По динамике концентрации фибриногена в процессе лечения гепарином в определенной мере можно судить о влиянии его на плазменный гемостаз.

Более чувствительной к введению гепарина оказалась гипофибриногемия: к 3-м суткам лечения происходило в основном повышение концентрации фибриногена (с 1,91 до 3,36 г/л). При гиперфибриногемии в процессе лечения отмечено сниженное содержание белка, однако оно не достигало нормального уровня. Величина  $\text{r}+\text{K}$ , являясь показателем хронометрической гипокоагуляции, свидетельствовала об адекватности вводимой дозы гепарина. Структурная коагуляция под влиянием лечения гепарином при средней тяжести нефропатии уменьшалась, что указывало на снижение плотности сгустка и, вероятно,

обусловлено уменьшением концентрации фибриногена. У беременных с тяжелой нефропатией по мере ликвидации гипофибриногенемии, наоборот, отмечалось повышение ИТП, на основании чего судили о нормализации структуры сгустка.

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что, по-видимому, первоначально гепарин оказывает влияние на коагуляционные свойства крови, при нормализации которых у части беременных к 5—7-м суткам развиваются положительные изменения реологических свойств крови. Улучшение как коагуляционных, так и реологических, свойств крови при подкожном введении гепарина наступает сравнительно поздно. К достоинствам гепарина относится его диуретический эффект, который, по-видимому, зависит не только от нормализации почечного кровотока. Важное значение в увеличении диуреза имеет способность гепарина повышать экскрецию натрия за счет снижения его реабсорбции в дистальных отделах канальцев почек. К тому же гепарин уменьшает реакцию клеток канальцев на антидиуретический гормон и тем самым блокирует его действие на проницаемость эпителия собирательных трубочек для воды [Иванова Л. Н., 1981]. Одновременно происходит снижение концентрации альдостерона в крови.

Учитывая эти данные, подкожное введение гепарина следует применять в комплексном лечении уже при мало-выраженных проявлениях нефропатии, особенно у беременных с отеочно-нефротическим синдромом, когда не требуется экстренно в короткие сроки (в течение 1—2 сут) решать вопрос о родоразрешении.

Следует также иметь в виду, что гепарин только предотвращает внутрисосудистое свертывание крови, не воздействуя на уже образовавшиеся тромбы. В связи с этим наиболее эффективным является его профилактическое применение в адекватных дозировках. Последнее условие является очень важным, так как у беременных, которым гепарин назначали в недостаточном количестве (например, 5000 ЕД через 8 или 12 ч), к 3-м суткам лечения отмечено резкое повышение концентрации фибриногена (до 5,3—5,8 г/л), агрегации эритроцитов, тромбоцитов, структурной вязкости крови. Динамика клинических симптомов при этом практически не отличалась от таковой при отсутствии гепарина в комплексе лечебных мероприятий.

Учитывая положительное действие реополиглокина

на реологические, а гепарина на коагуляционные свойства крови, мы применили их в виде реополиглюкин-гепариновой смеси (РГС). Она хорошо зарекомендовала себя как в терапевтической, так и в хирургической практике. А. М. Кочетова и соавт. (1978) приводят данные об успешном применении реополиглюкин-гепариновой смеси в остром периоде инфаркта миокарда, В. С. Савельев и соавт. (1977) — при лечении острых венозных тромбозов и эмболий магистральных артерий.

Инфузию реополиглюкин-гепариновой смеси на фоне комплексной терапии токсикоза проводили по следующей методике. Реополиглюкин вводили из расчета 5—6 мл, гепарин — 350 ЕД на 1 кг массы тела беременной. Половину всего рассчитанного количества гепарина смешивали в одной ампуле с полной дозой реополиглюкина и вводили внутривенно капельно со скоростью 20 капель в минуту. Остальное количество гепарина назначали дробно через каждые 4—6 ч подкожно равными дозами в течение суток. На следующий день лечение повторяли и продолжали его в течение 3—8 сут. В последующем дозу гепарина снижали по общепринятой методике.

Результаты влияния реополиглюкин-гепариновой смеси на агрегацию и ЭФП эритроцитов у беременных с нефропатией представлены на рис. 18 и 19.

Как свидетельствуют полученные данные, при нефропатии средней тяжести происходит снижение интенсивности агрегационного процесса эритроцитов до нормальных значений. Положительный эффект реополиглюкин-гепариновой смеси особенно хорошо прослеживается у беременных с тяжелой формой токсикоза. Уже через 2 ч после ее введения интенсивность агрегации эритроцитов снижается у них в среднем в 1,6 раза, приближаясь к величинам, характерным для здоровых беременных. Правда, через 20—24 ч после инфузии вновь происходит ее повышение, однако через 48 ч, как правило, агрегация соответствует таковой при нормальной беременности. Лишь у 15% больных с тяжелой нефропатией интенсивность агрегации составляет 65—67% опт. пл. Однако у них положительные изменения существенны, поскольку исходная величина интенсивности агрегации до лечения составляла 100—110% опт. пл.

Как видно на рис. 18, введение смеси способствует более выраженному снижению интенсивности агрегации эритроцитов, чем применение одного реополиглюкина или гепарина.

В результате применения реополиглюкин-гепариновой смеси у всех беременных с нефропатией средней тяжести и у половины больных с тяжелым токсикозом происходит нормализация  $\zeta$ -потенциала эритроцитов (см. рис. 19). Под влиянием лечения при нефропатии средней тяжести отмечена нормализация коэффициента их когезии, при тяжелой форме он остается низким на протяжении всего периода лечения.

В процессе терапии снижались кажущаяся вязкость и предел текучести крови при их исходных высоких величинах. Наиболее выраженные изменения при введении смеси претерпевал предел текучести крови. Отмечена его нормализация, а у ряда больных он даже достигал более низкого уровня, чем у здоровых беременных. Нормализация этого показателя в немалой степени происходит за счет снижения агрегации эритроцитов, т. е. проявляется дезагрегирующее влияние реополиглюкин-гепариновой смеси.

Значительные изменения в процессе лечения отмечены в тромбоцитарном звене гемостаза. Они, в частности, выражались в увеличении количества тромбоцитов, которое достигало нормальной величины. Увеличение количества тромбоцитов отмечено даже у беременных с преэклампсией. Кроме того, у большинства больных нормализовалась агрегационная способность тромбоцитов. При средней тяжести нефропатии к 5-м суткам лечения показатель, характерный для здоровых беременных, зарегистрирован у  $2/3$  больных, у остальных он приближался к нормальным значениям. При тяжелой форме токсикоза нормализация агрегации пластинок отмечена лишь у половины больных. Более резистентной к лечению оказалась агрегационная активность у беременных с признаками хронической гипоксии и гипотрофии плода. В этой группе агрегация тромбоцитов не нормализовалась даже к 7-м суткам лечения, несмотря на то что происходило значительное ее снижение.

Изменения концентрации фибриногена имели разнонаправленный характер. При гиперфибриногенемии происходило снижение уровня белка с 8,82—5,28 до 3,36—4,32 г/л. Наиболее выраженным оно было через 2—3 ч после введения смеси. У беременных с исходной гипофибриногенемией, наоборот, отмечено увеличение содержания фибриногена с 1,91 до 4,32—4,79 г/л. За счет нормализации концентрации фибриногена у  $2/3$  больных как с заболеванием средней тяжести, так и тяжелой его фор-

мой происходила нормализация структурной коагуляции.

Таким образом, наиболее рациональной в отношении влияния на внутрисосудистое звено микроциркуляции при позднем токсикозе беременных является терапия с включением в нее реополиглюкин-гепариновой смеси.

Одновременно с положительным влиянием этой смеси на реокоагуляционные параметры крови беременных отмечена положительная динамика клинических симптомов. Наиболее благоприятное влияние оказало лечение на выделительную функцию почек. Диурез у всех беременных становился достаточным через 3—4 ч при назначении меньших количеств диуретиков. Максимальная суточная доза лазикса даже при тяжелой нефропатии составила 40—60 мг, в то время как в тех случаях, когда смесь не применяли, она была равна 100—120 мг. Артериальное давление и протеинурия оказались менее чувствительны к влиянию лечения, хотя при применении реополиглюкин-гепариновой смеси снижение и стабилизация величины артериального давления происходили быстрее.

Особого внимания заслуживает лечение беременных с сочетанной нефропатией. Как известно, нефропатия на фоне экстрагенитальной патологии развивается при сроке беременности 29—30 нед и ранее. В этой ситуации в комплексе лечения также необходимо ввести реополиглюкин-гепариновую смесь. Лечение проводят в течение 3—5 сут до ликвидации отеков и снижения артериального давления. В последующем необходимо осуществлять поддерживающую симптоматическую терапию, включающую применение дезагрегантов и антикоагулянтов. Хорошо зарекомендовали себя длительные подкожные инъекции гепарина, на фоне которых периодически (через 3—4 сут) следует проводить инфузию реополиглюкина. Во время его введения одновременно назначают гепарин внутривенно капельно, а в дальнейшем — подкожно. Лечение может продолжаться 2—4 нед. При сочетанном токсикозе особенно тяжелой степени и сроке беременности 36—37 нед необходимо одновременно с лечением нефропатии начинать создание глюкозовитаминокальциевого фона, а в последующем решать вопрос о досрочном родоразрешении. Длительность терапии в этих случаях зависит от эффективности лечения и тяжести токсикоза. При отсутствии эффекта через 2—3 сут необходимо бережное родоразрешение.

Большого внимания заслуживает лечение токсикоза при наличии гипотрофии плода. В этом случае, как правило, даже при ликвидации симптомов нефропатии после прекращения лечения они могут прогрессировать. С целью профилактики рецидива токсикоза и одновременной нормализации маточно-плацентарного кровотока необходимо постоянно вводить гепарин и реополиглокин на фоне витаминотерапии, введения средств, нормализующих метаболизм, гипотензивной терапии, назначения вазоактивных препаратов, сигетина.

В связи с этим следует отметить, что одним из важных свойств гепарина является его способность улучшать маточно-плацентарное кровообращение в основном за счет предупреждения внутрисосудистого отложения фибрина в плаценте [Мое N., 1982]. Учитывая это свойство гепарина, его широко применяют для лечения внутриутробной гипотрофии плода. Эффективность гепарина повышается при совместном его применении с сигетином. М. М. Вартанян и М. Р. Григорян (1979) выявили значительное повышение кровенаполнения матки под влиянием указанного лечения. П. А. Клименко и соавт. (1983) показали, что гепарин не может восстанавливать кровоток в плацентарных сосудах, но способствует предотвращению в них тромбообразования.

Таким образом, гепарин является важным компонентом лечения плацентарной недостаточности. Наиболее выраженное влияние на маточный кровоток оказывает применение гепарина вместе с реополиглогином. При включении их в комплекс лечения нефропатии при наличии гипотрофии плода контроль за лечением необходимо осуществлять с помощью исследования реологических и коагуляционных свойств крови через 3—4 дня с одновременным ультразвуковым и кардиомониторным наблюдением через 7—10 дней. При положительной динамике реокоагуляционных свойств крови, увеличении размеров плода и отсутствии признаков хронической гипоксии лечение следует продолжить.

Естественно, проводимое в указанный промежуток времени (2—6 нед) лечение не может полностью устранить уже имеющуюся гипотрофию плода. Однако направленное на улучшение маточно-плацентарного кровообращения оно препятствует дальнейшему прогрессированию задержки роста плода и повышает его адаптационные возможности. Следует подчеркнуть ряд моментов, которые необходимо принимать во внимание в процессе

лечения одним гепарином или в сочетании с реополиглюкином.

При выявлении изменений, свидетельствующих о развитии внутрисосудистой коагуляции крови с признаками потребления факторов свертывания, гепарин и реополиглюкин следует вводить вместе с плазмой. Это обусловлено тем, что при синдроме ДВС отмечается быстрая и глубокая депрессия ингибитора активированных факторов свертывания антитромбина III, содержащегося в плазме [Баркаган З. С., 1980]. Его дефицит может привести к множественному тромбообразованию, а при очень низкой концентрации антитромбина III гепарин почти полностью утрачивает свои антикоагулянтные свойства [Баркаган З. С. и др., 1983]. При сочетании гипофибриногенемии и низкого гематокрита реополиглюкин-гепариновую смесь следует назначать в меньших (в 2 раза) дозах, чем обычно, а затем по мере ликвидации гипофибриногенемии необходимо придерживаться указанной выше схемы.

Известно, что одним из факторов, препятствующих более широкому применению гепарина в акушерской практике, является опасность развития кровотечения в родах, последовом и раннем послеродовом периодах. Наш опыт применения гепарина как самостоятельно, так и в сочетании с реополиглюкином, в течение 5 лет показал, что ни у одной больной не наблюдалось патологической кровопотери, связанной с нарушением свертываемости крови. Это относится и к беременным, которые получали гепарин за несколько часов или непосредственно перед родами. Необходимость в ручном исследовании полости матки в последовом или раннем послеродовом периоде была обусловлена в основном нарушением отделения и выделения плаценты, ее дефектом или гипотонией матки. Кровопотеря в родах при применении антикоагулянта составила в среднем 236,8—300,0 мл. При оперативном родоразрешении беременных, которым вводили гепарин, кровопотеря составила 600—800 мл.

**Реологические свойства крови у рожениц с нефропатией.** Известно, что роды сопровождаются значительными гемодинамическими, волемическими, метаболическими изменениями в организме женщины. Безусловно, реологические свойства крови рожениц при этом не остаются безучастными к дополнительной физической и эмоциональной нагрузке. Об этом свидетельствуют проведенные в нашей лаборатории исследования основных биофизиче-

ских и некоторых коагуляционных свойств крови у рожениц с нефропатией различной степени тяжести в конце I периода родов (табл. 3).

В первую очередь обращает на себя внимание дальнейшее повышение во время родов агрегационной способности эритроцитов. Оно особенно заметно у рожениц с нефропатией средней тяжести и тяжелой формой. Агрегационная способность эритроцитов зависит также от продолжительности родов: наиболее высокой она была при слабости родовой деятельности.

Во время родов повышается прочность образующихся агрегатов, о чем свидетельствует коэффициент когезии, который при тяжелой нефропатии в 2 раза выше нормального показателя. Одной из причин увеличения склонности эритроцитов к образованию агрегатов является снижение ЭФП клеток, которая оказалась наиболее низкой —  $0,83 [(см^2 \cdot В^{-1})/с] \cdot 10^{-4}$  при тяжелой форме заболевания. Образование прочных, не поддающихся дезагрегации, клеточных конгломе-

Таблица 3

Реологические и коагуляционные свойства крови рожениц с нефропатией ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	Агрегация эритроцитов, % опт. пл.	ЭФП эритроцитов, $[(см^2 \cdot В^{-1})/с] \cdot 10^{-4}$	Коэффициент когезии эритроцитов, $дин/см^2$ тоя, $дин/см^2$	Количество тромбоцитов, $10^9/л$	Агрегация тромбоцитов, %	Концентрация фибриногена, г/л	Г+К тромбоза, граммы, мин
Здоровые роженицы	$64,6 \pm 4,4$	$1,37 \pm 0,05$	$1,10 \pm 0,2$	$330,0 \pm 21,0$	$49,6 \pm 3,6$	$5,22 \pm 0,12$	$7,0 \pm 0,9$
Роженицы с нефропатией:							
I степени	$72,4 \pm 4,6$	$1,23 \pm 0,02$	$1,6 \pm 0,6$	$304,0 \pm 25,0$	$43,6 \pm 6,8$	$4,57 \pm 0,02$	$5,5 \pm 0,8$
II >	$107,0 \pm 5,8$	$1,05 \pm 0,01$	$1,9 \pm 0,2$	$287,0 \pm 28,0$	$62,0 \pm 9,4$	$5,97 \pm 0,42$	$4,8 \pm 0,6$
III >	$99,4 \pm 6,3$	$0,83 \pm 0,02$	$2,4 \pm 0,9$	$299,0 \pm 35,0$	$35,0 \pm 11,0$	$6,11 \pm 0,20$	$7,3 \pm 0,5$

ратов может привести к секвестрации части эритроцитов из общего кровотока. Подтверждением этого является снижение количества эритроцитов по мере ухудшения состояния рожениц. Оно наиболее заметно при тяжелой нефропатии.

При нефропатии средней тяжести и тяжелой форме заболевания во время родов на фоне снижения количества эритроцитов выявляется повышение гематокрита, что свидетельствует о выраженной гемоконцентрации. Этот факт отмечен А. С. Слепых и соавт. (1979). Гемоконцентрация у рожениц особенно заметна при индивидуальном анализе. Так, у половины больных, по нашим данным, гематокрит составил 49,2—50,4%. Высокие показатели (50,4%) были наиболее характерны для рожениц с преэклампсией.

Сочетание повышенного гематокрита и низкого содержания эритроцитов может указывать на значительное снижение ОЦК при токсикозе во время родов. Оно, как правило, обусловлено уменьшением ОЦП. Сгущение крови, несмотря на секвестрацию эритроцитов, является важной причиной повышения кажущейся вязкости и предела текучести крови.

Определенные изменения во время родов выявлены и в системе гемостаза. Содержание фибриногена повышено у рожениц с любой степенью тяжести нефропатии. Показатель тромбоэластограммы  $г+К$  у беременных с легким течением и средней тяжестью заболевания свидетельствует о хронометрической гиперкоагуляции. При тяжелой нефропатии отмечено относительное удлинение  $г+К$ , что может указывать на некоторое снижение коагуляционного потенциала.

Количество тромбоцитов при нефропатии легкой степени практически не отличается от содержания их у здоровых рожениц. При средней и тяжелой форме токсикоза примерно у  $2/3$  рожениц происходит уменьшение количества пластинок. Одновременно при нефропатии средней тяжести происходит повышение агрегационной способности тромбоцитов. При тяжелой форме заболевания она снижается. Следует отметить, что у рожениц, у которых в послеродовом периоде возникло маточное кровотечение, количество тромбоцитов и, особенно, их агрегационная способность были низкими. Можно предположить, что снижение агрегационной способности пластинок у рожениц с нефропатией является одним из факторов, предрасполагающих к развитию кровотечения.

В настоящее время установилось определенное мнение о необходимости ограничения инфузионной терапии во время родов [Расстригин Н. Н., 1978]. Мы провели исследование реологических свойств крови у рожениц, которым во время родов продолжали вводить жидкость. Как правило, у них выявлялось снижение агрегации эритроцитов и гематокрита, а при тяжелой нефропатии — повышение агрегационной способности тромбоцитов до 60%, т. е. устранение парадоксального снижения агрегационной способности пластинок. У рожениц, которым проводили инфузионную терапию во время родов, реологические свойства крови были изменены в меньшей степени, чем при ее отсутствии.

**Реологические показатели крови родильниц, перенесших поздний токсикоз.** Сложный комплекс нарушений, которые происходят в организме беременных при позднем токсикозе, сразу после родов не исчезает. Течение послеродового периода у родильниц с поздним токсикозом имеет существенные особенности. В первые часы после родов у них сохраняется опасность развития кровотечения, острой почечной и печеночной недостаточности [Суханова Л. П., 1982]. Не только в ближайшее время, но и в последующие 5—10 лет у женщин, перенесших преэклампсию и эклампсию, сохраняются изменения функционального состояния почек и других органов [Васильева З. В., 1983].

Ранний послеродовый период у родильниц с поздним токсикозом характеризуется предрасположенностью больных к повышенной кровопотере, развитию коллаптоидной реакции и возникновению отека мозга [Слепых А. С. и др., 1973; Удодова Л. В., 1975]. В связи с этим особое значение для клинической практики имеет изучение механизмов обратного развития изменений, характерных для токсикоза.

По данным Е. М. Вихляевой (1974), спустя 1 ч после рождения последа выявляется существенный дефицит общего объема крови, плазмы и эритроцитов. Уменьшение ОЦК, наблюдающееся при позднем токсикозе, усугубляется после родоразрешения в результате не только кровопотери, но и так называемого феномена патологического депонирования крови. Столь выраженная диссоциация между абсолютной величиной кровопотери и степенью снижения массы циркулирующей крови, особенно в первые 2 ч после рождения плаценты, обусловлена также нейрогуморальными факторами, в частности истоще-

нием в процессе родов симпатико-адреналовой системы.

Имеющиеся у большинства больных с токсикозом волемиические нарушения сопровождаются усилением функциональных изменений сердечно-сосудистой системы. По данным В. Н. Демидова (1972), при тяжелом течении позднего токсикоза в первый день после родов отмечаются уменьшение продолжительности фазы изгнания крови, снижение минутного и систолического объема сердца, увеличение общего периферического сопротивления, которое достигает наибольших величин в первые часы после родов.

Особенности гемодинамики и состояния симпатико-адреналовой системы у родильниц с нефропатией не могут не отразиться на реологических свойствах крови.

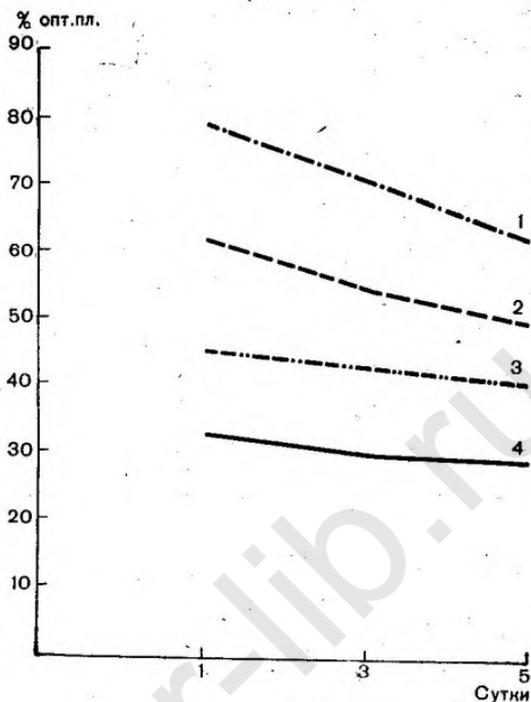
Результаты исследования, проведенного Д. А. Алиевой (1983), показали, что реологические характеристики крови родильниц, перенесших поздний токсикоз, значительно отличаются от таковых у родильниц после физиологически протекавших беременности и родов.

Существенным изменениям у родильниц подвергается гематокрит. Так, Г. А. Торчинским (1974) при легкой степени нефропатии на 3-и сутки после родов отмечены явления гемоконцентрации, которые сохранились до конца первой недели. Нами установлено, что у родильниц средние величины гематокрита существенно отличались друг от друга на всех этапах обследования независимо от степени тяжести заболевания и находились на относительно низком уровне. Незначительные различия в средних величинах связаны с расширением диапазона колебаний индивидуальных значений гематокрита, происходящими по мере увеличения тяжести токсикоза. Так, у родильниц с легкой формой нефропатии его величина составила 27—36%, при средней тяжести — 21—40,8%, при тяжелой форме — 23—38%.

Значительные различия в объемной концентрации эритроцитов зависят от многих причин. Анализ показал, что у родильниц с легкой формой токсикоза наиболее низкие величины гематокрита обнаружены при выраженных отеках, тогда как для токсикоза на фоне гипертонической болезни были характерны относительно высокие показатели гематокрита. Во многом его величина зависит также от проводимой терапии. Так, при применении мочегонных средств происходило повышение гематокрита, при назначении инфузионной терапии — снижение. Низкий гематокрит выявлен у родильниц с патологичес-

Рис. 20. Динамические изменения агрегации эритроцитов у рожениц в зависимости от степени тяжести нефропатии во время беременности.

1 — нефропатия III степени; 2 — нефропатия II степени; 3 — нефропатия I степени тяжести; 4 — здоровые роженицы. По оси ординат — величина агрегации; по оси абсцисс — сутки после родов.



кой кровопотерей в родах. К значительному снижению гематокрита приводит также анемия беременных. Как правило, низкая величина этого показателя сохраняется у рожениц, несмотря на прием мочегонных средств и резко выраженный положительный диурез. При значительных колебаниях объемной концентрации эритроцитов для большинства рожениц, перенесших поздний токсикоз беременных, свойственна относительная гемодиллюция, тогда как гемоконцентрация встречается значительно реже.

Изменение агрегации эритроцитов носит однонаправленный характер и зависит от тяжести состояния больных. Как видно на рис. 20, даже при легкой форме заболевания способность эритроцитов образовывать агрегаты почти в  $1\frac{1}{2}$  раза выше, чем у здоровых рожениц. Несмотря на широкие индивидуальные колебания (40—56% опт. пл.), в первый день послеродового периода у большинства рожениц интенсивность агрегации составляет 45—50% опт. пл. К 3-му дню она снижается до 38—45% опт. пл., к 5-м суткам равна 30—50% опт. пл. У здоровых рожениц она составляет 26—30% опт. пл. У рожениц, перенесших нефропатию средней степени

Таблица 4

Динамика коэффициента когезии эритроцитов (дин/см<sup>2</sup>) у здоровых родильниц и перенесших поздний токсикоз беременных (M±m)

Группа обследованных	Послеродовой период, сут		
	1-е	3-и	5-е
Здоровые родильницы	1,5±0,3	1,2±0,1	1,07±0,1
Родильницы с нефропатией:			
I степени	2,6±0,5	2,4±0,4	1,5±0,4
II   »	2,4±0,3	2,2±0,4	1,4±0,3
III  »	0,6±0,09	0,5±0,1	0,7±0,03

тяжести, величина агрегации эритроцитов в 2 раза выше, чем у здоровых родильниц. Для 3-го дня наиболее характерными значениями являются 50—58%, для 5-го дня — 46—52% опт. пл. Данные показатели зарегистрированы у 2/3 родильниц этой группы.

Наиболее существенные изменения выявлены у родильниц, перенесших тяжелую форму нефропатии. У них средняя величина агрегации эритроцитов в 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> раза выше, чем у здоровых женщин. К 5-му дню после родов отмечено постепенное снижение интенсивности агрегационного процесса. Наиболее высокие значения этого показателя имелись при длительном течении позднего токсикоза, осложненных и затяжных родах, клинических проявлениях преэклампсии в конце беременности, ожирении, сочетании беременности и пиелонефрита.

Таким образом, у родильниц, перенесших поздний токсикоз, несмотря на положительную динамику агрегации эритроцитов, к концу первой недели послеродового периода не происходит ее нормализации даже при легкой форме заболевания.

Наряду с повышением интенсивности агрегации эритроцитов у родильниц, перенесших нефропатию, выявлено изменение сил сцепления между эритроцитами в образующихся агрегатах, о чем свидетельствует величина коэффициента когезии (табл. 4).

Как видно из таблицы, изменение коэффициента когезии эритроцитов носит сложный характер. Так, у родильниц с легкой формой нефропатии и заболеванием

Таблица 5

Кажущаяся вязкость крови (сП) у здоровых родильниц и перенесших поздний токсикоз беременных ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	Послеродовой период, сут		
	1-е	3-и	5-е
Здоровые родильницы	32,2±2,1	34,7±2,2	29,3±1,6
Родильницы с нефропатией:			
I степени	38,7±2,1	36,0±3,4	34,1±4,1
II   »	46,8±1,9	40,6±2,7	38,0±2,3
III  »	12,4±0,9	14,5±0,9	10,7±1,4

средней тяжести коэффициент значительно выше, чем у здоровых родильниц. У родильниц с тяжелой нефропатией на фоне резкого увеличения агрегации эритроцитов, наоборот, сила сцепления клеток в агрегатах снижена: в первые сутки после родов почти в 3 раза, на 3-и и 5-е сутки — в 2 и 1½ раза. Как уже отмечалось, одной из причин этого явления может быть снижение деформируемости эритроцитов. Присутствие жестких эритроцитов в кровотоке, даже если они не образуют крупных агрегатов, является неблагоприятным фактором [Seaman G., Brooks D., 1973].

Определенным изменениям после родов подвергается вязкость крови (табл. 5). У родильниц с легкой нефропатией она незначительно выше, чем у здоровых. При нефропатии средней тяжести вязкость крови почти в 1½ раза выше, чем у здоровых родильниц. Снижение кажущейся вязкости крови происходит к 5-му дню после родов, однако даже к концу первой недели она не достигает нормальных значений. При тяжелой нефропатии средние значения вязкости не только не превышают нормальные показатели, но даже значительно ниже их. Наиболее низкая вязкость обнаружена у родильниц, у которых в процессе родов возникло кровотечение и у которых во время беременности диагностирована анемия.

