

**ПРОФИЛАКТИКА  
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ  
И АКУШЕРСТВЕ**

Томск — 1976

В. П. БАЛУДА, В. Д. МИХАЙЛОВ, З. А. ЭРИСТАВИ,  
Г. Н. СУШКЕВИЧ, А. А. РАДИОНЧЕНКО, А. И. СЛАВОВ,  
С. И. ЧЕКАЛИНА, Д. П. ПАВЛОВСКИЙ

# ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ И АКУШЕРСТВЕ

Под редакцией профессора В. П. Балуда

ИЗДАТЕЛЬСТВО ТОМСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
Томск — 1976

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Введение . . . . .	5
Глава I. Краткие сведения о физиологии системы гемостаза . . . . .	8
Глава II. Тромбоэмболические осложнения в хирургии и акушерстве . . . . .	51
Глава III. Патогенез внутрисосудистого тромбообразования . . . . .	70
Глава IV. Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови в послеоперационном и послеродовом периодах . . . . .	105
Глава V. О тромбогенном потенциале крови у больных злокачественными новообразованиями . . . . .	119
Глава IV. Выявление повышенной склонности крови к внутрисосудистому тромбообразованию. Выявление тромбоопасных больных . . . . .	138
Глава VII. Общие сведения о профилактике тромбоэмболических осложнений . . . . .	155
Глава VIII. Целевая профилактика послеоперационных тромботических осложнений . . . . .	189
Глава IX. Профилактика тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде никотиновой кислотой . . . . .	217
Заключение . . . . .	235

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблема тромбообразования и кровотечений издавна привлекает внимание клиницистов и теоретиков. Нет такой медицинской дисциплины, где бы врач не сталкивался с кровоточивостью или тромбозом.

Прогресс операций на сердце, крупных сосудах, легких и других органах во многом зависит от успехов в изучении физиологии и патологии гемостаза и умения управлять этой системой. Однако блестяще проведенная операция нередко осложняется тромбозом или кровотечением, которые могут не только свести на нет усилия коллектива медицинских работников по восстановлению здоровья больного, но и оборвать жизнь, а в акушерстве жизнь той, которая дала новую жизнь, лишив ее материнской ласки.

Профилактика тромбоэмболических осложнений в послеоперационном и послеродовом периоде, при ишемической болезни сердца, атеросклерозе и других заболеваниях возможна лишь при умении управлять системой гемостаза, при своевременном выявлении повышенной склонности крови к внутрисосудистому тромбообразованию и факторов риска возникновения тромбоза и их устранении.

До тех пор, пока врач не будет в состоянии выявлять повышенную склонность крови к внутрисосудистому тромбообразованию до появления клинических признаков, индивидуальные профилактические мероприятия будут носить случайный характер. Разработка надежных методов выявления склонности крови к тромбообразованию даст возможность врачу своевременно определять у больных предтромбозное состояние и предупреждать возникновение тромбоэмболических осложнений.

Профилактика тромбоэмболических осложнений должна основываться на выявлении факторов риска возникновения тромбозов и проведении специфической и неспецифической

профилактики, влияющей на отдельные звенья патогенеза внутрисосудистого тромбообразования. Повышение склонности крови к внутрисосудистому тромбообразованию, повышение способности крови к свертыванию, агрегации тромбоцитов, снижение фибринолитической активности крови и резервных возможностей фибринолитической системы имеет большое значение в патогенезе внутрисосудистого тромбоза. Выявление этих изменений в системе гемостаза возможно лишь при исследовании венозной крови, хотя у тромбоопасных больных врач, опасаясь возникновения тромбоза, нередко избегает венопункции, прибегает к более осторожному методу — исследованию крови, взятой из прокола кожи пальца, однако исследование капиллярной крови для выявления предтромбозного состояния не только не пригодно для этих целей, но может дезориентировать врача. Этот метод пригодно лишь для контроля лечения больных антикоагулянтами. При выявлении склонности крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию отказ от венопункции и слепая осторожность — не мать здоровья, а дочь необоснованного страха и некомпетентности, которая неумелыми действиями может оборвать человеческую жизнь.

В предлагаемой читателям монографии обобщен опыт целенаправленной профилактики тромбоэмболических осложнений в хирургии, акушерстве и гинекологии, проводимой в клиниках Томского, Кубанского медицинских институтов, научно-исследовательского института акушерства и гинекологии МЗ ГССР, научно-исследовательского института медицинской радиологии АМН СССР. В основу профилактики положено выявление факторов риска возникновения тромбозов и проведение специфической и неспецифической профилактики. Большое место в специфической профилактике отведено никотиновой кислоте, которая обладает выраженным противотромботическим действием.

Из-за небольшого объема монографии некоторые вопросы не могли быть освещены детально, другие носят дискуссионный характер, в частности, подход авторов к этиологии, патогенезу тромбозов и их классификации несколько отличен от мнения некоторых исследователей, работающих в этой области. Однако один тезис не вызывает дискуссии — организация службы профилактики тромбозов и кровотечений может, должна и снижает число случаев тромбоэмболических осложнений в хирургии, акушерстве и при других заболеваниях.

---

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема внутрисосудистого тромбообразования является одной из центральных проблем современной медицины, от разрешения которой зависят мероприятия по предупреждению и лечению грозных осложнений — тромбозов, флеботромбозов и тромбоэмболий, возникающих в послеоперационном и послеродовом периоде, а также при ряде заболеваний, особенно сердечно-сосудистой системы.

Частота послеродовых тромбозов исчисляется различными авторами от 0,12 до 2,5%. По секционным данным, тромбоэмболические осложнения в послеоперационном периоде наблюдаются в 22,4—23,1% (А. И. Струков и Н. Н. Васильева, 1958; Д. П. Павловский, 1963, 1973).

Тромбоэмболические осложнения в значительной степени отягощают течение послеродового и послеоперационного периода, на длительное время лишают мать возможности ухаживать за своим ребенком. Эмболия легочной артерии нередко служит причиной летального исхода.

Фишер-Вазельс (1935) справедливо подчеркивает, что «для клинициста грозным призраком является внезапная смерть, часто наступающая, как гром среди ясного неба, в послеоперационном или послеродовом периоде в результате эмболии легочной артерии. Это смертельное осложнение страшно тем более, что оно наступает обычно без предвестников, в несколько минут уничтожая цветущую человеческую жизнь».

Со снижением смертности от сепсиса, кровотечений, обезвоживания и посленаркозных осложнений тромбоэмболии являются одной из наиболее частых причин смертности в послеоперационном периоде, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Министр здравоохранения СССР, академик Б. В. Петровский на 28 съезде хирургов (1965) говорил о том, что за по-

следние годы наблюдается значительное увеличение тромбоэмболических осложнений при ряде заболеваний и после хирургических вмешательств. Это связано, по-видимому, с расширением методов современной хирургии, увеличением частоты атеросклеротических поражений кровеносных сосудов, а также с применением некоторых медикаментозных средств, влияющих на систему гемостаза.

Ненгу (1962), анализируя литературу по этиологии и патогенезу тромбоэмболических осложнений, указывает, что этому вопросу посвящено свыше 20000 статей. Однако, несмотря на определенные успехи в изучении патогенеза тромбозов и лечения больных с тромбоэмболическими осложнениями, многие стороны этой проблемы остаются невыясненными. Нельзя не согласиться с И. М. Тальманом, который на I конференции хирургов РСФСР (1965) сказал, что изучение тромбозов только начинается. Справедливо высказывание Д. Г. Мамантавришвили (1964), который пишет: «Нельзя сказать, что в проблеме изучения тромбозов все ясно до конца, этиология и патогенез спонтанного тромбоза по существу не выяснены, мы мало знаем о сущности процесса».

Работа русского физиолога А. А. Шмидта послужила основой для создания учения о системе свертывания крови, выяснения механизма тромбообразования. Большой вклад в разработку проблемы тромбозов и кровотечений внесли советские ученые А. А. Маркосян, Е. И. Чазов, Б. В. Петровский, И. А. Ойвин, А. Н. Филатов, Д. М. Зубаиров, К. М. Лакин, Б. А. Кудряшов, Е. П. Степанян, Б. П. Кушелевский, Р. А. Рутберг, А. И. Грицюк, В. П. Скипетров, П. Е. Лукомский, В. А. Люсов, Р. М. Гланц, Г. П. Зайцев, Б. И. Кузник, З. Д. Федорова, В. А. Германов, З. С. Баркаган, В. В. Черная, Н. А. Горбунова, Н. П. Бычихин, С. А. Георгиева, Г. Г. Караванов, К. М. Ломазова, С. И. Золотухин, Д. М. Гроздов, М. С. Мачабели, В. М. Панченко, Е. А. Хрущева, Я. В. Белик, Ю. Е. Березов, Н. К. Галанкин, В. И. Кулаков и многие другие исследователи, работы которых, возможно, не включены в монографию, и мы, помня и зная их большой вклад в решение проблемы гемостаза, тромбозов и кровотечений, приносим извинения.

Успехи в изучении физиологии и патологии системы гемостаза, достигнутые в последнее десятилетие, явились толчком к дальнейшему изучению патогенеза внутрисосудистого тромбообразования, к разработке вопросов профилактики и терапии тромбоэмболических осложнений.

Антитромботические лечебно-профилактические мероприятия должны быть направлены на предупреждение нарушения функционального состояния системы гемостаза в сторону по-

вышенной склонности к тромбообразованию, предупреждению нарушения кровотока, обезвоживания и повреждения стенки сосудов — профилактике внутрисосудистого тромбообразования. В случае образования тромбов в ранние сроки послеоперационного или послеродового периода профилактические мероприятия проводятся с целью предупреждения такого грозного осложнения, как эмболия легочной артерии, а в отдаленные сроки тромботических заболеваний — посттромботического синдрома.

Применение никотиновой кислоты, обладающей противотромботическими свойствами, в комплексе профилактических мероприятий в значительной степени снижает тромбоэмболические осложнения в послеродовом и послеоперационном периоде. Использование никотиновой кислоты в комплексной терапии больных, страдающих свежими формами тромбофлебитов и флеботромбозов, заметно сокращает сроки лечения и предупреждает развитие посттромбофлеботического синдрома.



# Глава I

## КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О ФИЗИОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Поддержание целостности стенки сосудов и жидкого состояния крови в сосудистом русле является одной из многих функций, обеспечивающих гомеостаз и нормальную жизнедеятельность организма, которая осуществляется системой гемостаза.

Остановка кровотечения из поврежденного сосуда является защитной реакцией организмов, имеющих кровеносную систему. У примитивных существ гемостаз осуществляется в результате сокращения сосудов в ответ на их повреждение. У существ, стоящих на более высокой ступени эволюционного развития, появляются специальные кровяные клетки — амёбоциты (прототипы кровяных пластинок человека и высших животных), которые обладают способностью прилипнуть к поврежденному участку и, закупоривая брешь в сосудистой стенке, осуществляют клеточный гемостаз. Последующее развитие животного мира привело к появлению в крови высших животных и человека специфических клеток (кровяные пластинки) и белков, взаимодействие которых при повреждении стенки сосудов приводит к образованию гемостатической пробки — тромба. Эволюционное развитие механизма остановки кровотечения шло по пути не исключения, а наоборот, тесного взаимодействия примитивных гемостатических реакций с более совершенными. В результате этого у высших животных и человека оформилась система гемостаза.

Система гемостаза — совокупность и взаимодействие компонентов крови, стенки сосудов и органов, принимающих участие в синтезе и разрушении факторов гемостаза, обеспечивающих резистентность стенки сосудов, быструю остановку кровотечения из поврежденного сосуда и жидкое состояние крови в сосудистом русле (табл. I, рис. 1).

Значение факторов свертывания крови определяется способностью при их активации и взаимодействии образовать

## Компоненты системы гемостаза

Внутрисосудистые	Сосудистые	Тканевые
Факторы системы свертывания крови	Факторы, участвующие в процессе свертывания крови	Факторы, участвующие в процессе свертывания крови
Мегакариоцитарно-тромбоцитарный аппарат	Тромбоцитагрегирующие факторы	Тромбоцитагрегирующие факторы
Эритроцитарные и лейкоцитарные факторы гемостаза	Активаторы и ингибиторы фибринолиза	Активаторы и ингибиторы фибринолиза
Факторы фибринолитической системы		
Кофакторы агрегации тромбоцитов		

вать тромб у места повреждения стенки сосуда. Участие тромбоцитов в гемостазе обусловлено такими функциями,

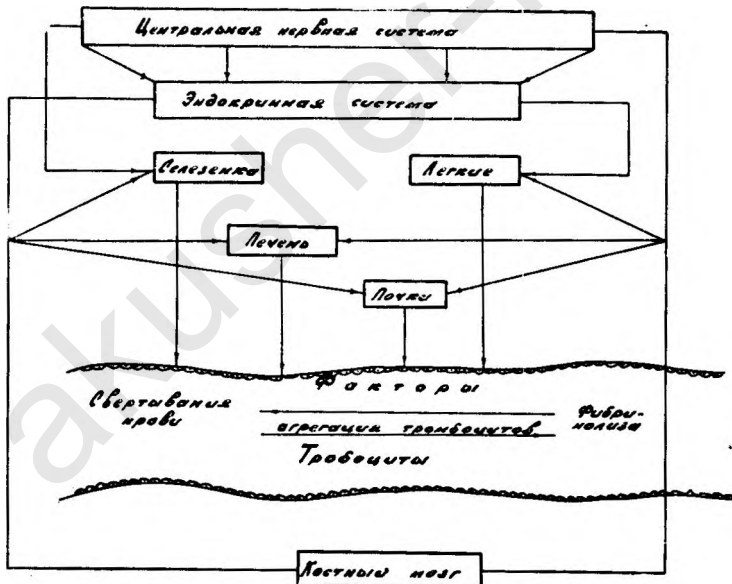


Рис. 1. Схематическое изображение системы гемостаза

как адгезия — способность прилипать к поврежденной стенке сосуда и чужеродной поверхности, агрегация — способ-

ность прилипать друг к другу, ангиотрофическая — поддержание структурной целостности, нормальной резистентности и проницаемости стенки сосудов, а также содержанием в них большого количества собственных и адсорбированных факторов гемостаза, физиологически активных веществ.

Эритроциты и лейкоциты содержат факторы, принимающие участие в свертывании крови и гемостазе. При повреждении стенки сосудов происходит разрушение части эритроцитов, что ведет к освобождению факторов свертывания крови, АДФ и др.

По Burkholder и Brecher (1972), эритроциты участвуют в регуляции процессов свертывания крови и фибринолиза посредством адсорбции на мембране эритроцитов ферментов этих систем. Этот механизм регуляции особенно проявляется при активации свертывающей системы крови, высоком уровне липидов, повышающих функциональную активность тромбоцитов.

Кроме этого, в процессе формирования гемостатического тромба эритроциты задерживаются в фибриновой сети, что приводит к образованию кровяного сгустка и увеличению его массы.

Значение сосудистого компонента обусловлено наличием в стенке сосудов ряда факторов, принимающих участие в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов, свертывании крови, фибринолизе, формировании полноценного гемостатического тромба. Большинство тканей организма содержит тканевые факторы свертывания крови, гемостаза. Ткани организма обладают различной тромбопластиновой активностью. Биологическое значение этих различий для местного гемостаза неясно. Тканевый тромбопластин менее активный, чем кровяной и имеет меньшее значение в гемостазе (Macfarlane, 1956). Экстравазкулярные ткани оказывают также механическое сопротивление выходу крови из поврежденного сосуда и тем самым могут влиять на степень кровопотери.

Фибринолитическая система крови не принимает участия в гемостазе, однако, как неотъемлемая часть системы гемостаза, гомеостатически контролируемой системы, является антиподом свертывающей системы и при активации расщепляет фибрин на растворимые пептиды. При локальном образовании гемостатического тромба препятствует распространению тромба по сосудистой системе от места его образования и обеспечивает лизис фибрина при его образовании в общей циркуляции и тем самым поддерживает нормальное кровообращение. Большое значение имеет содержание активаторов фибринолиза в стенке сосудов и, в частности, локальная фибринолитическая активность в сосудах микроциркуляторного ложа, в лизисе фибрина и сохранении нормальной

микроциркуляции. Продукты распада фибрина, образуемые в процессе фибринолиза, обладают антикоагулянтными и антитромбоцитагрегирующими свойствами. Появление их в крови тормозит процесс агрегации тромбоцитов и свертываемость крови и, тем самым, распространение тромба.

Система гемостаза является саморегулирующейся системой. Координирование процесса гемостаза у места повреждения сосуда с одновременным сохранением жидкого состояния крови в сосудистом русле осуществляется нервной и эндокринной системами и гуморальными факторами, в частности, физиологически активными аминами и другими соединениями, так называемыми тканевыми гормонами (А. А. Маркосян, 1966; Б. А. Кудряшов, 1960; 1975; Д. М. Зубаиров, 1966; Р. М. Гланц, 1971; Б. И. Кузник, 1973; Г. Х. Довгялло и В. Л. Крыжановский, 1973 и др.). А. А. Маркосян (1966) указывает, что посредством регуляторных механизмов деятельность системы свертывания крови программируется в зависимости от поступающей информации с непрерывным стремлением возврата к относительному постоянству.

## КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

### 1. Внутрисосудистые факторы свертывания крови

#### А. Проккоагулянты

Фактор I. Фибриноген — белковой природы, относится к глобулинам, по электрофоретической подвижности занимает положение между  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинами. Фибриноген синтезируется клетками ретикуло-эндотелиальной системы в основном в печени. Не исключается возможность образования фибриногена ретикуло-эндотелиальными клетками костного мозга. В состав фибриногена входят 20 аминокислот, гексозы и глюкозамины.