Снижение вязкости на фоне повышенной агрегации эритроцитов является неблагоприятным фактором, свидетельствующим о секвестрации красной крови. Как правило, у родильниц этой группы не удавалось нормализо-

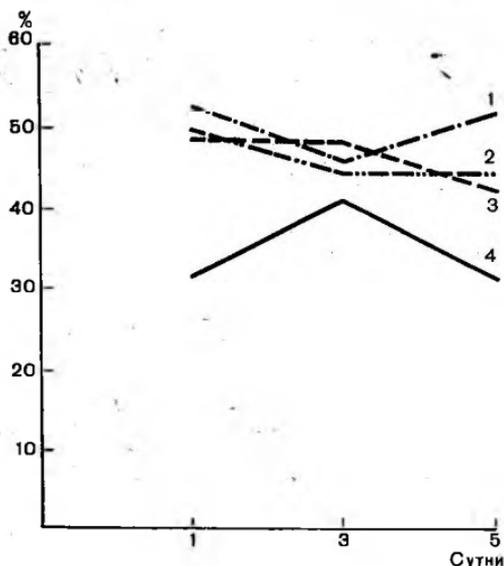


Рис. 21. Динамические изменения агрегации тромбоцитов у рожениц в зависимости от тяжести нефропатии во время беременности. Обозначения те же, что на рис. 20.

вать артериальное давление в течение 4—6 дней послеродового периода, у некоторых из них оставался отрицательный диурез, несмотря на интенсивное лечение.

Изменения гемостаза, которые свидетельствуют о развитии синдрома ДВС у беременных и рожениц с поздним токсикозом, сохраняются и после родов. По нашим данным, среднее количество тромбоцитов при легкой форме нефропатии меньше, чем в норме, однако эта разница достоверно ниже только в первый день после родов, а при тяжелом течении заболевания — в течение всего исследования.

Агрегационная способность тромбоцитов у всех рожениц с поздним токсикозом выше, чем в контрольной группе (рис. 21). Так, у рожениц с легкой формой заболевания в первые сутки после родов агрегация тромбоцитов была в  $1\frac{1}{2}$  раза выше, чем у здоровых женщин ( $p < 0,001$ ). Несмотря на снижение к 5-му дню до 44,3%, она значительно превышала агрегационную способность тромбоцитов, характерную для здоровых матерей ( $p < 0,001$ ). Наиболее высокая агрегация выявлена у рожениц с ожирением, длительным безводным периодом и слабостью родовой деятельности.

При нефропатии средней тяжести агрегационная способность тромбоцитов приближается к таковой у больных с легкой формой заболевания. Однако проведенный индивидуальный анализ показал, что у рожениц этой

группы увеличение интенсивности агрегации встречается чаще, а также значительно шире диапазон индивидуальных колебаний, составивший в первый день 26—68%, на 3-й день — 19—75%, на 5-й день — 16—72%. Максимальная величина интенсивности агрегации тромбоцитов (75%) и наиболее низкое их количество ( $80 \cdot 10^9/\text{л}$ ) выявлены у женщин, у которых в родах произошла частичная отслойка нормально расположенной плаценты.

У родильниц, перенесших тяжелую форму нефропатии, обнаружены наиболее выраженные изменения агрегационной способности тромбоцитов. На всех этапах исследования она была значительно выше нормальных показателей, несколько снижаясь к 3-му дню и вновь увеличиваясь к 5-му дню после родов. Максимальное значение интенсивности агрегации (70%) отмечено у родильниц с преэклампсией.

Что касается концентрации фибриногена у родильниц, перенесших легкую форму нефропатии, то она свидетельствует о процессах гиперкоагуляции. Так, в первые сутки после родов концентрация фибриногена была выше нормального показателя ( $p < 0,01$ ), к 3-му дню наблюдалось ее уменьшение и к 5-му дню послеродового периода она приближалась к величине, характерной для здоровых родильниц.

У родильниц, перенесших поздний токсикоз беременных средней тяжести, выявлены разнонаправленные изменения концентрации фибриногена. Среднее его содержание в первые сутки послеродового периода составило  $3,73 \pm 0,23$  г/л, что достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у здоровых родильниц. При индивидуальном анализе выявлены как гипо-, так и гиперфибриногенемия, о чем свидетельствуют колебания абсолютных величин (от 1,43 до 5,10 г/л). На 3-и сутки после родов концентрация фибриногена равнялась в среднем  $3,85 \pm 0,28$  г/л, к 7-му дню его содержание составило 3,0—3,8 г/л. Несмотря на видимую нормализацию средних показателей, при индивидуальном анализе у родильниц выявлена как гипер-, так и гипофибриногенемия.

У родильниц, перенесших тяжелый токсикоз, зарегистрирован самый широкий размах индивидуальных колебаний уровня фибриногена (от 0,75 до 6,80 г/л). Самая низкая концентрация фибриногена (0,75 и 0,96 г/л) выявлена у родильниц, перенесших преэклампсию.

Аналогичным изменениям подвергается хронометрическая коагуляция: у большинства родильниц с легкой

нефропатией она свидетельствует о гиперкоагуляции. При остальных формах заболевания наблюдается как гипер-, так и гипокоагуляция. Отмечено также, что в этих группах, как правило, гипофибриногемия сочеталась с хронометрической гипокоагуляцией и тромбоцитопенией. Это свидетельствует о процессе потребления факторов свертывания и развитии хронической формы синдрома ДВС. У всех обследованных родильниц высокая степень агрегации тромбоцитов соответствовала высокой агрегации эритроцитов и наоборот.

Таким образом, гемореологические расстройства сопровождаются изменениями показателей гемостаза, выраженность которых находится в прямой зависимости от степени тяжести перенесенного токсикоза. Факторы, способствующие нарушению стабильности суспензии крови, разнообразны. В частности, к ним относится повышение агрегационной способности эритроцитов по мере увеличения степени тяжести токсикоза. У родильниц с легкой формой и токсикозом средней тяжести это происходит на фоне увеличения сил сцепления между эритроцитами в образовавшихся агрегатах, в то время как у родильниц с тяжелой нефропатией наблюдается резкое уменьшение коэффициента когезии эритроцитов, возможно, за счет выхода высокопрочных агрегатов из кровеносного русла.

Кроме того, важное значение в развитии нарушений микроциркуляции имеет содержание фибриногена, который оказывает влияние не только на агрегационную способность эритроцитов, но и на вязкость. Поскольку у родильниц с легкой формой и токсикозом средней тяжести концентрация фибриногена значительно выше, чем в контрольной, то это и является одной из причин гипервязкости крови. Повышение вязкости обусловлено также увеличением гематокрита, а также агрегационной способности не только эритроцитов, но и тромбоцитов. Что касается концентрации фибриногена у родильниц с тяжелым токсикозом, то наряду с повышенным его содержанием могут наблюдаться и гипофибриногемия, а также явления гипокоагуляции и тромбоцитопении. Снижение кажущейся вязкости и предела текучести крови у родильниц этой группы объясняется изменениями плазменных факторов.

Важное значение в снижении вязкостных характеристик периферической крови у родильниц при тяжелой нефропатии имеет секвестрация крови за счет образования

необратимых эритроцитарных агрегатов. Патологическая кровопотеря у родильниц со среднетяжелой и тяжелой формой нефропатии сопровождается значительным снижением кажущейся вязкости крови, повышением агрегации тромбоцитов и уменьшением их количества. Таким образом, реологические и коагуляционные свойства крови родильниц, перенесших нефропатию, свидетельствуют о необходимости продолжать проведение лечебных мероприятий, направленных на устранение нарушений, обнаруженных в послеродовом периоде.

Анализ результатов обследования родильниц со среднетяжелой и тяжелой формами нефропатии, которым до родов назначали реополиглюкин-гепариновую смесь, свидетельствует о том, что у них изменения реологических и коагуляционных свойств крови менее выражены, чем у родильниц, которым подобного лечения не проводили. Однако и у этого контингента больных реологические показатели крови не достигали величин, характерных для здоровых родильниц. Об этом свидетельствует характер изменений агрегации эритроцитов при тяжелой форме нефропатии в зависимости от методов лечения, применявшихся во время беременности. Изменение реологических параметров является еще одним подтверждением необходимости проводить специфическую терапию, направленную на нормализацию микроциркуляции, и в послеродовом периоде.

При повышенной агрегационной способности форменных элементов крови у больных с легкой формой токсикоза необходимо применять курантил, который тормозит агрегацию клеток. Суточная доза препарата составляет 0,16 г/сут. Первую дозу (2 мл 0,5% раствора) целесообразно вводить в 20 мл 40% раствора глюкозы, остальную — в таблетках по 0,05 г 3 раза в сутки с промежутками в 5 ч. Лечение следует продолжать в течение 5—7 дней. Под влиянием лечения агрегационная способность эритроцитов снижается с первого дня; к 5-му дню она приближается к показателям, характерным для здоровых родильниц. Прочность эритроцитных агрегатов уменьшается и коэффициент когезии снижается в среднем в 2 раза. Указанные изменения происходят на фоне снижения кажущейся вязкости крови при почти неизменной величине гематокрита. Наиболее существенные изменения претерпевает интенсивность агрегации тромбоцитов, которая снижается почти до нормальных значений, причем эффект этот выражен через 5 дней после

начала введения препарата. В процессе лечения, как правило, устраняются явления гиперфибриногенемии, и к 5-му дню послеродового периода концентрация фибриногена составляет  $3,15 \pm 0,13$  г/л. Одновременно увеличивается время хронометрической коагуляции с 4,5 мин в первые сутки послеродового периода до  $5,6 \pm 0,4$  мин к 5-му дню, достигая, таким образом, нормальных значений.

Проводимая терапия способствует ликвидации дефицита тромбоцитов. К концу первой недели после начала лечения их количество достигает  $231,0 \pm 7,0 \cdot 10^9$ /л. Анализ результатов лечения показал, что под влиянием курантила быстрее исчезают клинические признаки токсикоза.

При нефропатии средней тяжести и при тяжелой ее форме в комплекс лечебных мероприятий после родов необходимо включать введение реополиглюкина и гепарина. Реополиглюкин можно вводить сразу после родов, гепарин — спустя 2—6 ч после родоразрешения. Методика их введения у родильниц практически не отличается от таковой во время беременности. Лечение нефропатии с включением в комплекс реополиглюкин-гепариновой смеси следует продолжать в течение 6—7 дней с последующим снижением дозы гепарина. Лечение оказывает существенное влияние на агрегационную способность эритроцитов у родильниц с нефропатией средней тяжести, у которых она к 5—7-м суткам послеродового периода достигает нормальных значений. При тяжелой форме агрегация уменьшается в среднем в 1,8 раза, приближаясь к величинам, характерным для здоровых родильниц, у большинства обследуемых к 7-м суткам лечения.

Изменение концентрации фибриногена, происходящее под влиянием лечения, носит разнонаправленный характер: при исходном высоком уровне отмечается некоторое его снижение, при гипофибриногенемии — повышение до нормальных значений. Одновременно с ликвидацией гиперфибриногенемии увеличивается время хронометрической коагуляции. Наиболее выражен этот эффект у родильниц, перенесших тяжелую форму токсикоза. Нормального значения достигает и количество тромбоцитов. Наряду с положительной динамикой реологических и гемостатических показателей под влиянием проводимой терапии улучшается также клиническое состояние больных.

Таким образом, в связи с наличием реологических

нарушений у рожениц с нефропатией необходимо проводить лечебные мероприятия, направленные на ликвидацию имеющихся расстройств.

### РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РЕЗУС-СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Иммунологический конфликт, развивающийся вследствие несовместимости крови матери и плода по резус-фактору, сопровождается определенными изменениями в плазме и эритроцитах беременных, что предполагает наличие особенностей в реологическом поведении крови беременных. У изосенсибилизированных женщин, как свидетельствуют данные литературы, чаще развивается гипохромная анемия, токсикоз беременных, артериальная гипотензия. В плазме крови в том или ином количестве циркулируют антитела, которые относятся к разряду высокомолекулярных иммуноглобулинов класса G, обладающих высокой способностью агглютинировать эритроциты. Все это не может не отразиться на микроциркуляторной гемодинамике как в организме самой беременной, так и в сосудах плаценты. Однако в доступной литературе мы не встретили каких-либо данных по этому вопросу.

Поскольку несовместимость крови матери и плода по резус-фактору чаще всего приводит к развитию желтушной формы гемолитической болезни новорожденных, то мы провели исследования у беременных, у которых родились дети с той или иной степенью тяжести этой формы заболевания. При этом были выявлены существенные изменения реологических характеристик крови, которые в первую очередь относятся к эритроцитам — основному компоненту, формирующему реологические свойства крови в сосудах микроциркуляции.

Уже простой подсчет эритроцитов в камере Горяева и определение уровня гемоглобина методом Сали свидетельствует о заметной анемии, которая часто встречается у беременных с резус-сенсибилизацией. Средний уровень гемоглобина составил 102 г/л (у здоровых беременных 119 г/л) с колебаниями от 120 до 84 г/л. Количество эритроцитов варьировало от 2,6 до  $4,1 \cdot 10^{12}/л$ , в среднем равнялось  $3,4 \cdot 10^{12}/л$ . Несмотря на некоторое уменьшение количества эритроцитов, гематокрит у беременных с изосенсибилизацией повышен по сравнению со здоровыми беременными и составляет  $36,7 \pm 0,5\%$  (у здоровых

$35,5 \pm 0,6\%$ ). Это несоответствие объясняется, по-видимому, большим объемом единичных эритроцитов: средний их объем при резус-сенсibilизации равен  $112,6 \pm 5,2$  мкм<sup>3</sup> (у здоровых беременных перед родами  $103,0 \pm 2,6$  мкм<sup>3</sup>). Несмотря на увеличенный объем эритроцитов, содержание гемоглобина в них уменьшено.

Уровень гемоглобина, определяемый обычным лабораторным методом, не отражает истинного его содержания. Часто при достаточном, казалось бы, его содержании у беременных развивалась анемия, о чем свидетельствовали либо показатели гемоглобина, определенные с помощью более информативного рентгенофлюоресцентного анализа, либо содержание железа. По данным, полученным в нашей клинике Л. И. Ильенко (1981), А. П. Крендель и соавт. (1981), наиболее точным показателем наличия или отсутствия анемии у беременных с резус-конфликтом является содержание железа и меди в сыворотке крови. При определении содержания этих биоэлементов методом атомно-абсорбционной спектроскопии установлено, что даже при нормальном уровне гемоглобина или умеренном его снижении (до 100 г/л) концентрация железа в сыворотке в 3,2 раза ниже, чем у здоровых беременных. При более выраженной анемии это снижение еще более существенно. Характерным для анемии признаком является увеличение в крови содержания меди, в результате чего повышается коэффициент отношения меди к железу. У беременных с сенсibilизацией он был выше, чем у здоровых беременных: при умеренной анемии в 2<sup>1/2</sup> раза, при более выраженной в 5 раз. Следует подчеркнуть, что повышенный коэффициент нередко обнаруживался и у беременных с нормальным содержанием гемоглобина по Сали.

Интенсивность агрегации эритроцитов у беременных при резус-конфликте существенно превышает таковую при физиологической беременности и тем более у небеременных женщин. Средняя величина ее равна  $79,06 \pm 1,14\%$  опт. пл. (при доношенной беременности  $56,6 \pm 2,2$ , у небеременных  $30,7 \pm 1,4\%$  опт. пл.). Индивидуальный анализ наблюдений показал, что только у 10% обследованных уровень агрегации эритроцитов находится в пределах нормальных величин, свойственных здоровым беременным, у остальных он в 1,6—2 раза выше.

Наряду с высокой агрегационной способностью эритроцитов у беременных с резус-сенсibilизацией увеличена и прочность агрегатов. Коэффициент когезии в сред-

нем у них значительно выше ( $2,5 \pm 0,2$  дин/см<sup>2</sup>), чем у беременных контрольной группы ( $1,3 \pm 0,2$  дин/см<sup>2</sup>). У  $2/3$  беременных с наличием антител в крови он в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза выше, чем у здоровых беременных. С увеличением титра антител, циркулирующих в крови беременных, повышается степень агглютинации, что отражается на показателе, характеризующем агрегационную активность эритроцитов. В то же время высокие значения коэффициентов когезии свидетельствуют о том, что агглютинация является фактором, либо инициирующим образование агрегатов, либо способствующим образованию агрегатов высокой прочности.

Важную роль в образовании эритроцитарных агрегатов при резус-конфликте играет фибриноген, содержание которого ( $4,62 \pm 1,72$  г/л) повышено по сравнению не только с небеременными женщинами, но и с беременными при тех же сроках гестации. У  $1/3$  беременных концентрация его находилась на уровне  $6,0$ — $6,7$  г/л. Как правило, высокое содержание фибриногена сочетается с наибольшими величинами коэффициента агрегации эритроцитов.

Снижение ЭФП эритроцитов, отмечаемое у беременных при резус-сенсбилизации —  $1,22 \pm 0,02$  по сравнению с  $1,42 \pm 0,01$  [(см<sup>2</sup>·В<sup>-1</sup>)·с]  $10^{-4}$  у здоровых беременных, является еще одним фактором, способствующим образованию эритроцитарных агрегатов. Как правило, снижение ЭФП эритроцитов в большей мере выражено при высоком титре антител. Однако такую зависимость удастся обнаружить не у всех беременных. Тем не менее влияние присутствия антител на электрохимические свойства клеток очевидно и обусловлено их взаимодействием с белками мембраны эритроцитов. На выраженную способность к образованию эритроцитарных агрегатов при повышенном содержании иммуноглобулина G указывают L. Dintenfass (1970), E. Volger и соавт. (1976).

Сопоставление интенсивности агрегации эритроцитов с гематологическими показателями беременных позволяет прийти к выводу о взаимосвязи степени анемии при резус-конфликте с активностью агрегационного процесса. Как правило, агрегация была выше у беременных, у которых было низкое содержание гемоглобина. Так, при уровне гемоглобина  $100$  г/л интенсивность агрегации в среднем составила  $64,6\%$  опт. пл., а при снижении до  $80$ — $90$  г/л —  $87,8\%$  опт. пл. Можно предположить, что повышенная агрегация эритроцитов является одной из

причин анемии беременных при резус-сенсibilизации. Образовавшиеся при участии комплекса антиген — анти-тело эритроцитарные агрегаты, обладающие высокой прочностью, депонируются в сосудах микроциркуляции, особенно в плаценте, ретикулоэндотелиальной системе, и часть эритроцитов выключается из кровотока.

О существенных изменениях текучести крови свидетельствуют и вязкостные ее характеристики. Кажущаяся вязкость крови беременных с резус-сенсibilизацией в 1,4 раза превышает таковую при физиологическом течении беременности и составляет в среднем  $29,2 \pm 1,3$  сП с индивидуальными колебаниями от 21,4 до 43,9 сП.

Соответственно увеличению кажущейся вязкости происходит повышение предельного напряжения сдвига: предел текучести крови составляет в среднем  $0,063 \pm \pm 0,008$  дин/см<sup>2</sup>, что в 1,75 раза превышает эту величину у здоровых беременных и в 1,9 раза — у небеременных женщин. Как правило, величина предела текучести наиболее высока у беременных с максимальными значениями интенсивности агрегации эритроцитов и коэффициента их когезии.

У большинства беременных с резус-сенсibilизацией отмечена прямая зависимость между содержанием фибриногена в плазме и величиной кажущейся вязкости крови. При этом коэффициент корреляции свидетельствует о высокой степени зависимости ( $r=0,85$ ). Кроме того, нами обнаружена прямая зависимость между величиной вязкости и уровнем титра антител. Таким образом, если при физиологической беременности влияние белкового компонента плазмы на текучесть крови незначительно выражено, то в условиях резус-сенсibilизации влияние фибриногена и иммуноглобулина, представляющего собой высокомолекулярное белковое вещество, ощутимо.

Количество тромбоцитов у беременных с резус-сенсibilизацией увеличено по сравнению со здоровыми беременными ( $p < 0,001$ ) и составляет в среднем  $277,8 \pm \pm 10,6 \cdot 10^9$ /л. Индивидуальные колебания содержания пластинок довольно широки (от  $192 \cdot 10^9$ /л до  $366 \cdot 10^9$ /л), наиболее характерно количество  $250-300 \cdot 10^9$ /л.

Агрегация тромбоцитов при резус-конфликте также усилена и составляет в среднем  $53,7 \pm 2,0\%$  (у здоровых беременных  $48 \pm 2\%$ ). I. Brosens и соавт. (1967) считали, что агрегация тромбоцитов может быть обусловлена повреждением пластинок вследствие беспорядочного, неравномерного потока, который физиологически развива-

ется в течение беременности во всех маточно-плацентарных артериях и особенно выражен при нарушениях маточно-плацентарного кровотока. Существенную роль в повышении агрегации тромбоцитов, по мнению Н. Wallenburg и соавт. (1979), играет наличие комплекса антиген — антитело.

Увеличение содержания пластинок и усиление их агрегационной активности, высокий уровень фибриногена и агрегации эритроцитов не могут не отразиться на параметрах, характеризующих состояние гемостаза. Перед родами у беременных с резус-сенсibilизацией увеличено время коагуляции, показатель  $r+K$  тромбоэластограммы снижен до  $4,3 \pm 0,5$  мин по сравнению с  $6,2 \pm 0,3$  мин у здоровых беременных, повышен показатель структурной коагуляции, свидетельствующий о прочности образующегося сгустка.

Таким образом, сенсibilизация, возникающая в результате несовместимости крови матери и плода по резус-фактору, приводит к существенным изменениям реологических и коагуляционных свойств крови беременных. Эти изменения, как правило, не отражаются на состоянии беременной, но они, несомненно, оказывают неблагоприятное влияние на маточно-плацентарное кровообращение. Для выяснения причин значительной вариабельности изучаемых показателей и определения диагностических возможностей реологических параметров мы провели сравнительный анализ гемореологических показателей у беременных в зависимости от степени тяжести гемолитической болезни новорожденных. Все обследованные были разделены на три группы в зависимости от состояния детей в первые дни жизни. В первую группу вошли беременные, дети которых перенесли легкую форму гемолитической болезни. При рождении содержание гемоглобина у них составило  $100 \pm 2$  г/л, уровень билирубина в крови пуповины —  $44,5 \pm 2,5$  мкмоль/л ( $2,6 \pm 0,15$  мг%), в дальнейшем почасовой прирост его не превышал допустимых значений, печень и селезенка были увеличены незначительно, желтуха в период новорожденности была слабовыраженной, заменного переливания крови не производили.

Во вторую группу включены беременные, дети которых родились с более выраженными проявлениями гемолитической болезни, им было произведено заменное переливание крови в первые сутки жизни. Желтушное окрашивание кожи было обнаружено сразу после рож-

дения, так же как и увеличение размеров печени и селезенки. Количество билирубина в пуповинной крови колебалось от 39,3 до 107,7 мкмоль/л (от 2,3 до 6,3 мг%), составляя в среднем  $64,9 \pm 6,7$  мкмоль/л, содержание гемоглобина было в среднем снижено до  $88 \pm 4$  г/л.

Третью группу составили беременные, у которых родились дети с выраженными проявлениями и тяжелым последующим течением гемолитической болезни, в связи с чем были произведены два заменных переливания или больше. Желтуха была выражена сразу после рождения и быстро нарастала. Гепатоспленомегалия была также значительной сразу после рождения. У всех детей этой группы содержание непрямого билирубина пуповинной крови превышало нормальные значения, варьируя от 49,6 до 135,1 мкмоль/л (от 2,9 до 7,9 мг%), составляя в среднем  $106,0 \pm 9,4$  мкмоль/л ( $6,2 \pm 0,55$  мг%). Отмечалось также значительное снижение количества гемоглобина ( $65 \pm 5$  г/л). Показанием к повторным заменным переливаниям крови служило повышение содержания непрямого билирубина на 2—3-е сут до 307,8—342 мкмоль/л ( $18—20$  мг%).

Результаты анализа (табл. 6) позволили прийти к следующим выводам. Большинство гемореологических показателей в зависимости от тяжести заболевания претерпевает однонаправленные изменения. Они заключаются в увеличении интенсивности агрегации эритроцитов и прочности образовавшихся агрегатов, повышении кажущейся вязкости и предела текучести крови, содержания фибриногена, повышении структурной прочности сгустка, уменьшении времени свертывания. Количество тромбоцитов уменьшается, и его минимальные значения регистрируются у женщин, дети которых перенесли тяжелую форму гемолитической болезни. Максимальная интенсивность агрегации тромбоцитов отмечена у женщин второй группы, самая низкая — в третьей группе. Таким образом, по мере увеличения степени тяжести резус-конфликта количество тромбоцитов уменьшается, как и их реактивность. По-видимому, усиленное потребление тромбоцитов в плаценте приводит к истощению компенсаторных возможностей и дальнейшего выброса пластинок в кровь не происходит. При ультразвуковом сканировании, произведенном у беременных, у которых дети в последующем перенесли тяжелую желтушную форму гемолитической болезни, выявлено утолщение плаценты, что свидетельствует о больших деструктивных изменениях.

Результаты исследования гемореологических показателей в большинстве случаев отражают состояние плода, независимо от величины титра антител. При особенно высоких его значениях в 100% наблюдений имели место выраженные нарушения реологических свойств крови.

Таким образом, реологические показатели существенно отличаются от таковых у здоровых беременных. Эти показатели наряду с другими могут служить дополнительным тестом для определения тяжести иммунного конфликта между матерью и плодом. В определенной мере отражая состояние плода, они могут являться прогностическим критерием при оценке степени тяжести гемолитической болезни новорожденного.

### РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ У РОДИЛЬНИЦ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Влияние кесарева сечения на реологические свойства крови выявить сложно, так как трудно исключить неблагоприятное влияние на них наркоза и кровопотери, а так же оп-

Таблица 6

Реологические свойства крови беременных с реуз-сенсбилизацией  
в зависимости от тяжести гемолитической болезни новорожденных  
(M±m)

Группа беременных	Агрегация эритроцитов, % опт. пл.	Коэффициент агрегации эритроцитов, дин/см <sup>2</sup>	Количество тромбоцитов, × 10 <sup>9</sup> /л	Агрегация тромбоцитов, %	Содержание фибриногена, г/л	Кажущаяся вязкость, СП	Предел текучести, дин/см <sup>2</sup>	Показатели тромбоза-стограммы	
								г+К, мин	МА, мм
Первая	69,6 ±3,1	1,78 ±0,11	324,0 ±11,4	50,3 ±2,8	4,27 ±0,19	23,6 ±0,9	0,052 ±0,004	4,8 ±0,3	62,1 ±1,7
Вторая	80,1 ±4,1	2,81 ±0,19	318,0 ±9,6	64,0 ±3,4	4,43 ±0,21	25,9 ±1,02	0,062 ±0,003	3,9 ±0,2	67,0 ±1,6
Третья	85,1 ±3,3	3,79 ±0,29	254,0 ±12,4	47,2 ±2,0	4,82 ±0,21	38,3 ±1,1	0,076 ±0,006	2,9 ±0,1	75,1 ±1,1

ределить степень ее возмещения. Любая операционная травма является стрессом, который приводит к изменению тонуса сосудов, особенно в системе микроциркуляции. В значительной мере это выражено при недостаточном использовании наркотических средств. Даже при глубоких стадиях наркоза (III<sub>3</sub>) в центральную нервную систему могут поступать импульсы из операционного очага, приводя к активации вегетативного аппарата, повышению спазма сосудов и снижению в них циркуляции крови, что способствует развитию метаболического ацидоза [Белоярцев Ф. Ф., 1977].

Следует отметить, что практически все анестетики вызывают угнетение сократительной функции миокарда, уменьшая тем самым сердечный выброс и минутный объем крови. Наркотики (барбитураты, фторотан, вещества, используемые для нейролептаналгезии), которые вызывают расширение периферических сосудов, приводят к увеличению ОЦК за счет поступления внеклеточной жидкости в сосудистое русло.

Не остаются безразличными к действию анестетиков и агрегационные свойства эритроцитов. Установлено взаимодействие анестетических препаратов с фосфолипидами клеток и биологических мембран. Изменяя липиды клеточной мембраны, анестетики могут оказывать влияние на транспорт воды и электролитов через мембрану клеток, изменяя тем самым  $\zeta$ -потенциал клеток и способствуя их агрегации.

Что касается изменения реологических свойств крови непосредственно после оперативного вмешательства, то установлена их зависимость от вида оперативного вмешательства. Так, при длительных операциях с применением аппарата искусственного кровообращения у больных с пороками сердца выявлено повышение вязкости крови и агрегации эритроцитов [Савельев В. С. и др., 1977]. Если исключить большую кровопотерю во время операции (больше 1% массы тела), то можно выявить изменение изучаемых свойств крови непосредственно под влиянием кесарева сечения, которое проводят всем роженицам идентично с одним видом обезболивания.

Премедикацию мы осуществляли путем подкожного введения 1 мл 0,1% раствора атропина за 30 мин до операции, в экстренных случаях 0,3—0,5 мл атропина вводили внутривенно. Листенон применяли по общепринятой методике. После интубации и до конца операции наркоз

проводили смесью закиси азота с кислородом в соотношении 2 : 1. Кровопотерю возмещали переливанием крови, кровезаменителей и других растворов (полиглюкин, 5% раствор глюкозы, реополиглюкин, плазма, желатиноль, изотонический раствор хлорида натрия). При кровопотере, которая составляла менее 1% массы тела, кровь переливали в количестве 250—750 мл (в среднем  $450 \pm 18$  мл), инфузионные растворы — 250—800 мл (в среднем  $451 \pm 40$  мл).

При возникновении гемодинамических отклонений во время и после операции реологические и коагуляционные свойства крови претерпевали изменения, которые в немалой степени зависели от показаний к операции. Показаниями к плановому кесареву сечению являлись несостоятельность рубца на матке после ранее перенесенного кесарева сечения; возраст первородящих старше 30 лет в сочетании с крупным плодом, тазовым его предлежанием, анатомически узким тазом; неправильное положение плода. Экстренное родоразрешение в основном производили при упорной слабости родовой деятельности, не поддающейся консервативной терапии, и клинически узким тазом. Как правило, у беременных при экстренном родоразрешении перед операцией отмечалась родовая деятельность различной продолжительности, проводилась ее стимуляция окситоцином. Эти факторы сами по себе оказывают неблагоприятное влияние на реологические свойства крови, повышая агрегацию эритроцитов и ее вязкость. Следовательно, оперативное вмешательство производили на фоне гемореологических изменений, которые в послеоперационном периоде более выражены по сравнению с таковыми у рожениц после планового оперативного родоразрешения.

Отражением волевических нарушений в послеоперационном периоде является изменение гематокрита, динамика которого в послеоперационном периоде аналогична таковой у женщин, у которых были самопроизвольные роды, т. е. отмечалось уменьшение количества эритроцитов с первых суток послеоперационного периода, несмотря на уменьшение ОЦП. Самые низкие значения этого показателя выявлены у рожениц на 3-и сутки (30,8—32,2%). В этот временной промежуток зарегистрировано и максимальное снижение ОЦЭ, в немалой степени обусловленное секвестрацией эритроцитов. При отсутствии патологической кровопотери, превышающей 1% массы тела, и при адекватном возмещении ее показатели гема-

токрита восстанавливаются в основном к 7—9-м суткам послеоперационного периода.

Выраженным изменениям в послеоперационном периоде подвергается агрегационная активность эритроцитов, которая в 2 раза и более превышает этот показатель у родильниц после физиологических родов и сохраняется на высоком уровне до 9-х суток послеоперационного периода. При этом агрегация эритроцитов наиболее значительна у родильниц, которым операцию производили по экстренным показаниям. Так, на 3-и сутки послеоперационного периода (когда повышение агрегации эритроцитов наиболее выражено) у женщин, которым операция была произведена в плановом порядке, агрегация эритроцитов превышала нормальный показатель, свойственный здоровым родильницам, в 2,2, а при экстренном родоразрешении — в 2,5 раза.

Причинами повышенной агрегации эритроцитов в послеоперационном периоде могут быть попадание в кровоток поврежденных тканей из операционной раны, повреждение самих эритроцитов, а также изменение гемодинамических и волемических показателей. В процессе операции, а также в послеоперационном периоде С. Я. Малиновская и соавт. (1974) отметили у родильниц уменьшение ОЦК, причем оно превышало кровопотерю во время операции. В первые сутки после операции снижение ОЦК обусловлено в основном уменьшением ОЦП, а затем ОЦЭ. Уменьшение объема эритроцитов особенно выражено на 3-и сутки послеоперационного периода и обусловлено как депонированием красной крови, так и продолжающимся капиллярным кровотечением.

Наряду с волемическими параметрами у родильниц изменяется гемодинамика, особенно значительно в первые сутки послеоперационного периода: происходит снижение сердечного выброса крови, увеличивается общее периферическое сопротивление кровотоку. В ответ на уменьшение ОЦК и сердечного выброса повышается частота сердечных сокращений. Неблагоприятным моментом в послеоперационном периоде является увеличение времени полного кругооборота крови.

Степень изменения волемических и гемодинамических параметров обусловлена величиной кровопотери и ее восполнением. Так, при кровопотере, составляющей 0,6—0,8% массы тела, и при адекватном переливании крови волемические и гемодинамические параметры могут восстанавливаться к 6—7-м суткам послеоперационного пе-

риода. При кровопотере более 1%, даже несмотря на переливание достаточного количества крови, они остаются измененными вплоть до 9-х суток [Савельев Г. М. и др., 1972].

Важное значение для повышения агрегации эритроцитов может иметь нарушение отношения между содержанием калия и уровнем натрия в клетках в послеоперационном периоде [Исмаилов Х. М., 1973]. Последнее свидетельствует об уменьшении энергии клетки, нарушении ее метаболической активности, изменении функционального состояния мембран, что, естественно, снижает электрокинетические свойства эритроцитов, способствуя их агрегации.

На агрегацию эритроцитов в послеоперационном периоде наряду с гемодинамическими и собственно эритроцитарными факторами, большое влияние оказывают гемостатические показатели, изменение которых направлено в сторону гиперкоагуляции. По мнению Х. М. Исмаилова (1973), у беременных, которым произведено кесарево сечение, свертывающая способность крови изменяется ступенеобразно: физиологическая гиперкоагуляция перед родами сменяется относительной гипокоагуляцией во время кесарева сечения. В последующем вновь наступает гиперкоагуляция, достигающая максимума через 24 ч после операции и сохраняющаяся в течение 3—5 сут. При этом на фоне повышения активности тромботических факторов наблюдается явная депрессия противосвертывающей системы.

А. С. Слепых и соавт. (1979), Л. А. Суслопаров и соавт. (1982) считают, что гиперкоагуляция при оперативном родоразрешении наиболее выражена в момент извлечения плода и последа из матки, когда ткани ее, обладающие тромбопластической активностью, могут попасть в кровоток. По мнению авторов, изменения коагуляционных параметров крови могут свидетельствовать о развитии во время операции гиперкоагулемической фазы ДВС. Г. Д. Мехтиева и соавт. (1978) причину гиперкоагуляции видят в том, что после кесарева сечения наряду с поступлением в кровоток тромботических факторов в брюшную полость попадают околоплодные воды, которые легко всасываются и дополнительно способствуют активации свертывания.

Важное значение для повышения коагуляционного потенциала крови в послеоперационном периоде имеют гемодинамические факторы, в частности снижение ско-

рости кровотока, что всегда сопровождается активацией свертывающей системы крови. В повышении коагуляционного потенциала крови во время и после операции определенную роль играют анестетики. Так, препараты, применяемые при нейролептоаналгезии, вызывают угнетение фибринолиза [Иванов Г. К., 1977]. Анестетики нарушают функцию тромбоцитов [Bagger M., Ellison N., 1977], закись азота, используемая во время операции, может угнетать функцию тромбоцитов, вызванную АДФ, причем для этого достаточна доза, составляющая примерно половину обычной дозы, применяемой для анестезии.

Следует отметить, что нарушению гемостаза во время операции и послеоперационном периоде в значительной мере способствует поверхностный наркоз [Островский В. Ю., 1977]. По мнению автора, в 80% наблюдений кровотечение во время операции обусловлено дисфункцией тромбоцитов, связанной с приемом до операции ацетилсалициловой кислоты, димедрола и других препаратов.

По нашим данным, агрегация тромбоцитов после кесарева сечения повышается наиболее заметно, начиная с 3-х суток послеоперационного периода, когда она примерно в 1,3—1,4 раза выше таковой у беременных до операции и в 1,6 раза выше, чем у родильниц после родов через естественные родовые пути.

Параллельно повышению агрегации тромбоцитов в послеоперационном периоде происходит увеличение количества пластинок вплоть до 9-х суток.

Повышение агрегации как эритроцитов, так и тромбоцитов, у родильниц после оперативного родоразрешения в немалой степени зависит от гиперфибриногенемии в послеоперационном периоде. Увеличение содержания фибриногена вплоть до 7—9-х суток характерно для всех родильниц. Повышение концентрации фибриногена особенно заметно на 3-и сутки послеоперационного периода, когда она примерно в 1,5 раза превышает таковую в крови здоровых родильниц.

Для определения зависимости интенсивности агрегации клеток от вида растворов, используемых для восполнения кровопотери, были проанализированы показатели агрегации эритроцитов и тромбоцитов у родильниц с одинаковой по величине кровопотерей и трансфузией крови и различных растворов (полиглюкин, реополглюкин, изотонический раствор хлорида натрия). Лучшие резуль-

таты в отношении агрегационных свойств клеток крови были достигнуты у рожениц, которым во время операции вводили реополиглюкин, худшие — при инфузии изотонического раствора хлорида натрия. Так, после переливания изотонического раствора на 3-и сутки интенсивность агрегации эритроцитов составила в среднем 72,3, полиглюкина — 71,6%, реополиглюкина — 57,2% опт. пл. Агрегация тромбоцитов соответственно составила 52,0; 49,0 и 34,0% опт. пл.

Изотонический раствор хлорида натрия не оказывает непосредственного влияния на агрегационные свойства клеток. Он, как известно, быстро покидает сосудистое русло, вследствие чего благоприятное влияние гемодилюции на агрегацию кратковременно. Кроме того, изотонический раствор обладает способностью усиливать ацидоз, что может способствовать активации агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Таким образом, у рожениц после кесарева сечения реологические и коагуляционные свойства крови отличаются от таковых у рожениц после самопроизвольного родоразрешения. Обращают на себя внимание снижение гематокрита, повышение агрегации эритроцитов, гиперкоагуляция. Изменения указанных свойств крови наиболее выражены на 3-и сутки послеоперационного периода, что позволяет выделить их как наиболее неблагоприятные в отношении развития послеоперационных осложнений, для профилактики которых необходимо назначать дезагреганты и антикоагулянты.

#### **РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ У РОДИЛЬНИЦ ПОСЛЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ**

Кровотечение, возникающее во время беременности, родов и в раннем послеродовом периоде, — тяжелая акушерская патология, занимающая первое место среди причин смерти беременных, рожениц и рожениц. В большей мере это относится к массивным кровотечениям, обуславливающим развитие геморрагического шока, который является грозным симптомокомплексом, возникающим как ответная реакция организма на кровопотерю и выражается в тяжелых расстройствах гемодинамики, дыхания и обмена веществ. Как правило, геморрагический шок развивается при массивной кровопотере, составляющей 25—35% ОЦК (1250—1750 мл).

Несмотря на то что кровотечение является ведущим фактором в развитии патологического состояния, в акушерстве оно всегда сочетается с болевым фактором. К тому же циркуляторные и метаболические изменения во время беременности, особенно при осложнении ее поздним токсикозом или экстрагенитальной патологией, утомление и боли во время родов снижают толерантность роженицы и родильницы к кровопотере и способствуют развитию состояний, патогенез которых сходен с таковым травматического шока. В связи с этим симптомы шока при акушерских кровотечениях могут проявиться и при кровопотере в пределах 800—1000 мл (1—1,2% массы тела).

По мнению большинства исследователей, основной причиной развития патологического процесса при кровопотере является уменьшение ОЦК, диспропорция между оставшимся количеством крови и емкостью сосудистого русла. Дефицит ОЦК приводит к нарушению гемодинамики: снижению венозного возврата к правому сердцу, уменьшению ударного и минутного объемов, резкому снижению артериального давления. В ответ на это на первых этапах кровотечения включаются компенсаторные механизмы — перераспределение жидкости и поступление интерстициальной части ее в сосудистое русло, в результате чего ОЦП может увеличиться на 1500 мл. Одновременно происходят рефлекторная активация вазомоторного центра и значительное повышение уровня эндогенных катехоламинов, способствующих повышению тонуса сосудов, открытию артериовенозных шунтов и централизации кровотока, в результате чего на первых этапах диспропорция между ОЦК и емкостью сосудистого русла устраняется. В последующем вазоконстрикция способствует снижению скорости кровотока и гипоксии тканей.

Самая большая опасность кровопотери, особенно массивной, состоит в нарушении перфузии тканей, что приводит к их аноксии и гибели, в развитии которых наряду с гемодинамическими и волемическими нарушениями большое значение придается изменению микроциркуляции. С учетом этого Р. Н. Лебедева и В. В. Абакумов (1981) определяют шок как специфический циркуляторно-метаболический синдром, ведущими звеньями в патогенезе которого являются нарушения микроциркуляции и последующие изменения метаболизма клеток независимо от причин, вызвавших нарушение гомеостаза.

В современной литературе широко используют известную схему микроциркуляторных отклонений при геморрагическом шоке, разработанную С. Hardaway и соавт. (1967), которые выделяют четыре стадии нарушений:

I стадия — вазоконстрикция, выражающаяся в открытии артерио-венозных шунтов и снижении кровотока в периферических капиллярах. Снижение скорости кровотока на этом этапе способствует повышению вязкости крови и агрегации эритроцитов;

II стадия — увеличение сосудистого пространства за счет открытия дополнительных капилляров, которые в обычных условиях функционируют циклически. Дополнительное расширение капиллярной сети приводит к еще большему несоответствию между объемом крови и емкостью сосудистого русла. Все это способствует замедлению кровотока, развитию анемии и усилению анаэробного метаболизма. Метаболические, гемодинамические и реологические нарушения способствуют патологической активации гемостаза с развитием синдрома ДВС.

Развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания знаменует собой III стадию микроциркуляторных нарушений, которая сменяется необратимой IV стадией.

Г. М. Соловьев и Г. Г. Радзивил (1973) выделяют три стадии микроциркуляторных нарушений при развитии геморрагического шока. Начальная стадия — вазоконстрикция, которая наряду с присоединившейся агрегацией клеток обуславливает снижение кровотока. Затем развивается стадия дублированных нарушений, когда на фоне спазмированных артерий происходит дилатация венул и капилляров, что еще в большей мере ухудшает метаболические реакции в тканях. В последующем реактивность микрососудов к эндогенным прессорным аминам снижается и происходит дилатация всех сосудов, что приводит к застою крови вплоть до стаза.

В. А. Неговский (1975) приводит схему макро- и микроциркуляторных нарушений в зависимости от степени кровопотери. Так, при кровопотере, составляющей 10% ОЦК, повышается тонус венозной части сосудов, за счет чего увеличивается приток крови к правому сердцу и гемодинамика остается стабильной. При кровопотере, достигающей 15—25% ОЦК, отмечается констрикция артериол, приводящая к централизации кровотока. За счет снижения кровоснабжения печени, почек, кишечника поддерживается нормальный кровоток в центральной

нервной системе и сердце. Этот период является еще относительно компенсированным.

После остановки кровотечения на этом этапе артериальное давление, как правило, сравнительно быстро повышается. При кровопотере, составляющей 30—40% ОЦК, на фоне продолжающейся вазоконстрикции происходит шунтирование кровотока. Указанные нарушения кровообращения не проходят самостоятельно после остановки кровотечения, но еще хорошо поддаются коррекции. При продолжающемся кровотечении (50—60% ОЦК) на фоне повышенной локальной гипоксии тканей и увеличения содержания недоокисленных продуктов метаболизма в тканях происходит снижение тонуса сосудов (вазодилатация). Это декомпенсированное состояние плохо поддается лечению.

Исходя из схем патогенеза микроциркуляторных нарушений, можно заключить, что снижение скорости кровотока при кровопотере, обусловленное как уменьшением ОЦК, так и вазоконстрикцией и вазодилатацией, может приводить к реологическим нарушениям крови, в частности к повышению вязкости крови и агрегации эритроцитов. Это еще в большей мере ухудшает циркуляцию крови.

Повышение агрегации клеток может явиться причиной секвестрации крови в органах, что является важным звеном в патогенезе геморрагического шока. О повышении агрегации эритроцитов во время кровопотери свидетельствуют результаты исследований И. Ф. Матюшина и М. Б. Шмерельсон (1978), которые установили, что в первые же минуты после кровотечения картина кровотока приобретает зернистый характер, скорость его резко снижается. Агрегация прежде всего обнаруживается в мелких венах и венозных ветвях капилляров. Изменения системы гемостаза при кровопотере приводят к развитию синдрома ДВС.

В акушерстве при гипотонических кровотечениях синдром ДВС развивается на фоне кровопотери. Первые признаки синдрома могут появиться уже при кровопотере, составляющей 1500—1600 мл. При эмболии околоплодными водами, отслойке нормально расположенной плаценты, разрыве матки он может развиваться на первых этапах заболевания, а в последующем присоединяются симптомы резкого снижения ОЦК. Независимо от того, на какой стадии развивается тромбогеморрагический синдром, его наличие является причиной афибрино-

Генемии и связанных с этим массивных кровотечений [Слепых А. С. и др., 1979].

По мнению Н. Н. Расстригина (1978), при акушерских кровотечениях, как ни в какой другой области хирургии и реаниматологии, наиболее часто отмечаются изменения реологических и коагуляционных свойств крови, причем это характерно даже для сравнительно небольшой кровопотери.

Нами было проведено исследование реологических и коагуляционных свойств крови у родильниц с кровопотерей, обусловленной в основном гипотонией матки и составившей от 0,6 до 1,2% массы тела, без развития явлений геморрагического шока. Исследования проводили в первые, на 3-и и 5—7-е сутки после кровотечения.

Установлено, что изменения реологических свойств крови после кровопотери в большей мере зависят от степени ее восполнения. Следует отметить, что вопрос о гемотрансфузии во время и после кровотечений окончательно не решен. В работах последних лет появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что переливание крови не только дает положительный эффект, но и сопряжено с рядом посттрансфузионных осложнений [Колесников И. С. и др., 1979; Савельев В. С. и др., 1980]. Более того, по мнению В. С. Ярочкина и соавт., (1980), переливание избыточного количества крови приводит к развитию «синдрома массивных трансфузий», характеризующегося снижением артериального давления, гиповолемией, уменьшением минутного объема крови, выбрасываемой сердцем, повышением венозного давления, развитием синдрома ДВС [Соловьев Г. М., Радзивил Г. Г., 1973; Плавинский А. А., Галерштейн Е. М., 1973]. В связи с развитием посттрансфузионных осложнений считают возможным отказаться от переливаний крови или значительно уменьшить ее объем за счет целенаправленного применения кровезаменителей в сочетании с препаратами крови.

Как показали проведенные нами исследования, показатели гематокрита после кровотечения в немалой степени зависят от количества переливаемой крови. Снижение гематокрита у родильниц с кровопотерей, составившей 0,7—0,9% массы тела, практически не отличается от такового у родильниц после физиологических родов. Однако это наблюдается при условии, если объем инфузионной жидкости на  $\frac{1}{3}$  состоит из крови и на  $\frac{2}{3}$  — из кровезаменителей. Если же в указанной ситуации

кровь не переливают, то гематокрит остается более низким по сравнению с таковым у здоровых родильниц вплоть до 5—7-х суток послеродового периода.

У родильниц, у которых кровопотеря составляет 1,0—1,2% массы тела, независимо от количества переливаемой крови во время кровотечения гематокрит ниже, чем у здоровых родильниц, на протяжении 5—7 сут. Особенно это касается тех родильниц, у которых кровопотерю в указанных размерах возмещали в основном гемодилуантами. У них показатель гематокрита составлял сразу после кровотечения 25,2—27,5%, а на 3-и сутки — 23,5%. Количество эритроцитов у этих родильниц равнялось  $2,9—2,6 \cdot 10^9/\text{л}$ . Степень анемизации наиболее высока на 3-и сутки после кровотечения.

У родильниц с кровотечением отмечаются выраженные изменения агрегационной активности эритроцитов. Как правило, она повышается через 8—12 ч после кровотечения. При проведении сравнительного анализа величины агрегации эритроцитов и степени кровопотери была выявлена взаимосвязь между ними в основном в первые сутки после кровотечения: у родильниц, кровопотеря у которых составила 1—1,2% массы тела, агрегация находилась в пределах 64,0—83,0% опт. пл. У остальных женщин (в основном при кровопотере от 0,6 до 0,8% массы тела) она была равна 54,0—58,0% опт. пл.

На 3—5-е сутки после кровотечения интенсивность агрегации эритроцитов зависит от объема перелитой крови. Наиболее значительна агрегация у родильниц, кровопотеря у которых составила 0,8—0,9% массы тела и которым кровь не переливали или восстанавливали ее объем всего на  $\frac{1}{3}$ . При кровопотере до 1,2% массы тела самые неблагоприятные показатели выявлены при применении в качестве гемодилуанта изотонического раствора хлорида натрия. Он практически не оказывал влияния на величину агрегации эритроцитов, тогда как коэффициент их когезии повышался.

По всей видимости, первоначально основное значение в развитии нарушений реологических свойств крови имеют величина кровопотери и метод ее восполнения, в последующем вязкость крови и агрегация эритроцитов зависят от изменений коагуляционных свойств крови. При относительно небольших кровотечениях (до 0,8—1,2% массы тела) на первых этапах у большинства родильниц определяется гиперкоагуляция, выражающаяся в повышении агрегации тромбоцитов и концентрации фибрино-

гена, что, по-видимому, является защитной реакцией организма в ответ на кровопотерю. При продолжающемся кровотечении, когда кровопотеря составляет 1,2%, у  $\frac{1}{3}$  родильниц увеличивается время хронометрической коагуляции, снижается агрегация тромбоцитов; концентрация фибриногена при этом, как правило, сохраняется. На гиперкоагуляцию при кровопотере указывали А. С. Слепых и М. А. Репина (1979), которые даже при снижении гематокрита до 18—19% отмечали повышенную концентрацию фибриногена.

Гиперкоагуляция в значительной мере выражена на 3—5-е сутки после кровотечения и степень ее зависит от восполнения кровопотери. Так, агрегация тромбоцитов у родильниц с кровотечением выше нормального показателя в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза. Причем, зависимость агрегации пластинок от величины кровопотери и степени ее возмещения такая же, как и агрегация клеток красной крови.

В процессе проведенных исследований было установлено, что агрегация как эритроцитов, так и тромбоцитов после остановки кровотечения зависит не только от количества переливаемой крови, применяемых гемодилютантов, но и от общего объема вводимой жидкости. Наиболее неблагоприятными с точки зрения влияния на агрегацию эритроцитов и тромбоцитов являются ситуации, при которых общий объем инфузий составляет всего 83—90% кровопотери, особенно если при этом на долю гемотрансфузии приходится менее  $\frac{1}{3}$  объема. При указанных условиях агрегация эритроцитов и тромбоцитов после кровопотери в 2,3—2,8 раза превышает нормальный показатель.

Следует отметить, что неблагоприятным является и избыточное введение гемодилютантов, особенно при недостаточной гемотрансфузии. Родильницам с кровопотерей, равной 1,0—1,2% массы тела, у которых перелитая кровь составляет менее  $\frac{1}{3}$  величины кровопотери, независимо от общего объема перелитой жидкости, как правило, в послеоперационном периоде развивались гипохромная анемия, повышение агрегации эритроцитов, гипофибриногенемия. В связи с этим встает вопрос о допустимой степени гемодилюции в процессе возмещения кровопотери. Известно, что гемодилюция положительно влияет на периферическое кровообращение, улучшает доставку кислорода и его утилизацию в тканях. Однако количество транспортируемого кислорода при этом уменьшается из-за анемии и недостаточного кровотока.

Снижение концентрации гемоглобина в крови оказывает на транспорт кислорода такое же отрицательное влияние, как и уменьшение минутного объема сердца [Трубина И. К. и др., 1982]. По-видимому, при недостаточном восполнении кровопотери и избыточной гемодилюции (гематокрит после инфузии меньше 25—23%) у рожениц развивается гемическая гипоксия, происходит чрезмерная активация гемостаза. Послеродовый период у этой группы женщин протекает неблагоприятно. У них наиболее часто наблюдаются эндомиометрит и расхождение швов на промежности.

Следует также избегать введения избыточного количества крови, поскольку в таких случаях нередко наблюдаются тромботические осложнения и нарушение реологических свойств в виде повышения (в 2—2 $\frac{1}{2}$  раза) агрегации эритроцитов, что неблагоприятно влияет на микрогемодинамику. Мы полагаем, что при кровопотере, составляющей 0,8—1,0% массы тела, наиболее оптимальная доля крови в общем объеме вводимой жидкости должна составлять  $\frac{1}{3}$ , при кровопотере более 1% —  $\frac{1}{2}$ .

Учитывая, что введение донорской крови сопровождается изменениями реологических и коагуляционных свойств крови, о чем свидетельствуют многочисленные исследования специалистов разного профиля и наши данные, гемотранфузия всегда должна сопровождаться введением реологически активных средств (реополиглюкин, гемодез, альбумин).

## Глава V

### РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПЛОДА

#### РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ЗДОРОВОГО ПЛОДА

Условия внутриутробной жизни плода, его анатомо-физиологические особенности не могут не влиять на реологические свойства его крови. Специфической чертой фетального кровообращения является наличие связи между правой и левой половинами сердца, а также между крупными сосудами. Благодаря этому, с одной стороны, значительная часть крови отводится от пока еще не функционирующих легких, с другой — улучшается снабжение кислородом чувствительных к гипоксии органов. Большинство органов плода получает смешанную кровь

с различным содержанием кислорода. В отличие от взрослого организма из-за особенностей кровообращения у плода создаются условия для развития метаболического ацидоза, что оказывает влияние на вязкостные свойства крови.

Слабое развитие мышечного слоя и коллагеновых волокон, а также больший просвет мелких артерий определяют и более низкое по сравнению со взрослыми артериальное давление у плода, о котором судят по величине давления в артерии и вене пуповины. Наиболее информативной величиной служат не абсолютные показатели давления в пупочных сосудах, а их разность, поскольку именно она определяет скорость циркуляции и тем самым количество крови, проходящей через тот или иной участок ткани. Несмотря на низкое давление, разность его в артериальных и венозных сосудах поддерживается на достаточном уровне. Наряду с большим диаметром сосудов это способствует току крови как по пуповинным сосудам, так и по сосудистому руслу плода.

Механизмами, поддерживающими давление крови плода на необходимом уровне, являются увеличение минутного объема сердца, высокая частота сердечных сокращений, и, следовательно, скорость кровотока, а также высокое периферическое сопротивление.

В процессе родового акта гемодинамика плода весьма непостоянна, что обусловлено повышением внутриматочного давления, нейрогуморальными и гормональными факторами, вызывающими и поддерживающими родовую деятельность. Несмотря на равномерное распределение внутриматочного давления во время схватки между плацентой, пуповиной и поверхностью тела плода, давление в его кровеносном русле значительно повышается. Наиболее серьезным испытаниям плод подвергается после излития околоплодных вод и во втором периоде родов, когда возрастает возможность влияния неблагоприятных факторов (сдавливание головки при прохождении через малый таз, нарушение маточно-плацентарного кровообращения при потугах, гипоксия у матери и т. д.). Внутриматочное давление воздействует в основном на головку плода, вследствие чего повышается внутричерепное давление, сопровождающееся острым нарушением кровообращения. Однако эти изменения кратковременны и в физиологических условиях не приводят к изменению оксигенации плода. Если учесть, что в процессе родов отмечается прерывистое поступление кислорода

в организм плода, то, несмотря на отсутствие данных об изменении снабжения его кислородом во время родов, создаются предпосылки для развития ацидоза, стаза крови, а следовательно, и для изменений реологических свойств крови.

**Особенности состава крови плода и некоторые свойства ее форменных элементов.** По сравнению со взрослым организмом у плода значительно больше объем крови по отношению к массе тела, причем в ранние сроки беременности относительный объем крови особенно высок. В ходе внутриутробного развития абсолютный объем крови увеличивается, относительный же уменьшается. По вполне понятным причинам определение ОЦК у плода — очень сложная задача. В связи с этим большинство исследований проведено на животных. При оценке ОЦК необходимо принимать во внимание как объем крови, циркулирующей по сосудам плода, так и объем, проходящий через плаценту и сосуды пуповины. У доношенного плода к концу беременности ОЦК при таком учете составляет 120—150 мл на 1 кг массы, причем преобладает объем циркулирующих эритроцитов.

Эритроциты проявляют свои биомеханические свойства, находясь во взвешенном состоянии в плазме, состав которой во многом определяет реологическое поведение цельной крови. Так, от осмотического давления и ионного состава плазмы в значительной мере зависит жесткость эритроцитов, их ЭФП, а следовательно, и текучесть крови плода. Наибольшее значение для формирования реологических свойств крови имеют содержание белка и его фракций, фибриногена, а также электролитный баланс плазмы.