Молекулярный вес фибриногена по одним авторам 400—500 тыс., по другим —  $330 \pm 10$  тыс. Разноречивость данных о молекулярном весе фибриногена обусловлена различными методическими приемами его изучения.

Электрофоретическая подвижность фибриногена  $2,1 \cdot 10^{-5}$  см<sup>2</sup>, с<sup>-1</sup>, вольт<sup>-1</sup>, константа седиментации  $8,4—8,6 \cdot 10^{-13}$  с<sup>-1</sup>, изоэлектрическая точка при pH 5,5. Термостабилен, при 50—56° разрушается в течение 5 минут. Растворяется в изотоническом растворе NaCl.

Фибриноген содержится в плазме, лимфе, тромбоцитах и костном мозге. Концентрация фибриногена в крови здоровых людей находится в пределах 250—400 мг%.

**Фактор II.** Протромбин — глюкопротеид, по электрофоретической подвижности соответствует  $\alpha_2$ -глобулинам. Синтезируется паренхиматозными клетками печени. Для синтеза необходим витамин К. В состав протромбина входят 18 аминокислот, обнаружены ацетил-гексозамин, гексоза и пентоза.

Молекулярный вес протромбина человека — 62700, электрофоретическая подвижность —  $5,8 \cdot 10^{-5}$  см<sup>2</sup>, с<sup>-1</sup>, вольт<sup>-1</sup> при рН 7,0, константа седиментации —  $4,64 \cdot 10^{-13}$  с<sup>-1</sup>, изоэлектрическая точка при рН 4,2. Растворяется в воде, изотоническом растворе NaCl. При прогревании плазмы протромбин разрушается в течение 10 минут при 56°, снижение активности начинается при 40°. Однако в растворе дистиллированной воды протромбин термостабилен — нагревание до 53° в течение 2-х часов не вызывает его разрушения. Протромбин находится в крови и в лимфе. В плазме крови здоровых людей концентрация протромбина равна 10 мг%.

**Фактор III.** Неактивный предшественник тромбопластина — протромбокиназа. Содержится в кровяных пластинках (кровяная протромбокиназа) и тканях (тканевая протромбокиназа). Активная тромбокиназа (тромбопластин) образуется при взаимодействии протромбокиназы с плазменными факторами, принимающими участие в процессе образования тромбопластина. Кровяной тромбопластин образуется при взаимодействии плазменных факторов IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII и кровяной протромбокиназы. Тканевой тромбопластин образуется при взаимодействии плазменных факторов V, VII, IV, X и тканевой протромбокиназы.

**Фактор V.** (Плазменный AC-глобулин). Глобулин, по электрофоретической подвижности занимает промежуточное положение между  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинами, электрофоретическая подвижность:  $4,73 \cdot 10^{-5}$  см<sup>2</sup>, с<sup>-1</sup>, вольт<sup>-1</sup>, при рН 7,4, ионной силе 0,2; изоэлектрическая точка при рН 5,3. Синтезируется паренхиматозными клетками печени. Растворяется в воде и изотоническом растворе NaCl. Термолабилен. При хранении плазмы при комнатной температуре активность плазменного AC-глобулина быстро падает, разрушается при нагревании при температуре 58—60° в течение 20 минут быстро разрушается в водных растворах, в сухом виде активность сохраняется более длительное время.

Содержится в плазме, тромбоцитах (плазматическая атмосфера). В процессе свертывания крови превращается в сывороточный AC-глобулин, который является также термолабильным, активность его быстро падает при хранении сывотки. В отличие от плазменного AC-глобулина, адсорбируется сульфатом бария.

**Фактор VII. Проконвертин. Глобулин.** При электрофорезе обнаруживается в  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулиновых фракциях, электрофоретическая подвижность одной из фракций (большей) —  $2,9 \cdot 10^{-5}$  см<sup>2</sup>, с<sup>-1</sup>, вольт<sup>-1</sup>, второй (меньшей) —  $7,6 \cdot 10^{-5}$  см<sup>2</sup>, с<sup>-1</sup> вольт<sup>-1</sup>, при рН 7,3; ионной силе 0,2; константа седиментации —  $3,8 \cdot 10^{-13}$  с<sup>-1</sup>, изоэлектрическая точка при рН 5,3. Проконвертин термостабилен. Синтез проконвертина происходит в печени. При заболеваниях печени, недостатке витамина К, введении антикоагулянтов непрямого действия синтез проконвертина нарушается. Содержится в плазме и сыворотке. У здоровых людей концентрация проконвертина в плазме в среднем равна 5 мг%.

**Фактор VIII. Антигемофильный глобулин А. Глобулин.** При электрофорезе обнаруживается в  $\beta$ -глобулиновой фракции. Молекулярный вес 180000—196000, константа седиментации  $6,65 \cdot 10^{-13}$  с<sup>-1</sup>, образуется клетками ретикуло-эндотелиальной системы. Термолабилен, разрушается при нагревании до 56° в течение 5 мин. При хранении крови и плазмы активность фактора VIII быстро падает, при температуре 37° за 12 часов теряется 50% активности, при хранении консервированной крови активность фактора VIII падает наполовину в течение недели. В лиофилизированной плазме сохраняется годами. Растворяется в изотоническом растворе NaCl.

Содержание антигемофильного глобулина А в крови здоровых людей находится в широких пределах — от 60 до 150 отн. %.

**Фактор IX. Антигемофильный глобулин В. Глобулин.** При электрофорезе обнаруживается в  $\beta_2$ -глобулиновой фракции, молекулярный вес 110000, константа седиментации —  $3,8 \cdot 10^{-13}$  с<sup>-1</sup>, изоэлектрическая точка при рН 5,1. Синтезируется клетками ретикуло-эндотелиальной системы. Термостабилен, разрушается при 50° в течение 10 минут, однако не разрушается при хранении свежей и консервированной крови в течение месяца при температуре + 4°. Плазма после хранения при 4° в течение 5 дней становится более эффективной при лечении болезни Кристмаса. Длительно сохраняется в лиофилизированной плазме. Антигемофильный глобулин В в крови находится в неактивном состоянии и активируется на первом этапе процесса свертывания крови. Содержится в плазме и сыворотке, не потребляется в процессе свертывания крови. В крови здоровых людей его концентрация равна 1 мг%. При недостаточности витамина К концентрация антигемофильного глобулина В падает. Введение в организм антикоагулянтов непрямого действия (производных кумаринового ряда) ведет к снижению концентрации фактора IX,

что влечет за собой нарушение процесса образования кровяного тромбопластина.

**Фактор X.** Фактор Стюарт-Прауэра. Глобулин. При электрофорезе обнаруживается в  $\alpha$ -глобулиновой фракции, изоэлектрическая точка при рН 5,0. Термостабилен, теряет активность при прогревании плазмы при 50—56° в течение 30 минут. Разрушается при хранении крови и плазмы, особенно при консервации с антикоагулянтом лимоннокислым натрием. Синтез X фактора, по-видимому, осуществляется в печени. При недостатке витамина К концентрация его в крови снижается, в частности, при заболеваниях печени и введении в организм антикоагулянтов дикумаринового ряда. Введение в организм витамина К повышает активность фактора X. Находится как в плазме, так и в сыворотке.

**Фактор XI.** Предшественник плазменного тромбопластина (РТА). Глобулин. При электрофорезе находится между  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинами. Разрушается в течение 10—30 минут при 60°, устойчив при хранении при температуре 20—28°. Имеются указания, что при хранении его активность даже повышается. Содержится в плазме и сыворотке крови.

**Фактор XII.** Фактор Хагемана. При электрофорезе обнаруживается между  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинами или в обеих фракциях. Устойчив при нагревании до 56° в течение 20—30 минут, разрушается при 60°. В крови находится в неактивном состоянии. При хранении крови или плазмы не разрушается. Предполагается, что фактор XII является протеолитическим ферментом. Содержится в плазме и сыворотке крови. У здоровых людей его концентрация в крови находится в пределах 0,2—0,4 мг%.

**Фактор XIII.** Фибринстабилизирующий фактор. Белковой природы. В плазме обнаружен комплекс фибриноген — фактор XIII. При электрофорезе фактор XIII обнаруживается в  $\alpha_2$ - $\beta$ -глобулиновых фракциях; имеются указания, что фактор XIII мигрирует с  $\gamma$ -глобулинами. Молекулярный вес 300000—350000. Фактор XIII обнаружен в крови (плазма, тромбоциты, лейкоциты, эритроциты) и других тканях (стенка сосудов, кожа, легкие, печень, почки, скелетная и сердечная мышца и др.). В тканях содержание фактора XIII выше, чем в крови. Синтезируется, по-видимому, в печени, а тромбоцитарный — мегакариоцитами. Имеются указания на некоторое различие плазменного фактора XIII и пластиночного. Тромбоцитарный фактор XIII имеет молекулярный вес (110000—200000). По данным Вопп плазменный фактор XIII в отличие от тромбоцитарного содержит значительно больше углеводов, особенно гексозамина и нейраминной кислоты.

Аминокислотный состав фактора XIII, полученного из плазмы и тромбоцитов, почти одинаковый, хотя количественное содержание некоторых аминокислот различное. Константа седиментации плазменного фактора XIII — 9,9 s, тромбоцитарного — 1,5 s.

Активность фактора XIII длительное время сохраняется при температуре 0—20°, при комнатной температуре активность в крови или плазме снижается за 2—3 дня, а при 60° — за 10 минут. При инкубации раствора фактора XIII при 40° в течение 3 часов содержащийся в нем фактор XIII разрушается. В крови фактор XIII находится в виде своего неактивного предшественника профибриназы. Превращение неактивного предшественника фактора XIII в активный происходит под действием тромбина в присутствии кальция (Logand и Jakobson, 1958; Buluk, 1961). Имеются сведения, что для активации фактора XIII необходимо повреждение стенки сосудов.

В сыворотке содержание фактора XIII в несколько раз ниже, чем в плазме. Это обусловлено его потреблением при образовании фибрина и адсорбцией на фибрине.

В табл. 2 представлены данные о биологическом периоде полураспада некоторых прокоагулянтов в крови людей.

Таблица 2

Биологический период полураспада некоторых факторов у больных с недостаточностью прокоагулянтов по Rizza (1972)

Фактор	Место образования	Время полужизни in vivo	Уровень, необходимый для гемостаза
Фибриноген	Печень	3—6 дней	50—100 мг%
АС-глобулин	Печень	15—24 ч	10—15% от нормы
Проконвертин	Печень	4—6 ч	5—10% от нормы
Фактор VIII	РЭС?	12—18 ч	25—30% от нормы
Фактор IX	Печень	18—30 ч	20—25% от нормы
Фактор X	Печень	48—60 ч	10—20% от нормы
Фактор XI	?	60 ч	?
Фактор XII	?	50—70 ч	—
Фактор XIII	?	3 дня?	2—3% от нормы

#### Б. Антикоагулянты:

**Гепарин.** Тормозит все фазы процесса свертывания крови.  
**Антитромбопластины.** Инактивируют тромбопластины, препятствуют его образованию.



Ингибиторы тромбина. Soulier (1959) указывает на наличие 6 антитромбинов. Антитромбины I и II быстро инактивируют тромбин, а антитромбины III и IV — медленно. Под антитромбином I подразумевают адсорбцию тромбина фибрином. Как установлено 80—90% образуемого тромбина адсорбируется на фибрине, что в значительной степени обеспечивает локальное образование тромба на месте свертывания крови и препятствует значительному тромбообразованию.

Антитромбин II — вещество, обладающее гепариноподобным действием, вероятно, является гепарином с его кофактором. Действие антитромбина II проявляется только после его соединения с плазменным кофактором и характеризуется стимуляцией адсорбции тромбина на фибрине, усилением действия антитромбина III и торможением реакции тромбина с фибриногеном. Противосвертывающее действие антитромбинов I и II состоит в связывании образующегося в процессе свертывания крови тромбина, но не в его разрушении; после фибринолиза тромбин вновь можно обнаружить в сыворотке. Антитромбин III, обнаруживающийся в альбуминовой фракции, инактивирует тромбин. Антитромбин IV образуется в процессе свертывания крови, тормозит превращение протромбина в тромбин. Антитромбин V принадлежит к гамма-глобулинам, ингибирует реакцию тромбина с фибриногеном. Антитромбин VI образуется в процессе протеолиза фибриногена, блокирует действие тромбина и препятствует образованию фибрина.

Обнаружены также ингибиторы некоторых прокоагулянтов. Ингибитор фактора V — антиакцелераторный глобулин, препятствует процессу образования тромбопластина и превращению протромбина в тромбин. Ингибитор фактора VII по свойствам отличается от антитромбина плазмы и сыворотки, как и фактор VII, термостабилен, выдерживает длительное хранение. Ингибитор фактора VIII. Присутствует в плазме и сыворотке; предполагается, что он является антителом к VIII фактору. Это предположение основано на обнаружении его в  $\gamma$ -глобулиновой фракции больных гемофилией после повторного введения им фактора VIII. Его ингибиторное действие связывают с торможением процесса взаимодействия факторов VIII и IX при образовании кровяного тромбопластина. Считается, что ингибитор и фактор VIII реагируют между собой по законам биомолекулярных реакций. Скорость разрушения фактора VIII зависит от концентрации ингибитора и температуры. Ингибитор фактора IX. Наличие ингибитора фактора IX при болезни Кристмаса сочетается с увеличением содержания  $\gamma$ -глобулинов. Ингибитор фактора XII. Связан с фактором XII, по-видимому, при контакте с чужеродной поверхностью (стекло и др.), ингибитор фак-

тора XII разрушается или адсорбируется. Он адсорбируется тромбоцитами и клетками тканей. Не исключается возможность наличия в тромбоцитах активатора ингибитора фактора XII. При болезни Хагемана уровень ингибитора фактора XII увеличен.

## **В. Ингибиторы антикоагулянтов**

Антигепариновый фактор кровяных пластинок.

Антигепариновый фактор эритроцитов.

Гепариназа.

Антигепариновый фактор сыворотки. Образуется в процессе свертывания крови.

Ингибиторы антикоагулянтов тормозят антикоагулянтное действие гепарина.

## **2. Факторы свертывания крови, содержащиеся в кровяных пластинках**

**Фактор 1.** Ускоряет процесс превращения протромбина в тромбин подобно V фактору.

**Фактор 2.** Ускоряет процесс превращения фибриногена в фибрин.

**Фактор 3.** Кровяная протромбокиназа. Принимает участие в образовании кровяного тромбoplastина.

**Фактор 4.** Антигепариновый. Тормозит антитромбoplastиновое и антитромбиновое действие гепарина.

**Фактор 5.** Фактор свертывания, фибриногеноподобный фактор.

**Фактор 6.** Антифибринолитический. Тормозит процесс фибринолиза.

Обеспечивает около 70% антифибринолитической активности плазмы.

**Фактор 7.** Ингибитор тромбoplastина.

**Фактор 8.** Тромбостенин. Вызывает ретракцию сгустка фибрина.

**Фактор 9.** Серотонин. Вызывает сужение сосудов.

**Фактор 10.** Фактор, стабилизирующий Ас-глобулин.

**Фактор 11.** Фибринопластический тромбоцитарный фактор, стабилизатор фибрина (тромбоцитарный фибринстабилизирующий фактор).

**Факторы, содержащиеся в эритроцитах:** тромбoplastиновый компонент; антигепариновый фактор; антифибринолизиновый фактор; антитромбoplastиновый фактор.

Фактор, ускоряющий процесс превращения протромбина в тромбин, подобно первому пластиночному фактору.

Фибринстабилизирующий фактор.

Факторы, содержащиеся в лейкоцитах: тромбопластиновый компонент; антигепариновый фактор; гепарин; активаторы фибринолиза; плазминоподобное вещество.

Следует отметить, что данные литературы о факторах, содержащихся в лейкоцитах, противоречивы. Более подробно роль лейкоцитов в процессах образования и лизиса кровяного сгустка представлена в работах В. К. Альпидовского, Б. И. Кузник и др.

Природа прокагулянтов, содержащихся в тромбоцитах, эритроцитах и лейкоцитах, окончательно не установлена. По-видимому, многие из них — плазменные факторы, адсорбированные форменными элементами. В табл. 3 представлены данные о наличии в тромбоцитах адсорбированных плазменных белков и собственно тромбоцитарных.

Таблица 3

Белки тромбоцитов

Плазменные	Тромбоцитарные
Фибриноген	Тромбоцитарный фактор 2
Протромбин	Тромбоцитарный фактор 3
Ас-глобулин	(β-липопротеид)
Проконвертин	Тромбоцитарный фактор 4
Антигемофильный глобулин А	Фибриноген
Антигемофильный глобулин В	Фибринстабилизирующий фактор
Фактор Стюарт-Прауэра	Тромбостенин
Фактор Хагемана	Антиплазмин
Фибринстабилизирующий фактор	α-глобулин
β-липопротеид	β-глобулин
Плазминоген	Глюкопротеид
Альбумин	Катионные факторы проницаемости
Преальбумин	Протеазы (в том числе катепсин)
γ-глобулин	
С <sub>3</sub> и С <sub>4</sub> — компоненты комплемента	

Подробное описание состава и свойств отдельных факторов свертывания крови имеется в монографиях Я. В. Белик и Е. Л. Ходоровой (1957); Б. А. Кудряшова (1960, 1975); А. А. Маркосян (1966), М. С. Мачабели (1970); Г. Х. Дов-

гялло и В. Л. Крыжановского (1973); П. В. Сергеева, Р. Д. Сейфулла и А. И. Майского (1974); Б. И. Кузника и В. П. Скипетрова (1974).

На основании новых данных о наличии в организме большого количества тромбогенных факторов и их ингибиторов предложен ряд теорий, объясняющих процесс свертывания крови. Однако в основе почти всех современных концепций лежит ферментативная теория свертывания крови, разработанная А. А. Шмидтом.

Согласно современным представлениям, процесс свертывания крови состоит из 3-х последовательных фаз: 1) образование тромбопластина, 2) образование тромбина, 3) образование фибрина (рис. 2).

Процесс свертывания крови начинается в результате контакта крови с «чужеродной» поверхностью. В организме «чужеродной» поверхностью является поврежденная стенка сосуда. В первой фазе процесса свертывания крови (образование тромбопластина) происходят две параллельных реакции: 1) образование тканевого тромбопластина (так называемая внешняя система свертывания крови) и 2) образование кровяного тромбопластина (так называемая внутренняя система свертывания крови). Эти процессы протекают по-разному. В образовании тканевого тромбопластина принимают участие VII, X, IV, V факторы крови и тканевая протромбокиназа.

По Koller (1954), образование тканевого тромбопластина осуществляется следующим образом. При повреждении сосудов образуется чужеродная поверхность, в результате чего происходит активация контактной поверхностью фактора VII. При этом тканевая протромбокиназа взаимодействует с активированным фактором VII,  $Ca^{2+}$  и фактором X, образуя промежуточный продукт. В результате взаимодействия этого промежуточного продукта с фактором VI появляется тканевый тромбопластин. Имеются указания, что VII фактор влияет на скорость образования тканевого тромбопластина, а фактор X — на количество. В процессе образования кровяного тромбопластина принимают участие плазменные факторы XII, XI, IX, VIII, X, IV, V и 3 фактор кровяных пластинок. Началом реакции, ведущей к образованию кровяного тромбопластина, является активация контактной поверхностью фактора XII. Д. М. Зубаиров (1966) предполагает, что фактор XII может активироваться также катехоламинами. Активированный фактор XII является ферментом, вызывающим активацию фактора XI. Образуется контактный фактор или фактор активации, который является пусковым механизмом процесса образования кровяного тромбопластина. Контактный фактор в последующем активирует фактор IX. Активи-

рованный фактор IX в присутствии  $Ca^{2+}$  и пластиночного фактора 3 активует фактор VIII, который превращается в фермент, способный активировать фактор X. В результате

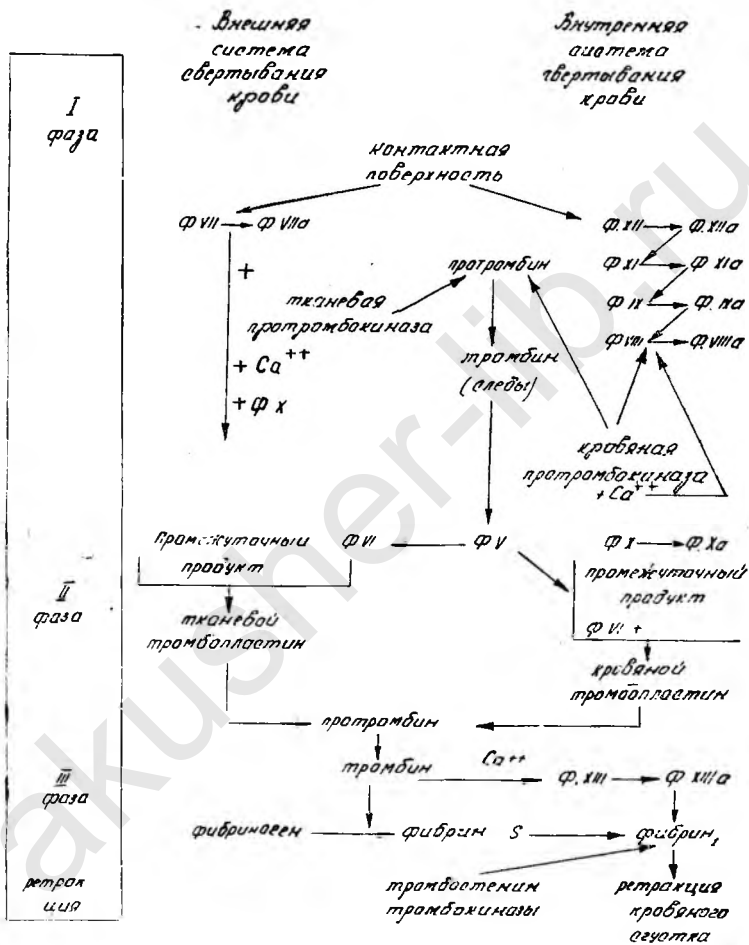


Рис. 2. Схема свертывания крови

описанной цепи превращений плазменных факторов из неактивных предшественников в активные появляется кровяной тромбопластин.

На начальных этапах процесса свертывания крови происходит также образование небольшого количества тромбина

вследствие освобождения тканевой и кровяной протромбиназы их взаимодействия с протромбином. Следы тромбина необходимы для перевода неактивного фактора V в его активную форму — фактор VI, который вступает в реакцию образования тромбопластина. Кроме того, следы тромбина ускоряют активацию фактора VIII в реакции образования кровяного тромбопластина.

Во второй фазе свертывания крови тромбопластин вызывает превращение протромбина в тромбин. Биологическая активация протромбина и механизм образования тромбина до сих пор остаются неясными. Существует две точки зрения о характере процесса превращения протромбина в тромбин — стехиометрическая и каталитическая. Seegers (1956, 1958) считает, что протромбин имеет все необходимое для превращения в активную форму — тромбин, и эта реакция является аутокаталитической. Остальные факторы являются лишь ускорителями этой реакции.

В третьей фазе свертывания крови фибриноген под влиянием тромбина превращается в фибрин s (soluble — растворимый). Одновременно тромбин в присутствии  $Ca^{2+}$  активирует фактор XIII, который ведет к упрочению межмолекулярных связей фибрина и образованию окончательного фибрина i (insoluble — нерастворимый), устойчивого к действию плазмина. Образование окончательного фибрина i является ферментативным процессом и осуществляется под влиянием фактора XIII.

Фактор XIII отщепляет от фибрина углеводную часть (пентоза, галактоза, сиаловая кислота), аммиак и карбогидратные остатки (Laki и Chandrasekhar, 1963; Laki и Gladher, 1964; Loewy с соавт., 1961). Образование связей между аминок группами одной молекулы и карбоксильными группами другой ведет к увеличению прочности сгустка путем его вулканизации. Этот так называемый транспептидазный эффект (трансаминазный) фактора XIII осуществляется посредством переноса водорода от молекулы фибрина-донора на молекулу фибрина-акцептора (Logand, 1950; Logand и Pilkington, 1966). При этом образование прочных связей между молекулами фибрина происходит благодаря комбинации аминок группы одной молекулы фибрина с карбоксильной группой другой молекулы. Фактор XIII приводит к образованию полипептидных связей между молекулами фибрина. В результате этого процесса связи между отдельными молекулами фибрина становятся прочными. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что фактор XIII принимает участие в процессе образования поперечной исчерченности фибринового волокна, выявляемой на электронограммах (В. П. Балуда и соавт., 1971). При снижении его активности

нарушается структура фибринового сгустка, изменяется ультраструктура фибринового волокна (В. П. Балуда и соавт., 1971).

Laki et al (1972) показали, что фактор XIII вызывает образование поперечных ковалентных связей не только между агрегированными молекулами фибрина, но и оказывает такое же действие на молекулы фибриногена без воздействия на него тромбина.

По McFarlane (1964), весь процесс свертывания крови происходит по механизму проферменто-ферментного каскадного преобразования. При этом процесс начинается с активации контактной поверхностью фактора XII и заканчивается образованием фибрина. В этой цепи реакций каждый активированный фактор является ферментом, способным вызвать активацию следующего фактора (рис. 3).

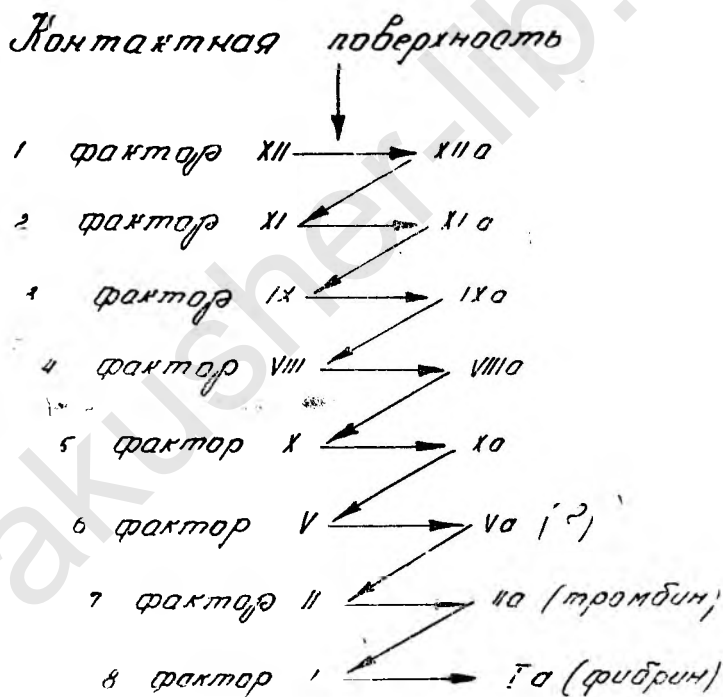


Рис. 3. Схема свертывания крови по McFarlane

В схеме McFarlane остается недоказанной стадия активации фактора V и участие тромбоцитарной протромбокиназы в образовании кровяного тромбопластина.

На основании известных данных о том, что прокоагулянт, который является обязательным фактором контактной активации процесса свертывания крови (фактор XII) и единственным из известных прокоагулянтов, недостаток которого не проявляется кровотечением, а также других данных Walsh (1974) высказывает гипотезу, что тромбоциты могут активировать свертывающую систему крови двумя альтернативными путями, первый из которых вовлекает факторы XII, XI и АДФ, а второй — фактор XI и коллаген, но без участия фактора XII. Но эта гипотеза требует дальнейшего доказательства.

Кровь здорового человека свертывается *in vitro* в течение 3—8 минут. Наибольшее время занимают реакции, в результате которых образуется тромбопластин (3—8 минут). Вторая и третья фазы свертывания крови следуют быстро одна за другой: превращение протромбина в тромбин, как и фибриногена в фибрин, происходит примерно за 2—5 секунд. Таким образом, умеренные нарушения на ранних стадиях резко удлиняют время свертывания крови, чем нарушения в более поздних стадиях (McFarlane, 1956; Biggs, 1972).

Завершающим этапом процесса свертывания крови является ретракция или сокращение кровяного сгустка. Ретракция кровяного сгустка, сформировавшегося у места повреждения стенки сосуда, обусловлена наличием в кровяных пластинках актомиозиноподобного белка — тромбостенина, большого количества АТФ и внутрипластиночного гликолитического цикла (Bettex—Galland и Lüscher, 1959). Ретракция кровяного сгустка находится в зависимости от содержания пластинок, фибриногена,  $Ca^{2+}$ , глюкозы и тромбина.

Lüscher (1956) считает, что нити фибрина в процессе ретракции играют пассивную роль. Tosantini (1936) обнаружил, что в процессе образования сгустка интактные кровяные пластинки прилипают к фибриновым нитям и вызывают их скручивание, стягивание и укорочение, что приводит к сокращению фибриновой сети. При этом происходит сближение нитей фибрина с кровяными пластинками без их утолщения. Поврежденные пластинки теряют способность взаимодействовать с нитями фибрина, что приводит к потере ретрактивности.

Физиологическая роль ретракции сгустка остается не вполне выясненной. Предположение Fopio (1921) о том, что ретракция сгустка способствует сближению краев поврежденного сосуда, не поддерживается другими исследователями, так как развивающаяся при этом сила слишком мала и ниже давления крови в мелких поврежденных сосудах. Quick (1950) считает, что процесс ретракции способствует дальней-



шему увеличению тромба на месте его образования в результате выделения при этом из сгустка богатой тромбином сыворотки, что приводит снова к свертыванию крови и росту тромба. Возможно, значение ретракции сгустка дополняется выделением при этом «фактора информации», который, по А. А. Маркосяну (1966), вызывает появление в крови веществ, предотвращающих распространение процесса тромбообразования с места повреждения сосудистой стенки.

Существенное влияние на образование кровяного сгустка оказывают факторы, препятствующие свертыванию крови. Последние имеют большое биологическое значение, так как их присутствие предотвращает внутрисосудистое свертывание крови при всех состояниях организма, при которых может активироваться свертывающая система крови и ускоряться свертываемость крови (боль, кровопотеря, оперативные вмешательства и др.) и тормозит дальнейшее распространение тромба по сосудистой системе после его образования.

### ФИБРИНОЛИЗ

Антиподом свертывающей системы крови является фибринолитическая система, которая осуществляет спонтанное

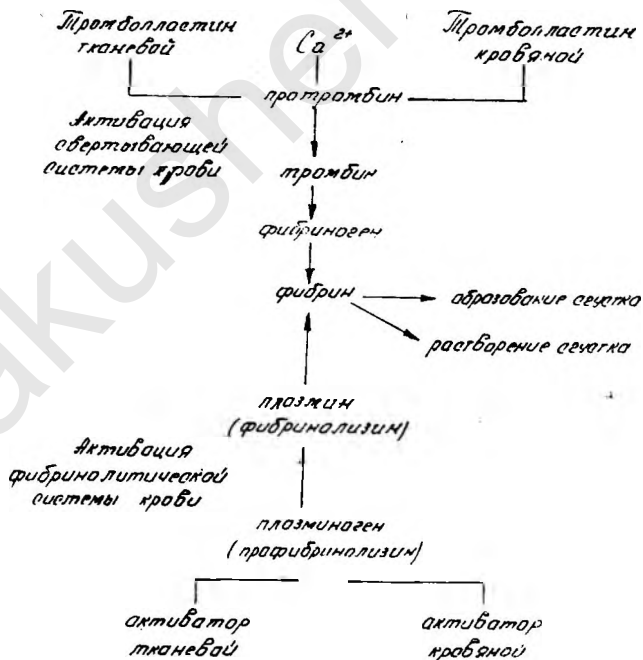


Рис. 4. Свертывание крови и фибринолиз

асептическое растворение фибрина (фибринолиз). При активации свертывающей системы вся масса крови может за несколько минут превратиться в сгусток. Аналогично этому при активации фибринолитической системы свернувшаяся кровь может превратиться в жидкое состояние. Схематическое изображение функций обеих систем и их значение представлено на рис. 4 (по Salmon (1964) и Fearnley (1965)).

Фибринолитическая система имеет существенное значение в поддержании крови в жидком состоянии и предупреждении внутрисосудистого тромбообразования.

### Факторы фибринолитической системы

Фибринолитический фактор — плазминоген (неактивная форма), плазмин — активная форма. В физиологических условиях вызывает фибринолиз, в патологии этот процесс может сопровождаться и фибриногенолизом.

**Лизокиназы.** Превращают проактиватор плазминогена — проплазмокиназу (профибринолизинокиназу) в активатор — плазмокиназу (фибринолизинокиназу).

**Плазмокиназы.** Превращают неактивный фактор фибринолиза — плазминоген в активный — плазмин. Активатор, содержащийся в моче, — урокиназа.

Кроме этого, активацию фибринолитической системы вызывают активаторы бактериального происхождения (стрептокиназы, стафилокиназы) и другие вещества (хлороформ и др. растворители).

**Плазминоген (профибринолизин).** Гликопротеид. Содержится в эуглобулиновой фракции плазмы и сыворотке крови, при электрофорезе обнаруживается в  $\gamma$ -глобулиновой фракции. Электрофоретическая подвижность при pH 2,1 равна  $8,2$  и  $7,3 \cdot 10^{-5}$  см<sup>2</sup>·с<sup>-1</sup>·вольт<sup>-1</sup>. Изоэлектрическая точка при pH 5,6, молекулярный вес, по одним авторам, 143000, по другим — 83000. Существенную разницу в молекулярном весе плазминогена объясняют наличием в крови двух видов плазминогена. Термостабилен, при нагревании до 50° активность не теряется в течение 30 минут, при 70° активность частично снижается. При pH 2,0 активность не теряется при кипячении.

Плазминоген имеет большое сродство с фибриногеном и фибрином. Даже высокоочищенные препараты фибриногена содержат примеси плазминогена. В процессе свертывания крови плазминоген в большом количестве адсорбируется на фибрине.

Плазминоген содержится в плазме крови, тромбоцитах, в различных тканях организма, особенно соединительной. Хорошо растворяется в изотоническом растворе NaCl. У здо-

ровых людей концентрация плазминогена в переводе на плазмин составляет в среднем 608 ф. е. (фибринолитических единиц) на 600 мг сыворотки (А. И. Грицюк, 1969).

Плазмин (фибринолизин) — специфический протеолитический фактор, способный расщеплять фибрин, фибриноген и ряд других белков, в частности, прокоагулянты: протромбин, Ас-глобулин, антигемофильный глобулин.

Плазмин содержится в эуглобулиновой фракции плазмы и сыворотке крови. Молекулярный вес — 108000, по другим данным — 84000, изоэлектрическая точка — при 5,3—5,5. Менее стабилен, чем плазминоген, разрушается в течение 5 минут при 70°, медленно — при 56°. Электрофоретически неоднороден.