В ранее проведенных исследованиях установлено, что общее содержание белков в сыворотке крови плода повышается в течение всего периода беременности и составляет в ранние сроки 25 г/л, при доношенной беременности 58 г/л. Относительное содержание альбумина при этом равно соответственно 80 и 60%. Несмотря на уменьшение относительного содержания, абсолютное его количество по мере роста плода увеличивается. На раннем этапе развития  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулины у плода составляют 10% общего количества белков сыворотки. У плодов старше 5—6 мес увеличение относительного содержания этих фракций белка прекращается, а абсолютное количество продолжает увеличиваться до родов. Содержание  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови плода увеличивается в

течение всей беременности, особенно значительно в последние 4 нед. Величина соотношения А/Г у доношенного плода в среднем составляет 1,36. Каким путем обеспечивается указанный выше состав белков плазмы плода, до конца не выяснено. Одна часть белков (альбумин) проникает из организма матери через плаценту, другая, возможно, синтезируется в плаценте или в органах плода из аминокислот, поступающих от матери. Через плаценту в кровь плода проникают лишь IgG. Они содержатся в высокой концентрации, равной таковой в крови матери, а иногда превышают ее. Исследования, проведенные в нашей клинике [Савельева Г. М. и др., 1981], показали, что повышение содержания иммуноглобулинов у плода происходит по мере увеличения срока беременности и достигает максимума к сроку родов.

IgG-имеют особое значение в формировании реологических свойств крови плода при несовместимости его крови с кровью матери по резус-фактору. Содержание IgM, оказывающих значительное влияние на реологические свойства крови в связи с высокой молекулярной массой, в крови доношенных плодов незначительно. Уровень их повышен у недоношенных детей, а также при внутриутробной инфекции.

Концентрация фибриногена в крови плода, по данным литературы, находится на более низком уровне, чем у взрослых, и колеблется в пределах от 1,8 до 3,5 г/л. Исследования, проведенные в нашей клинике Г. Д. Дживелеговой (1978) и Ю. М. Уваровым (1982), показали, что при рождении она составляет в среднем  $1,85 \pm 0,08$  г/л.

Как правило, при исследованиях учитываются лишь количественные показатели фибриногена. Однако еще в 1952 г. М. Laggieu и соавт. отметили качественные функциональные отличия «фетального» фибриногена. Они описали увеличение тромбинового времени пуповинной крови и связали это с особыми свойствами фибриногена плода. J. Gmur и соавт. (1970), V. Gurewitch и соавт. (1971) выразили сомнение в наличии особого фетального фибриногена, а полученные результаты объяснили присутствием ПДФ и избыточным фибринолизом. Хотя существование фетального фибриногена было постулировано много лет назад, нет более поздних исследований, которыми была бы доказана возможность исключения фибринолиза *in vitro*, что в конечном счете свидетельствовало бы о наличии особой, свойственной только плоду

и новорожденному, молекулы фибриногена. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств наличия фетального фибриногена, вполне вероятно, что этот белок у плода по своим свойствам может отличаться от такового у взрослых.

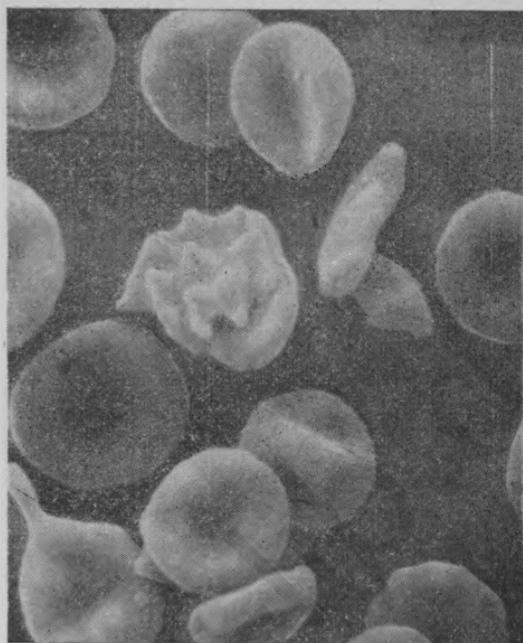
Особенности баланса электролитов изучены М. В. Федоровой, Г. Д. Дживелеговой, Г. Ф. Быковой, А. П. Крендель. При исследовании была отмечена значительная вариабельность концентрации натрия в плазме и эритроцитах пуповинной крови. Установлено, что среднее содержание натрия в плазме превышает таковое у взрослого человека и составляет  $153,2 \pm 1,5$  ммоль/л, причем у 36% плодов наблюдаются гипернатриемия. Концентрация калия в плазме также находится на довольно высоком уровне, варьируя от 4,5 до 5,5 ммоль/л. Содержание ионизированного кальция в крови плода выше, чем в крови матери. В процессе родов баланс электролитов существенно не меняется. От содержания электролитов в большой степени зависит осмотическое давление плазмы, которое у здорового плода ниже, чем у взрослого человека, и составляет в среднем, по данным И. А. Ермаковой (1970),  $284,7 \pm 97$  мосм/л.

Снижение содержания кислорода в связи с анатомо-физиологическими особенностями кровообращения плода и использование анаэробного гликолиза в обменных процессах является причиной развития у него ацидоза. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что сдвиг рН в сторону кислой реакции ( $7,33 \pm 0,01$ ) происходит у плода уже в 22—23 нед. В конце физиологической беременности этот сдвиг становится более выраженным. В процессе родов степень ацидоза возрастает: рН крови, взятой из сосудов пуповины до первого вдоха ребенка, равен 7,24 BE — 10 ммоль/л крови,  $P_{CO_2}$  — 33 мм рт. ст.

Преобладание ОЦЭ над ОЦП плода подтверждается величиной гематокрита, которая существенно выше таковой у взрослых. Исследования, проведенные в нашей клинике (И. Г. Мясникова, Е. Н. Тролукова, Г. Д. Дживелегова), показали, что гематокрит у здорового плода в среднем равен  $53,7 \pm 1,3\%$  с колебаниями от 45 до 60%.

Определенные особенности в период внутриутробной жизни свойственны эритроцитам. Появляясь на 8-й неделе развития, они содержатся в крови плода в небольшом количестве. По мере его роста количество эритроцитов увеличивается и ко времени родов оно выше, чем у взрослого человека. По данным разных авторов, у до-

Рис. 22. Эритроциты плода при исследовании в сканирующем микроскопе.



ношенного здорового плода содержание эритроцитов в среднем составляет  $6 \cdot 10^{12}/л$ . На ранних этапах развития в большом количестве содержатся крупные юные клетки; у доношенного плода размер клеток несколько уменьшается, но тем не менее превышает таковой у взрослого. А. Ф. Тур и Н. Н. Шабалов (1970) приводят следующие эритроцитометрические показатели в момент рождения; средний диаметр эритроцита равен  $8,12 \text{ мкм}$ , его средний объем —  $106 \text{ мкм}^3$ , средняя толщина —  $2,0 \text{ мкм}$ . По нашим данным, средний объем эритроцита плода равен  $118,8 \pm 2,1 \text{ мкм}^3$  с колебаниями от  $94$  до  $120 \text{ мкм}^3$ .

Наряду с увеличением объема для эритроцитов плода характерны определенные особенности архитектоники (рис. 22). При сканирующей электронной микроскопии [Шалина Р. И. и др., 1984] обнаружено снижение процентного содержания дискоцитов и нормоцитов, как двояковогнутых, так и плоских, которые составляют основную массу крови взрослого. Наряду с этим увеличено количество эритроцитов с конусовидным выпячиванием и эхиноцитов, а также ретикулоцитов и макроцитов. Таким образом, наши исследования показали, что примерно 19% эритроцитов у плода отличаются по своей форме от нормоцитов. Микрореологические характеристики подобных

клеток характеризуются рядом особенностей, что связано скорее всего с изменением их деформируемости. Это свойство эритроцитов является одним из решающих факторов в поддержании текучих свойств крови на нормальном уровне.

По нашим данным, механическая резистентность эритроцитов плода, по уровню которой можно косвенно судить о деформируемости клеток, высока, что свидетельствует об устойчивости эритроцитов к механическим воздействиям и высокой степени эластичности их мембраны. Уровень их механической резистентности в 1,3 выше, чем у здоровых взрослых, и в 2,2 раза выше, чем у беременных.

Эритроциты плода содержат фетальный гемоглобин, на долю которого приходится 60—80% от общего количества гемоглобина. Вследствие его повышенного сродства к кислороду эритроциты плода обеспечивают необходимый уровень кислородной емкости крови и процесс быстрой отдачи кислорода в условиях высокой скорости кровотока. Кроме того, клетки фетального типа при высоком уровне гемоконцентрации обладают способностью сохранять свою форму и заключенный в них гемоглобин, тогда как эритроциты взрослого в подобной ситуации легко гемолизуются [Hollan S., Reverz T., 1978]. По-видимому, фетальный гемоглобин участвует в формировании эластических свойств эритроцитов, обеспечивая в известной степени их способность к деформации.

Белковый спектр и электролитный состав плазмы играют важную роль в формировании электрохимических свойств эритроцитов плода. Их ЭФП в среднем несколько ниже таковой эритроцитов взрослых — соответственно  $1,40 \pm 0,03$  и  $1,52 \pm 0,02$   $[(c^2 \cdot B^{-1})/c] \cdot 10^{-4}$ . Однако у  $1/3$  плодов этот параметр выше, чем у взрослого человека.

**Вязкость крови здорового плода.** Начало изучению реологических свойств крови плода и новорожденного положили клинические и экспериментальные исследования при синдроме дыхательной недостаточности. D. Danks и L. Stevens (1964) выявили высокий гематокрит при рождении и в неонатальном периоде и установили тесную зависимость между его величиной и вязкостью крови. С. Walker и Т. Mackintosh (1971) пришли к выводу, что кровь новорожденных по своим вязкостным свойствам подобна крови взрослых, хотя средние значения кажущейся вязкости выше. Авторами также отмечена прямая зависимость вязкости от гематокрита. При

умеренном его увеличении обнаружено прямо пропорциональное нарастание вязкости. Однако при высоких значениях гематокрита (63—65% и выше) вязкость увеличивалась по экспоненте. Из 110 здоровых новорожденных у 11 выявлены высокие вязкость и гематокрит; у 7 из них, несмотря на хорошее состояние при рождении, в последующем появились цианоз, расстройства дыхания, длительно сохранялась иктеричность кожных покровов. Авторы считают, что, несмотря на удовлетворительное состояние при рождении, у всех детей следует определять гематокрит и при его величине, равной 63—65% и выше, необходимо проводить гемодилюцию даже при отсутствии клинических симптомов заболевания.

Исследуя вязкость крови из сосудов пуповины, Ch. Vogtmann (1972) обнаружил большие колебания ее величины. Он пришел к выводу о том, что кажущаяся вязкость в большой степени зависит от методов измерения (капиллярная или ротационная вискозиметрия), а также от величины скорости сдвига.

По нашим данным, различия вязкости крови плода и взрослых невелики. У плода средняя величина кажущейся вязкости составляет  $25,5 \pm 2,5$  сП, что несколько выше, чем у здоровых взрослых, но не в такой степени, как можно было бы ожидать при регистрируемой величине гематокрита. У взрослых при подобном гематокрите возможно ожидать значительно более высокую вязкость крови. В эксперименте, проведенном нами с кровью плода и взрослых лиц, выявлены существенные различия в степени нарастания вязкости в ответ на увеличение гематокрита (рис. 23). При одинаковых его величинах вязкость крови плода оказалась ниже, чем у взрослых. Следовательно, при одном и том же уровне гемоконцентрации кровь плода является менее вязкой, чем кровь взрослого человека.

Сопоставив величины кажущейся вязкости крови с клиническим течением родов, мы пришли к выводу, что сам процесс родов оказывает на нее заметное влияние. Так, у плодов, родившихся при самопроизвольных родах, она выше, чем у извлеченных путем кесарева сечения, проведенного до начала родовой деятельности в связи с узким тазом или наличием рубца на матке (рис. 24). Кроме того, вязкость крови зависит от особенностей течения родов. Она повышена у плодов, родившихся при стремительных и затяжных (более 22 ч) родах, особенно сопровождавшихся применением окситоцина.

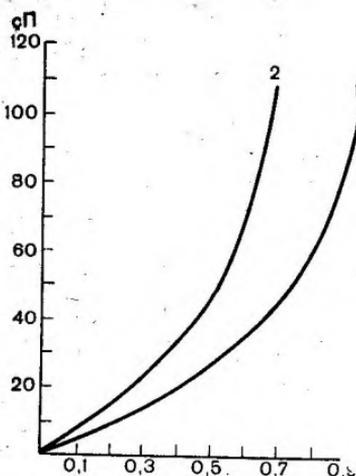


Рис. 23. Изменения вязкости крови плода (1) и взрослого человека (2) в ответ на увеличение гематокрита.

По оси ординат — кажущаяся вязкость, по оси абсцисс — гематокрит.

Величина предела текучести, в среднем равная у здоровых плодов  $0,054 \pm 0,007$  дин/см<sup>2</sup>, свидетельствует о состоянии умеренной гипервязкости крови. Как и кажущаяся вязкость, этот показатель подвержен значительным колебаниям (от 0,023 до 0,078 дин/см<sup>2</sup>).

Таким образом, вязкость пуповинной крови, хотя в среднем несколько выше, чем у взрослых, тем не менее находится на сравнительно невысоком уровне, не соответствующая той степени гемоконцентрации, которая имеется у плода. Эта особенность обусловлена по крайней мере тремя факторами. Как было указано выше, плазма крови плода содержит относительно больше альбумина, чем глобулинов, что определяет ее низкую по сравнению с плазмой взрослых собственную вязкость. Кроме того, содержание фибриногена в крови плода снижено по сравнению с уровнем у взрослых. Как видно на рис. 25, у плодов с низкой величиной этого показателя вязкость крови также ниже. Если принять во внимание предположение о наличии особых качественных свойств фетального фибриногена, то это будет еще одним аргументом в пользу существования зависимости вязкостных характеристик крови плода от содержания фибриногена.

Наконец, главнейшими факторами, определяющими текучие свойства крови плода, являются способность эритроцитов деформироваться и их агрегационные свойства.

**Агрегационные свойства эритроцитов здорового плода.** О способности эритроцитов плода и новорожденного об-

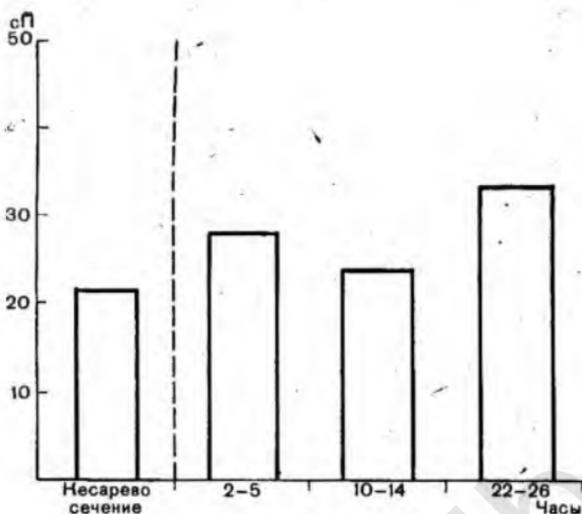


Рис. 24. Кажущаяся вязкость крови плодов, извлеченных путем кесарева сечения и самопроизвольных родов в процессе различной продолжительности.

По оси ординат — величина вязкости, по оси абсцисс — продолжительность родов, ч.

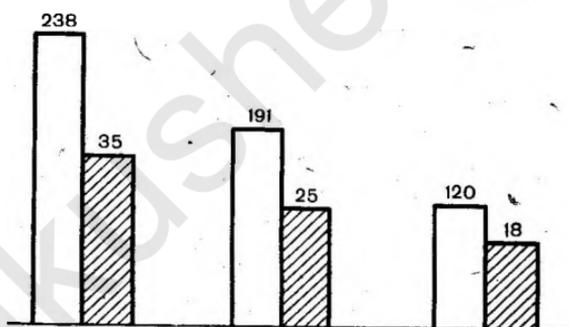


Рис. 25. Величина вязкости крови (в сП, заштрихованные столбики) при различном содержании фибриногена (в г/л, светлые столбики) в плазме крови плодов, родившихся в удовлетворительном состоянии.

разовывать агрегаты в литературе существуют различные мнения. Так, Н. Schmid-Schönbein и S. Chien (1971) различий в агрегационных свойствах эритроцитов плодов и взрослых не обнаружили, как и В. Liedtke и соавт. (1977), исследовавшие агрегацию эритроцитов в реоскопе при различных скоростях сдвига и величинах гематокрита. Р. Gaehtgens и S. Schickendantz (1975) пришли к

выводу, что скорость агрегации у плода ниже, чем у матери. Наоборот, J. Mason и соавт. (1976) выявили повышение агрегационной активности эритроцитов у новорожденных, родившихся в удовлетворительном состоянии. Однако они исследовали кровь плодов при наличии у матери инфекционных заболеваний во время беременности, что, конечно, не могло не отразиться на изучаемых показателях.

По нашим данным, несмотря на значительные колебания, агрегация эритроцитов плодов, родившихся в удовлетворительном состоянии при неосложненном течении беременности и родов, находится на более низком уровне, чем у здоровых взрослых лиц. В пуповинной крови она составляет в среднем  $49,4 \pm 1,8\%$  опт. пл. Однако если исключить из вариационного ряда показатели, полученные у плодов, которые родились в удовлетворительном состоянии, но при некоторых отклонениях в течении родов (быстрые или затяжные роды, длительный безводный промежуток, стимуляция окситоцином), то получится иная картина. При продолжительности родов 12—14 ч агрегация эритроцитов колеблется в пределах от 18 до 30% опт. пл., составляя в среднем  $22,1 \pm 0,8\%$  опт. пл.

Таким образом, относительно низкая по сравнению со взрослыми интенсивность агрегации эритроцитов плода является одним из существенных факторов, обеспечивающих стабильность суспензии крови в условиях выраженной гемоконцентрации. Эта стабильность подтверждается и низкой СОЭ у плода. В условиях высокой степени гемоконцентрации и гипервязкости СОЭ у взрослых, как правило, снижена. В то же время при воспалительных заболеваниях, при которых выявляются макроглобулинемия и высокий уровень фибриногена, СОЭ всегда повышена. Исследуя кровь плода, для которой характерны высокая гемоконцентрация и увеличение среднего объема клеток в сочетании с низким содержанием фибриногена, мы пришли к выводу, что низкая СОЭ не всегда является отражением низкой агрегации эритроцитов. Чтобы исключить влияние гемоконцентрации, мы исследовали кровь при постоянном значении гематокрита (33%) и при этом получили разные значения СОЭ, не зависящие от интенсивности агрегационного процесса. Однако следует отметить, что показатели СОЭ у плода были значительно ниже таковых у взрослых, полученных при том же значении гематокрита. Следовательно,

СОЭ является в определенной мере интегральным показателем стабильности суспензии крови, отражая тенденцию к снижению степени агрегации эритроцитов плода, но истинного представления об интенсивности агрегационного процесса она не дает. В связи с этим СОЭ можно использовать только для приблизительной оценки процесса агрегации эритроцитов.

Не менее существенным фактором, определяющим стабильность суспензии крови, является прочность образовавшихся агрегатов.

Коэффициент агрегации (или когезии) эритроцитов пуповинной крови, по нашим данным, составляет в среднем  $0,54 \pm 0,07$  дин/см<sup>2</sup>, что в 1,7 раза ниже, чем величина этого показателя у взрослых. Индивидуальные значения его варьируют в широких пределах — от 0,13 до 0,19 дин/см<sup>2</sup>, однако у  $\frac{2}{3}$  плодов находятся в интервале от 0,4 до 0,75 дин/см<sup>2</sup>. Следовательно, образующиеся в крови плода эритроцитарные агрегаты обладают малой прочностью и могут легко разрушаться под влиянием сдвиговых усилий, создаваемых кровотоком. Если учесть, что артериальное давление, от которого в конечном итоге зависят напряжение сдвига и возможность дезагрегации эритроцитов, у плода находится на низком уровне, то значение низкой степени прочности агрегатов для кровотока плода трудно переоценить.

Каковы же механизмы, обеспечивающие характер агрегации эритроцитов плода? Они определяются свойствами как плазмы, так и самих эритроцитов. Наиболее существенным плазматическим фактором с точки зрения влияния на агрегацию эритроцитов в настоящее время считается повышенное содержание у плода альбумина и низкая концентрация фибриногена. Альбумин является единственным компонентом плазмы, обладающим антиагрегационными свойствами. В связи с этим преобладание его в белковом спектре сыворотки плода является одним из факторов, обеспечивающих стабильность суспензии крови.

Содержание фибриногена также оказывает влияние на интенсивность агрегационного процесса и степень прочности агрегатов. Несмотря на значительные индивидуальные колебания, интенсивность агрегации и коэффициент когезии выше при высоком уровне фибриногена.

Несколько сниженная ЭФП эритроцитов плода, возможно, связана с относительно большим объемом еди-

нических эритроцитов. Учитывая особенности электролитного и белкового спектра крови плода, а также обмена липидов, можно предположить, что фактически заряд поверхности мембраны эритроцитов плода не меньше, чем у взрослого, или даже превосходит его. В связи с этим, хотя подвижность клеток и снижена, электростатические силы отталкивания, вступающие в действие при достаточном сближении клеток, будут преобладать над силами притяжения и обеспечивать низкую прочность связей между клетками в агрегатах. Как показано Г. Д. Дживелеговой и соавт. (1983), эритроциты большего объема имеют более выраженную склонность к образованию агрегатов. Низкий же коэффициент когезии увеличенных в объеме эритроцитов плода является, по-видимому, результатом проявления электрохимических свойств эритроцитов, низкого уровня фибриногена и повышенного соотношения А/Г, влияние которого на агрегацию описано выше.

Таким образом, совокупность всех указанных факторов облегчает гидродинамическую дезагрегацию и обеспечивает суспензионную стабильность крови и достаточный уровень микроциркуляции при высокой объемной концентрации эритроцитов.

**Особенности свертывающей системы крови плода и их взаимосвязь с реологическими свойствами.** Кровь плода приобретает способность к свертыванию с 11—12-й недели внутриутробной жизни и проявляет склонность к гиперкоагуляции, начиная со II триместра. Несмотря на это, по мнению большинства исследователей, в крови плодов обнаруживается дефицит почти всех свертывающих факторов как «внутреннего», так и «внешнего» звеньев коагуляции. О снижении содержания I фактора свертывания (фибриноген) мы уже упоминали. Из остальных плазменных факторов только активность V не отличается существенно от таковой у взрослых, а активность VIII фактора несколько превышает показатели у взрослых [Holmberg L. et al., 1974; Hathaway W. et al., 1975; Foley M. et al., 1977, и др.]. Рядом исследований установлено снижение витамин К-зависимых факторов II, VII, IX, X [Alexander P. et al., 1974; Foley M. et al., 1977; Hathaway W., Bonnar J., 1978]. Полагают, что оно связано с недостаточной функцией печени и расценивают низкую активность как фактор защиты от возможного тромбоза при механическом воздействии во время родов. О снижении содержания XII фактора (фактор Хагема-

на), с активации которого начинается «внутренний» этап процесса свертывания, и активности зависящего от него XI фактора сообщают J. Corrigan и соавт. (1977), W. Hathaway и J. Bonnar (1978). Содержание фибрин-стабилизирующего фактора (XIII) в крови плода составляет 50% такового у взрослых [Henriksson U. et al., 1974].

Наряду со сниженной активностью прокоагулянтов обнаружено снижение противосвертывающего потенциала крови, в основном за счет уменьшения содержания основного ингибитора свертывания — антитромбина III. Тем не менее У. И. Бижан (1980), А. Muller и соавт. (1977) выявили в крови плода увеличенное количество свободного гепарина, что является защитным механизмом, направленным на профилактику внутрисосудистого свертывания. При исследовании фибринолитической активности крови плода при рождении получены противоречивые данные. Так, А. Л. Мищенко и А. Д. Макацария (1982) выявили ее снижение, Н. Ekelund и соавт. (1970) обнаружили повышение активности фибринолиза, несмотря на низкое содержание плазминогена.

Имеет свои особенности и клеточный компонент гемостаза. К моменту рождения количество тромбоцитов незначительно отличается от такового у взрослых и составляет  $190-300 \cdot 10^9/\text{л}$ . Что касается их функциональной активности, то имеющиеся данные противоречивы. А. Л. Мищенко и А. Д. Макацария (1982) не нашли заметных различий в агрегации тромбоцитов у взрослых лиц и плодов. Идентичную со взрослыми агрегацию пластинок, индуцированную ристоцитином, выявили у плода С. Ts'ao и соавт. (1976). Однако результаты большого числа исследований свидетельствуют о снижении адгезии и агрегации тромбоцитов у плода [Mull B., Hathaway W., 1970; Maak B. et al., 1971; Altemeyer. K. et al., 1972; Уиллоби М., 1981, и др.].

К причинам редуцированной агрегационной активности тромбоцитов относятся уменьшенное содержание тромбоцитарного фактора 3 и фактора высвобождения, а также недостаточный уровень метаболического АДФ. G. Kosztolanyi и K. Jobst (1980) в эксперименте показали, что тромбоциты плода, помещенные в плазму взрослых, проявляют ту же агрегационную активность в ответ на воздействие АДФ, что и тромбоциты взрослых.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что гемостаз у плода имеет существенные особен-

ности. К ним относятся дефицит важнейших плазменных факторов свертывания, сниженная агрегация тромбоцитов и антикоагулянтная активность, повышенный фибринолиз. В связи с этим представляется парадоксальным тот факт, что время свертывания цельной крови плода либо нормально, либо уменьшено [Мищенко А. Л., Макацария А. Д., 1982; Hathaway W., Vonpar J., 1978]. При тромбоэластографии у плода выявлена хронометрическая и структурная гиперкоагуляция [Mahasandana S. et al., 1973], механизм которой до настоящего времени не выяснен.

Исследования, проведенные в нашей клинике Ю. М. Уваровым (1982), Г. Д. Дживелеговой и соавт. (1983), показали, что количество тромбоцитов в вене пуповины составляет в среднем  $230,0 \pm 12,6 \cdot 10^9/\text{л}$ , т. е. не отличается от такового у взрослых. Степень агрегации тромбоцитов в среднем равна  $3,2 \pm 0,05\%$  (в контрольной группе здоровых взрослых она составила  $52,4 \pm 3,9\%$ ). У значительной части плодов при индивидуальном анализе выявлены еще более низкие значения ( $0,5—2\%$ ), а у  $2/3$  — обнаружена вторичная дезагрегация. Что же касается скорости образования тромбоцитарных агрегатов, то она у плодов выше: максимальный уровень агрегации наступает в среднем через  $3,2 \pm 0,5$  мин, у взрослых — через  $6,0 \pm 0,4$  мин. У большинства плодов скорость агрегации находится в пределах от 1,2 до 3,7 мин. Таким образом, процесс агрегации тромбоцитов у них существенно отличается от такового у взрослых: пластиночные агрегаты образуются быстрее, а интенсивность их образования и плотность значительно меньше.

Между агрегацией пластинок и особенностями процесса коагуляции существует тесная связь. Во время склеивания тромбоцитов выделяющийся АДФ ускоряет процесс коагуляции. Поскольку агрегация тромбоцитов происходит в короткое время, то и начало свертывания у плода наступает раньше, чем у взрослых. Однако весь процесс коагуляции, как правило, занимает более длительный промежуток времени. При сопоставлении агрегации тромбоцитов с концентрацией фибриногена в плазме в 50% случаев нами установлена прямая корреляция между ними.

Электрофоретическая подвижность тромбоцитов оказалась ниже, чем у взрослых — соответственно  $1,12 \pm 0,04$  и  $1,28 \pm 0,03$   $[(c^2 \cdot V^{-1})/c^1] \cdot 10^{-4}$ . Однако даже при самых низких значениях ЭФП у плода агрегация пластинок

была во много раз меньше, чем у взрослых с более высоким показателем. По-видимому, функциональная активность тромбоцитов плода связана в большей степени с их собственными свойствами, с одной стороны, и содержанием фибриногена — с другой, чем с ЭФП клеток.

Ретракция сгустка фибрина у плодов происходит быстрее, чем у взрослых (соответственно  $10,6 \pm 1,1$  и  $13,8 \pm 1,3$  мин). По-видимому, это связано с более быстрым образованием тромбоцитарных агрегатов в пуповинной крови. Несмотря на относительно быструю ретракцию сгустка, для него характерна рыхлость. В настоящее время доказано, что ретракция сгустка обуславливается пластиночным протеином, известным под названием тромбостенина, а сам процесс ретракции обеспечивается энергией за счет АДФ, высвобождающейся при агрегации пластинок и других клеточных элементов, а также за счет пластиночного гликолиза. Таким образом, у плода уменьшение времени ретракции сочетается с недостаточной плотностью структуры сгустка вследствие недостаточного количества АДФ и малой прочности тромбоцитарных агрегатов.