Проактиватор (профибринолизинокиназа). Белок глобулиновой природы, термоустойчив, активность не снижается при температуре 50° при рН 2,8 в течение 30 минут. Очищенные препараты проактиватора сохраняют активность при трехминутном кипячении при рН 1,5. В крови здоровых людей его содержание в 50 раз больше, чем необходимо для превращения всего плазминогена в плазмин. Активация профибринолизинокиназы осуществляется лизокиназами, содержащимися в тканях, при поступлении их в сосудистое русло в случае изменения функционального или структурного состояния клеток тканей организма, возникающего под влиянием ряда физиологических и патологических воздействий. Стрептокиназа также активирует профибринолизинокиназу. В результате указанных воздействий проактиватор плазминогена превращается в активатор — профибринолизинокиназу. Кроме кровяного активатора плазминогена, образуемого в процессе активации из проактиватора, в тканях содержится активатор плазминогена. Тканевый активатор в значительном количестве содержится вокруг вен, венул, тесно связан с эндотелием (Todd, 1959).

Урокиназа — активатор профибринолизина, содержится в моче. Действует на плазминоген непосредственно без участия проактиватора. При электрофорезе при рН 4,63 обнаруживается три компонента. Термостабильна. Лиофилизированные препараты устойчивы при хранении при 2°.

Фактор Хагемана, являющийся пусковым в активации процесса свертывания крови, также является физиологическим активатором фибринолитической системы. По Azpeg и др. (1963), процесс образования тромбопластина и активация фибринолиза фактором Хагемана обусловлены его эстеразным действием.

Ингибиторы активации плазминогена, содержащиеся в крови, подразделяют на тканевые, оказывающие ингиби-

торное действие на тканевые активаторы фибринолиза, и плазменные.

## Ингибиторы плазмينا

$\alpha_1$  — антиплазмин. Обнаруживается в  $\alpha_1$ -глобулиновой фракции сыворотки, термостабильный, медленно прогрессирующего действия.

$\alpha_2$  — антиплазмин. Обнаруживается в  $\alpha_2$ -глобулиновой фракции, более термоустойчив. Ингибитор немедленного действия.

Как было указано выше, в тромбоцитах также содержится ингибитор плазмينا, который несколько отличается от плазменных.

Выраженной антиплазминовой активностью обладает фибрин, который, адсорбируя на своих нитях плазмин, снижает его содержание в крови при активации фибринолитической системы.

Более подробно свойства, природа, физиологическое значение отдельных факторов фибринолитической системы изложены в работах Г. В. Андреевко (1967), А. И. Грицюка (1969), И. А. Ойвина и др.

На рис. 5 представлена схема активации фибринолитической системы. Фибринолиз протекает в три фазы. Под влиянием физиологических и патологических воздействий, меняющих функциональное или структурное состояние клеток организма, происходит освобождение из клеток и поступление в тканевую жидкость и кровь лизокиназы. В первой фазе фибринолиза лизокиназа воздействует на находящийся в тканевой жидкости и плазме проактиватор (профибринолизинокиназу), отщепляет от него аминокислоты, превращая в активатор (фибринолизинокиназу). Из клеток в кровь могут поступать и лизокиназы со свойствами активатора.

Во второй фазе фибринолизинокиназа отщепляет от плазминогена содержащую липиды тормозящую часть, превращая его в плазмин с освобождением активного центра молекулы.

В третьей фазе фибрин с молекулярным весом около 330000 расщепляется плазмином на растворимые молекулы фибрин-полипептидов (молекулярный вес 100000), что и ведет к растворению сгустков фибрина и свежих тромбов. Фибрин-полипептиды в дальнейшем под влиянием пептидаз расщепляются на еще меньшие молекулы.

Активация плазминогена происходит в случае одновременной активации свертывающей системы крови активным



Это объясняется тем, что при активации фибринолитической системы крови антиплазмин образует комплекс с плазмином, нейтрализует его и тем самым предохраняет фибриноген и другие плазменные белки от разрушения (И. А. Ой-

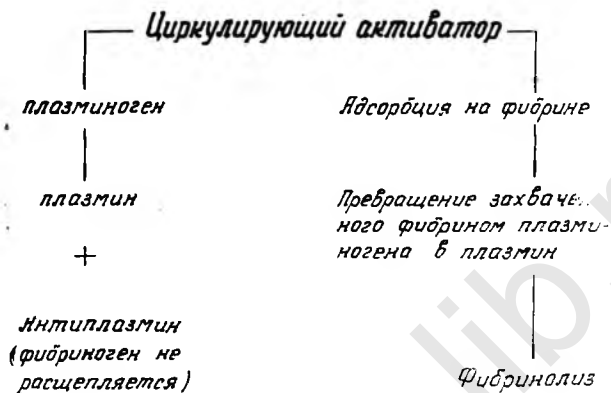


Рис. 6. Почему развивается фибринолиз, а не фибриногенолиз

вин, 1966). Кроме того, фибрин имеет большое сродство к плазмину, плазминогену и его активатору, и в случае активации процесса свертывания крови и появления фибрина они адсорбируются фибрином, что ведет к фибринолизу (рис. 6).

## РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА

По современным представлениям существует 3 уровня регуляции системы свертывания крови: 1) клеточный, 2) подкорковый, 3) корковый (А. А. Маркосян, 1966). Клеточный уровень регуляции обусловлен порогом концентрации секрета в окружающей среде. Второй уровень регуляции охватывает подкорковые образования и вегетативную нервную систему. Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной системы в процессе свертывания крови выступают не как антагонисты, а как синергисты. Непосредственно после повреждения сосуда на первых этапах образования гемостатического тромба преобладает тонус симпатико-адреналовой системы и состояния системы гипоталамус-гипофиз-жора надпочечников. В последующем для предупреждения

распространения тромбообразования с места повреждения сосуда начинает преобладать влияние парасимпатической нервной системы. Третий уровень регуляции относится к коре головного мозга. Изменение функционального состояния клеток коры головного мозга отражается на свертываемости и фибринолизе крови: при их возбуждении свертываемость крови повышается, а фибринолиз ускоряется, при торможении — замедляется.

Нервная регуляция процесса свертывания крови осуществляется как непосредственным влиянием на органы, синтезирующие прокоагулянты, антикоагулянты, ингибиторы антикоагулянтов, факторы фибринолитической системы, сосудистую стенку, содержащую факторы свертывания крови и фибринолиза (Б. И. Кузник, 1965), так и через эндокринную систему. Р. М. Гланц (1971) подчеркивает, что основной точкой приложения нервного и гормонального стимулов являются не гуморальные факторы гемостаза, а органы, в которых происходит синтез факторов гемостаза, и ткани, в которых происходит гемостаз.

По Б. А. Кудряшову и соавт. (1958—1975), в основе физиологической регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания находится взаимно противоречивое взаимодействие двух систем — свертывающей и противосвертывающей. Авторы выделяют две противосвертывающие системы — первую (ППС) и вторую (ВПС). ППС представлена в организме наличием в циркулирующей крови запаса естественных антикоагулянтов и литических агентов, а также поглотительной способностью РЭС. Первичный центр ВПС находится в ретикулярной формации продолговатого мозга. Основными агентами ВПС являются гепарин и активаторы плазминогена, которые выбрасываются в кровь из тканевого депо вследствие прямого или опосредованного действия тромбина на хеморецепторы стенки сосудов.

В повседневной жизни организм подвергается воздействию различных по характеру и действию факторов внешней среды, стрессовым воздействиям. При этом нормальная жизнедеятельность, единство и здоровье организма возможны лишь при широких границах колебаний компонентов, составляющих систему организма и обеспечивающих гомеостаз (А. А. Маркосян; В. П. Балуда).

В табл. 4 представлены средние нормы и пределы физиологических колебаний показателей свертывающей и фибринолитической систем крови здоровых людей. Из таблицы видно, что все показатели «нормы» подвержены колебаниям от средней величины. Значительные колебания наблюдаются и у отдельных лиц. Так, описан суточный ритм колебаний отдельных показателей системы гемостаза, сезонные измене-

Таблица 4

Средние нормы и пределы физиологических колебаний показателей свертывающей и фибринолитической систем крови здоровых людей по В. П. Балуда

Показатели	Статистические показатели				
	M	$\sigma \pm$	$\frac{\sigma \times 100}{M}$	m	$M \pm 2\sigma$
Время свертывания крови, с	300	33	11	8	234—366
Силиконовое время свертывания крови, с	800	65	8	9	670—930
Толерантность плазмы к гепарину, с	470	100	21	14	270—670
Концентрация протромбина, %	100	5	0,7		90—110
Концентрация Ас-глобулина, %	100	15	15	2	70—130
Концентрация проконвертина, %	100	13	13	2	74—126
Концентрация фибриногена, мг%	330	50	14	13	230—430
Активность фибриназы	100	15	15	3	70—130
Тромбопластиновая активность крови, %	52	6	12	0,8	40—64
Количество тромбоцитов, тыс/мм <sup>3</sup>	320	40	13	8	240—400
Антитромбопластиновая активность крови, %	100	15	15	2	70—130
Антитромбиновая активность крови, %	100	14	14	2	72—128
Фибринолитическая активность крови (степень лизиса фибрина, %)	17	4	24	1	9—25
Фибринолитическая активность (время лизиса фибрина эуглобулиновой фракции, мин)	286	49	17	14	186—387

П р и м е ч а н и е. M — средняя арифметическая величина,  $\sigma$  — квадратическое отклонение, m — средняя ошибка,  $\frac{\sigma}{M} \times 100$  — коэффициент вариации, в %.

ния, колебания, связанные с изменениями солнечной активности, под влиянием физической нагрузки, внешних воздействий и т. д. И эти колебания наступают несмотря на то, что в организме здоровых людей и животных концентрация прокоагулянтов во много раз выше, чем это необходимо для нормального свертывания крови и гемостаза. Так, из про-



тромбина, содержащегося в 10 мл крови человека, может образоваться такое количество тромбина, которого достаточно, чтобы свернуть всю кровь. Однако в процессе физиологического гемостаза потребляется лишь небольшое количество протромбина.

Значительные колебания концентрации отдельных факторов свертывающей системы крови в определенных пределах могут не приводить и не приводят к ускорению или замедлению свертываемости крови, однако обеспечивают надежный гемостаз. Это принцип надежности функционирования биологической системы и принцип избыточности элементов управления и протекающего процесса, обеспечивающие гомеостаз в широком понятии.

Концентрация и активность факторов, принимающих участие в гемостазе, широко колеблется в период развития и жизни организма. У новорожденных детей содержание I, II, V, VII, VIII, IX, X, XII факторов свертывания крови, тромбоцитов, плазминогенов ниже, чем у взрослых (И. Тодоров, 1968; А. А. Маркосян; Biland и Dickert, 1973 и др.). Несмотря на такой низкий уровень содержания ряда важнейших факторов, свертываемость крови и гемостаз у новорожденных находится на уровне зрелой системы. У лиц пожилого и старческого возраста в деятельности системы гемостаза наступают заметные сдвиги, которые А. А. Маркосян характеризует как начало нарушения надежности физиологической системы, что при определенной ситуации может вести к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию.

Функциональное состояние системы гемостаза подвержено биологическим ритмам. Так, М. С. Климова (1936) установила наличие суточных колебаний содержания тромбоцитов — значительное уменьшение их количества в вечерние и ночные часы и увеличение в утренние часы. Известен также суточный ритм колебания фибринолитической активности крови (Fearnley et al., 1957; Halse, 1960 и др.). Свертываемость крови и фибринолиз выше в дневные часы и ниже в ночные (Bagcal et al., 1967 и др.). Р. М. Заславская и др. (1973) подтвердили наличие суточного ритма колебаний показателей свертывающей системы крови — тенденцию к нарастанию свертываемости крови в пред- и послеполуночные часы и к гипокоагуляции в ночные часы.

Функциональное состояние системы гемостаза здоровых людей подвержено физиологическим колебаниям на протяжении недели — месяца. У женщин на протяжении нормального овариально-менструального цикла функциональное состояние системы гемостаза меняется. Г. Г. Гоцадзе (1970) показал, что во время фолликулорексиса наклонность крови

к свертыванию, адгезивности и агрегация тромбоцитов увеличивается, а фибринолитическая активность несколько снижается. В середине второй фазы менструального цикла отмечается тенденция к понижению функционального состояния системы гемостаза и повышению фибринолитической активности, которые своего максимума достигают в первый день регул.

Л. А. Медведева (1968) показала, что при повторных исследованиях фибринолитической активности крови здоровых людей на протяжении длительного времени обнаруживаются колебания функционального состояния фибринолитической системы крови, которые носят закономерно фазовый характер. На протяжении двух-трех недель колебания выявлены у одних и тех же лиц в пределах от 0 до 100%. Интервалы между фазами повышения и снижения фибринолитической активности крови составляют 7—10 дней. В основе механизма фазовых изменений фибринолиза лежит изменение уровня активаторов пламиногена. У больных атеросклерозом колебания функционального состояния фибринолитической системы крови практически отсутствуют.

Л. А. Медведева выявила сезонные изменения фибринолиза: весной фибринолитическая активность крови выше, чем осенью и зимой. А. С. Адамчик (1974) установил, что у здоровых молодых людей в системе гемостаза отмечается весенний сдвиг в сторону гипокоагуляции в противоположность осеннему гиперкоагуляционному состоянию.

При повышении солнечной активности, в период прохождения магнитных бурь процент заболеваемости инфарктом миокарда и смертность от него повышаются. Е. Д. Рождественская и К. Ф. Новикова (1967) при обследовании здоровых людей и больных ревматизмом обнаружили зависимость изменения активности фибринолиза от солнечной активности — в день магнитной бури наблюдается торможение фибринолиза. У здоровых людей через 24 часа после повышения геомагнитной активности отмечалась активация фибринолиза, однако у больных ревматизмом в этот период фибринолитическая активность оставалась сниженной. А. С. Адамчик (1974) изучил показатели системы гемостаза у здоровых людей в возрасте 19—22 лет в зависимости от состояния солнечной активности в течение двух лет. В период геомагнитных возмущений количество тромбоцитов уменьшается, время свертывания крови и время рекальцификации плазмы укорачивается, толерантность плазмы к гепарину повышается, активность фактора XIII и фибринолитическая активность повышаются. За день до наступления геомагнитного возмущения (реперный день), по сравнению с данными, полученными за два дня до наступления реперного дня, свертываемость крови

была ускорена, фибринолитическая активность крови снижена, активность фактора XIII уменьшена. В реперный день свертываемость крови была ускорена в такой же степени, как и за день до его наступления, а фибринолитическая активность выше по сравнению с днем, предшествующим реперному. На следующий день после реперного наблюдалось дальнейшее ускорение свертываемости крови и повышение фибринолитической активности.

Представленные данные указывают на то, что при исследовании функционального состояния системы гемостаза и оценке ее роли в нарушении гемостаза и гомеостаза необходимо учитывать биологический ритм функционирования этой системы.

Таким образом, система гемостаза — одна из многих систем, обеспечивающих гомеостаз, функционирует по принципу надежности биологической системы (А. А. Маркосян): во-первых, принцип избыточности элементов управления и протекающего процесса; во-вторых, принцип дублирования или взаимозаменяемости элементов регулирования и процесса; в-третьих, принцип совершенного и быстрого возврата к состоянию относительного постоянства; в-четвертых, принцип динамичности взаимодействия звеньев самой системы. Поломка одного из этих звеньев ведет к поломке надежности биологической системы, нарушению гомеостаза, что может вести как к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбозу, так и к кровотечению. Так, тромбозомболические осложнения при различных заболеваниях организма и в послеоперационном периоде значительно чаще возникают в пожилом и старческом возрасте, т. е. у лиц, находящихся в периоде нарушения надежности биологической системы гемостаза.

При состояниях организма и различных влияниях, при которых возможно повреждение сосудов (болевое раздражение, оперативное вмешательство, кровопотеря, травма и др.), в системе гемостаза происходят функциональные сдвиги: свертываемость крови ускоряется, адгезивность и агрегация тромбоцитов повышаются, фибринолитическая активность крови увеличивается, что является одной из закономерных защитных реакций, обеспечивающих гемостаз и гомеостаз.

Так, кровопотеря является одним из характерных состояний организма, при котором свертываемость крови ускоряется. Из данных, представленных в табл. 5, видно, что свертываемость крови у собак ускоряется непосредственно после острой 40%-ной кровопотери. Концентрация прокоагулянтов не изменяется. Ускорение свертывания крови связано как с увеличением тромбопластиновой активности крови (В. П. Балуда и Н. А. Горбунова, 1961), в частности, с ткане-

вым тромбопластином, освобождающимся из стенки сосудов при кровопотере (Д. М. Зубаиров, Б. И. Кузник), так и со снижением антикоагулянтной активности крови (В. П. Балуда и Н. А. Горбунова). Положительная проба на фибриноген В указывает на внутрисосудистую активацию свертывающей системы крови, которая нередко при острой кровопотере ведет к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови. При кровопотере более чем в два раза активизируется фибринолитическая система крови. Через час после кровопотери заметно восстанавливается антикоагулянтная активность крови. Г. А. Ионкин и Н. Н. Попова (1945) показали, что при массивных кровопотерях происходит внутрисосудистое свертывание крови. На вскрытии животных, погибших от массивной кровопотери, авторы в полостях сердца и сосудах обнаруживали тромбы.

Таблица 5

Влияние острой 40%-ной кровопотери на показатели свертывающей и фибринолитической системы крови собак

Показатели	Статистические показатели	После кровопотери (мин)				
		0	10	30	60	
Время свертывания крови, с	М	296	254*	166*	124*	178*
Силиконовое время свертывания крови, с	М	614	515*	487*	328*	467*
Толерантность плазмы к гепарину, с	М	383	352	281*	287*	296*
Протромбиновая активность, %	М	100	101	95*	100	96*
Концентрация протромбина, %	М	100	100	97	101	97
Концентрация Ас-глобулина, %	М	100	102	100	98	99
Концентрация проконвертина, %	М	100	102	99	102	100
Концентрация фибриногена, %	М	270	265	246	200*	—
Количество кровяных пластинок, тыс/мм <sup>3</sup>	М	398	382	380	398*	310*
Тромбопластиновая активность, %	М	55	67*	84*	100*	97*
Антитромбопластиновая активность, %	М	100	85*	70*	56*	75*
Антитромбиновая активность, %	М	100	90*	82*	62*	72*
Фибринолитическая активность, %	М	17	18	24*	43*	34*
Фибриноген В		—	—	+	+++	

Примечание. Значком \* указана достоверность различия ( $P < 0,01$ ) по отношению к исходным данным.

Повышение свертываемости крови, фибринолиза и в последующем восстановление антикоагулянтной активности являются защитной реакцией системы гемостаза, обеспечивающей нормальное функционирование этой системы и гемостаза.

При ускорении свертываемости крови и повышении адгезивности и агрегации тромбоцитов при состояниях, при которых возникает угроза целостности стенки сосудов, создаются благоприятные условия для быстрого образования у места повреждения сосудистой стенки тромбоцитарных агрегатов и тромбина, что приводит к образованию тромба, имеющего ведущее значение в остановке кровотечения.

Одновременное повышение фибринолитической активности препятствует распространению тромба по сосудам и обеспечивает лизис сгустков, образовавшихся в сосудах, расположенных вдали от места повреждения стенки сосудов.

При значительных изменениях функционального состояния системы гемостаза, обусловленных действием различных раздражителей, изменения в системе гемостаза защитного характера молниеносно, а иногда постепенно могут перейти в свою противоположность — стать причиной и одним из звеньев патогенеза ряда заболеваний.

Так, при травматическом шоке, синдроме длительного раздавливания, острой кровопотере, оперативных вмешательствах, родах резкая активация свертывающей системы крови, значительное поступление в сосудистое русло тканевого тромбопластина могут вести к внутрисосудистому свертыванию крови, тромбообразованию или развитию тромбгеморрагического синдрома (В. П. Балуда; Д. М. Зубаиров; М. С. Мачабели, 1970; В. В. Черная, 1972; Д. П. Павловский, 1973; В. П. Скипетров и Б. И. Кузник, 1973; Магх, 1974 и Раби (1974). М. С. Мачабели в течение тромбгеморрагического синдрома выделяет 4 стадии: I — стадия гиперкоагулемии, обусловленная внезапным поступлением в сосудистое русло большого количества тканевого тромбопластина, ведущего к активации свертывающей системы крови и внутрисосудистому ее свертыванию; II — стадия нарастающей коагулопатии потребления и фибринолитической активности; III — стадия дефибриногенации и фибринолиза (дефибриногенационно-фибринолитическая) и IV — восстановительная стадия, в которой происходит восстановление уровня и активности всех факторов гемостаза в пределах физиологических границ. При тромбгеморрагическом синдроме может наступить гибель организма вследствие кровопотери, тромбоза, эмболии, в частности, микротромбоза и микроэмболии, отека мозга, поражения паренхиматозных органов, в частности, двухстороннего некроза коркового слоя почек. А. А. Монастыр-

ский (1973) показал, что в основе дезорганизации межучочной соединительной ткани и дистрофических изменений паренхиматозных клеток при декомпенсированной гиперкоагуляции лежит коагуляционный генез — микротромбоз. Введение животным с экспериментально вызванным синдромом длительного раздавливания гепарина перед декомпрессией предупреждает внутрисосудистое свертывание крови, микротромбоз, дезорганизацию межучочной соединительной ткани и дистрофические изменения паренхиматозных клеток.

## **РЕЗИСТЕНТНОСТЬ СТЕНКИ СОСУДОВ И МЕХАНИЗМ ОСТАНОВКИ КРОВОТЕЧЕНИЯ**

Устойчивость стенки сосудов к механическим воздействиям, травме (резистентность) является одним из факторов сохранения гомеостаза, нарушение которого может вести к нарушению гемостаза и гомеостаза, а при значительном нарушении стать причиной гибели организма. По современным воззрениям, резистентность стенки сосудов находится в зависимости от структурных особенностей стенки сосуда, в частности, базальной мембраны, периваскулярной соединительной ткани, включая ее волокнистые элементы и аморфное межучочное вещество, и функционального состояния системы гемостаза. На рис. 7 представлено схематическое изображение послыдного строения капиллярной стенки и соприкасающейся с ней крови. Экспериментально установлено, что в здоровом организме имеется непрерывное латентное микросвертывание фибриногена (Astrup, Копли, 1964; Д. М. Зубаиров, А. А. Маркосян и др.), что в схеме представлено как внешний и внутренний слой профибрина, и рассматривается как реакция системы гемостаза, направленная на сохранение целостности стенки сосудов.

Тромбоциты и плазменный компонент системы гемостаза имеют непосредственное отношение к поддержанию резистентности стенки сосудов. Известно, что у людей уменьшение количества тромбоцитов до 20000 в 1 мм<sup>3</sup> крови сопровождается снижением резистентности стенки сосудов и появлением спонтанной кровоточивости. Трансфузия тромбоцитарной взвеси приводит к повышению механической прочности сосудистой стенки и уменьшению кровоточивости.

Способность тромбоцитов поддерживать резистентность стенки сосудов названа эндотелиально-поддерживающей функцией тромбоцитов (Rebuck, 1963). Эндотелиально-поддерживающую функцию тромбоцитов объясняют следующими возможными механизмами: 1) краевым стоянием тром-

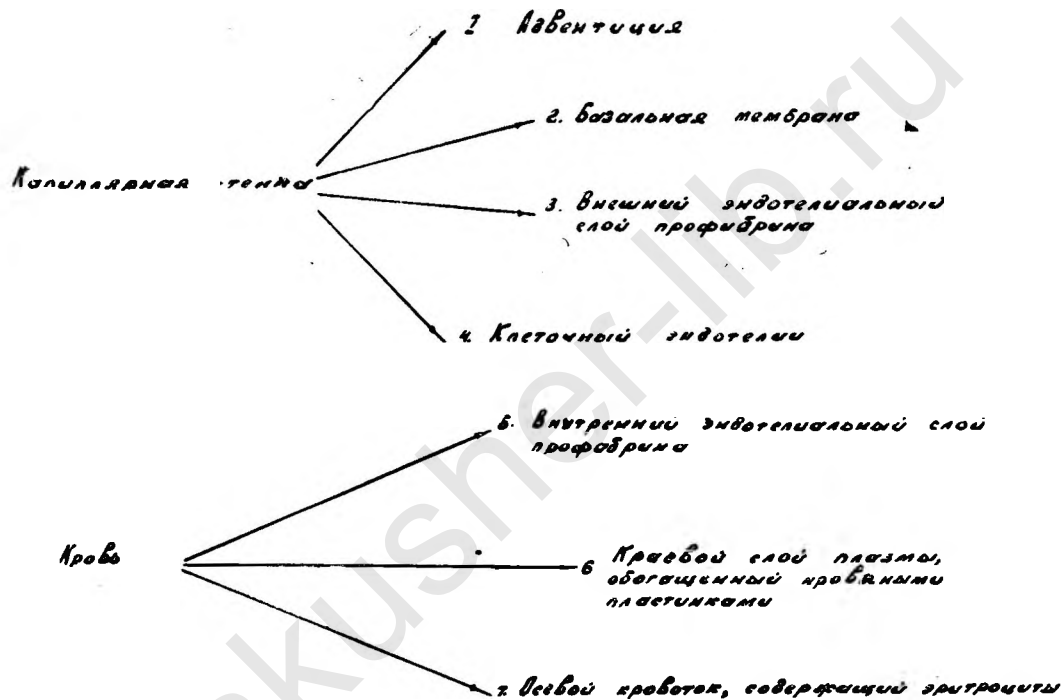


Рис. 7. Схематическое изображение послойного строения капиллярной стенки и соприкасающейся с ней крови, по И. А. Кассирскому, Г. А. Алексееву и М. С. Мачабели

боцитов или их фрагментов; 2) включением тромбоцитов или их фрагментов в цитоплазму эндотелиальных клеток; 3) отложением на капиллярной стенке фибрина в результате выделения из тромбоцитов фактора 3; 4) образованием тромбоцитарной пробки у места повреждения сосудистого эндотелия. Отложение тромбоцитов на сосудистом эндотелии и внедрение в цитоплазму эндотелия подтверждаются электронно-микроскопическими исследованиями и опытами с введением животным меченных радиоактивной серой тромбоцитов. В. П. Балуда, Г. Н. Сушкевич, Н. А. Жукова (1969) и др. авторы показали, что действие тромбоцитов на сосудистую стенку, приводящее к повышению ее резистентности, связано с плазменными факторами и что тромбоциты являются связующим звеном между сосудистым и плазменным компонентами системы гемостаза.

В организме здоровых людей и животных кровеносные сосуды постоянно подвергаются физиологической травматизации и разрывам в результате мелких травм, растяжения тканей, резких изменений внутрисосудистого давления и других причин. Однако при этом незначительные нарушения целостности сосудов могут и не сопровождаться кровотечением или кровоизлиянием вследствие закрытия отверстия гемостатическим тромбом в результате активации системы гемостаза у места повреждения.

В зависимости от размеров поврежденного сосуда и ведущей роли отдельных компонентов в ограничении кровопотери различают два механизма гемостаза: тромбоцитарно-сосудистый и коагуляционный. В первом случае ведущее значение в остановке кровотечения отводится сосудистой стенке и тромбоцитам, во втором — системе свертывания крови. В процессе остановки кровотечения оба механизма гемостаза находятся во взаимодействии, что обеспечивает надежный гемостаз. По В. П. Балуда, тромбоциты — связующее звено тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного механизмов гемостаза — являются центрами формирования гемостатического тромба: 1) в результате агрегации тромбоцитов происходит образование первичного тромбоцитарного тромба; 2) поверхность агрегированных тромбоцитов — функционально активное поле, на котором происходит активация и взаимодействие факторов свертывающей системы крови; 3) тромбоциты защищают активированные факторы свертывающей системы крови от их разрушения ингибиторами, содержащимися в плазме.

Значимость различных компонентов системы гемостаза в остановке кровотечения из сосудов разного калибра неодинаковая. Так, при остановке кровотечения из поврежденных артерий и вен наблюдается последовательное включение со-



судистого, клеточного и гуморального звеньев. При этом значительная роль принадлежит первичному спазму сосудистой стенки, особенно в сосудах мышечного типа, и образованию фибрина в результате активации гуморальных факторов свертывания крови. Спазм вены при ее повреждении имеет меньшее значение в остановке кровотечения, чем в случае повреждения артерии. Ключевая роль в венозном гемостазе отводится формированию тромбоцитарной пробки и свертыванию крови (Chen и Tsei, 1948; Zucker, 1948).

При повреждении артериол и венул ведущая роль в предупреждении кровотечения принадлежит последующему формированию тромбоцитарной пробки у места повреждения, то есть механизму клеточного гемостаза, тогда как роль сосудистого спазма невелика, а включения гуморального звена системы гемостаза вовсе не требуется. Если сосуд поврежден путем укола, то кровотечение предотвращается в результате спазма сосуда и образования тромбоцитарной пробки (Caton, 1965).

Относительно механизма остановки капиллярного кровотечения данные литературы противоречивы. Ряд авторов (Magnus, 1924; Heimberger, 1926; MacFarlane, 1956) основное значение придают спазму капилляров в ответ на их повреждение. Однако Chen и Tsei (1948), несмотря на то, что обнаружили способность капилляров к сокращению, считают наиболее важным в остановке кровотечения слипание стенок капилляров на стороне их повреждения. По авторам, слипание сосудистых стенок происходит настолько быстро, что кровотечение может совсем не проявиться. По Varman и Fulton (1961), повреждение капилляров в защитном мешке хомячка не сопровождается кровоточивостью, несмотря на зияние просвета в обоих концах разрезанного капилляра. По авторам, предотвращение кровопотери в данном случае обусловлено силой поверхностного натяжения плазмы в капилляре, наличием соединительнотканых волокон и цементирующей субстанции в зоне поврежденного сосуда, давлением тканевой жидкости.

Противоречивость литературных данных, видимо, обусловлена несовершенством методов исследования капиллярного кровотечения, и следует признать справедливым высказывание Quick (1967) о том, что термин «капиллярное кровотечение» не совсем точен, так как существующие методы его определения не исключают возможности повреждения более крупных сосудов. При повреждении тканей обычно нарушается целостность различных сосудов. При этом остановка кровотечения в одних сосудах связана в основном с клеточным механизмом гемостаза, в других, наряду с образованием тромбоцитарного тромба, происходит свертыва-

ние крови и образование окончательного смешанного гемостатического тромба.

Из изложенного видно, что существенная роль в механизме остановки кровотечения принадлежит клеточному гемостазу, то есть формированию тромбоцитарной пробки у места повреждения сосуда. Клеточный гемостаз у высших животных и человека осуществляется кровяными пластинками. Склеившиеся массы из кровяных пластинок в местах повреждения сосудистой стенки были обнаружены еще в прошлом веке (Bizzozero, 1882; Hayem 1882, 1883; Lubuitzki, 1885; Eberth и Schimmelbusch, 1886; цит. по Roskam, 1960).

Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз — остановка кровотечения из мелких сосудов — проксимальных и терминальных артериол, метаартериол, прекапилляров, капилляров и венул.

Механизм микроциркуляторного гемостаза включает следующие этапы: 1) кратковременный спазм сосудов, 2) адгезию тромбоцитов к раневой поверхности; 3) аккумуляцию и агрегацию тромбоцитов у места повреждения; 4) вязкий метаморфоз и реакцию «освобождения» тромбоцитов; 5) вторичный спазм сосудов; 6) образование фибрина и физиологического гемостатического тромба, 7) ретракцию тромба за счет активации в тромбоцитах системы тромбоцитин — АТФ.

Непосредственно после травмы мелких сосудов происходит местный спазм концевого сосуда, обусловленный нервосудистым рефлексом. Дальнейшему сужению способствует рефлекторное выбрасывание в кровь адреналина, а также освобождение холинэстеразы, блокирующей ацетилхолин (Quick).

Формирование гемостатического тромба начинается непосредственно после повреждения сосуда и прежде всего обусловлено способностью тромбоцитов прилипать к соединительнотканым структурам поврежденной стенки сосудов, в частности, коллагеновым волокнам, микрофибриллам и базальной мембране, и агрегировать у места повреждения.

По Hellem (1962), остановка кровотечения из поврежденного сосуда в основном зависит не от общего количества тромбоцитов в циркулирующей крови, а от содержания в ней тромбоцитов, способных к адгезии. При контакте тромбоцитов с коллагеновыми волокнами в них происходит ускорение гликолитических процессов, усиливается образование молочной кислоты и увеличивается синтез АДФ, что приводит к усилению процесса адгезии тромбоцитов и коллагену. Повышенное поступление адреналина и норадреналина в кровь, возникающее в результате болевого раздражения, также ведет к усилению прилипания тромбоцитов к поврежденному участку.

В течение одной-трех секунд после повреждения сосудов тромбоциты прилипают к поврежденным эндотелиальным клеткам, коллагену, базальной мембране. С этого момента начинается формирование гемостатического тромбоцитарного тромба. Одновременно с адгезией тромбоцитов к поврежденной стенке начинается процесс агрегации тромбоцитов, которые задерживаются у места повреждения, образуя тромбоцитарные агрегаты различных размеров.

Важная роль в процессе образования тромбоцитарного тромба принадлежит АДФ (Born, 1956, 1966). Под влиянием АДФ тромбоциты приклеиваются друг к другу и образуют агрегат. Источником АДФ является АТФ стенки сосудов, эритроцитов и тромбоцитов, которая при травме сосудов переходит под влиянием АТФ-азы в АДФ. Коллаген является сильным тромбоцитагрегирующим фактором, способным при контакте с тромбоцитами быстро вызывать их агрегацию. Кроме этого, агрегацию вызывает белок, выделенный из базальной мембраны. Таким образом, агрегация тромбоцитов при повреждении стенки сосуда начинается с реакции взаимодействия тромбоцитов с коллагеном и базальной мембраной, превращения АТФ в АДФ под влиянием АТФ-азы. Для проявления действия АДФ на тромбоциты необходимо присутствие в среде ионов кальция и плазменного кофактора (O'Brien, 1962; Born и Cross, 1963; Hellem и Owgen, 1964 и др.). В литературе нет единого мнения о природе плазменного кофактора. Некоторые авторы указывают на фибриноген (Cross, 1964; Marx, 1964; McLean et al., 1964; Brinkhous, 1965). При этом предполагается, что тромбоцитарный фибриноген под влиянием тромбина переходит в липкий фибрин, вызывающий склеивание тромбоцитов. Однако агрегация тромбоцитов может наступать и в среде, содержащей гепарин, препятствующий превращению фибриногена в фибрин. Кроме того, агрегация наступает значительно раньше, чем появляется в достаточном количестве тромбин у места повреждения стенки сосудов. Другие авторы отождествляют кофактор с фактором Виллебранда, или «антивиллебрандовским фактором», дефицит которого, по их мнению, лежит в основе кровоточивости при ангиогемотофилии, или фактором XIII (В. П. Балуда и др., 1967; Brinkhous, 1967). В опытах с агрегацией антибиотиком ристоцитином тромбоцитов, полученных из крови лиц, страдающих болезнью Виллебранда, установлено, что в процессе агрегации тромбоцитов фактор Виллебранда принимает участие (Caen, Levy-Toledano, 1973).