Несмотря на сниженную агрегационную способность тромбоцитов и низкий уровень фибриногена, свертывающая активность крови плода находится на достаточно высоком уровне. Об этом свидетельствует величина максимальной амплитуды (МА), регистрируемая при тромбоэластографии. В среднем она составляет 62 мм с колебаниями от 30 до 70 мм, т. е. превышает в отдельных случаях показатель эластичности сгустка у взрослых. Величина хронометрической коагуляции находится на уровне, характерном для взрослых ( $r + K$  равен  $6,8 \pm 0,9$  мин), в отдельных случаях время образования сгустка даже уменьшено.

Мы полагаем, что сохранение коагуляционного потенциала крови плода при низком уровне активности многих факторов свертывания, сниженной концентрации фибриногена и уменьшении количества тромбоцитов во многом зависит от влияния эритроцитов. В исследованиях, проведенных И. Я. Ашкинази (1977), было установлено, что эритроциты обладают тромбопластиновой активностью. Хотя она слабее, чем у тромбоцитов, но при определенных условиях выявляется отчетливый синергизм влияния клеток красной крови и пластинок на тромбообразование. Свертывание крови в присутствии эритроцитов происходит тем быстрее, чем больше их количество.

Повышение агрегационной способности эритроцитов приводит к увеличению тромбопластиновой активности крови. Таким образом, коагуляционные свойства крови тесно связаны с количеством эритроцитов и их агрегацией.

Установлено, что коэффициент когезии эритроцитов находится в прямой зависимости от интенсивности агрегации тромбоцитов. В свою очередь реологические свойства крови оказывают существенное влияние на формирование сгустка. Свертывание крови начинается раньше при более высокой интенсивности агрегации эритроцитов. Кроме того, максимальная амплитуда тромбоэластограммы в этом случае выше, чем при низких значениях агрегации. Однако при особенно высоком гематокрите даже у здорового плода, несмотря на высокую интенсивность агрегации эритроцитов, время свертывания крови увеличено, а показатель МА снижен. На снижение коагуляционного потенциала крови при высоком гематокрите указывают W. Hathaway и J. Woppar (1978), объясняя это небольшим количеством прокоагулянтного материала вследствие низкого объема плазмы. Повышенные значения кажущейся вязкости крови, как правило, сочетаются с низкими величинами МА тромбоэластограммы. Предел текучести крови плода более высок при выраженной агрегации тромбоцитов.

Таким образом, как реологические, так и тесно связанные с ними гемостатические свойства крови плода отличаются от таковых у взрослых здоровых людей. Реологические соотношения в крови матери и плода имеют разнонаправленный характер: если в крови матери имеется ярко выраженная физиологическая гемодилюция как фактор, компенсирующий увеличение когезионной способности эритроцитов, то в крови плода, наоборот, происходит ее снижение, позволяющее сохранить необходимую текучесть крови при необычно высоком гематокрите.

#### РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПЛОДА ПРИ ГИПОКСИИ

**Острая гипоксия.** Острое нарушение снабжения кислородом у плода наступает, как правило, во время родов и чаще всего связано с измененной сократительной деятельностью матки, обвитием пуповины, ее небольшой длиной или узлами, сдавлением между головкой и стен-

ками таза, т. е. обусловлено нарушением маточно-плацентарного кровообращения или затруднением циркуляции крови в сосудах пуповины. Каковы бы ни были причины, вызвавшие асфиксию, патогенез наступающих в организме расстройств полностью определяется кислородной недостаточностью.

Работами советских и зарубежных ученых, выполненными в 50—60-х годах, доказано, что сниженное поступление кислорода приводит к развитию метаболического ацидоза, снижению ферментативной активности, расстройству гемодинамики и функций всех жизненно важных органов и систем.

Комплекс метаболических и гемодинамических нарушений, развивающихся при острой кислородной недостаточности, в основном определяет характер гемореологических расстройств.

Снижение насыщения крови кислородом приводит к существенным изменениям дыхательной функции крови. По нашим данным [Савельева Г. М., 1971], при тяжелой асфиксии насыщение крови кислородом в вене пуповины снижается до  $29,03 \pm 7,14\%$  (в норме  $46,5 \pm 16,4\%$ ), величина рН — до  $7,15 \pm 0,006$  по сравнению с  $7,24 \pm 0,06$  у здорового плода. Ткани плода не могут усваивать кислород, что подтверждается низкими значениями венозно-артериальной разницы по кислороду и высоким содержанием недоокисленных продуктов обмена (ВЕ при тяжелой асфиксии составляет  $-19,0 \pm 2,3$  ммоль/л), характерным для метаболического ацидоза. Наряду со снижением поступления и потребления кислорода в организме накапливается углекислота, в результате чего ацидоз носит смешанный характер (метаболический и респираторный).

В условиях ацидоза изменяются многие параметры гомеостаза, причем направленность этих изменений зависит от степени тяжести гипоксии. По данным М. В. Федоровой (1982), на ранних этапах как проявление компенсаторных реакций организма происходит активация функций многих органов и систем. В дальнейшем наступает их угнетение и в конечном итоге кислородная недостаточность вызывает деструктивный процесс. Так, при легкой и средней степени гипоксии наблюдается активация мозгового и коркового вещества надпочечников: увеличивается содержание кортизола [Сичинава Л. Г., 1977] и катехоламинов [Быкова Г. Ф., 1973]. Длительная и тяжелая гипоксия приводит к угнетению функции

надпочечников, сопровождающемуся снижением уровня гормонов.

В зависимости от степени выраженности кислородного голодания изменяется активность ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах [Савельева Г. М. и др., 1968; Федорова М. В., 1975], увеличивается содержание глюкозы и концентрация молочной кислоты [Федорова М. В. и др., 1980]. При тяжелой гипоксии плода в пуповинной крови имеется выраженный дисбаланс электролитов. Наиболее существенные изменения выявлены в балансе калия: увеличивается содержание его в плазме и снижается в эритроцитах [Федорова М. В., 1975]. Существенно повышается концентрация магния в пуповинной крови.

Изменяется и белковый состав плазмы. У. И. Бижан (1970) и W. Wiedner (1977) обнаружили в пуповинной крови детей, родившихся в асфиксии, повышенное содержание фибриногена. За счет повышения крупнодисперсных фракций белка в организме плода при асфиксии нарушается соотношение А/Г.

Метаболические нарушения при гипоксии плода сочетаются с гемодинамическими. Относительно ОЦК существуют разноречивые мнения. К. Riegel (1971) выявил у плодов с признаками гипоксии состояние гиповолемии. Исследования, проведенные в нашей клинике [Тролукова Е. Н., 1974], показали, что под влиянием острой асфиксии у некоторых детей развивается гиперволемия (ОЦК достигает  $111,6 \pm 43,0$  мл/кг), в основном за счет увеличения объема циркулирующих эритроцитов, который составляет  $63,2 \pm 1,6$  мл/кг (у здоровых новорожденных  $54,1 \pm 1,9$  мл/кг). Отражением сгущения крови при тяжелой асфиксии является величина гематокрита, который, по данным Е. Н. Тролуковой, возрастает до  $65 \pm 3\%$ , тогда как при легкой асфиксии этот показатель существенно не отличается от нормы ( $55 \pm 1\%$ ).

Изменение сердечной деятельности плода в ответ на кислородную недостаточность подробно изучено в экспериментальных и клинических работах А. И. Аршавского (1960), А. П. Николаева (1964), Л. С. Персианинова (1967), И. В. Ильина (1967) и др. На начальных этапах гипоксии сердцебиение плода учащается, затем происходит чередование учащенных сердцебиений с замедленными и, наконец, развивается стойкая брадикардия. Кровяное давление при этом вначале повышается, затем снижается.

По данным, полученным в нашей клинике Г. Ф. Быковой (1973) и Е. Н. Тролуковой (1974), средняя величина систолического артериального давления в момент рождения детей в легкой асфиксии составила  $43,0 \pm 2,8$  мм рт. ст. При тяжелой асфиксии систолическое артериальное давление снижалось до  $38,6 \pm 1,24$  мм рт. ст., при рождении детей в крайне тяжелом состоянии оно колебалось от 0 до 30 мм рт. ст., составляя в среднем  $20,4 \pm 0,3$  мм рт. ст.

Снижение артериального давления является отражением глубокого расстройства кровообращения. Под влиянием кислородной недостаточности у плода происходят расширение сосудов и переполнение их кровью; отмечаются венозный застой, престааз, местами стаз, отек мезенхимы по ходу сосудов, нарушение проницаемости микрососудов и кровоизлияния в различные органы. Эти изменения были зарегистрированы в эксперименте на животных, у которых создавали гипоксию, а затем изучали морфологические изменения в органах и тканях. Расстройство кровообращения, отмеченное при экспериментальной асфиксии, указывает на то, что в ответ на кислородную недостаточность возникает быстрая реакция со стороны сосудистой системы, которая проявляется в полнокровии, неравномерном распределении крови и расстройстве питания сосудистых стенок с повышением их проницаемости. На этом фоне в мозге новорожденных, как правило, наблюдаются кровоизлияния и тромбозы.

T. Wade-Evans (1961) пришел к выводу, что у новорожденных быстрее, чем у детей более старшего возраста и взрослых, формируются мономеры фибрина, что приводит к рассеянному внутрисосудистому свертыванию P. Hardaway (1966), U. Bleyel и C. Busring (1969) указывали, что истощенная в результате кислородного голодания ретикулоэндотелиальная система не может сохранять излишек фибрина, в результате чего развиваются коагулопатия потребления и геморрагии.

О возможной повышенной способности эритроцитов и тромбоцитов к агрегации и развитию синдрома ДВС у новорожденных вследствие ацидоза и гипоксии указывали в своих работах С. Walker и F. Mackintosh (1971), W. Bleyer и соавт. (1977). R. Wesenberg (1973) пришел к выводу, что полнокровие и повышенная вязкость крови у детей даже с легкими признаками гипоксии оказывают неблагоприятное влияние на сердечную деятельность.

Обследуя детей с подозрением на «синдром высокой вязкости крови», R. Wesenberg и соавт. (1977) обнаружили, что при гематокрите выше 65% и повышенной вязкости крови выявляются капиллярный стаз и эритроцитарные сладжи в капиллярах легких. Это приводит, по их мнению, к повышению сопротивления в обоих кругах кровообращения и увеличивает напряжение сердечной мышцы. Снижение скорости кровотока в свою очередь обуславливает увеличение кажущейся вязкости крови, углубление сердечной недостаточности, снижение снабжения жизненно важных органов кислородом и развитие церебральной ишемии. Авторы пришли к двум важным выводам: во-первых, повышение вязкости крови происходит вследствие усиленной продукции эритроцитов, так как в ответ на внутриутробную гипоксию происходит стимуляция эритропоэтина; во-вторых, если своевременно не лечить «синдром повышенной вязкости», то гипоксия может привести к выраженному тромбозу в большом числе сосудов.

B. Liedtke и соавт. (1977), не обнаружившие различий между агрегацией у взрослых лиц и здоровых новорожденных, отметили, что ее интенсивность резко возрастает при асфиксии плода. Более того, как отметили J. Lehles и соавт. (1977), наряду с агрегацией эритроцитов в пуповинной крови детей, родившихся в состоянии гипоксии, наблюдается повышение агрегации и тромбоцитов. Они выявили тесную связь степени агрегации эритроцитов с рН крови: при увеличении степени ацидоза обнаружена тенденция к образованию необратимых агрегатов.

При экспериментальной острой гипоксии у плодов W. Wildner (1977) исследовал коагуляцию и фибринолиз, а также морфологию образовавшихся сладжей и агрегатов. Им обнаружено полное соответствие увеличения количества агрегатов с углублением ацидоза. Сладжи, обнаруженные в печени, почках, сердце, плаценте, мозге и легких, оценивали морфологически. Это позволило прийти к выводу, что асфиксия способствует развитию синдрома ДВС, причем первые сгустки в легочной ткани обнаружены при преацидозе, т. е. при рН 7,30—7,20. В дальнейшем количество сгустков увеличивается, достигая максимума при рН 6,90, и остается примерно на постоянном уровне при более низких величинах рН вследствие преобладания реакции вторичного фибринолиза.

Комплекс изменений, обнаруженных в клинике и эксперименте, позволил Dawes (1966) считать внутриутробную гипоксию плода асфиксическим шоком, по своим проявлениям подобным таковому у взрослых. Так же, как и взрослых, у плода изменяется характер сердечной деятельности, происходит перераспределение крови к жизненно важным органам. Из причин, определяющих тяжесть клинической картины, большую роль играет локальная гиперкоагуляция в микроциркуляторном русле. Однако при определенном сходстве имеются и существенные различия. Особенности гемодинамических расстройств при гипоксии плода заключаются в резко ограниченной возможности повысить сердечный выброс путем ускорения сердечных сокращений [Goodwin и соавт., 1966], парадоксальном замедлении сердечных сокращений в ответ на прогрессирование кислородного голодания. Это приводит к замедлению кровотока, снижению скоростного градиента, способствует нарушению суспензионной стабильности крови и формированию микроциркуляторных расстройств.

Централизация циркуляции у плода в отличие от взрослых достигается в меньшей степени сужением капилляров на периферии, в большей — изменением кровотока в крупных сосудах. Высвобождающийся в больших количествах норадреналин при гипоксии плода существенно нарушает сосудистую реакцию и перераспределение крови. По мнению некоторых исследователей, у плода отличается от такового у взрослых и механизм нарушений текучих свойств крови, приводящих к расстройствам микроциркуляции.

В патогенезе гипоксических расстройств микроциркуляции большое значение придают гиперкоагуляции и последующему нарушению микроциркуляции, которая развивается вслед за образованием эритроцитарных сладжей и тромбоцитарных агрегатов при замедленном кровотоке и сгущении крови. Полагают, что этот механизм микроциркуляторных нарушений не имеет эквивалента у взрослых. При шоке у взрослых эритроцитарные агрегаты, сладжи и тромбоцитарные агрегаты образуются позднее, в стадии необратимости, и в меньшей мере ответственны за развитие начальных изменений в микрососудах. Однако вопрос о приоритете реологических и гемостатических нарушений в возникновении микроциркуляторных расстройств при гипоксии окончательно не решен. Одной из причин этого является недостаточная

информативность применяющихся в настоящее время методов исследования. Большинство выводов опирается на данные, полученные либо при патоморфологическом исследовании, либо при изучении свойств крови *in vitro*. Безусловно, ценность этих методов неоспорима. Однако реальные представления о динамике процесса можно получить, проводя исследования на живом организме.

В последние годы как в экспериментальной исследовательской практике, так и в клинике все более широко применяют методы прижизненной микроскопии. Необходимо отметить, что использование этих методов в клинической практике пока довольно ограничено вследствие того, что их невозможно применить в экстренных ситуациях, требующих активной врачебной тактики. Экспериментальные исследования в значительной мере лишены этих недостатков, поскольку позволяют создавать контролируемые условия наблюдения и применять наиболее совершенную исследовательскую аппаратуру. Вместе с тем необходимо помнить, что интерпретация экспериментальных данных для клинических целей требует известной осторожности и нуждается в тщательном подтверждении результатов. Для того чтобы получить представление о последовательности изменений микроциркуляции при наступлении гипоксии и о роли реологических сдвигов *in vivo*, мы провели серию экспериментов на плодах кролика. В прижизненных условиях проводили микроскопическое изучение тканевой циркуляции крови; в качестве объекта наблюдения использовали брыжейку тонкой кишки. Для создания гипоксии плода была применена экспериментальная модель, разработанная М. В. Федоровой и соавт. (1975).

При воспроизведении гипоксии у плодов кролика характер потока крови в терминальном отделе циркуляции существенно меняется. Даже в крупных сосудах — кишечных артериях и венах — отчетливо выявляется замедление тока крови. Появляется несвойственная нормальному кровотоку зернистость, эритроциты теряют строгую ориентацию. Наиболее демонстративны подобные явления в микрососудах, особенно в венулах. Ориентация эритроцитов по оси потока, характерная для нормального течения, сменяется их беспорядочным движением, группированием, заметной сепарацией плазмы (рис. 26). В дальнейшем постепенно нарастает замедление кровотока, появляются ритмичные толчкообразные

пульсации, сменяющиеся временными остановками кровотока. Отдельные капиллярные фрагменты лишаются эритроцитов и превращаются в так называемые плазматические капилляры, (рис. 27), что по существу свидетельствует о нарушении стабильности суспензии крови вследствие агрегации эритроцитов.

При углублении асфиксии и резко выраженном замедлении кровотока эритроцитарная агрегация приобретает черты, характерные для сладж-синдрома. В венулах появляются агрегаты эритроцитов в виде конгломератов клеток с неровными, иногда рваными контурами. Медленно и с явным затруднением эти группы продвигаются по сосудам. Крайне важно, что петли капилляров, прилегающие к таким сосудистым фрагментам, в циркуляции не участвуют. Это обстоятельство указывает на то, что при развитии сладж-синдрома выключение капилляров из кровообращения связано не только с препятствием, которое встречают агрегаты при входе в капиллярную сеть, но и с возрастающим посткапиллярным сопротивлением.

Характерным параметром, определяющим циркуляцию в таких условиях, является кажущаяся вязкость крови. Увеличиваясь параллельно увеличению степени агрегации, она способствует повышению сопротивления в сосудистом русле. При этом энергия потока крови, создаваемая силой сердечных сокращений, расходуется не только на перемещение более вязкой жидкости, но и на деформацию агрегатов, их дезагрегацию. Это рассеяние энергии приводит к весьма неблагоприятному исходу, способствуя снижению движущей силы (*vis a tergo*) циркуляции, в результате чего нарушается перфузия микрососудов или происходит полное выключение целых фрагментов капиллярного ложа из кровотока.

Необходимо отметить, что блокада нутритивного кровотока при гипоксии новорожденных поддерживается и провоцируется и другими факторами. Немаловажное значение имеет, в частности, распространенная адгезия лейкоцитов к внутренней поверхности венул. В связи с краевым стоянием клеток нарушается конфигурация потока в венулах и по существу блокируется контактная пристеночная зона. Следствием этого является повышение капиллярного сопротивления. Развитие очагов стаза вначале в отдельных фрагментах венул, а затем и в обширных районах микроциркуляторного русла приводит к ишемии ткани. Вместе с тем на участках стаза depo-

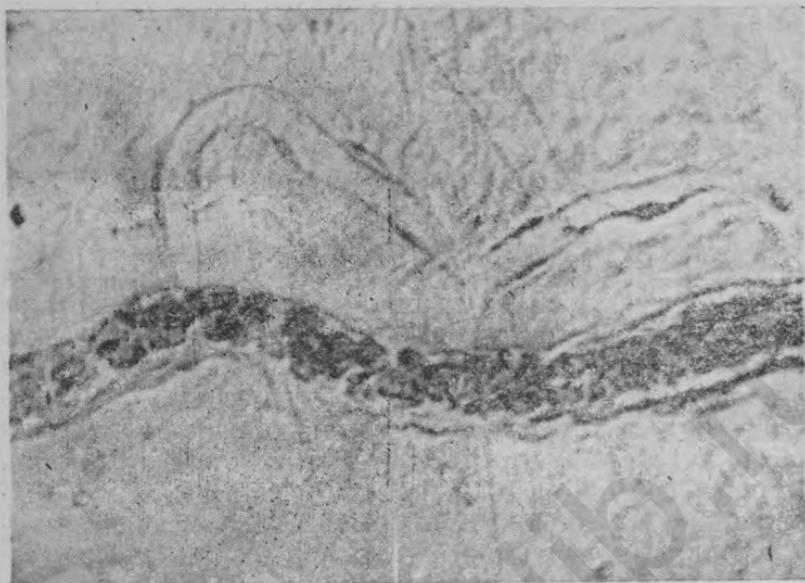


Рис. 26. Агрегация эритроцитов и сепарация плазмы в венуле брыжейки новорожденного кролика.  $\times 100$ .

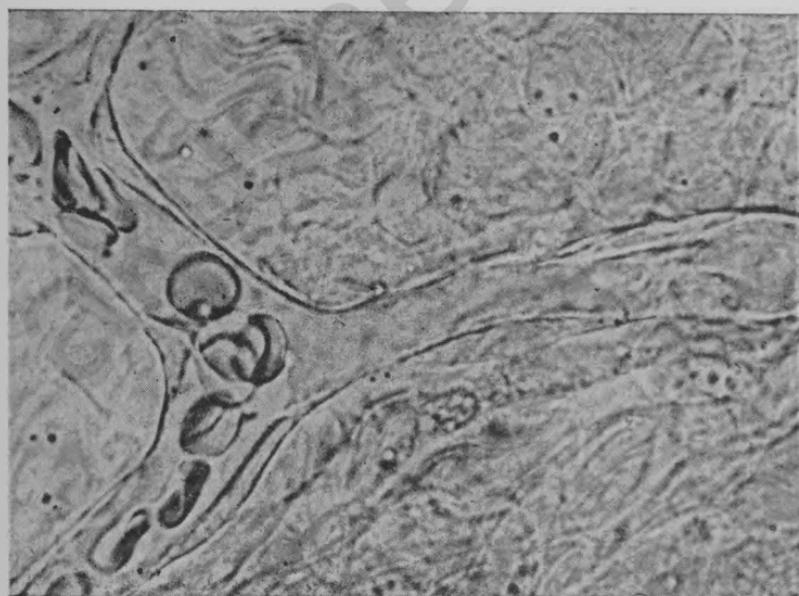


Рис. 27. Плазматический капилляр.  $\times 250$ .

нируется часть эритроцитов, а плазма покидает просвет сосудов.

Таким образом, результаты прижизненного эксперимента убедительно свидетельствуют о важной роли, которую могут играть реологические нарушения в развитии микроциркуляторных и метаболических расстройств при гипоксии плода.

Изучение реологических свойств крови плодов, родившихся в состоянии гипоксии, позволило выявить существенные их изменения. Мы изучали реологические свойства крови, взятой из сосудов пуповины в момент рождения детей в легкой (оценка по шкале Апгар 5—6 баллов) и тяжелой (2—4 балла) асфиксии. Кислородное голодание развилось у них, как мы считаем, в процессе родов, поскольку беременность у матерей протекала без осложнений. Причиной асфиксии служили быстрые или затяжные роды, тугое обвитие пуповины или ее узлы, сдавление головки костями таза при крупном плоде. У плодов обеих групп отмечена гемоконцентрация, умеренная у детей, родившихся в легкой асфиксии, и выраженная — в тяжелой (табл. 7). В условиях гемоконцентрации, естественно, повышена и вязкость крови. Средняя величина кажущейся вязкости крови плодов, родившихся в легкой асфиксии, незначительно превышает средние значения этого показателя у здоровых. Индивидуальные колебания ее находятся в пределах от 20 до 40 сП, составляя у большинства 23—29 сП. Наиболее высокие величины кажущейся вязкости наблюдаются при самых высоких значениях гематокрита, что свидетельствует о зависимости текучих свойств крови от гемоконцентрации. Тяжелая асфиксия характеризуется значительным увеличением вязкости: индивидуальные колебания были в пределах от 28 до 52 сП, т. е. у некоторых плодов этот показатель в 2 раза выше, чем у здоровых плодов.

Предельное напряжение сдвига крови плода, испытываемого влиянием гипоксии, в значительной степени превышает величину предела текучести у здоровых плодов. При легкой асфиксии этот показатель превышает норму в 2 раза, при тяжелой — в 6 раз. Столь резкий подъем, на первый взгляд, кажется парадоксальным, если сравнить его со степенью увеличения кажущейся вязкости. Последняя у плода, родившегося в легкой асфиксии, всего на 6% выше вязкости крови здоровых плодов, при тяжелой — на 36%, тогда как предельное напряжение сдвига увеличилось соответственно на 22 и 611%. При-

**Реологические свойства крови  
в удовлетворительном состоянии**

Состояние детей при рождении	Гематокрит, %	Кажущаяся вязкость, сП	Предельное напряжение сдвига, дин/см <sup>2</sup>	Агрегация эритроцитов, % опт. пл.	Коэффициент когезии эритроцитов, дин/см <sup>2</sup>
Удовлетворительное	53,7 ±1,3	25,5 ±2,5	0,054 ±0,007	22,1 ±0,8	0,54 ±0,02
Легкая асфиксия	56,9 ±0,6	27,2 ±1,5	0,120 ±0,005	61,9 ±2,9	0,84 ±0,03
Тяжелая асфиксия	62,0 ±1,6	34,7 ±4,7	0,33 ±0,01	92,6 ±5,7	1,82 ±0,11

чина этого явления заключается в изменении агрегационных свойств эритроцитов.

Интенсивность агрегации красных клеток в пуповинной крови плодов при гипоксии легкой и тяжелой степени соответственно в 2,8 и 4,2 раза выше, чем у здоровых плодов. Значительно выше при асфиксии коэффициент когезии эритроцитов. Анализ зависимости предельного напряжения сдвига от величины агрегации и коэффициента когезии выявил высокую степень корреляции при тяжелой асфиксии ( $r = +0,86$  и  $r = +0,9$ ). При легкой степени кислородной недостаточности эта зависимость менее выражена, особенно при сопоставлении показателей предела текучести с величинами агрегации эритроцитов. Это свидетельствует о том, что, несмотря на повышенную способность эритроцитов к образованию агрегатов, они в определенной мере могут разрушаться под влиянием сдвиговых напряжений. При более глубокой степени кислородной недостаточности количество, размеры и прочность агрегатов увеличиваются, что приводит к увеличению предельного напряжения сдвига. Следовательно, агрегационные свойства эритроцитов в условии гипоксии являются важнейшим фактором, определяющим вязкостные характеристики крови.

Повышение интенсивности агрегации эритроцитов находится в большинстве случаев в обратной зависимости от величины их электрофоретической подвижности. Электростатический заряд эритроцитов по мере углубления гипоксии снижается, что является одним из факторов, способствующих образованию эритроцитарных аг-

плодов, родившихся  
и в асфиксии ( $M \pm m$ )

ЭФП эритроцитов, [(см <sup>2</sup> .В-1)/с] × 10 <sup>-4</sup>	Содержание фибриногена, г/л	Количество тромбоцитов, × 10 <sup>9</sup> /л	Агрегация тромбоцитов, % опт. пл.	Показатели тромбоэастрограммы	
				г+К, мин	МА, мм
1,40 ±0,01	1,85 ±0,08	230,0 ±12,6	3,2 ±0,5	6,8 ±0,3	62,0 ±1,3
1,13 ±0,04	2,33 ±0,15	274,8 ±21,5	23,3 ±4,3	5,2 ±0,3	55,9 ±2,7
0,94 ±0,02	2,82 ±0,12	310,0 ±24,5	28,5 ±6,3	4,4 ±0,2	71,6 ±2,4

регатов. Снижение ЭФП эритроцитов при асфиксии обусловлено ацидозом и изменением ионного состава плазмы (увеличение концентрации магния, снижение величины отношения Na/K).

Важную роль в механизме агрегации эритроцитов при асфиксии играет содержание фибриногена. Как видно из табл. 7, концентрация его в крови плодов возрастает с увеличением степени тяжести асфиксии. Несмотря на то что размах индивидуальных колебаний показателя довольно широк в обеих группах (при легкой асфиксии — от 0,96 до 4,79 г/л, при тяжелой — от 1,80 до 4,10 г/л), гиперфибриногенемия чаще встречается у плодов, родившихся в тяжелой асфиксии. При этом выявляется четкая зависимость между уровнем фибриногена и интенсивностью агрегации эритроцитов. Четкой корреляции между величиной ЭФП и содержанием фибриногена не наблюдается, что, по-видимому, связано с влиянием на электрокинетический потенциал клеток в условиях гипоксии других факторов, хотя полностью исключить воздействие фибриногена нельзя.

Количество тромбоцитов в пуповинной крови детей, родившихся в асфиксии, превышает таковое у здоровых. При этом с нарастанием степени тяжести кислородной недостаточности увеличивается и прирост пластинок: при легкой асфиксии количество тромбоцитов на 17,8% превышает их содержание у здорового плода, при тяжелой — на 23,7%.

Однако наиболее существенные сдвиги обнаружены в агрегационной активности тромбоцитов, которая при

легкой асфиксии в 7,2 раза, при тяжелой — в 8,9 раза превышает норму. Как было отмечено, для здоровых плодов наряду с низкими показателями агрегации тромбоцитов характерно явление вторичной дезагрегации. Оба эти признака отмечены только у нескольких детей, родившихся в легкой асфиксии. При тяжелой же асфиксии ни в одном наблюдении дезагрегации зарегистрировано не было, как и низких значений агрегации.

Повышенное содержание фибриногена, тромбоцитов, высокая степень агрегации как эритроцитов, так и тромбоцитов отражается на величинах, характеризующих способность крови к свертыванию. Показатель хронометрической коагуляции ( $r+K$  тромбоэластограммы) при асфиксии снижен по сравнению с таковым у здоровых плодов, что свидетельствует об ускорении процесса свертывания крови. Особенно это выражено в пуповинной крови при тяжелой асфиксии. Образовавшийся сгусток обладает довольно высокой степенью упругости: показатель МА тромбоэластограммы достоверно выше в пуповинной крови плодов, родившихся в тяжелой асфиксии.