В. П. Балуда, Г. Н. Сушкевич и В. В. Ширяев установили участие фактора XIII в процессе агрегации тромбоцитов. Кроме АДФ, агрегацию тромбоцитов вызывает ряд веществ, в частности, серотонин, адреналин, норадреналин, тромбин,

$\beta$ -липопротеины крови и др. вещества. Обзор работ по агрегации тромбоцитов представлен в монографиях и статьях А. А. Маркосяна (1970); Ч. С. Гусейнова (1971); Б. И. Кузника (1973); К. М. Лакина, Ю. Ф. Крылова и др. (1974); Б. И. Кузника и В. П. Скипетрова (1974).

Механизм агрегации тромбоцитов, вызываемой АДФ, окончательно не выяснен. Установлено, что мембрана тромбоцитов имеет специфические рецепторы или рецепторные молекулы, которые обладают способностью образовывать короткоживущие комплексы с АДФ ( $2 \cdot 10^5$  рецептора/тромбоцит), серотонином ( $10^4$  рецептора/тромбоцит), адреналином.

Процесс агрегации тромбоцитов человека, индуцируемый АДФ, носит двухфазный характер. Первая, продолжительностью до двух минут, фаза — обратимая и, если не переходит во вторую, тромбоцитарные агрегаты дезагрегируют (фаза дезагрегации). Тромбоцитарные агрегаты первой фазы агрегации рыхлые, непрочные, легко разрушаются и уносятся током крови и не обеспечивают полный гемостаз — они проходны для крови. Спонтанная дезагрегация тромбоцитарных агрегатов, по-видимому, обусловлена дальнейшим превращением АДФ в АМФ, аденозин, который обладает дезагрегирующим действием. Активация фибринолитической системы с образованием плазмина стимулирует обратимую агрегацию тромбоцитов и уменьшает чувствительность тромбоцитов к действию коллагена и тромбина (Niewiarowski и др., 1973). Продукты расщепления фибриногена, фибрина и фактора XIII снижают агрегацию и вызывают дезагрегацию тромбоцитарных агрегатов (Jerugshalmu и Zucker, 1966, Poliwooda и др., 1968).

Вторая, необратимая, окончательная фаза процесса агрегации возникает под влиянием тромбина. Han и Ardlie (1974) указывают, что в процессе агрегации тромбоцитов, вызываемой АДФ, происходит уменьшение отрицательного заряда тромбоцитов и изменение их формы, что облегчает контакт тромбоцитов между собой. Необратимая агрегация тромбоцитов и реакция освобождения тромбоцитов развиваются только в том случае, если на поверхности агрегированных тромбоцитов образуется тромбин и его взаимодействие с фибриногеном. Образование тромбина на поверхности тромбоцитов и его взаимодействие с фибриногеном предшествуют фазе необратимой агрегации тромбоцитов и реакции освобождения (Ardlie и Han, 1974). Во второй фазе происходит реакция «освобождения» тромбоцитов («platelet release reaction») и их вязкий метаморфоз, что имеет существенное значение в образовании и консолидации гемостатического

тромба. Активатором реакции освобождения и вязкого метаморфоза является тромбин.

Во время реакции освобождения тромбоцитов происходит выход из тромбоцитарных гранул веществ в окружающую среду (Dechavanne et al., 1973). Действие индукторов реакции освобождения опосредуется, по-видимому, специфическими рецепторами мембраны тромбоцитов, при этом происходят внутриклеточные изменения и сокращения тромбоцитов. Ulutin et al. (1972) методом электронной микроскопии показали, что во время реакции освобождения тромбоцитов целостность тромбоцитов сохраняется, однако мембрана тромбоцита соединяется с мембранами гранул. По авторам, реакция освобождения тромбоцитов является комплексной реакцией тромбоцитарных органелл.

Вязкий метаморфоз тромбоцитов, находящихся в агрегате, происходит под влиянием небольшого количества тромбина, образованного на поверхности тромбоцитов, благодаря наличию в их «плазматической атмосфере» всех необходимых для этого факторов свертывания крови. Hellem и Owgen (1964) считают, что «свертывающая система» поверхности тромбоцитов играет ключевую роль в гемостазе и в функциональном отношении не зависит от свертывающей системы плазмы.

Реакция освобождения тромбоцитов протекает, по крайней мере, в две фазы: первая фаза быстрого обратимого повышения проницаемости тромбоцитарной мембраны к факторам освобождения и вторая — выход тромбоцитарных факторов в окружающую среду. В процессе реакции освобождения тромбоцитов из них освобождаются и поступают в окружающую среду нуклеотиды, тромбоцитарные факторы 3, 4 и др. факторы гемостаза, свободные аминокислоты, серотонин, липопротеиды и др. Выделенный в процессе реакции «освобождения» тромбоцитов серотонин вызывает вторичный спазм сосудов, способствует агрегированию тромбоцитов, а затем тормозит распространение процесса агрегации по сосудистому руслу. В результате образования тромбина в процессе активации свертывающей системы крови у места повреждения стенки сосуда и на поверхности агрегированных тромбоцитов происходит превращение фибриногена в фибрин. Фибриновые волокна и последующая ретракция кровяного сгустка под влиянием тромбостенина приводят к образованию стабильного, непроницаемого и армированного кровяного сгустка и окончательной остановке кровотечения (рис. 8).

Методом электронной микроскопии показано, что в процессе агрегации тромбоциты приближаются друг к другу, меняется их форма — из дисковидных они превращаются

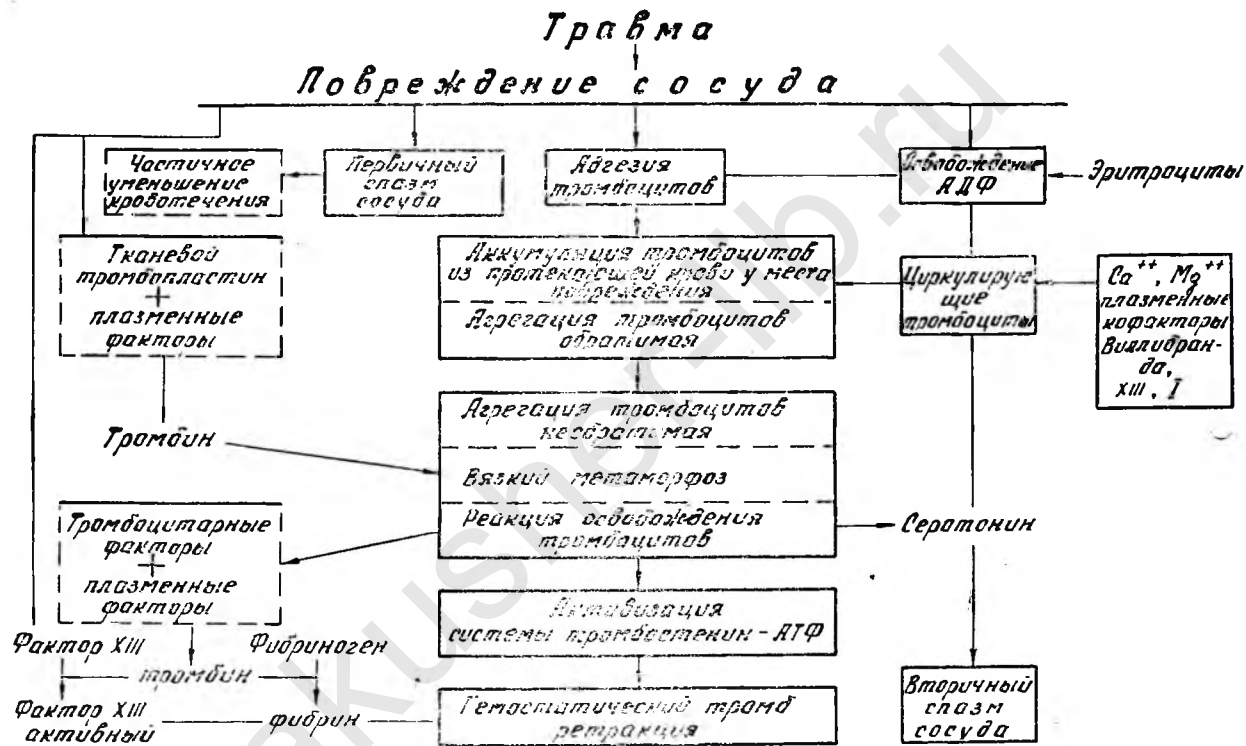


Рис. 8. Схема тромбоцитарно-сосудистого гемостаза

в шаровидные с образованием псевдоподий. Гранулы стягиваются к центру, образуя псевдоядро. На периферии тромбоцитов и в псевдоподиях появляется большое количество микрофибрилл, содержащих сократительный белок, обладающий АТФ-азной активностью, тромбостенин. По Zucker-Franklin et al. (1967), в неагрегированных тромбоцитах тромбостенин находится в неактивной форме в микротрубочках, а при активации тромбоцитов во время агрегации он локализуется в микрофибриллах. Сокращение тромбостенина в процессе агрегации обуславливает изменение формы тромбоцитов и стягивание к его центру грануломера (Schnetzer, 1972). В тромбоцитарных агрегатах между отдельными тромбоцитами имеются щели размером 200—300Å, заполненные, по-видимому, адсорбированным на поверхности тромбоцитов белком (плазматическая атмосфера тромбоцитов) и фибрином. При сокращении тромбостенина происходит сближение тромбоцитов в агрегате, которые становятся плотными и непроницаемыми для крови, тем самым обеспечивают первичный гемостаз.

## КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ

При травме артерий и вен ограничение кровопотери осуществляется в результате спазма сосудов, в особенности мышечного типа, и включения коагуляционного механизма гемостаза. При повреждении крупных сосудов у места повреждения происходит образование тромбоцитарного тромба, однако такой тромб не в состоянии обеспечить остановку кровотечения из сосудов крупного калибра.

Кровь в сосудах здоровых людей находится в жидком состоянии вследствие того, что факторы свертывающей системы крови находятся в неактивном состоянии, а стенки сосудов интактны. В неповрежденных сосудах здоровых людей отсутствуют условия для активации процесса свертывания крови в такой степени, чтобы вызвать массивное внутрисосудистое свертывание в магистральных сосудах, возможно лишь латентное микросвертывание. Наличие антикоагулянтов препятствует этому процессу. При ранении сосудов происходит активация свертывающей системы крови у места ранения с образованием фибрина. В фибриновой сети осаждаются форменные элементы крови. Происходит формирование кровяного сгустка, его ретракция, что уменьшает или полностью предотвращает кровопотерю (рис. 10).

В процессе образования гемостатического кровяного сгустка не происходит распространения тромбообразования

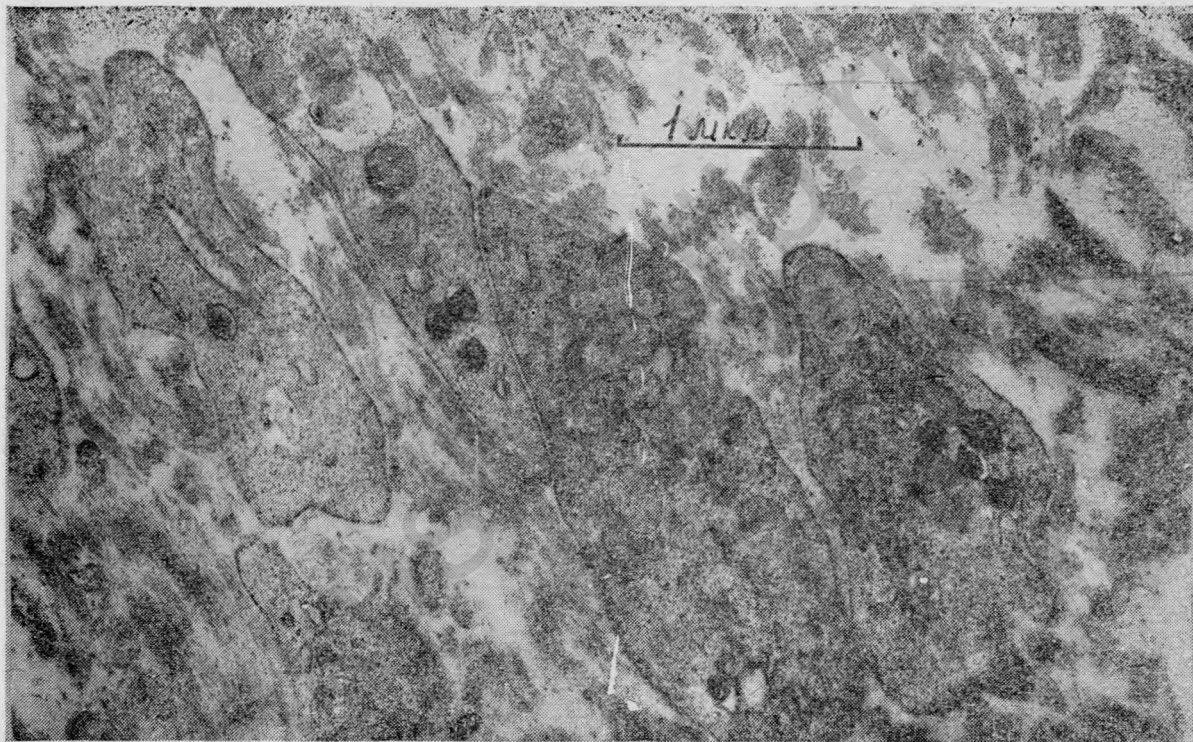


Рис. 9а. Агрегация тромбоцитов под воздействием тромбина (электроннограмма)





Рис. 96. Агрегация тромбоцитов под воздействием АДФ. (Электроннограмма)

от места повреждения стенки сосуда по сосудистому руслу. Этому препятствуют имеющиеся в крови антикоагулянты и одновременная активация фибринолитической системы. При этом очистка крови от фибринмономеров и активированных

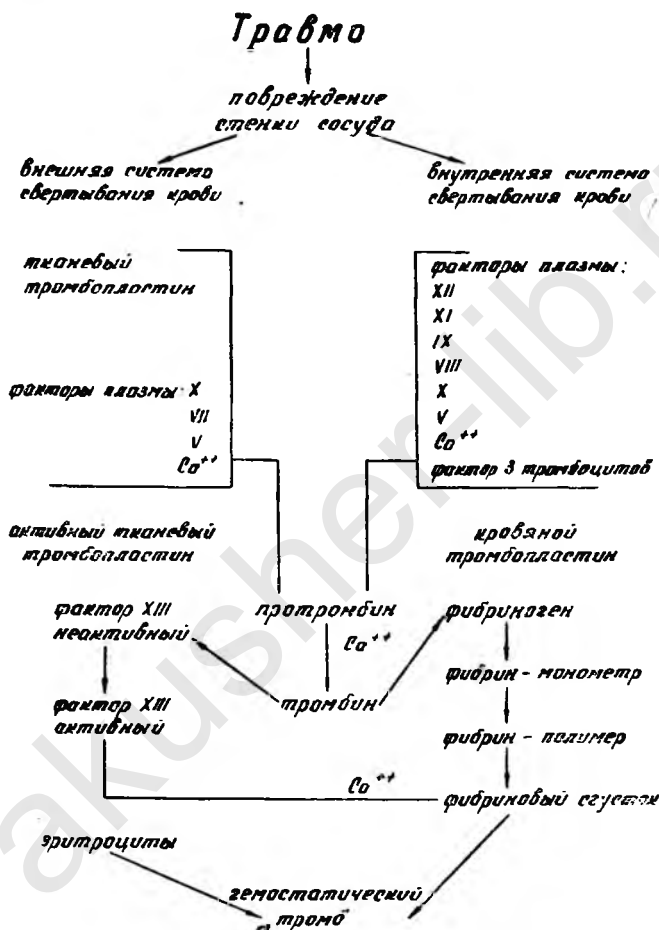


Рис. 10. Схема образования коагуляционного тромба

факторов свертывания крови осуществляется фибринолитической системой посредством лизиса, клетками РЭС и непосредственно в крови гранулоцитами и моноцитами (фагоцитоз). На рис. 11 представлено схематическое изображение процессов гемостаза, фибринолиза и очистки крови от активированных продуктов свертывания крови.