Таким образом, острая кислородная недостаточность приводит к существенным расстройствам как реологических, так и коагуляционных свойств крови. Степень выраженности тех и других находится в прямой зависимости от глубины гипоксии и достигает своего максимума у плодов, родившихся в тяжелом состоянии.

При обсуждении причинно-следственных отношений в этой сложной цепи реологических и коагуляционных изменений возникают определенные затруднения при решении вопроса о первичности нарушений. Несмотря на то что характерная комбинация изменений реологических свойств крови установлена для большого числа заболеваний, последовательность развития патологических изменений изучена недостаточно. Вполне применима в данной ситуации схема, предложенная L. Dintenfass (1976), в которой усиление агрегации эритроцитов рассматривается как первичное звено. В сочетании с повышенной концентрацией фибриногена это способствует перемещению тромбоцитов в потоке крови к стенке сосуда, в зону высокой скорости сдвига. Как показал Goldsmith (1972), движение крови может способствовать повышению скорости агрегации тромбоцитов. Под влиянием сдвиговых напряжений тромбоциты повреждаются, увеличивается выход веществ, вызывающих свертыва-

ние, происходит тромбирование капилляров, формирование участков замедленного кровотока, локальное повышение концентрации ионов водорода, развитие ацидоза, вследствие чего в этой зоне снижается деформируемость эритроцитов, происходит еще большее замедление кровотока, повышаются вязкость крови и агрегационная способность эритроцитов, что приводит к повышению коагуляционного потенциала крови.

Однако Knisely (1965), А. М. Маркосян (1966), З. Я. Рахимов и Т. Т. Рахимова (1978) показали, что возможен и другой вариант развития нарушений кровотока. Под влиянием гипоксии происходит активация свертывания крови (увеличение количества тромбоцитов и тромбопластической активности, уменьшение времени рекальцификации и количества свободного гепарина), в кровотоке появляются тканевые факторы повреждения. Вслед за этим усиливается агрегация эритроцитов, уменьшается скорость кровотока.

Результаты наших исследований, проведенных у плодов, родившихся в удовлетворительном состоянии, но испытавших в родах кратковременную гипоксию, свидетельствуют о том, что интенсивность агрегации эритроцитов у них часто повышена, тогда как показатели свертывающей системы не изменены. Это позволяет нам разделить точку зрения L. Dintenfass (1976) о первичности нарушений агрегационных свойств эритроцитов в патогенезе микроциркуляторных расстройств. В то же время преобладание изменений агрегационных свойств тромбоцитов у плодов, родившихся с обвитием пуповины и в результате стремительных родов, не позволяют исключить приоритета агрегации пластинок в развитии нарушений кровотока.

Вероятно, на современном уровне знаний наиболее приемлем тот механизм, который объединяет в единое целое и реологические, и коагуляционные расстройства. Это вытекает из представлений о том, что, во-первых, процесс образования эритроцитарных и тромбоцитарных агрегатов при всех своих различиях имеет общие черты; во-вторых, образование тех и других агрегатов зависит от скоростных градиентов. В венах и мелких венах, где отмечается низкая скорость сдвига, существуют все условия для образования эритроцитарных агрегатов. В сосудах с большей скоростью сдвига легче происходит агрегация тромбоцитов. Движение эритроцитов усиливает диффузию тромбоцитов, а значит, ускоряет образо-

вание тромбоцитарных агрегатов. Исследования Dewitz и соавт. (1978) свидетельствуют об ускорении агрегации тромбоцитов в присутствии эритроцитов и о сдвиговой природе агрегации. Эритроцитарные агрегаты, как показано И. Я. Ашкинази (1977), повышают тромбопластическую активность крови. Изменения гемодинамики, развитие ацидоза, нарушение ионного состава плазмы, повышение продукции катехоламинов и т. п., наблюдающиеся при гипоксии, создают предпосылки для нарушений агрегационного состояния крови, что в свою очередь усиливает влияние первичных патологических изменений и приводит к тяжелым расстройствам в организме плода.

**Хроническая гипоксия.** Хроническая гипоксия чаще всего развивается при осложненном течении беременности. Влияние нефропатии беременных как наиболее часто встречающегося осложнения, приводящего к гипоксии плода, на его реологические свойства крови будет описано ниже. В данном разделе изложены особенности реологического статуса пуповинной крови плодов, родившихся при перенашивании и иммунологической несовместимости крови матери и плода по резус-фактору. Оба эти осложнения беременности довольно часто встречаются в акушерской практике и приводят к серьезным осложнениям как в антенатальном периоде, так и в период адаптации к внеутробной жизни.

Известно, что независимо от характера осложнений беременности, которые привели к кислородной недостаточности плода, в его организме наблюдаются односторонние изменения: нарушения гемодинамики, метаболизма, дыхания, расстройства функций различных органов и систем. Однако тот факт, что причиной изменений при перенашивании является гипоксическая гипоксия, а при гемолитической болезни — гемическая гипоксия, позволяет предполагать наличие определенных особенностей в реологическом поведении крови плодов, родившихся при этих осложнениях беременности.

У переносенных детей, родившихся при сроке беременности 43—44 нед, наблюдалась выраженная гемоконцентрация. Средняя величина гематокрита составляла  $57,4 \pm 2,0\%$  с колебаниями от 49 до 65%. В соответствии с этим кажущаяся вязкость крови в 2 раза превышала ее величину у здорового плода. При среднем значении вязкости  $50,4 \pm 3,7$  сП вариации индивидуальных показателей находились в пределах от 33 до 68 сП. Высокий уровень структурной вязкости, естественно, сопровождался

повышением предельного напряжения сдвига, которое в среднем составляло  $0,12 \pm 0,00$  дин/см<sup>2</sup>, что вдвое превышало величину предела текучести пуповинной крови плодов, родившихся в удовлетворительном состоянии.

Интенсивность агрегации эритроцитов в 1,9 раза превышало таковую у плодов контрольной группы и составляет в среднем  $41,6 \pm 1,9\%$  опт. пл., причем индивидуальные колебания довольно широки — от 30 до 60% опт. пл. Что касается прочности эритроцитарных агрегатов, то она не отличалась от таковой у здоровых новорожденных, о чем свидетельствовала величина коэффициента когезии.

Концентрация фибриногена в пуповинной крови только у нескольких плодов, родившихся с признаками переносности, была выше, чем у здоровых. Среднее содержание его составило  $1,962 \pm 0,128$  г/л, т. е. почти не отличалось от таковой в контрольной группе.

Существенные отклонения зарегистрированы в тромбоцитарном звене гемостаза. Количество тромбоцитов у переносных плодов было существенно ниже, чем у здоровых, соответственно  $156,3 \pm 12,1 \cdot 10^9$ /л против  $230,0 \pm 12,6 \cdot 10^9$ /л. Однако интенсивность агрегации в 5,7 раза превышала уровень агрегации тромбоцитов в пуповинной крови плодов, родившихся в срок. Диапазон индивидуальных колебаний агрегационной активности очень широк (от 2,5 до 27%), однако у 90% детей она находилась на уровне 12—25%.

Время хронометрической коагуляции у переносных плодов в среднем существенно не отличалось от такового у здоровых. Однако при индивидуальном анализе у части детей были отмечены признаки гиперкоагуляции, у некоторых — гипокоагуляции. Как правило, увеличение времени свертывания наблюдалось при сочетании низкой концентрации фибриногена с уменьшением количества тромбоцитов и снижением их агрегационной активности.

При анализе зависимости между показателями, характеризующими реологическое поведение крови, нами были выявлены следующие закономерности. Структурная вязкость крови переносных плодов в высокой степени коррелировала с величиной гематокрита ( $r = +0,9$ ). В меньшей степени не зависела от интенсивности агрегации эритроцитов ( $r = +0,5$ ), хотя и выявлялась явная положительная связь. Интенсивность агрегации эритроцитов в большей мере была выражена у плодов с высо-

ким содержанием фибриногена. Его концентрация существенно влияет на величину предела текучести крови ( $\tau = +0,6$ ). Наиболее высокие значения предельного напряжения сдвига зарегистрированы в пуповинной крови при сочетании высокой степени гемоконцентрации и структурной вязкости с повышенной прочностью эритроцитарных агрегатов. Этот факт — свидетельство того, что предел текучести является мерой гидродинамической стабильности суспензии крови и может служить критерием при оценке нарушений агрегационного состояния крови.

Интенсивность агрегации эритроцитов наиболее высока у плодов, родившихся при затяжном течении родов, стимуляции родовой деятельности окситоцином, а также при пиелонефрите и ожирении у матери. Низкий уровень тромбоцитов и фибриногена, увеличение времени свертывания выявлены у плодов, родившихся при осложненном течении родов (слабость родовой деятельности, длительный безводный промежуток).

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что реологические свойства крови переносимого плода, родившегося даже в удовлетворительном состоянии, имеют определенные отклонения от нормы. Особенно они выражены у детей, которые, кроме хронической гипоксии, испытали неблагоприятное влияние осложненных родов.

Длительная кислородная недостаточность и связанная с ней гемоконцентрация являются причиной повышения вязкости крови. Усиление агрегационной активности эритроцитов играет также важную роль в нарушении текучих свойств крови плода. Однако влияние агрегации, по-видимому, не столь велико, поскольку прочность агрегатов не превышает таковую у здоровых плодов, и, следовательно, под влиянием сдвиговых усилий они могут сравнительно легко дезагрегировать. Вполне вероятно, что это связано с пониженной способностью эритроцитов деформироваться в условиях выраженного метаболического ацидоза, на что указывали Lehles и соавт. (1977), В. А. Левтов и соавт. (1982). Если это так, то наличие жестких эритроцитов в потоке может стать причиной микроциркуляторных нарушений; таким образом, низкая прочность эритроцитарных агрегатов не будет положительным фактором. Окончательно этот вопрос может быть решен после всестороннего изучения изменений свойств мембраны эритроцитов плода под влиянием

хронической гипоксии. Во всяком случае нарушение суспензионной стабильности крови, гемоконцентрация и повышенная вязкость, обнаруженные у переносимого плода, создают достаточно условий для нарушения гемодинамики, повышения периферического сопротивления, расстройств микроциркуляции. В связи с наличием всех этих изменений предъявляются повышенные требования к сердечно-сосудистой системе, компенсаторные возможности которой не бесконечны. Вследствие этого любая дополнительная нагрузка, в том числе и родовая деятельность, особенно осложненная, является фактором, достаточным для развития серьезных осложнений.

Особенности реологических свойств крови плода с гемолитической болезнью, развившейся вследствие несовместимости его крови с кровью матери по резус-фактору, формируются под влиянием анемии, которая наряду с изменениями в плаценте приводит к хронической гипоксии. В зависимости от тяжести заболевания у плодов в разной мере уменьшено количество эритроцитов, содержание гемоглобина и величина гематокрита. При легкой форме гемолитической болезни среднее значение гематокрита равно  $54,1 \pm 1,4\%$ , при тяжелой и среднетяжелой —  $43,5 \pm 1,3\%$  (концентрация гемоглобина соответственно составляет  $166 \pm 7$  и  $135 \pm 8$  г/л). Следовательно, если при тяжелом течении заболевания имеется резко выраженное снижение глобулярного объема, то при легкой форме уровень гемоконцентрации существенно не изменяется. Гиповолемию, обусловленную снижением глобулярного объема, обнаружили у детей с врожденной гемолитической болезнью З. А. Лушников (1975), изучавшая гемодинамические показатели при гемолитической болезни. По ее данным, степень снижения ОЦЭ находится в прямой зависимости от тяжести клинического состояния и уровня билирубина в пуповинной крови.

Структурная вязкость крови у детей с легкой формой гемолитической болезни, как и величина гематокрита, не отличается от таковой у здоровых детей и в среднем составляет  $26,0 \pm 0,6$  сП (в норме  $25,5 \pm 2,5$  сП). В связи со значительным снижением величины гематокрита у плодов с признаками среднетяжелой и тяжелой формы гемолитической болезни у них можно ожидать и снижение структурной вязкости. Однако наши исследования не подтвердили этого предположения: средняя величина вязкости крови у плодов этой группы даже несколько

выше, чем в норме и при легкой форме заболевания ( $28,0 \pm 0,4$  сП). Хотя статистически это отличие недостоверно, индивидуальный анализ показал, что у  $\frac{1}{3}$  детей имеется склонность к гипервязкости (кажущаяся вязкость крови превышает 30 сП, достигая в отдельных наблюдениях 36 сП). У части детей кажущаяся вязкость остается на уровне, характерном для здоровья плодов ( $19-25$  сП). Напомним, что у здоровых плодов этот уровень вязкости соответствует величине гематокрита, равной  $48-52\%$ . При гемолитической болезни даже резкое снижение гематокрита до  $25-32\%$  сочетается с относительно высокой вязкостью. Таким образом, при среднетяжелой и тяжелой формах гемолитической болезни наблюдается несоответствие между величиной вязкости и гематокритом: при низком глобулярном объеме кажущаяся вязкость относительно высока. Несколько превышает нормальное значение и уровень предела текучести крови.

Интенсивность агрегации эритроцитов у плодов, родившихся у женщин с резус-сенсibilизацией, резко повышена: при легком течении заболевания — в 2,2 раза ( $50,2 \pm 2,5\%$  опт. пл.), при среднетяжелом и тяжелом — в 3 раза ( $66,5 \pm 3,4\%$  опт. пл.) по сравнению с таковой у здоровых плодов. Индивидуальные колебания ее очень широки в обеих группах (от 18 до 88% опт. пл. в первой группе, от 30 до 105% опт. пл. — во второй). Сопоставление величин агрегации с уровнем билирубина в пуповинной крови выявило четкую прямую зависимость: при тяжелой и среднетяжелой форме гемолитической болезни, сопровождающейся высокой концентрацией билирубина, агрегация эритроцитов наиболее высока.

Коэффициент агрегации эритроцитов, отражающий прочность эритроцитарных агрегатов, у большинства плодов с легким течением гемолитической болезни не превышает пределов физиологических колебаний, при тяжелой и среднетяжелой форме заболевания он в 2,2 раза выше, чем у здоровых.

Высокая степень агрегации эритроцитов сочетается со сниженными показателями их ЭФП эритроцитов, которая при легкой форме гемолитической болезни составляет в среднем  $1,26 \pm 0,01$ , при тяжелой —  $1,18 \pm 0,02$ , снижаясь в отдельных наблюдениях до  $0,90$  [ $\text{см}^2 \cdot \text{В}^{-1} / \text{с}^1$ ]  $\cdot 10^{-4}$ . В то же время уровень фибриногена в обеих группах выше, чем при физиологическом течении беременности, и составляет  $2,41 \pm 14$  г/л.

Количество тромбоцитов при легком течении гемолитической болезни несколько выше, чем у здоровых плодов, при тяжелом — не отличается от нормы. Их агрегационная активность колеблется в очень широком диапазоне и либо не выходит за пределы физиологической нормы, либо в несколько раз превышает ее. Отмечается прямая зависимость агрегации тромбоцитов от интенсивности агрегации эритроцитов.

Время свертывания крови у плода с гемолитической болезнью несколько увеличено по сравнению со здоровыми плодами, причем, если при легкой форме гемолитической болезни отличие хронометрической коагуляции от таковой у здоровых плодов несущественно, то при среднетяжелой и тяжелой — статистически достоверно ( $p < 0,05$ ).

Как известно, комплекс антиген — антитело вызывает агглютинацию эритроцитов. Поскольку метод исследования агрегации эритроцитов не позволяет исключить влияние агглютинации, то ею можно объяснить столь высокий уровень агрегации даже при легкой форме гемолитической болезни. Однако не только агглютинация приводит к повышению агрегационной активности эритроцитов. Гемолитическая болезнь сама по себе создает условия для повышенной агрегации клеток красной крови. Одним из таких условий является снижение ЭФП клеток. Из причин снижения ЭФП эритроцитов S. Hollan и соавт. (1967) считали главной расстройством обмена фосфолипидов и жирных кислот. Другая точка зрения основывается на том, что отрицательный заряд эритроцитов зависит от карбоксильных групп сиаловой кислоты. В. С. Савельев и соавт. (1978), изучая ЭФП эритроцитов при гипербилирубинемии, пришли к выводу, что снижение электростатического потенциала клеток связано с десИАлизацией эритроцитарной мембраны, и предположили, что это связано с токсическим действием билирубина на эритроциты. Хотя подобные исследования при гемолитической болезни новорожденных отсутствуют, предположение об участии этого механизма в снижении ЭФП эритроцитов при резус-конфликте вполне оправдано. Высокая степень агрегации эритроцитов может быть связана с уровнем фибриногена, который повышен у большинства плодов с гемолитической болезнью. Однако дело даже не в абсолютном содержании фибриногена, а в снижении величины соотношения альбумин/фибриноген. Известно, что

агрегационный эффект фибриногена наиболее высок в условиях изменения белкового спектра плазмы, а именно при снижении коэффициента альбумин/фибриноген за счет уменьшения содержания альбумина при обычном или повышенном содержании фибриногена [Goldston et al., 1970].

При гемолитической болезни уровень альбумина в крови снижен как вследствие несовершенной функции печени плода, так и за счет утилизации его в процессе связывания токсичного непрямого билирубина. При легком течении заболевания, когда электростатический потенциал клеток достаточно высок и уровень альбумина умеренно снижен, образующиеся эритроцитарные агрегаты обладают малой прочностью и, по-видимому, сравнительно легко дезагрегируют под влиянием гидродинамических сил потока крови. При тяжелом иммунологическом конфликте, высокой степени билирубинемии, выраженном дефиците альбумина процесс агрегации более интенсивен, а агрегаты обладают высокой прочностью. Это, с одной стороны, приводит к повышению вязкости даже при низком уровне гемоконцентрации, с другой — способствует развитию анемии, поскольку сформировавшиеся прочные агрегаты выключаются из кровотока и возникает гиповолемия. Гемолизированные эритроциты, как и агрегаты, способствуют повышению коагуляционных свойств крови и тромбообразования, в связи с чем изменяется текучесть крови. Следовательно, если нарушения реологических свойств крови при гемолитической болезни плода и не являются основным патогенетическим фактором, то совершенно очевидно, что они играют существенную роль в развитии патологических изменений в организме плода.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости проводить корригирующую терапию у многих детей, испытавших влияние хронической гипоксии. Не останавливаясь детально на неонатальном периоде, следует указать, что принцип коррекции реологических нарушений тот же, что и у взрослых.

#### **РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПЛОДА ПРИ ПОЗДНЕМ ТОКСИКОЗЕ БЕРЕМЕННЫХ**

Последствием нарушения биофизических свойств крови и системы гемостаза при нефропатии является снижение маточно-плацентарного кровотока, что не может не

повлиять на состояние плода. В условиях неадекватного снабжения кислородом при наличии у плода метаболического ацидоза, гемодинамических и волевических расстройств изменяются также реологические и коагуляционные свойства крови. Проведенные нами исследования свидетельствуют о нарушениях реокоагуляционных свойств крови даже у плодов, родившихся в удовлетворительном состоянии (табл. 8).

Полученные данные указывают на гемоконцентрацию у большинства плодов, степень которой увеличивается по мере прогрессирования тяжести нефропатии у матери. На развитие гемоконцентрации оказывают влияние несколько факторов. Так, повышение гематокрита может быть обусловлено увеличением количества эритроцитов в ответ на гипоксическое состояние, наблюдающееся в условиях нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Высокий гематокрит связан также с переходом жидкой части плазмы из сосуда в интерстициальное пространство, что свидетельствует о нарушении проницаемости сосудистой стенки.

Особое значение для сохранения гидродинамической стабильности кровотока у плода в условиях гемоконцентрации имеет агрегационная способность эритроцитов (рис. 28). В результате индивидуального анализа отсутствие изменений агрегации эритроцитов при легкой форме нефропатии выявлено лишь у  $\frac{1}{6}$  плодов. У остальных она составила 55—65% опт. пл. При нефропатии средней тяжести агрегация эритроцитов в 1,9 раза, при тяжелой в 2 раза выше нормального показателя. Увеличенная интенсивность агрегации в данной ситуации обусловлена низким зарядом эритроцитов, на что указывает величина ЭФП клеток. Можно считать, что основным фактором, отрицательно влияющим на ЭФП клеток плода в условиях нарушенного маточно-плацентарного кровотока, является неадекватное снабжение тканей плода кислородом.

Одновременно с повышением интенсивности агрегационного процесса эритроцитов в образовавшихся агрегатах повышаются силы сцепления между клетками, что может свидетельствовать об образовании необратимых агрегатов. Повышение коэффициента когезии выявлено в крови плодов при легкой форме нефропатии у матери. У большинства плодов он равен 0,6—0,7 дин/см<sup>2</sup>. При прогрессировании токсикоза коэффициент когезии увеличивается и при тяжелой форме у  $\frac{2}{3}$  новорожденных в

Реологические показатели крови плода при нефропатии у матери (M±m)

Группа обследованных	Гематократ, %	Агрегация эритроцитов, % от пл.	ЭФП эритроцитов, [(см <sup>2</sup> ·В-1)/R-1]×10 <sup>-4</sup>	Коэффициент когезии эритроцитов, дин/см <sup>2</sup>	Предел текучести, дин/см <sup>2</sup>	Кажущаяся вязкость крови, сП
Здоровый плод	53,7±1,3	22,1±0,8	1,40±0,03	0,54±0,07	0,054±0,007	25,5±2,5
Плод женщин с нефропатией:						
I степени	55,8±1,0	47,5±2,3	1,25±0,02	0,91±0,05	0,073±0,001	30,2±1,1
II степени	57,0±1,1	76,3±0,1	1,15±0,01	0,74±0,06	0,081±0,011	33,5±2,5
III степени	60,0±2,2	79,0±2,6	0,66±0,08	0,66±0,08	0,085±0,002	39,0±2,7

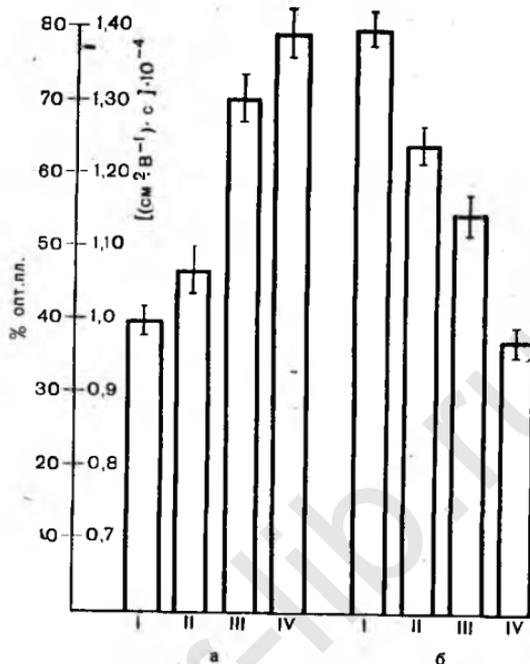
2 раза превышает нормальный показатель. Прочность образующихся агрегатов в немалой степени обусловлена низким зарядом эритроцитов. Об этом свидетельствует выявленная прямая зависимость между ЭФП эритроцитов и коэффициентом когезии.

Особо выраженные изменения претерпевают вязкостные характеристики крови плода. В первую очередь это касается кажущейся вязкости крови, которая при нефропатии средней тяжести превышает нормальный показатель в 1,3 раза (30—44,6 сП), при тяжелой — в 1,5 раза (37—48 сП). Одной из главных причин повышения кажущейся вязкости крови плода является гемоконцентрация. Одновременно с кажущейся вязкостью повышается предел текучести крови. При легкой нефропатии он равен 0,06—0,076 дин/см<sup>2</sup>, при более тяжелых формах превышает нормальные показатели в 1,5 раза.

Таким образом, при позднем токсикозе беременных у детей, родившихся даже в удовлетворительном состоянии, имеются существенные отклонения реологических показателей крови, что свидетельствует о нарушениях в системе микроцирку-

Рис. 28. Интенсивность агрегации эритроцитов (а) и их электрофоретическая подвижность (б) у плодов при нефропатии у матери.

I — здоровый плод, II — плод, родившийся у женщины с нефропатией I степени, III — с нефропатией II степени, IV — с нефропатией III степени.



ляции. Клинически у новорожденных наблюдается нарушение адаптации к условиям внутриутробной жизни, в частности значительное уменьшение массы тела в первые дни жизни, медленное ее восстановление, нередко развитие признаков вторичной асфиксии.

В последние годы в связи с выявлением роли синдрома ДВС в патогенезе многих патологических состояний имеются данные о развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у плодов по мере развития нефропатии у матери [Силуянова Л. Л., 1983]. В имеющихся работах указывается на параллелизм гипоксии и выраженности нарушений коагуляции крови плода. Так, S. Suzuki и соавт. (1978) при плацентарной недостаточности обнаружили в крови плодов продукты деградации фибриногена, снижение концентрации последнего и витамин К-зависимых факторов коагуляции, что может указывать на развитие синдрома ДВС. В эксперименте показано, что при нарушении кровотока в матке и снижении рН крови матери в микрососудах плода (легких, печени, почках) развивается гиперкоагуляция, повышается агрегация тромбоцитов, появляются эритроцитарные сладжи, замедляется кровоток, происходит вы-

падение фибрина. Одновременно уменьшается количество тромбоцитов вследствие их потребления, в последующем присоединяется вторичный фибринолиз, что является подтверждением развития синдрома ДВС [Niedner W. et al., 1981].

До настоящего времени неизвестно, что служит активирующим началом диссеминированного свертывания крови плода. Pickart (1975) и Lozen (1980) считают, что тканевая гипоксия может приводить к изменению сосудистой стенки и сопровождаться, с одной стороны, выходом в кровоток тканевого тромбопластина, с другой — адгезией тромбоцитов к коллагеновым волокнам эндотелия сосудов и образованием сгустков. Другие авторы [Woppar J., 1978] считают, что в результате повреждения плаценты в связи с ее недостаточностью в кровоток плода может поступать плацентарный тромбопластин, который активизирует процессы гемостаза.

По данным, полученным в нашей клинике (Н. Д. Гаспарян и Ю. М. Уваров), в крови плода при нефропатии изменения происходят как в клеточном, так и в плазменном звене гемостаза.

Для большинства плодов при легкой форме заболевания характерен тромбоцитоз. При нефропатии средней тяжести у 54% плодов отмечается значительный тромбоцитоз ( $309 \pm 6 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Как правило, он наблюдается при непродолжительном течении токсикоза у матери. При длительном течении заболевания, наоборот, количество пластинок снижается. При тяжелом токсикозе среднее количество тромбоцитов у плода равно  $182,0 \pm 11,2 \cdot 10^9/\text{л}$  (норма  $230,0 \pm 12,6 \cdot 10^9/\text{л}$ ). У  $2/3$  новорожденных количество пластинок составляет в среднем  $159,0 \pm 8,4 \cdot 10^9/\text{л}$ . Особенно низкое количество тромбоцитов выявлено при длительном течении токсикоза.

Значительным изменениям у плода подвергается агрегационная способность тромбоцитов. При легкой нефропатии она у большинства плодов в 2 раза выше нормы, при средней тяжести составляет 20—40%. Особенно высокая агрегация (52—55%) отмечается у плодов, матери которых страдали преэклампсией. Таким образом, по мере прогрессирования нефропатии у матери у плода параллельно уменьшению количества тромбоцитов происходит повышение их агрегационной способности. По всей видимости, недостаточное снабжение плода кислородом на первых этапах заболевания служит главной причиной как тромбоцитоза, так и повышенной функциональной

активности пластинок. Однако по мере прогрессирования нефропатии и уменьшения соответственно этому интенсивности маточного кровотока на фоне повышенной агрегации тромбоцитов происходит уменьшение количества пластинок, что свидетельствует как об истощении тромбопоэза, так и о возможном потреблении клеток при образовании тромбов.

При легкой нефропатии показатели тромбоэластограммы свидетельствуют о гиперкоагуляции в крови плода. По мере прогрессирования токсикоза она сменяется гипокоагуляцией.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о значительных нарушениях не только реологических, но и коагуляционных параметров крови плода при нефропатии у матери. Изменения концентрации фибриногена, количества тромбоцитов, хронометрической коагуляции указывают на смену повышенной способности крови плода к свертыванию ее снижением по мере увеличения степени тяжести и продолжительности заболевания у матери, что может свидетельствовать о развитии синдрома ДВС. В этих условиях по мере ухудшения состояния должны были бы снижаться агрегация тромбоцитов и индекс тромбодинамического потенциала, но у плода эти показатели повышаются, свидетельствуя о высокой агрегационной способности пластинок и о структурной гиперкоагуляции.

Многочисленные исследования свидетельствуют о большой частоте развития при токсикозе хронической гипоксии и внутриутробной гипотрофии плода. В наших наблюдениях гипотрофия плода зарегистрирована в 30% случаев при нефропатии средней тяжести и в 50% при ее тяжелой форме. У плодов с гипотрофией выявлено сочетание резко повышенной агрегации эритроцитов (90—105% опт. пл.) и тромбоцитов (28—35%) с относительно низким гематокритом (44,4—47,2%). Подобное сочетание, возможно, свидетельствует о секвестрации и депонировании эритроцитов в микроциркуляторном русле.

Особенно выражены реологические и коагуляционные нарушения крови у детей, у которых на фоне хронической развилась острая гипоксия, обусловленная патологическим течением беременности и родов (слабость родовой деятельности, патология пуповины, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты). У них выявлены значительная гемоконцентрация и гипервязкость крови: гематокрит увеличен в 1,3 раза, ка-

жущаяся вязкость крови — в 1,6 раза по сравнению с нормальными показателями. Одновременно обнаружены гипофибриногемия и тромбоцитопения. Значительное снижение концентрации фибриногена и уменьшение количества тромбоцитов наблюдаются при рождении детей в тяжелой асфиксии.

Таким образом, острая гипоксия плода при нефропатии у матери на фоне уже имеющихся нарушений реологических и коагуляционных свойств крови приводит к глубоким изменениям микроциркуляции, что отражается на адаптационных возможностях новорожденных к условиям внеутробной жизни.

Определенный интерес представляет влияние терапии позднего токсикоза на реологические и некоторые коагуляционные свойства крови плода. При введении в комплекс лечения токсикоза одного реополиглобулина реологические и коагуляционные свойства крови плодов отличаются от таковых у детей, матери которых не получали антиагрегант. В процессе лечения с применением НМД у  $\frac{2}{3}$  плодов обнаружено снижение гематокрита. Однако при тяжелой и длительно текущей нефропатии, несмотря на применение реополиглобулина, у плодов сохранялась гемоконцентрация.

Агрегационная способность эритроцитов плода при введении в комплекс терапии одного реополиглобулина как при средней ( $63,5 \pm 2,1\%$  опт. пл.), так и при тяжелой форме заболевания ( $70,0 \pm 2,8\%$  опт. пл.), отличалась от показателей, характерных для плодов, матери которых не получали препарат. Однако, несмотря на применение декстрана и выраженное уменьшение агрегации эритроцитов, ни у одного из плодов показатель не достигал нормальных значений. Возможно, это зависит от величины ЭФП клеток, которая оставалась сниженной, составляя  $1,2 \pm 0,03$  при средней и  $1,18 \pm 0,02$  [(см<sup>2</sup>·В<sup>-1</sup>)/с]·10<sup>-4</sup> — при тяжелой форме токсикоза. Наиболее низкие значения ЭФП выявлены при повышенной агрегации эритроцитов, что особенно характерно для плодов, родившихся с признаками внутриутробной гипотрофии.

Проявлением недостаточности применения одного реополиглобулина является высокий коэффициент когезии эритроцитов ( $0,56—0,75$  дин/см<sup>2</sup>) как при нефропатии средней тяжести, так и при тяжелой ее форме, свидетельствуя о том, что, несмотря на снижение агрегационной способности эритроцитов плода, при возможном об-

разовании агрегатов они будут отличаться относительно высокой прочностью.

Снижение агрегации эритроцитов и гематокрита у  $\frac{1}{3}$  плодов при нефропатии средней тяжести привело к нормализации как кажущейся вязкости, так и предела текучести крови. У остальных плодов при указанной тяжести заболевания и у всех при тяжелой нефропатии, несмотря на снижение вязкостных параметров крови, нормализации их не выявлено.

При лечении матерей дезагрегантами у плодов изменяются показатели тромбоцитарного гемостаза. Так, при индивидуальном анализе не отмечено как особенно низких, так и чрезмерно высоких значений количества тромбоцитов, свойственных детям, матерей которых лечили без антикоагулянтов и дезагрегантов. Более того, у некоторых плодов, родившихся у женщин с непродолжительным течением нефропатии, нормализовалось количество тромбоцитов. Однонаправленные изменения были выявлены при исследовании их агрегации. Полученные данные свидетельствуют о снижении агрегации тромбоцитов при назначении матери реополиглокина и приближение ее к значениям, характерным для здоровья плодов, при непродолжительном токсикозе.

У 40% детей при лечении матери реополиглокином отмечено снижение содержания фибриногена, которое до этого было повышено. Более индифферентным к проводимому лечению оказалось содержание фибриногена при тяжелой нефропатии и длительном ее течении на фоне экстрагенитальной патологии.

Включение одного гепарина в комплекс лечения токсикога вызывало практически аналогичные изменения реологических и коагуляционных свойств крови у плода, как и при добавлении одного реополиглокина. Разница состоит в том, что если при назначении реополиглокина положительная динамика реологических и коагуляционных показателей наблюдается через 3—5 сут, то при назначении гепарина — на 7-е сутки. Аналогичная динамика наблюдалась и при кардиомониторном наблюдении за состоянием плода. Нормализация кардиотокограммы отмечалась в указанные временные промежутки. Следует отметить, что именно при улучшении сердечной деятельности плода реологические показатели приближались к нормальным. При отсутствии положительных сдвигов на кардиограмме изучаемые параметры крови плода были значительно изменены.

Иначе изменялись реологические и коагуляционные свойства крови плодов при сочетанном применении реополиглокина и гепарина в комплексном лечении беременных с токсикозом. В первую очередь это касается интенсивности агрегации эритроцитов, которая у плодов при токсикозе средней тяжести снизилась в 1,3 раза по сравнению с исходными данными. При тяжелой нефропатии, несмотря на то, что средний показатель агрегации эритроцитов оставался повышенным (60% опт. пл.), при индивидуальном анализе его нормализация отмечена у половины детей. Наряду со снижением агрегации эритроцитов плода при нефропатии средней тяжести выявлена нормализация их ЭФП.

Повышение ЭФП эритроцитов способствует снижению коэффициента когезии, который оказался даже ниже, чем у здоровых плодов. У большинства плодов, родившихся при нефропатии средней тяжести, отмечена нормализация кажущейся вязкости крови. У  $\frac{1}{3}$  плодов, родившихся при нефропатии тяжелой степени, она осталась повышенной до 28,6 сП.

Под влиянием введения реополиглокин-гепариновой смеси нормализовалось предельное напряжение сдвига. Этот показатель уменьшался в 1,6—2,5 раза по сравнению с таковым в крови плодов, матери которых не получали подобного лечения.

Одновременно с улучшением реологических показателей наблюдались положительные изменения коагуляционного статуса крови плода. В первую очередь обращает на себя внимание изменение тромбоцитарного звена гемостаза: количество тромбоцитов нормализовалось у половины плодов при средней тяжести заболевания и у  $\frac{1}{3}$  при его тяжелой форме. У остальных этот показатель приближался к значениям, свойственным здоровым плодам.

Значительным изменениям подвергалась агрегационная способность тромбоцитов, средние значения которой, хотя и не достигали нормальных значений, но снижались более чем наполовину. Наиболее выраженные изменения отмечены у тех плодов, у которых происходило восстановление количества тромбоцитов. Одной из причин снижения агрегации тромбоцитов и эритроцитов является устранение гиперфибриногемии. При тяжелой форме токсикоза обращает на себя внимание уменьшение числа плодов с резко выраженной гипофибриногемией.

Показатели тромбоэластограммы свидетельствовали

о нормализации хронометрической и структурной коагуляции у большинства плодов, родившихся при нефропатии средней степени тяжести; при тяжелой форме заболевания эти показатели приближались к показателям, свойственным здоровым плодам.

Следует отметить, что у детей, которые родились с признаками гипотрофии, несмотря на применение гепарина и реополиглюкина, большинство реологических параметров крови оставались измененными. Так, агрегация эритроцитов при токсикозе средней тяжести составила 67% опт. пл., при тяжелой — 68% опт. пл. Однако, если сравнить величину агрегации с таковой при гипотрофии плодов, родившихся у матерей, получавших обычную терапию, то она ниже в 1,4 раза, при введении в комплекс одного гепарина или реополиглюкина — в 1,2 раза. О постепенном восстановлении нормальных условий микроциркуляции крови у плодов с гипотрофией при введении в комплекс терапии токсикоза реополиглюкин-гепариновой смеси свидетельствует также предел текучести крови, который уменьшился у большинства новорожденных до 0,037 дин/см<sup>2</sup>.

У большинства плодов, в том числе с признаками гипотрофии, матери которых получали в комплексе лечения реополиглюкин-гепариновую смесь, период новорожденности протекал более благоприятно, чем у остальных детей.

У новорожденных этой группы значительно реже возникали приступы вторичной асфиксии, а также цианоз, тахипноэ, вялость или судороги, которые нередко отмечались в других группах и были вызваны, как мы полагаем, нарушением микроциркуляции. У них реже возникала необходимость в инфузионной и дегидратационной терапии, быстрее восстанавливалась исходная масса тела.

Таким образом, подводя итог исследованиям крови плода, можно отметить, что нарушения ее реологических свойств играют существенную роль в патогенезе многих нарушений его внутриутробного развития. Более того, они могут служить чувствительным диагностическим критерием при оценке состояния в момент рождения. С этой целью в практике могут быть использованы гематокрит, агрегация эритроцитов, количество тромбоцитов, концентрация фибриногена, определение которых не требует применения сложных методик. С целью профилактики и лечения гемореологических расстройств у плода при ле-

чении осложнений в течении беременности целесообразно вводить матери наряду с другими средствами препараты, нормализующие реологию потока крови.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической практике широкое изучение реологических свойств крови начато в 60-е годы нашего столетия. На ранних этапах в качестве основного показателя служила вязкость крови, изменения которой нередко выявлялись при различных заболеваниях. В дальнейшем началось интенсивное комплексное исследование факторов, формирующих реологию потока крови. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что полноценная характеристика реологических свойств крови не может быть дана в рамках лишь ее макрореологических параметров, так как кровь является высококонцентрированной суспензией агрегирующих форменных элементов, обладающих вязко-упругими свойствами и находящихся в белковой среде плазмы. Кроме того, при изучении реологического поведения крови в каждый момент необходимо учитывать комплекс ответных реакций, обусловленных различными как физиологическими, так и патологическими отклонениями. Существенный прогресс в исследовании реологических свойств крови наблюдается в последние 10—15 лет, когда получены доказательства значимости реологических расстройств в патогенезе внутрисосудистых нарушений микроциркуляторного русла. В результате этого гемореология выделилась в самостоятельную дисциплину, занявшую полноправное место среди других наук.

В многочисленных исследованиях установлено, что одним из проявлений расстройств в системе микроциркуляции, кроме изменений вязкости, являются изменения микрореологических свойств крови в виде наблюдаемой *in vitro* и *in vivo* агрегации эритроцитов. С позиций нарушений этих параметров, имеющих особенно большое значение в микрососудах, стало возможным объяснить развитие многих клинических синдромов, наблюдающихся при сердечно-сосудистой недостаточности, различных видах шока, гипертонической болезни, почечной и печеночной недостаточности, диабете, тромбоземболической болезни и др. Правильная оценка роли гемореологических изменений в развитии патологических процессов

способствовала разработке методов гемодилюции, которая в настоящее время является одним из основных способов нормализации кровотока в комплексной терапии как хронических заболеваний, так и неотложных состояний.

При оценке реологии потока крови нельзя не учитывать влияние на ее текучесть гемостатических показателей. Осуществляя свои функции в едином сосудистом русле, взаимно влияя друг на друга и потенцируя эффект друг друга, реология и система свертывания крови составляют единую систему, обеспечивающую способность крови к течению на всех уровнях ветвления сосудистого русла.

В акушерской практике в большей мере исследованы коагуляционные свойства крови как в норме, так и при наиболее часто встречающихся осложнениях беременности, родов и послеродового периода. Мы же определяли преимущественно реологические характеристики крови, а из гемостатических показателей были использованы те, которые либо играют наиболее существенную роль в формировании реологических свойств, либо являются доказательством влияния последних на коагуляционный потенциал крови.

На основании данных литературы и результатов собственных исследований установлены факты, которые свидетельствуют о высокой чувствительности реологических свойств крови к любым изменениям в организме. Следует указать, что стабильность суспензии крови человека вообще может быть легко нарушена. Эта неустойчивость объясняется особенностями как эритроцитарных, так и плазменных факторов агрегации. Особая дискоидная форма эритроцитов человека — главная причина их агрегации — процесса, способствующего образованию минимальной поверхности раздела между клеткой и плазмой и уменьшающего свободную энергию системы. Вследствие этого агрегация эритроцитов — явление физиологическое, наблюдается всегда и соответствующим образом отражается в нормальных реологических показателях крови: пределе текучести крови, коэффициенте когезии, в самой кинетике агрегации и дезагрегации, определяемой как визуально, так и по светорассеянию.

Второй особенностью клеточных факторов является нестабильность формы эритроцитов и высокая чувствительность их к химическим и механическим воздействиям. Предопределенность агрегации из-за специфической мор-

Фологии эритроцита обуславливает наличие в организме ряда механизмов, которые противостоят этой тенденции и сохраняют стабильность взвеси эритроцитов. Одним из этих механизмов является система распределения по поверхности мембраны эритроцита функциональных групп, которые обеспечивают отрицательный электрокинетический потенциал клетки. Другой механизм — это макромолекулы плазмы, которые составляют систему стабилизации всей взвеси. Как свидетельствуют данные литературы, последняя наиболее чувствительна к различным отклонениям белкового баланса. Уязвимость ее определяется тем, что только один белок удерживает эритроциты во взвешенном состоянии — альбумин. В связи с этим существуют две основные причины изменения сил когезии между эритроцитами: физиологическая, которая определяется отношением альбумин/фибриноген и наблюдается в пределах отклонений средних показателей реологии крови, и патологическая, определяемая отношениями альбумин/глобулины и альбумин/продукты фибринолиза. Вторая форма в том или ином виде, а чаще в смешанном наблюдается как стандартная основа гемореологических расстройств, что имеет особое значение в развитии акушерской патологии.

Изменения как микрореологических характеристик (агрегация эритроцитов), так и макрореологических параметров (вязкость цельной крови) оказывают влияние на процесс свертывания крови. Являясь переносчиком тромбопластина и выделяя тромбопластические вещества при образовании и разрушении агрегатов, эритроциты участвуют тем самым в свертывании крови, и всякая стимуляция их агрегации, как известно, приводит к увеличению коагуляционного потенциала крови. В свою очередь такие факторы свертывания, как фибриноген и тромбоциты, оказывают влияние на агрегацию эритроцитов.

Сохранению нормальных соотношений показателей агрегатного состояния крови способствует и такой важный физический фактор, как величина перепада на каждом отдельно взятом участке микроциркуляторного русла, обеспечиваемая величиной сердечного выброса. За счет этого происходит гидродинамическая дезагрегация образовавшихся эритроцитарных агрегатов и поддерживается стабильность суспензии крови.

Таким образом, нормальные условия кровотока обеспечиваются целой системой факторов, взаимно влияющих

друг на друга. К ним относятся морфология эритроцитов и их способность к агрегации, биохимический состав плазмы и гемостатические факторы, особенности гемодинамики и организации сосудов микроциркуляторного русла. Находясь в состоянии подвижного равновесия, эта система может различным образом реагировать на физиологические отклонения, происходящие в организме. Таким особым, физиологическим состоянием является беременность, при которой происходит существенная перестройка функций всех органов и систем женского организма. В результате гормональных изменений у беременных увеличивается объем циркулирующей крови за счет прироста в разной пропорции объема плазмы и эритроцитов. Для биохимического состава плазмы характерны увеличение глобулярной фракции белков и фибриногена, за счет чего снижаются соотношения альбумин/глобулины и альбумин/фибриноген, изменение электролитного баланса, повышение активности факторов свертывания и снижения фибринолитической активности крови. Вследствие изменения морфологии эритроцитов и электрохимических взаимоотношений на поверхности мембраны уменьшается их электрокинетическое отталкивание, повышается способность к образованию агрегатов, что в большой степени зависит и от содержания фибриногена, и от агрегационной активности тромбоцитов. Относительно высокая прочность эритроцитарных агрегатов приводит к тому, что вязкость крови в начале беременности повышается. Однако физиологическая гемодилюция, степень которой увеличивается на протяжении беременности, способствует снижению вязкости крови и перед родами она не превышает значений, характерных для здоровых небеременных женщин. Поддержание текучести крови в условиях повышенного образования эритроцитарных агрегатов обеспечивается также увеличением сердечного выброса, что облегчает процесс дезагрегации.

Таким образом, изменения реологических и коагуляционных свойств крови во время беременности направлены на подготовку к родам, которые неизбежно сопровождаются кровопотерей той или иной степени. С одной стороны, увеличивается коагуляционный потенциал крови за счет повышения концентрации фибриногена, агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, снижения фибринолитической активности крови. С другой стороны, физиологическая гемодилюция, снижение когезионных сил между эритроцитами в агрегатах, особен-

ности гемодинамики удерживают макрореологические показатели на том необходимом уровне, при котором не наблюдается микроциркуляторных расстройств. Во время родов повышаются агрегация эритроцитов и вязкость крови, увеличивается ее коагуляционный потенциал, развивается гемоконцентрация. Физиологической предпосылкой для этого является необходимость увеличения кислородной емкости крови и предупреждения кровотечения в послеродовом периоде. Нормально протекающий послеродовой период характеризуется выраженной гемодилюцией, которая направлена на сохранение текучести крови в условиях продолжающейся гиперкоагуляции и повышенной прочности эритроцитарных агрегатов.

Следует еще раз подчеркнуть, что физиологическое равновесие, существующее при нормальном течении беременности, родов и послеродового периода может быть легко нарушено, поскольку все параметры, характеризующие реологическое поведение крови, находятся у черты, граничащей с патологией. Несмотря на то, что имеющиеся изменения являются разновидностью нормы, свойственной беременности и компенсированной наличием многих приспособительных реакций, этот факт является основанием считать беременность процессом, при котором существуют все предпосылки для развития реологических нарушений. Вполне вероятно, что именно эта готовность к нарушению стабильности суспензии крови беременных является основой, на которой относительно легко развиваются осложнения беременности у казалось бы здоровых до этого женщин.

Реологические свойства крови здорового плода в большой мере связаны с высоким уровнем гемоконцентрации. Однако, несмотря на высокий глобулярный объем, кровь плода сохраняет свою текучесть, что обеспечивается составом плазмы, свойствами эритроцитов, гемодинамикой, отличающимися от таковых у взрослого человека. Эритроциты и тромбоциты плодов имеют сниженную по сравнению с таковой у взрослых агрегационную активность. Она в небольшой степени зависит от относительно высокого содержания альбумина и низкой концентрации фибриногена. В результате этого вязкость крови, несмотря на высокий гематокрит, почти не отличается от таковой у взрослых. Анализ данных литературы и собственных наблюдений позволяет прийти к выводу, что умеренная гипервязкость крови плода обусловлена количеством эритроцитов, а плазменный компонент и агрегационные

свойства клеток играют защитную роль, предохраняя кровотоки от неблагоприятного давления. Сниженная агрегационная способность фетальных эритроцитов, эластичность их мембраны позволяют им, не разрушаясь, проходить через микрососуды, несмотря на более крупные размеры клеток, а при образовании агрегатов последние легко дезагрегируются вследствие небольшой величины сил сцепления между клетками. Эти особенности в совокупности с выраженной дилатацией сосудов обеспечивают стабильность суспензии крови плода и оптимальные условия кровообращения в микроциркуляторном русле.

При развитии патологических процессов снижение стабильности суспензии крови, связанное с нарушением механизмов сохранения агрегатного состояния крови, может приводить к расстройствам микроциркуляторной гемодинамики. Патогенез их достаточно изучен при различных патологических состояниях. Независимо от этиологического фактора процесс довольно стереотипен, что связано с физиологическими особенностями микроциркуляторного русла, капиллярная сеть которого функционирует нормально при определенных значениях вязкости протекающей крови и градиента давления. Причинами повышения вязкости может быть высокий уровень гемоконцентрации либо повышенное образование эритроцитарных агрегатов. Увеличение агрегационной активности эритроцитов вследствие уменьшения соотношения между концентрацией альбумина как белка, имеющего отрицательный электрокинетический потенциал и малую молекулярную массу, и крупнодисперсными фракциями, такими, как продукты деградации фибриногена и фибрина, является молекулярным механизмом, объединяющим изменения реологических свойств крови с нарушением свертывающей системы. Реологические и коагуляционные расстройства способствуют развитию коагулопатии, которая может приводить к той или иной форме диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Конечным результатом этого процесса является усиление когезионных сил между эритроцитами, их агрегация и нарушение микроциркуляции по типу образования сладжей и, следовательно, нарушение способности крови к нормальному течению в первую очередь по микрососудам. Это приводит к расстройству жизнедеятельности тканей, органов и систем организма. Подобная цепь изменений не является специфичной и прослеживается при

различных нозологических формах, в том числе при осложнениях беременности, родов и послеродового периода, нарушениях внутриутробного развития плода.

На современном уровне знаний трудно дать исчерпывающий ответ на вопрос, что является этиологическим фактором реологических нарушений во время беременности. Сложность заключается в том, что, оценивая реологические показатели при акушерской патологии, необходимо принимать во внимание изменения, происходящие под влиянием самой беременности и учитывать воздействие плода на материнский организм. Во всяком случае можно с уверенностью сказать, что беременность даже при физиологическом ее течении создает предпосылки для развития отклонений в реологическом статусе. Переход их в патологическое состояние при каждом конкретном осложнении зависит от комплекса факторов, среди которых выделить главный не всегда возможно, поэтому судить об этом можно предположительно.

Так, при позднем токсикозе беременных начало реологическим нарушениям, вероятно, дают сдвиги в иммунной системе, которые наряду с дезинтеграцией белкового спектра и нарушением равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами способствуют повышенному образованию эритроцитарных агрегатов. Пусковым механизмом нарушений реологических свойств крови у беременных при резус-сенсбилизации является повышение содержания иммуноглобулинов G и реакция антиген — антитело, что приводит к агглютинации эритроцитов и увеличению интенсивности их агрегации. При преждевременной отслойке плаценты, а также при кровотечениях в последовом и раннем послеродовом периодах инициирующим фактором в развитии синдрома гемореологических расстройств является поступление в кровь продуктов тромбопластического действия, которые вызывают гиперкоагуляцию и одновременно активируют и без того повышенную агрегацию эритроцитов. Немаловажную роль при этом играет болевой фактор и стрессовая ситуация, которой является в определенной мере сам процесс родов. Выделяющиеся в большом количестве катехоламины увеличивают интенсивность агрегации эритроцитов. При воспалительных заболеваниях в послеродовом периоде реологические нарушения развиваются на фоне белкового дисбаланса, гиперфибриногенемии, активации факторов свертывания крови.

Причиной нарушения реологических свойств крови плода чаще всего является гипоксия, которая способствует повышению агрегации эритроцитов, сопровождается полицитемией и обуславливает высокую вязкость крови. Важным этиологическим моментом в развитии гемореологических расстройств у плода может являться и травматическое повреждение (сдавление тканей, кровоизлияния) при недостаточно бережном родоразрешении, а также активация родовой деятельности окситоцином.

Несмотря на различие этиологических факторов, выявленные при разных осложнениях беременности и родов гемореологические изменения характеризуются рядом общих признаков: повышенной агрегационной активностью эритроцитов, снижением их ЭФП, изменением поверхности мембран, нарушениями механической резистентности. Как правило, степень выраженности изменений соответствует тяжести состояния больных. Наиболее существенные отклонения от нормальных значений были обнаружены у беременных с тяжелой нефропатией, преэклампсией и эклампсией, при значительной кровопотере, асфиксии плода. Изменения коагуляционных свойств крови носят сложный характер, который зависит от степени тяжести заболевания и его длительности. Как правило, при более легких формах заболевания или на начальных его этапах наблюдаются гиперфибриногенемия, повышенная агрегация тромбоцитов, уменьшение времени свертывания крови. При тяжелой форме заболевания или длительно текущем процессе отмечаются гипофибриногенемия, уменьшение числа и агрегационной активности тромбоцитов, увеличение времени свертывания. Эта фазность изменений, по современным представлениям, характерна для хронической формы синдрома ДВС. Изменения реологических свойств, характерные для этого состояния, были обнаружены при нефропатии беременных, гипотрофии плода, кровотечениях вследствие отслойки плаценты, хронической гипоксии плода.

Скрининговые исследования, проведенные, начиная с ранних сроков беременности, показали, что реологические расстройства развиваются в крови беременных задолго до проявления клинических симптомов позднего токсикоза и гипотрофии плода. Так, при развитии в последующем гипотрофии плода нарушения реологических свойств крови наблюдались с 24—28 нед беременности, тогда как на основании клинических данных и результатов ультразвукового сканирования возможность выявить

гипотрофию появляется только после 30—32 нед. Еще раньше (в 19—20 нед) с помощью исследования реологических свойств крови можно предположить у беременных развитие позднего токсикоза, причем чем тяжелее развивающийся в последующем поздний токсикоз беременных, тем раньше выявляются реологические расстройства. Основными диагностическими критериями при позднем токсикозе и гипотрофии плода, особенно часто встречающейся при этом осложнении беременности, являются повышенная агрегация эритроцитов, гиперфибриногенемия во II триместре, сменяющаяся гипофибриногенемией в III триместре, уменьшение числа тромбоцитов, гемоконцентрация.

Значение реологических расстройств определяется не только их неблагоприятным влиянием на состояние кровотока в материнском организме, но, что не менее важно, и теми нарушениями, которые развиваются при осложненном течении беременности в маточно-плацентарном кровотоке и отрицательно влияют на состояние плода. Плацентарная недостаточность, которая, как правило, имеется при выраженных изменениях текучести крови беременных, обнаруживается при позднем токсикозе, резус-сенсбилизации, беременности, осложненной гипотрофией плода. По-видимому, гемореологические расстройства у беременных являются одной из причин гипоксии и гипотрофии плода.

Изменения реологических и коагуляционных свойств крови, обнаруживаемые при различной акушерской патологии, так же как и при других заболеваниях, неспецифичны и различаются при разных видах осложнений в основном лишь степенью выраженности нарушений того или иного параметра. Однако развивающийся при этом комплекс расстройств создает условия для затруднения кровотока и снабжения организма кислородом. На основании данных литературы и результатов собственных наблюдений процесс генерализации микроциркуляторных расстройств, сопровождающий тяжелые формы акушерской патологии, можно представить в виде схемы: агрегация эритроцитов—выделение тромбопластина—развитие локальной гиперкоагуляции—возникновение тромбов в русле микроциркуляции—фибринолиз—усиление агрегации эритроцитов продуктами деградации фибрина и фибриногена—генерализация микроциркуляторных расстройств (Sludge) — усиление тромбопластиновой активности эритроцитов.

Совокупность процессов, представленных на схеме, имеется как при острых, так и при хронических расстройствах. При позднем токсикозе беременных, гипотрофии плода, его гипоксии, задержке мертвого плода в матке наблюдаются хроническое течение ДВС, хронические расстройства гемореологических свойств, хроническое нарушение микроциркуляции в виде сладжа. Возможность такого процесса заложена в физиологических соотношениях между свертывающей системой, естественным компонентом которой является эритроцит (децо тромбопластина и переносчик фибриногена), и процессами сорбции и десорбции молекул на поверхности эритроцита, в специфической дискоидной форме эритроцитов, в соотношениях между размерами эритроцита и размерами капилляров.

В отличие от длительно существующих нарушений реологических и коагуляционных свойств крови при остром их возникновении, что может произойти при отслойке плаценты, эмболии околоплодными водами, обширной травме родовых путей, гипотонических кровотечениях, особенно если они развились на фоне уже имевшихся расстройств микроциркуляции (например, при позднем токсикозе), происходят срыв компенсаторных механизмов и быстрая генерализация процесса, нередко приводящая к развитию необратимого состояния. В этих случаях, особенно при выраженном кровотечении, большую роль играют нарушения гемодинамики и снижение сердечного выброса. Если сердечная мышца и условия центрального кровотока в состоянии создать достаточный перепад давления в сосудах микроциркуляции, происходит гидродинамическая дезагрегация образовавшихся агрегатов, и кровоток восстанавливается. В тех же случаях, когда хронические нарушения микроциркуляции способствовали развитию нарушений в сердечной мышце и гиповолемии или последняя развилась вследствие острой кровопотери, сердечный выброс резко снижается, в результате чего восстановление кровотока в микроциркуляторном русле невозможно. С этой точки зрения механизм расстройств при акушерских кровотечениях включает дополнительное звено и схема нарушений может быть представлена следующим образом: реологические нарушения → снижение сердечного выброса → нарушения микроциркуляции (Sludge) → реологические нарушения.