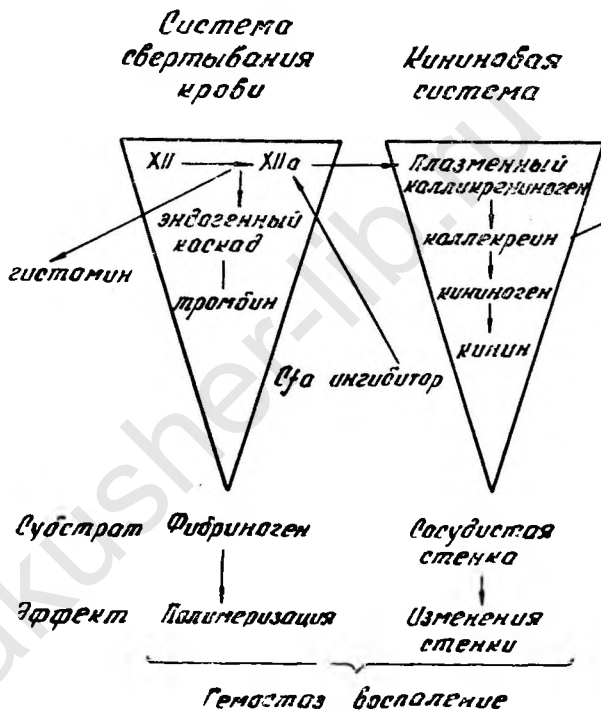
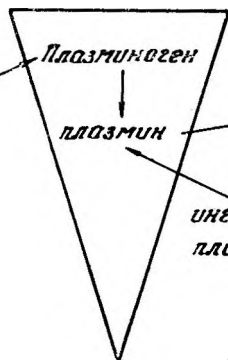


Рис. 11. Связь между компонентами системы гемостаза,

*Система  
фибринолиза*

*Система  
комплемента*



*Фибрин*

*Гранулоциты*

*Фибринолиз*

*Усиление фагоцитоза*

*Система очистки*

*Фибринолиз, фагоцитоз,  
цитоллиз, воспаление*

## Глава II

### **ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ХИРУРГИИ И АКУШЕРСТВЕ**

Тромбоэмболия является общим заболеванием организма с местными клиническими проявлениями, обусловленными локальным образованием тромба в том или ином сосуде.

М. И. Золотова-Костомарова и Р. Е. Кайгородова (1955) указывают, что у ряда лиц распространенное образование тромбов в разных отделах сосудистой системы организма, сопровождающееся своеобразной клинической картиной, является первичным и основным заболеванием.

Большой удельный вес тромбоэмболических осложнений при различных заболеваниях организма, особенность клиники, терапии и профилактики с помощью антикоагулянтов и препаратов, повышающих фибринолитическую активность крови, явились основанием для выделения тромбоэмболической болезни как самостоятельного заболевания (Е. М. Тареев, 1951; В. П. Михайлов и А. А. Терехова, 1957).

Внутрисосудистые тромбообразования нередко осложняют течение самых разнообразных заболеваний и часто выступают единственной причиной летального исхода. В. С. Смоленский (1957) указывает, что в 80% причиной смерти при атеросклерозе и гипертонической болезни являются тромбозы.

В США в 1959 году одна из 4,8 смертей была вызвана тромбоэмболической болезнью (Johnson, 1965). По Г. П. Зайцеву (1951), независимо от заболеваний тромбозы и эмболии явились непосредственной причиной смертности в 3,5% всех умерших, а по Г. М. Минцу (1936), тромбозы и эмболии явились причиной смерти в 6,9% случаев среди других причин смерти.

Исследования последних лет показали, что количество тромбоэмболий значительно превышает указанные цифры. Так, А. И. Грицюк (1973) провел анализ протоколов вскрытий и историй болезни 9013 больных, умерших в период с 1944 по 1965 год включительно в двух клинических многопрофильных

больницах города Киева от различных заболеваний, которые находились в клиниках внутренних и нервных болезней, хирургической, акушерско-гинекологической, педиатрической и других. Тромбоэмболические осложнения или их последствия были выявлены в 1335 случаях, или 14,8% к общему числу умерших. Б. П. Кушелевский (1957) и Е. Д. Рождественская (1959) указывают, что тромбозы на вскрытиях обнаруживаются в 19,4—20,3% случаев.

На учащение тромбоэмболических осложнений указывают Werthemann и Putishauser (1955); А. Н. Филатов (1958); А. И. Струков и Н. Н. Васильева (1958); В. Г. Лямцев (1960); Ф. И. Сидорина (1962, 1967); К. Н. Пикин и К. В. Турчина (1962); С. А. Тюрина (1964); Е. И. Чазов (1971); Magx (1974) и др.

Zeithlhofer и Reiffenstuhl (1952) представили данные об учащении частоты смертельных эмболий легочной артерии за 60 лет в следующем виде:

1890	— 0,2%	всех вскрытий,
1902	— 1,5%	всех вскрытий,
1905	— 0,5%	всех вскрытий,
1914	— 1,3%	всех вскрытий,
1933	— 2,6%	всех вскрытий,
1951	— 4,7%	всех вскрытий.

У подавляющего большинства больных (61—89%) источником эмболий сосудов легких являются тромбы вен нижних конечностей и малого таза. По М. Б. Юкельсон (1927), 59—70% всех тромбозов оканчиваются эмболией. Более низкие показатели смертельных эмболий, основанные на секционном материале, не отражают истинной картины тромбоэмболических осложнений, так как большинство эмболий (мелкие эмболы) заканчиваются выздоровлением. Г. П. Зайцев (1951) отмечает, что большинство тромбозов и эмболий сосудов легких в послеоперационном периоде диагностируются как послеоперационная пневмония. В связи с этим представляет большой интерес предположение Г. П. Зайцева (1951), В. П. Михайлова и А. А. Тереховой (1957) и др., что все послеоперационные и послеродовые бронхопневмонии являются следствием инфаркта легких. В пользу такого предположения говорят наблюдения Н. К. Галанкина, Е. А. Хрущевой и А. Н. Кайдаш (1965), которые установили, что из 306 больных, получавших антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических осложнений после операций на сосудах, пневмония возникла лишь у 15 (4,9%), а из 65 больных, не получавших антикоагулянтов, послеоперационный период осложнился пневмонией у 47 (72,3%).

Несмотря на улучшение диагностики тромбоэмболических осложнений, ряд авторов указывает на трудность диагностики венозных тромбозов, которые нередко и не распознаются (Gordon, Rosenthal и O'Leary, 1952; Tulloch и Gilchrist, 1950; Werthemann и Putishauser, 1955 К. Бобек и В. Чепелак, 1964 и др.).

На основании секционных данных В. Г. Лямцева (1960), основанных на изучении протоколов вскрытий 5525 трупов взрослых, произведенных в прозекторской больнице им. Эрисмана, тромбозы при жизни больных не были клинически диагностированы у 36,5% больных, а эмболии — у 42,9%.

По данным Г. Г. Геворкян (1957), среди умерших от различных гинекологических и акушерских заболеваний тромбозы венозных сосудов на вскрытии обнаруживались в 93%, артериальной сети — 7%. Тромбоэмболические заболевания особенно часто обнаруживались на вскрытии при локализованных септических заболеваниях, после обширных гинекологических операций, кесарева сечения, самопроизвольных и оперативных родов, злокачественных новообразований. Множественные тромбозы наблюдались у умерших беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, особенно у беременных с ревматическими пороками сердца и эндокардитами.

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности проблемы тромбозов.

Тромбоэмболии продолжают быть и поныне грозными послеоперационными осложнениями, частота которых при отсутствии других осложнений (шок, инфекции и т. д.) совершенно не снизилась. И. О. Теодореску Ескарку (1972) пишет: «Если в больших статистиках частота послеоперационных тромбозов равна приблизительно 1%, следует сказать, что после определенных хирургических вмешательств (ампутации конечностей, брюшно-тазовая и торакальная хирургия), частота этих осложнений является значительно большей. В гинекологической хирургии они отмечаются в 2 раза чаще, чем в общей хирургии, а в ортопедической хирургии, несмотря на то, что в общих статистиках тромбозы фигурируют с частотой, равной только 3,2%, после определенных вмешательств они могут достигать до производящих большое впечатление цифр (22% — после артропластических операций, 20% — после операций по поводу коксартритов и псевдоартроз бендренной шейки, 16% — после артродезов). Точно так же и операции, производимые у больных со злокачественными опухолями, даже если они представлены простыми пробными лапаротомиями, зачастую осложняются тромбоэмболиями». Высокий процент тромботических осложнений отмечается в сердечно-сосудистой хирургии. По В. С. Рышкину

и В. В. Козлову (1971), тромбоз межсосудистых анастомозов наблюдается в 14% случаев. После протезирования клапанов сердца тромботические осложнения возникают в 31% случаев. (А. Марцинкявичюс и соавт. 1974). Внедрение в клиническую практику новых методов диагностики внутрисосудистого свертывания крови, таких как фотоскенирование легких и радиометрия нижних конечностей после внутривенного введения  $I^{125}$  — фибриногена позволило установить, что клинически бессимптомное отложение фибрина в глубоких венах ног, являющееся основным источником эмболии легочных сосудов, происходит во время оперативного вмешательства, производимого под общим наркозом, и наблюдается почти у каждого второго больного в раннем послеоперационном периоде (Вескер, 1972; Doran, 1973; Lehnborg и соавт., 1974; Hampson и соавт., 1974).

### ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ И АКУШЕРСТВЕ

В обзорной статье, посвященной тромбоэмболической болезни в акушерстве и гинекологии, В. П. Михайлов и А. А. Терехова (1957) представили большой сводный материал, собранный в различных клиниках ряда стран.

Ниже представлена динамика тромбоэмболических осложнений в акушерских клиниках Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (табл. 6).

Таблица 6

Изменение частоты тромбоэмболий после родов по годам

Год	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956
Количество родов	1641	1392	1278	1024	1467	1506	1053	1760	1882	1695
Количество тромбоэмболических осложнений	5	5	6	7	15	5	1	12	6	4

Анализ тромбоэмболий в акушерстве, основанный на изучении тромбоэмболических осложнений в 5 акушерских клиниках Гамбурга, Цюриха, Берлина, показал, что тромбоэмболические осложнения в послеродовом периоде составляют 0,87—1,41%.

Ниже представлены данные А. Д. Исаевой (1961) о частоте тромбоэмболий в клинике акушерства и гинекологии педиатрического факультета Харьковского медицинского института за 1958—1959 г.г. (табл. 7).



Таблица 7

Частота тромбоэмболических заболеваний в клинике за 1958—1959 гг.

Контингент больных	Год					
	1958			1959		
	число жен- щин	число тромбо- зов	%	число жен- щин	число тромбо- зов	%
Беременные	84	6	—	46	2	—
Родильницы	1310	16	1,22	1216	10	0,82
После искусственных абортов	2449	2	0,08	3121	1	0,03
После самопроизвольных абортов	596	7	1,20	338	5	1,50
После гинекологических операций	250	5	2,00	208	11	5,30
Всего...	4689	36	0,80	4929	29	0,65

Stamm (1960) на основании изучения материала акушерских и гинекологических клиник Центральной Европы и Скандинавии пришел к выводу, что смертельные эмболии достигают 1% (табл. 8).

Таблица 8

Материнская смертность от эмболии за 1948—1957 гг.

	Приблизительное число родов	Абсолютное число смер- тельн. эмболий	%
Беременность	500000	3	0,006
Самопроизвольные роды	460000	16	0,03
Влагалищное родоразрешение	22000	4	0,18
Абдоминальное родоразрешение	17000	24	1,37
Первородящие	210000	9	0,04
Повторнородящие	25000	11	0,44
МногOROЖавшие	265000	24	0,09

	Общая материнская смертность (1948—1957 гг.), %	Эмболия (1948—1957 гг.), %
Финляндия	0,091	0,015
Дания	0,051	0,005
Люксембург	0,120	0,010
Швейцария	0,060	0,005

Stamm подчеркивает, что высокая смертность от эмболии связана с недостаточно ранней диагностикой тромбозов, несмотря на наличие симптомов, в связи с чем родильниц своевременно не лечили. Улучшение диагностики тромбозов в послеродовом периоде должно снизить смертность от эмболии легочной артерии. Антикоагулянты также снижают смертность, но их не всегда можно применять.

Я. Е. Шапиро и З. Л. Гордон (1936), указывая на учащение тромбоэмболических осложнений, отмечают, что тромбозы чаще встречаются у больных с пороками сердца и особенно при сужении левого атриовентрикулярного отверстия.

По данным Allen, Barker и Hines (1948), тромбофлебиты встречаются у 0,4—1% родильниц, при этом эмболия в 95% случаев возникает из тромбов, образованных в венах нижних конечностей. Тромбофлебиты чаще наступают после тяжелых родов и оперативных вмешательств. Г. А. Владимирович и Е. А. Бойчева-Атабекова (1951) приводят следующие данные о частоте возникновения тромбозов: после родов — 0,12—2,5% случаев, после гинекологических операций — 0,5—1% и почти 30% случаев всех пуэрперальных заболеваний.

По Stamm и Branger (1959), в послевоенные годы количество тромбоэмболических осложнений увеличилось вдвое, что авторы связывают с диетическим фактором. По авторам, на 44428 родов в 1943—1948 гг. было 0,5% тромбоэмболических осложнений, а в 1948—1957 гг. — 0,8%.

Н. П. Кустаров (1959) отмечает, что с 1952 по 1956 год на 5060 родов тромбоэмболические осложнения были у 20 родильниц (0,39%), из них в одном случае (0,019%) была смертельная эмболия легочной артерии.

Tigunep и Vaga (1954) изучали частоту тромбозов и смертельных эмболий в 1-й и 2-й акушерских клиниках г. Хельсинки. По наблюдениям авторов, в течение 1935—1952 гг. на 91850 родов и 69819 гинекологических больных тромбоэмболические осложнения составили 1,42%. При этом частота тромбозов в акушерстве была 1,42%, а частота эмболий — 0,012%. Тромбоэмболические осложнения после абдоминального кесарева сечения составили 3,55%, при влагалищных оперативных родах — 4,6% и при самопроизвольных родах — 1,15%. Частота эмболии при кесаревом сечении — 0,149%, при самопроизвольных родах — 0,0064%.

А. Д. Исаева (1960) на 1310 родов отметила 1,22% тромбоэмболических осложнений. По С. Уптайте (1960), тромбозы вен наблюдались в послеродовом периоде в 0,5% случаев. Peter, Kral, Sistik и Vesely (1963) сообщили, что на 15082 родов, наблюдаемых в течение 20 лет в 3-й женской клинике Карлова университета, было 0,67% тромбозов и 0,31% эмболий.

По данным А. Б. Гиллерсон, Б. Л. Басина и Н. Г. Черницыной (1965), за 1950—1963 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии Омского медицинского института было 95815 родов, из них в 1090 (1,13%) родильницы были с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, преимущественно пороками сердца ревматического происхождения. В послеродовом периоде из последней группы погибло 8 женщин (0,73%). Основная причина смерти — острая сердечная недостаточность и тромбоэмболия.

С. Г. Хаскин (1966) показал, что с 1948 по 1964 год в Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии АМН СССР в послеродовом периоде было 115 тромбоэмболий (0,25% по отношению ко всем родам), из них у 17 родильниц возникла эмболия (0,03% по отношению к числу родов и 10,97% по отношению к числу родильниц с тромбофлебитами).

По сводным данным В. П. Михайлова и А. А. Тереховой тромбоэмболии в послеродовом периоде встречаются в четыре раза реже, чем после больших гинекологических операций, но все же составляют 0,87—1,41%. При этом в среднем одна родильница из 40, у которых в послеродовом периоде возник тромбоз, погибала от эмболии легочной артерии. Анализ 32000 родов в клинике Мейо (Aago, Juergens, 1974) показал, что частота тромбофлебита глубоких вен нижних конечностей у беременных составляет 1 на 1902 случаев, а в послеродовом периоде — 1 на 668 случаев. Тромбофлебит поверхностных вен во время беременности отмечается с частотой 1 на 662 случая, после родов — 1 на 95 случаев. Частота легочной эмболии составляет 1 на 2500 случаев.

По нашим данным, полученным при анализе архивного материала Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения ГССР за 1956—1964 гг., тромбоэмболические заболевания в послеродовом периоде у родильниц, разрешившихся в клинике института, составили 0,67% (99 случаев на 14594 родов). Данные представлены в табл. 9.

Из приведенных данных видно, что тромбоэмболические осложнения после родов чаще наблюдались у женщин в возрасте 21—35 лет, т. е. когда наиболее активна детородная функция.

Тромбоэмболические осложнения наблюдались значительно чаще у родильниц с осложненным течением беременности и родов (80%), чем при нормальном течении беременности, родов и послеродового периода (табл. 10).

Анализ показал, что среди первородящих родильниц тромбоэмболические осложнения возникли в 43%, а у пов-

Таблица 9

## Количество тромбоэмболических осложнений за 9 лет (по годам)

Годы	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	Всего
Количество родов	1153	1179	1877	1643	2466	1494	2070	1578	1132	14594
Количество тромбоэмболических осложнений	9	10	12	11	13	12	12	11	9	99
Тромбоэмболические осложнения в процентах	0,8	0,9	0,64	0,67	0,53	0,8	0,58	0,68	0,8	0,67
	Возраст		Количество родильниц							
	до 20 лет		8							
	21—25 лет		37							
	26—33 года		18							
	31—35 лет		26							
	36—40 лет		8							
	свыше 40 лет		2							

Таблица 10

## Частота тромбоэмболических осложнений в зависимости от различной патологии беременности и родов

Наименование патологии и оперативных вмешательств	Количество	Проценты
Неосложненное течение беременности и родов	19	19
Осложненное течение беременности и родов:	80	80
токсикозы второй половины беременности	14	14
пороки сердца	2	2
кесарево сечение	14	14
акушерские щипцы	13	13
кровотечение в послеродовом периоде и раннем послеродовом периоде	19	19
преждевременные роды	2	2
ослабление родовой деятельности	5	5
разрыв промежности и шейки матки	6	6
перенесенное тромбоэмболическое осложнение в анамнезе	5	5

торнородящих — в 56% случаев. По локализации тромбы располагались следующим образом (количество случаев):

Тромбозы вен нижних конечностей:

- а) левой — 22,
- б) правой — 9,
- в) обеих вместе — 28.