Отсутствие специфических проявлений гемореологических расстройств при различных видах акушерской

патологии определяет и неспецифичность терапии реологических нарушений. Патогенетически обоснованным методом коррекции является гемодилюция и применение дезагрегантов. С этой целью как при острых, так и при хронических расстройствах наиболее целесообразно применять реополиглюкин, гемодез, альбумин. Наряду с положительным влиянием на вязкость крови вследствие гемодилюции эти средства способствуют дезагрегации эритроцитов путем повышения электрокинетического потенциала, дезинтоксикации, нормализации коллоидно-осмотического равновесия, мобилизации эндогенного гепарина, восстановления физиологических соотношений между мелко- и крупнодисперсными фракциями белков плазмы. При лечении хронических нарушений реологических свойств крови можно применять курантил, особенно в тех случаях, когда повышена агрегационная способность тромбоцитов (при позднем токсикозе беременных, фетоплацентарной недостаточности). С целью повышения деформируемости эритроцитов показан пентоксифиллин (трентал), который способствует уменьшению жесткости мембраны эритроцитов и вследствие этого устранению нарушенной стабильности суспензии крови. Назначение трентала в комплексе с вазоактивными веществами и средствами, нормализующими гемодинамику, при лечении маточно-плацентарной недостаточности сопровождается увеличением плацентарного кровотока.

В последние годы в литературе широко дискутируется вопрос о целесообразности коррекции реологических нарушений с помощью прямого антикоагулянта гепарина, причем, если влияние гепарина на плазменный гемостаз не вызывает сомнений, то вопрос о действии на агрегацию клеток остается открытым. Исходя из приведенной выше схемы, отражающей принцип развития нарушений микроциркуляции и указывающей на взаимное усиление процессов коагуляции и агрегации эритроцитов, применение гепарина патогенетически оправдано как при хронических, так и при острых гемореологических расстройствах. В проведенных нами экспериментах показано, что развитие гемореологических нарушений резко замедляется при введении гепарина.

В связи с этим включение гепарина в комплекс лечебных мероприятий по восстановлению кровотока и нарушенных функций организма при нефропатии беременных, плацентарной недостаточности, после операции кесарева сечения и кровотечений, при воспалительных заболева-

ниях в послеродовом периоде является оправданным. Для достижения желаемой цели целесообразно сочетанное его применение с реополиглюкином. Таким путем достигается влияние как на реологические, так и на коагуляционные нарушения. Применение рекомендуемых доз гепарина при строгом соблюдении режима введения и отмены коагулянта и проведение своевременного контроля за состоянием свертывающей системы исключает возможность кровотечения.

С целью нормализации реологических расстройств при акушерских кровотечениях гепарин следует вводить с учетом фазы коагуляционных расстройств в сочетании с препаратами, нормализующими равновесие между свертывающей и противосвертывающей системами, стабилизирующими гемодинамические показатели. При геморрагическом шоке, как свидетельствуют данные литературы, гепарин может быть применен в любой стадии, поскольку при этом разрывается патологический круг реологических и коагуляционных расстройств, что способствует прекращению развития синдрома ДВС. Количество вводимого препарата зависит от стадии шока.

Применяемая в настоящее время корригирующая гемореологические нарушения терапия не всегда эффективна. Это связано с недостаточной точностью и информативностью применяемых методов исследования, отсутствием единых высокочувствительных критериев, позволяющих четко представить характер гемореологических нарушений в каждый момент, недостаточным знанием этиологических факторов, способствующих развитию изменений, что препятствует своевременному назначению лечебных мероприятий, ограниченным набором фармакологических средств, применяемых для коррекции выявленных нарушений.

В заключение следует отметить, что проблема реологических нарушений при различных осложнениях беременности, родов и послеродового периода далека от своего разрешения, в связи с чем требуется дальнейшее изучение ее как специалистами в области гемореологии, так и клиницистами. Конечной целью этих разработок является совершенствование методов ранней диагностики различных расстройств и оптимизация корригирующей терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Агеенко В. И., Агеенко Т. А.* Нарушение гемокоагуляции у рожениц с поздним токсикозом беременных и пути ее коррекции.— В кн.: Новое в анестезии и реанимации в акушерско-гинекологической практике. М., 1979, с. 65—68.
- Александрова Н. П., Петухов Е. Б.* Нарушение реологических свойств крови у хирургических больных. — Хирургия, 1979, № 8, с. 108—111.
- Алиева Д. А.* Гемореологические нарушения и их коррекция у рожениц, перенесших поздний токсикоз беременных.— Вопр. охр. мат., 1983, № 6, с. 15—19.
- Андреев Г. В.* Фибринолиз: (Биохимия, физиология, патология).— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979.— 351 с.
- Ашкинази И. Я.* Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование — Л.: Наука, 1977. — 155 с.
- Балуда В. П.* Патогенез внутрисосудистого тромбообразования и принципы профилактики тромбозов.— В кн.: Противотромботическая терапия в клинической практике. М., 1979, с. 11—12.
- Баркаган З. С.* Геморрагические заболевания и синдромы.— М.: Медицина, 1980. — 336 с.
- Бижан У. И., Ханин А. А., Минников В. И.* Применение гепарина в комплексном лечении кислородной недостаточности у плодов во время родов.— Вопр. охр. мат., 1980, № 8, с. 55—58.
- Бурдыга Ф. А., Ширинова М. Н., Королева С. А.* Дезинтоксикационный и реологический эффект от комплексной терапии, включающей свежестабилизованную кровь, реополиглокин, гемодез.— В кн.: Современные средства трансфузионной терапии при травме и кровопотере. Л., 1978, с. 106—112.
- Васильева З. В., Махлин Н. В., Городецкая С. Б.* Влияние тяжелых форм перенесенного позднего токсикоза беременных на функцию почек.— Вопр. охр. мат., 1983, № 2, с. 47—51.
- Вартамян М. М., Григорян М. Р.* Влияние гепарина в сочетании с ситетином на кровообращение матки женщин во время беременности.— В кн.: Вопросы перинатологии. Ереван, 1979, с. 88—92.
- Вихляева Е. М.* Волемические нарушения в акушерско-гинекологической практике.— М.: Медицина, 1977.— 232 с.
- Вихляева Е. М.* Фетоплацентарная система при позднем токсикозе беременных.— В кн.: Съезд акушеров-гинекологов РСФСР. 5-й. Тезисы докладов. М., 1982, с. 31—35.
- Гаврилов О. К.* Физиологическая система регуляции агрегатного состояния крови.— В кн.: Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. М., 1981, с. 11—15.
- Гологорский В. А., Шестопалов А. Е.* Тактика трансфузионной терапии острой кровопотери.— Анест. и реаниматол., 1982, № 5, с. 66—70.
- Грязнова И. М., Куприянов В. В., Второва В. Г. и др.* Состояние микроциркуляции у беременных, страдающих сахарным диабетом. Вопр. охр. мат., 1983, № 6, с. 54—57.
- Дживелегова Г. Д.* Агрегационные свойства эритроцитов здоровых

- новорожденных и родившихся в асфиксии.— В кн.: Актуальные вопросы перинатологии. М., 1978, с. 181—184.
- Дживелегова Г. Д., Малиновская С. Я.* Диагностическое значение гемореологических показателей при плацентарной недостаточности у больных с тяжелой формой позднего токсикоза.— В кн.: Плацентарная недостаточность. М., 1984, с. 27—30.
- Дживелегова Г. Д., Малиновская С. Я., Шалина Р. И.* Гемореологические нарушения и их коррекция при поздних токсикозах беременных. — Акуш. и гин., 1981, № 3, с. 34—38.
- Дживелегова Г. Д., Шалина Р. И., Уваров Ю. М.* Влияние инфузионной терапии поздних токсикозов на реокоагуляционные свойства крови беременных. — Акуш. и гин., 1984, № 3, с. 47—51.
- Дживелегова Г. Д., Шалина Р. И., Гаспарян Н. Д., Уваров Ю. М.* Особенности реологических и коагуляционных свойств крови новорожденных, родившихся в удовлетворительном состоянии. — Акуш. и гин., 1983, № 5, с. 24—27.
- Каширина Т. Н., Макацария А. Д., Мищенко А. Л., Нестерова С. Г.* Некоторые показатели тромбоцитарного гемостаза у здоровых беременных женщин.— Вопр. охр. мат., 1982, № 6, с. 61—63.
- Клименко П. А., Позин В. М., Кулаев Д. В., Орлов В. Н.* Воздействие лекарственных средств на общую гемодинамику и кровообращение в матке (экспериментальное исследование).— Вопр. охр. мат., 1983, № 10, с. 55—59.
- Крендель А. П., Ильенко Л. И., Тиганова И. С.* Анемия беременных при реуус-сенсбилизации. — Вопр. охр. мат., 1981, № 9, с. 50—53.
- Крымский Л. Д., Нестайко Г. В., Рыбалов А. Г.* Растровая электронная микроскопия сосудов и крови. — М.: Медицина, 1976.—168 с.
- Кузник Б. И., Скипетров В. П.* Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. — М.: Медицина, 1974. —308 с.
- Левин Г. Я., Шереметов Ю. Н.* Гепарин и агрегация эритроцитов. — Кардиология, 1978, № 3, с. 124—126.
- Левтов В. А., Регирер С. А., Шадрин Н. Х.* Реология крови. — М.: Медицина, 1982. — 270 с.
- Марусов А. П., Скипетров В. И.* Лечение поздних токсикозов беременных с применением гепарина. — В кн.: Микроциркуляция в системе мать—плацента—плод. М., 1982, с. 58—60.
- Матюшин И. Ф., Шмерельсон М. Б.* Влияние гутимины на циркуляцию при циркуляторно-гемической гипоксии. — Анест. и реаниматол., 1978, № 1, с. 71—73.
- Мищук И. И., Трещинский А. И.* Принципы коррекции реологических свойств крови. — Анест. и реаниматол., 1981, № 2, с. 21—24.
- Мясникова И. Г., Дживелегова Г. Д., Аджаматов Р. А., Алиева Д. А.* Агрегационные свойства эритроцитов и тромбоцитов у рожениц после кесарева сечения. — Акуш. и гин., 1982, № 5, с. 22—25.
- Невзоров О. Б.* Реологические и волемические свойства крови при физиологической беременности. — Вопр. охр. мат., 1981, № 5, с. 53—55.
- Озерец И. А.* Нарушения микроциркуляции и их коррекция при поздних токсикозах. — В кн.: Микроциркуляция в системе мать—плацента—плод. М., 1982, с. 60—62.
- Павлищук С. А.* Состояние микроциркуляторного гемостаза у больных с артериальной гипертонией и его изменения под действием гепарина. — Кардиология, 1977, № 5, с. 45—49.
- Персианинов Л. С., Демидов В. Н.* Особенности функции системы кровообращения у беременных, рожениц и рожениц. — М.: Медицина, 1977. — 288 с.

- Персианинов Л. С., Макацария А. Д., Мельников А. П., Силуянова Л. А.* Внутрисосудистое свертывание крови в патогенезе поздних токсикозов беременных. — Акуш. и гин., 1978, № 11, с. 9—13.
- Потапова Н. В., Никифорова Н. И., Шадрин Н. Х.* и др. Фотометрическая характеристика агрегационных свойств эритроцитов. — Физиол. журн. СССР, 1977, № 9, с. 1357—1362.
- Порай-Кошиц К. В.* Факторы гемостаза в раннем и послеродовом периоде. — В кн.: Современные методы диагностики опухолей гениталий в перинатальной патологии. М., 1979, с. 208—212.
- Радзивиц Г. Г., Минскер Г. Д.* Реологические нарушения при инфаркте миокарда, осложненном острой левожелудочковой недостаточностью. — Кардиология, 1984, № 1, с. 29—33.
- Расстригин Н. Н.* Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии. — М.: Медицина, 1978. — 336 с.
- Савельев В. С., Гологорский В. А., Александрова Н. П.* и др. Реологические свойства крови у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения. — Грудная хир., 1977, № 5, с. 39—48.
- Савельев В. С., Филимонов М. И., Александрова Н. П.* и др. Реологические свойства крови у больных с механической желтухой. — Вестн. АМН СССР, 1978, № 9, с. 69—72.
- Савельева Г. М., Антонова Л. В., Прозоровская К. Н.* Значение иммунологических исследований в акушерстве и гинекологии. — Ташкент: Медицина, 1981. — 176 с.
- Савельева Г. М., Дживелегова Г. Д., Мясникова И. Г.* и др. Реологические свойства крови здоровых беременных и новорожденных, родившихся в удовлетворительном состоянии. — Вопр. охр. мат., 1979, № 6, с. 47—50.
- Сахаров А. Т., Закиров И. З., Макацария А. Д.* Оценка эффективности гепаринотерапии при поздних токсикозах беременных. — Акуш. и гин., 1981, № 3, с. 46—48.
- Сичинава Л. Г.* Функция коры надпочечников у новорожденных, родившихся в асфиксии. — Вопр. охр. мат., 1977, № 6, с. 35—39.
- Слепых А. С., Репина М. А., Гладун Е. В.* Геморрагический шок в акушерстве. — Кишинев: Штиинца, 1979. — 222 с.
- Сторожук Б. К.* Автоматическая регистрация агрегации эритроцитов. — Врач. дело, 1980, № 4, с. 47—49.
- Стрижова Н. В.* Современные представления о патогенетических механизмах позднего токсикоза беременных. — Акуш. и гин., 1985, № 5, с. 15—17.
- Стрижова Н. В., Захарова Т. П., Дюгеев А. Н.* Гемостазиологические аспекты патогенеза позднего токсикоза беременных. — Акуш. и гин., 1982, № 7, с. 44—47.
- Суслопаров Л. А., Рындин В. А., Полюнская И. В.* Гемокоагуляционные нарушения при операции кесарева сечения и возможности их профилактики. — В кн.: Микроциркуляция в системе мать — плацента — плод. М., 1982, с. 82—86.
- Суханова Л. П.* Особенности интенсивной терапии родильниц с тяжелыми формами позднего токсикоза. — Акуш. и гин., 1982, № 5, с. 58—61.
- Трубина В. И., Новодержкина К. С., Заржецкий Ю. В., Волков А. В.* Влияние гемодилуции реополиглокином на состояние гемодинамики потребления кислорода в раннем послеоперационном периоде. — Анест. и реаниматол., 1980, № 1, с. 61—66.
- Туребаев М. Н.* Влияние курантила на гемостаз и реологические

- свойства крови при хронической ишемической болезни сердца.—  
Сов. мед., 1981, № 1, с. 94—96.
- Федорова М. В.** Диагностика и лечение внутриутробной гипоксии плода.— М.: Медицина, 1982.— 207 с.
- Ферстрате М.** Проблемы и перспективы клинического применения гепарина.— Кардиология, 1981, № 8, с. 28—31.
- Фирсов Н. Н.** Агрегация эритроцитов.— В кн.: Всесоюзная конф. по проблемам биомеханики. 3-я, Материалы, Рига, 1983, т. 1, с. 262—264.
- Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В.** Микроциркуляция.— М.: Медицина, 1975.— 456 с.
- Шалина Р. И.** Реологические свойства крови плодов, родившихся у матерей с нефропатией.— Вопр. охр. мат., 1980, № 6, с. 45—51.
- Шалина Р. И., Дживелегова Г. Д., Ионов Б. В., Денисова М. Н.** Морфологическая характеристика эритроцитов рожениц и плодов при нефропатии беременных.— Вопр. охр. мат., 1984, № 9, с. 36—42.
- Ярочкин В. С., Козинер В. Б., Колонина И. Р.** Изменение гемодинамики и кислородного снабжения организма при гемодилюции, вызванной полиглюкином, реополиглюкином и желатинолем.— Пробл. гематол., 1982, № 1, с. 3—7.
- Bergqvist G., Bygteman S., Rylander E.** Deformability of fetal erythrocytes.— *Bibl. Anat.*, 1976, vol. 16, p. 510—512.
- Binet C. M., Choulet P., Berger Ch.** Eclampsie et reanimation. *Rev. franc. Gynec.*, 1979, vol. 4, N 6, p. 389—394.
- Brandt M., Traub R. F., Niedner K., Hofmann K. D.** Thrombozyten während Gestation und Puerperium. Sowie ihre Beziehungen zum Thrombosegeschehen.— *Zbl. Gynäk.*, 1976, Bd 98, N 20, S. 1237—1248.
- Buchan P. C.** Preeclampsia — a hyperviscosity syndrome.— *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1982, vol. 142, p. 11—112.
- (**Caro C. et al.**) **Каро К., Педли Т., Шротер Р., Суд У.** Механика кровообращения: Пер. с англ.— М.: Мир, 1981.— 624 с.
- Cauchi M. N., Smith M. B.** Quantitative aspects of red cell size variation during pregnancy.— *Clin. Lab. Haemat.*, 1982, vol. 4, N 2, p. 149—154.
- Dodds A. J., Baily M. J., Flute P. T., Dormandy J.** Red cell deformability following surgery.— *Brit. J. Haemat.*, 1979, vol. 41, N 4, p. 614—616.
- Domula M., Weissbach G., Lenk H., Keller J.** Über die Auswirkung medikamentöser Behandlung in der Schwangerschaft auf das Gerinnungspotential der Neugeborenen.— *Zbl. Gynäk.*, 1977, Bd 99, N 6, S. 473—481.
- Fay R. A., Hughes A. O., Farron N. T.** Platelets in pregnancy. Hyperdestruction in pregnancy.— *Obstet. and Gynec.*, 1983, vol. 61, N 2, p. 238—240.
- Fenton V., Saunders K., Cavill J.** The platelet count in pregnancy.— *J. clin. Path.*, 1977, vol. 30, N 1, p. 68—69.
- Feo C., Mochandas N.** Role of ATP depletion on red cell shape and deformability.— *Blood Cells*, 1977, vol. 3, N 11, p. 153—161.
- Foley M. E., Clayton J. K., McNicol G. P.** Haemostatic mechanisms in maternal, umbilical vein artery blood at the time of delivery.— *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1977, vol. 84, p. 81—87.
- Foley M. E., Isherwood D. M., McNicol G. P.** Viscosity, haematocrit, fibrinogen and plasma proteins in maternal and cord blood.— *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, vol. 85, N 7, p. 500—504.

- Freund U., French W., Carlson R. W.* et al. Hemodynamic and metabolic studies of case of toxemia of pregnancy.—*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1977, vol. 127, N 2, p. 206—208.
- Glavankova V., Deutshinoff A.* Prophylaxe und Heparinbehandlung der Schwangerschaftskoagulopathie.—*Folia haemat.*, 1977, Bd 104, N 6, p. 778—784.
- Gordon G. B., Ratky S. M., Sola C. M.* et al. Circulating levels of fibrin/fibrinogen degradation fragment-E in normal pregnancy and in association with intrauterine growth retardation and perinatal asphyxia.—*Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1976, vol. 82, p. 958—963.
- Grecele P., Guerciolini R., Neici G. G.* Erythrocyte deformability changes in normal pregnancy and pre-eclampsia.—*Brit. J. Haemat.*, 1982, vol. 52, N 2, p. 340—342.
- Hathaway W., Bonnar J.* Perinatal coagulation.—New York: Grune and Stratton, 1978.—235 p.
- Heilmann L., Ludwig H.* Die Gestörte Mikrozirkulation bei der Gestose.—*Z. Geburtsh. u. Perinat.*, 1980, Bd 184, N 32, S. 187—194.
- Hollan S. K., Reverz T.* The red blood cells at the newborn.—In: *Perinatal medicine*. Budapest, 1978, p. 1104—1107.
- Horger E. O., Keane M. W. D.* Platelet disorders in pregnancy.—*Clin. Obstet. Gynec.*, 1979, vol. 22, N 4, p. 843—857.
- Huber J. C., Gerstner G., Reinold E.* Der prognostische Wert des Hämatokrit bei schweren Gestosen.—*Zbl. Gynakol.*, 1982, Bd 104, N 4, S. 193—199.
- Inglis T. C. M., Stuart J., George A., Dawies A.* Haemostatic and rheological changes in normal pregnancy and pre-eclampsia.—*Brit. J. Haemat.*, 1982, vol. 50, N 3, p. 461—465.
- Kikuchi Y., Horimoto M., Koyama T.* et al. Estimation of pore passage time of red cell in normal subject and patients with renal failure.—*Experimentia*, 1980, vol. 36, N 3, p. 325—327.
- Kilpatrick D., Fleming J., Clyne C., Thompson G. R.* Reduction of blood viscosity following plasma exchange.—*Atherosclerosis*, 1979, vol. 32, N 3, p. 301—306.
- Kosztolanyi G., Jobst K.* Electrokinetic analysis of the fetal erythrocyte membrane after trypsin digestion.—*Pediat. Res.*, 1980, vol. 14, N 2, p. 138—141.
- Lester E. P., Roth D. G.* Disseminated intravascular coagulation in pregnancy.—*J. Reprod. Med.*, 1977, vol. 19, p. 223—232.
- Liedtke B., Schmid-Schönbein H., Fischer T.* Die Aggregationstendenz der fetalen Erythrozyten und ihre Bedeutung für Mikrozirkulation.—*Arch. Gynäk.*, 1977, Bd 224, N 1—4, S. 465—466.
- Marcel G. A.* Red cell deformability: physiological, clinical and pharmacological aspects.—*J. Med.*, 1979, vol. 10, N 5, p. 409—416.
- Marumoto Y., Kaibara M., Terawaki S., Kobayashi T.* Studies on the viscosity of blood in normal and toxemic pregnancy.—*Acta obstet. gynaec. jap.*, 1980, vol. 32, N 3, p. 283—289.
- Mason J. M., Mason L. H., Simpson W. A.* et al. Intravascular erythrocyte aggregation as possible cause of death in sudden infant death syndrome.—*Bibl. Anat.*, 1976, vol. 16, p. 490—494.
- Matsuda T., Hirabayashi N., Ogawara M., Seki T.* Effects of fibrinogen degradation products (FDP) on blood viscosity.—*Biorheology*, 1978, vol. 15, N 3—4, p. 351—364.
- McFee J. G.* Anemia in pregnancy.—*Obstet. Gynec. Surv.*, 1983, vol. 28, p. 769—773.
- McKay D. G.* Chronic intravascular coagulation in normal pregnancy and preeclampsia.—In: *Kidney and pregnancy*. Basel, 1981, p. 108.

- Merrill E. W. Rheology of blood.—*Physiol. Rev.*, 1969, vol. 49, N 4, p. 863—868.
- Monheit A. G., Cousins L., Resnik R. The puerperium: anatomic and physiologic readjustments.—*Clin. Obstet. Gynec.*, 1980, vol. 23, N 4, p. 973—984.
- Muller A. D., Doorm J. M., Nemker H. P. Heparin-like inhibitor of blood coagulation in normal newborn.—*Nature (London)*, 1977, vol. 267, N 5612, p. 616—617.
- Niedner W., König F. M., Hofman K. D. Korrelstion zwischen Azidose und Verbranchskoagulopathie in fetalen Blut.—*Zbl. Gynäk.*, 1981, Bd 105, N 8, S. 447—455.
- Peck T. M., Arias F. Hematologic changes associated with pregnancy.—*J. clin. Obstet. Gynec.*, 1979, vol. 22, N 4, p. 785—798.
- Pickart S. K., Creasy R. K., Thaler M. M. Hyperfibrinogenemia and polycythaemia which intrauterina growth retardation in fetal lambs.—*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1976, vol. 124, p. 268—272.
- Pritchard J. A., Cunningham F. G., Mason R. A. Coagulation changes in eclampsia.—*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1976, vol. 124, N 8, p. 855—856.
- Rogaush H. Influence of incubated serum lysolecitin and bile on human red cell deformability.—In: *European Conference on Microcirculation*. 9 th. Basel, 1976, p. 507—509.
- Sagi A., Creter D., Goldman J., Djaldetti M. Platelet functions before, during and after labor.—*Acta Haemat.*, 1981, vol. 65, N 1, p. 67—70.
- Scherer R., Morarescu A., Ruhenstroth-Bauer A. The significance of plasma lipoproteins on erythrocyte aggregation and sedimentation.—*Brit. J. Haemat.*, 1976, vol. 32, N 2, p. 235—241.
- Shiga T., Maeda N., Suda T. et al. Rheological and functional impairments in cholesterol-loaded human erythrocytes.—*Experimentia*, 1980, vol. 36, N 1, p. 127—128.
- Sirs J. A. Erythrocyte flexibility and metabolism.—*Bioheology*, 1978, vol. 15, N 1, p. 53—54.
- Suzuki S., Graeff H., Hafter R. Kinetic movement of fibrin monomer and its surroundings in newborn asphyxia — especially on the relationship of soluble fibrin disseminated intravascular coagulation.—In: *European congress of perinatal Medicine*. 6 th. Vienna, 1978, p. 261—266.
- Tanado K., Hellums J. O., Lynch E. C. et al. The effects of ATP depletion on the response of erythrocytes to shears stress.—In: *Red cell rheology*. Berlin, 1978, p. 272—274.
- Tillman W., Levin C., Prindull G., Schröter W. Rheological properties of young and aged human erythrocytes.—*Klin. Wschr.*, 1980, Bd 58, N 11, S. 569—574.
- Ts'ao C., Green D., Schultz K. Function and ultrastructure of platelets of neonates: enhanced ristocetin aggregation of neonatal platelets.—*Brit. J. Haemat.*, 1976, vol. 32, N 2, p. 225—233.
- Volger E., Schmid-Schönbein H., Emmerich B. Red cell aggregation and deformability in plasma dyscrasias.—*Bibl. Anat.*, 1976, vol. 16, N 11, p. 513—521.
- Walker C. H. M., Mackintosh T. F. The treatment of hyperviscosity syndromes of the newborn with hemodilution.—In: *Hemodilution. Theoretical basis and clinical application*.—Basel, 1972, p. 271—288.
- Wallenburg H. C. S., van Kessel P. H. Platelet life in pregnancies resulting in small-for-gestational age infants.—*Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1979, vol. 134, N 7, p. 739—742.
- Wesenberg R. L., Rumack C. M., Wirth F. H. et al. Thick blood syndrome.—*Radiology*, 1977, vol. 125, p. 181—183.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
<b>Глава I. Реология крови . . . . .</b>	<b>5</b>
Основные понятия о реологии крови . . . . .	10
Факторы, влияющие на реологические свойства крови . . . . .	30
Реология крови и гемодинамика . . . . .	30
Методы реологических исследований . . . . .	33
<b>Глава II. Принципы коррекции нарушений реологических свойств крови . . . . .</b>	<b>39</b>
<b>Глава III. Реологические свойства крови при физиологическом течении беременности, родов и послеродового периода . . . . .</b>	<b>48</b>
Реологические свойства крови во время беременности . . . . .	48
Реологические свойства крови рожениц . . . . .	73
Реологические свойства крови родильниц . . . . .	78
<b>Глава IV. Реологические свойства крови при акушерской патологии . . . . .</b>	<b>85</b>
Реологические свойства крови беременных, рожениц и родильниц при позднем токсикозе . . . . .	85
Реологические свойства крови беременных при резус-сенсбилизации . . . . .	141
Реологические свойства крови у родильниц после кесарева сечения . . . . .	147
Реологические свойства крови у родильниц после кровотечения . . . . .	153
<b>Глава V. Реологические свойства крови плода . . . . .</b>	<b>160</b>
Реологические свойства крови здорового плода . . . . .	160
Реологические свойства крови плода при гипоксии . . . . .	176
Реологические свойства крови плода при позднем токсикозе беременных . . . . .	196
<b>Заключение . . . . .</b>	<b>206</b>
<b>Список литературы . . . . .</b>	<b>218</b>

ГАЛИНА МИХАЙЛОВНА САВЕЛЬЕВА, ГАЛИНА ДАНИЛОВНА  
ДЖИВЕЛЕГОВА, РАИСА ИВАНОВНА ШАЛИНА, НИКОЛАИ  
НИКОЛАЕВИЧ ФИРСОВ

### ГЕМОРЕОЛОГИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Зав. редакцией А. В. Блиссеева. Редактор В. А. Голубев. Редактор издательства Н. В. Кирсанова. Художественный редактор В. Ф. Киселев. Обложка художника О. С. Шанецкого. Технический редактор Н. И. Тростянская. Корректор Т. Ф. Пашкова

ИБ 3971

Сдано в набор 03.04.86. Подписано к печати 21.10.86. Формат бумаги 84×108<sub>32</sub>. Бумага тип. № 2. Гарнитура литерат. Печать высокая. Усл. печ. л. 11,76. Усл. кр.-отт. 11,97. Уч.-изд. л. 12,78. Тираж 21 000 экз. Заказ 3796. Цена 85 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»,  
101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.  
Ордена Трудового Красного Знамени типография изд-ва «Звезда»,  
614600, г. Пермь, ГСП-131, ул. Дружбы, 34.