Тромбозы сосудов малого таза с переходом на бедренные вены — 10

Тромбозы сосудов малого таза — 7

Тромбоз сосудов малого таза и эмболия легочной артерии — 1

Тромбоз мезентериальных сосудов и эмболия легочной артерии — 2

Эмболия сосудов головного мозга — 2

Тромбофлебит левой нижней конечности и эмболия сосудов мозга — 2

Эмболия легочной артерии — 7

Двусторонний тромбофлебит нижних конечностей и эмболия — 7

Двусторонний тромбофлебит нижних конечностей и левой верхней конечности — 1

Тромбоэмболия правого желудочка сердца — 1

Таким образом, у большинства рожениц тромбы возникли в венах нижних конечностей, при этом в венах левой конечности значительно чаще, чем в венах правой нижней конечности, что соответствует данным других авторов (А. И. Сидельникова (1963); С. Г. Хаскин (1966); А. А. Воронцов (1960) и др.).

Из 99 рожениц с тромбоэмболическими осложнениями 6 скончались (летальность 6% к числу тромбоэмболических осложнений и 0,04% — к общему числу родов). Все 6 больных погибли от тромбоэмболий различной локализации: эмболия легочной артерии и сосудов селезенки (1 больная), эмболия легочной артерии и сосудов мозга (1 больная), тромбоэмболия правого желудочка сердца и тромбоз венозных сосудов (1 больная), множественный тромбоз венозных сосудов (2 больные), тромбоз сосудов мягких мозговых оболочек и инфаркт легкого (1 больная).

Таким образом, анализ литературы и собственных данных, посвященных тромбоэмболическим осложнениям в акушерстве, показал, что это тяжелое заболевание послеродового периода встречается в 0,12—2,5% случаев. Летальность рожениц с тромбоэмболическими осложнениями составляет 0,04%, что на абсолютное число родов является большой величиной.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что проблема тромбозов представляется чрезвычайно актуальной проблемой акушерства, от разрешения которой зависит здоровье и нередко жизнь женщины, давшей новую жизнь.

## СТАТИСТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ

Тромбозы и эмболии — нередкое осложнение в хирургии. На высокую частоту послеоперационных тромботических осложнений указывали Н. Р. Австриц (1913), Tehling (1920), М. М. Дитерихс (1924), И. Е. Горнман и И. Ф. Самохин (1920), М. Б. Юкельсон (1927), К. П. Маркузе (1928), Ducning (1929), В. А. Оппель (1927).

По данным К. П. Маркузе (1928), Ducning (1929) и В. А. Оппеля (1927), частота послеоперационных тромбозов и эмболий варьирует от 7 до 25%. Сводные данные о частоте послеоперационных тромбоэмболических осложнений представлены в табл. 11.

Robertson (1938), анализируя результаты 200 000 операций, пришел к выводу, что у каждого 60-го больного после операции развивается тромбоз, а каждый 400-й умирает от эмболии. Аналогичные данные приводит Bauer (1946). По данным Pratt (1953), у каждых двух больных из 100 оперированных возникают венозные тромбы, а из 1000 оперированных один умирает от эмболии.

Niewiarowski (1954) отмечает, что послеоперационные тромботические осложнения встречаются у 5% оперированных. Однако, как справедливо указывает Thies (1960), тромбозы встречаются гораздо чаще, чем диагностируются клинически — почти у 25 всех оперированных больных. С этим согласуются данные Д. П. Павловского (1963), который, анализируя 1638 протоколов вскрытия умерших больных, перенесших различные хирургические вмешательства, установил тромботические осложнения у 368 умерших, что составляет почти 22%. Эмболия легочной артерии явилась непосредственной причиной смерти в 152 случаях (9%). По Н. Т. Дудко и В. Д. Безверхий (1962), на вскрытии 694 умерших после операций в 113 случаях имели место тромбозы и эмболии (16,2%). Ф. И. Сидорина (1967) из 766 умерших после операций обнаружила флеботромбозы и тромбоэмболии у 183 (23,8%).

Многие авторы отмечают учащение послеоперационных тромбоэмболий в последние годы. Так, если в 1939—1940 годах послеоперационные тромбоэмболические осложнения

## Частота послеоперационных тромбоэмболических осложнений

Количество операций	Количество тромбоэмболических осложнений	Процент тромбоэмболических осложнений к числу оперированных	Авторы
10203	72	0,7	Т. Н. Черносвистова, 1935
172888	1665	0,96	Barker и соавт., 1940
11401	259	2,3	Linde, 1941
7973	210	2,6	Borgström, 1951
6037		2,5	Stamm и соавт., 1954
5872	65		Matis, 1961
13549	114	1,06	Mc Klary, Molnar, 1962
11600	58	0,5	З. Н. Осипова, 1963
5339	96		Щибър и соавт., 1964
4230	68	1,61	А. И. Трегубенко, 1964
11527	49	0,42	В. С. Зикас, 1964
10614	84	0,8	С. М. Пудяков, 1965
10275	88		Н. И. Блинов, В. А. Трубачев, 1968
3114	63	2,0	Н. Ф. Гусакова, Г. А. Красовская, 1970
4842	69	1,4	Б. М. Лесин, 1970
13629		3,6	Ф. А. Кудяков, 1971
		0,16	Е. И. Малюков, Л. В. Бояринцева, 1973

составляли 0,52% по отношению ко всем вскрытиям умерших после операций больных, то в 1952—1953 годах этот показатель возрос до 5,58% (Ф. В. Ракушев, 1955). По С. М. Пудякову (1965), в 1954 году тромбозы и эмболии составляли 0,24% от общего числа операционных больных, в 1961 г. — 1,1%, а в 1962 г. — 2,2%.

Послеоперационные тромбозы и эмболии занимают третье место среди других послеоперационных осложнений (Anzas, 1957), В. И. Серга и В. А. Могильный, 1971; В. А. Попов, 1974).

Летальность от тромбоэмболических осложнений также возрастает. Если в 1956 году летальность составляла 0,7%, то в 1959 году — 2,1% (Щибър и соавт., 1964). Д. П. Павловский (1963) указывает, что в структуре послеоперацион-

ной летальности тромбозы и эмболии занимают третье место после перитонита и сердечно-сосудистой недостаточности.

Частой причиной летального исхода от послеоперационных тромбоэмболических осложнений является эмболия легочной артерии, которая, по Thies (1960), приводит 19% больных с тромбозами к смерти. М. Б. Юкельсон (1927) указывает, что в среднем 1 больной из 330 оперированных погибает от эмболии легочной артерии. Д. М. Хаятин и В. С. Скляник (1939), Г. П. Зайцев (1947), И. Х. Хархурин (1946), А. Г. Лидский (1958), Zukschwerdt (1965), Н. Н. Машиновский и Г. С. Кротовский (1968) в представленных ими статистических материалах показали, что эмболия легочной артерии возникает в 0,01—0,91% всех операций, а частота инфаркта легкого различных размеров достигает 33%. Эмболия легочной артерии в 4—6% служит причиной послеоперационной летальности.

Сводные данные о частоте смертельных случаев послеоперационной эмболии легочной артерии представлены в табл. 12.

Таблица 12

Частота смертельных послеоперационных легочных эмболий

Количество операций	Количество летальных исходов	% летальных исходов к числу операций	% летальных исходов к общей смертности	Авторы
172888	343	0,2	—	Barker и соавт. (1940), Allen (1948)
11401	41	0,36	—	Linde (1941)
61431	271	0,4	6,2	Eisenreich (1954)
6037	—	0,2	—	Stamm и соавт. (1954)
45579	87	0,19	—	Н. И. Бганцев (1960)
7018	16	0,22	—	А. Г. Панахиян (1960)
—	—	—	19	Thies (1960)
3723	40	1,2	—	Le Brigand (1961)
5872	24	—	—	Matis (1961)
5339	29	0,6	—	Щибър и соавт. (1964)
24619	235	0,95	14,41	Alieff (1966)
—	—	—	5,2	Enke и соавт. (1966)
10275	—	0,84	—	Н. И. Блинов и В. А. Тру- бачев (1968)

Fontaine (1955), А. Н. Филатов (1958), Naegeli (1960), Gray (1966) и многие другие отмечают учащения послеопе-



рационной эмболии легочной артерии по сравнению с довоенным периодом. По данным Zeitlhofer и Reiffestuhl (1952), основанным на секционном материале, смертность от эмболии легочной артерии увеличилась в 11 раз. Однако эти данные вряд ли можно считать убедительными, так как авторы не учитывали общее число лечившихся больных. Кинг с соавт. (1962) указывают, что за период с 1943 по 1960 год смертельная эмболия легочной артерии, как послеоперационное осложнение, переместилась с седьмого места на второе среди причин послеоперационной летальности.

Причины учащения тромбозов большинство авторов связывают с «повзрослением» хирургических больных, с увеличением числа обширных, длительных операций на органах брюшной и грудной полости (В. И. Колесов и С. П. Пудяков, 1967; Атанасов, 1968; Г. А. Орлов и Н. П. Бичихин, 1971; Е. И. Петрик, 1972), с увеличением среди больных удельного веса сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований (Е. М. Тареев, 1951; А. И. Струков и Н. Н. Васильева, 1958; М. И. Теодори, 1963), с наркозом и применением релаксантов (В. З. Зикас, 1964; Pearson и Martin, 1959), антибиотиков (Horn, Lasarits, 1956), внутривенных вливаний (И. М. Тальман, 1967), с характером питания населения (Zeithofer и Reiffenstuhl, 1952; Линдер, 1967). Однако Alief (1966) считает, что величина и продолжительность операции, режим питания и ожирение не играют решающей роли в повышении частоты тромбозов и эмболий. По Г. Н. Евстафьевой с соавт. (1964) и Ю. С. Гилевич (1967), у больных, оперированных под интратрахеальным наркозом с применением релаксантов, тромботические осложнения встречаются в два раза реже, чем при операциях под местной анестезией.

Таким образом, в вопросе о причинах учащения послеоперационных тромбозов среди авторов нет единого мнения.

Тромботические осложнения чаще возникают в сроки от 5 до 12 дня после операции (М. Б. Юкельсон, 1927; Linde, 1941; Eisenreich, 1954; А. А. Жмур, 1960; Шибър, 1964; А. А. Герке, 1965; В. И. Васильев, 1966; Б. Д. Комаров и соавт., 1973 и др.), но наблюдаются также и на 20, 30, 36 и 42 дни (А. И. Струков и Е. К. Березовская, 1967; З. Н. Осипова, 1963). Тромбозы и эмболии редко наступают раньше пятого дня после операции. По А. Г. Лидскому (1958), в 75% всех случаев первые признаки тромбоза появляются между 8 и 14 днями. Zukschwerdt (1965) приводит следующие данные о частоте тромботических осложнений по срокам их наступления после операции: до 5 дня — 3,7%, в первые

8 дней — около 1/4 всех случаев тромбозмембральных осложнений, от 9 до 14 дня — около 1/2, после 14 дня — около 1/4.

По мнению большинства авторов, тромбозы и эмболии чаще поражают больных в возрасте старше 40 лет. Так, по данным Alieff (1966), у больных в возрасте до 40 лет смертельная эмболия легочной артерии наблюдалась в 0,99%, а у больных в возрасте от 40 до 80 лет — в 9,69%. Тромботические осложнения у детей представляют редкость. З. Д. Хахина (1936) на 8445 вскрытий трупов детей лишь у двух из них в возрасте 10 и 12 лет встретила тромбоз вен нижних конечностей и таза.

Тромбоз, как послеоперационное осложнение, обычно поражает венозную систему, в особенности глубокие вены нижних конечностей. Rosel (1937) на большом количестве вскрытий показал, что в 50% случаев тромбоз локализуется в венах икроножных мышц, в 40% — в венах икроножных мышц и в бедренной вене одновременно. Х. Н. Хархурин (1946) установил поражение вен икроножных мышц в 18,66% всех вскрытий. Бедренная вена очень часто вовлекается в процесс: по данным Ф. С. Коргановой-Мюллер (1933) — в 30,6%; Fontaine (1957) — в 60%; Г. Г. Сычева (1964) — в 58,8%. Локализация тромбоза в подвздошной вене была обнаружена Ф. С. Коргановой-Мюллер (1933) в 13,9% случаев.

Тромботические поражения вен нижних конечностей в 20,6—98% случаев являются источником эмболии легочной артерии (Gordon и соавт., 1953; Parker, Smith, 1958; Zollinger и соавт., 1962; Zukschwerdt, 1965). Д. П. Павловский (1963) на материале вскрытий 742 умерших с тромбозами и эмболиями легочной артерии показал, что в 98,35% источником массивной легочной эмболии является бассейн нижней полой вены, в 1,1% — бассейн верхней полой вены и в 0,55% — область правой половины сердца.

Диагностика послеоперационных тромботических осложнений, несмотря на значительные успехи в этой области, все еще представляет значительные трудности. Н. Е. Дудко и В. Д. Безверхий (1962) отмечают, что тромботические осложнения при жизни распознаются лишь в 1/4 случаев, по Staemler и Wilhems (1953), — только в 8%, по Kloss (1958), — в 26%. Это связано с тем, что послеоперационный тромбоз, как правило, носит характер флеботромбоза (Ochsner, Deba-key, 1940; Ochsner, 1953; И. И. Кальченко и П. В. Лыс 1966; А. Н. Чистович и Н. Д. Клочков, 1967; Deykin, 1967; Д. Д. Шульга, 1968), при котором воспалительные изменения в стенке вены не обнаруживаются или выражены слабо и носят вторичный реактивный характер. Вследствие отсутствия флебита клинические проявления тромбозов скудны.

Нередко первым проявлением флеботромбоза бывает эмболия легочной артерии (А. Г. Лидский, 1958). По Domanig (1953), 70—80% всех смертельных эмболий легочной артерии возникают без клинически устанавливаемых продромальных признаков. Автор подчеркивает необходимость уделять особое внимание профилактике флеботромбозов. Это тем более важно, что тромбозы почти в 1/3 случаев являются причиной эмболии (Gordon с соавт., 1952). А. Н. Чистович и Н. Д. Клочков (1967) на вскрытии 125 умерших с тромбозами вен у 100 наблюдали тромбоземболии, которые у 74 были смертельными. М. Б. Юкельсон (1927) считает, что 59—70% тромбозов оканчивается эмболией. Однако цифры, основанные на секционных данных, касающиеся смертельных эмболий, значительно занижены. Они не отражают истинную частоту тромбоземболий, так как большинство из них оканчивается выздоровлением. Мелкие эмболии не диагностируются вообще или распознаются как пневмония, плеврит, инфаркт легкого.

Тромбоземболические осложнения наблюдаются при различных хирургических заболеваниях, поэтому представляют интерес данные о частоте этого осложнения при наиболее распространенной в хирургической клинике патологии.

Больные злокачественными новообразованиями, лечившиеся оперативно, в значительной степени подвержены тромботическим осложнениям. На частоту и связь между раком и тромбозом указывал еще Trousseau (1865). Sproul (1938) на 4258 вскрытий нашла тромбы в сердце, артериях и венах — у 616 умерших, из них 551 — от злокачественных новообразований.

А. И. Струков и Н. Н. Васильева (1958) на основании анализа материалов вскрытий 390 умерших после операции по поводу злокачественных опухолей различной локализации встретили венозные тромбозы и эмболии в 69 случаях (17,6%), из них у 22 умерших наблюдалась эмболия легочной артерии (5,6%). Ф. И. Сидорина (1967) из 378 оперированных больных со злокачественными опухолями у 62 (16,2%) обнаружила флеботромбозы и тромбоземболии. Д. Д. Шульга (1968) отмечает, что из 120 больных раком легких, желудка, молочной железы и прямой кишки течение болезни осложнилось тромбозом у 16 (13,3%). По данным Allen и соавт. (1948), А. И. Струкова и Н. Н. Васильевой (1958), Б. П. Кушелевского и Е. Д. Шмидт (1958), 26% всех тромбозов и 36—40% всех смертельных эмболий легочной артерии приходится на злокачественные новообразования. А. И. Струков и Е. К. Березовская (1967) показали, что больные со злокачественными опухолями, подвергшиеся опе-

ративным вмешательствам, занимают первое место по частоте венозных тромбозов.

Из всех локализаций опухоли наиболее часто, по данным Е. М. Тареева (1951) и А. В. Мельникова (1960), тромбозы встречаются при раке поджелудочной железы. На втором месте — рак желудка, на третьем — рак легкого. Однако И. И. Кальченко, П. В. Лыс и П. А. Рябый (1974) на основании собственных исследований и данных литературы пришли к заключению, что чаще всего тромбозы и эмболии возникают при раке желудка.

При раке поджелудочной железы, особенно тела и хвоста этого органа, Sproull (1938) обнаружила распространенные тромбозы в 56,2% вскрытий. Г. М. Маждраков (1962) считает тромбоз одним из важных симптомов рака поджелудочной железы, который наблюдается в 20% случаев этого заболевания (чаще при поражении тела и хвоста). О высокой частоте тромбозов при этой локализации опухоли сообщали также Е. Д. Семенова (1955), А. А. Шелагуров (1960).

При раке желудка и пищевода тромбозы и эмболии наблюдались в 21,8% вскрытий (Sproull, 1938). Среди 216 умерших от рака желудка А. В. Мельников (1960) установил на секции тромбоз вен у 22, сочетание тромбоза вен и артерий — у 4, тромбозы артерий и эмболии — у 12. Обычно поражались глубокие вены нижних конечностей. Н. И. Бганцев (1960) на 1701 операции при раке желудка обнаружил смертельную эмболию легочной артерии в 28 случаях (1,6%). Из 117 больных с тромбоемболиями, описанных М. П. Беляевым (1963), у 35 были злокачественные новообразования, в том числе у 29 — рак желудка. На 1900 вмешательств по поводу рака пищевода Nakayama (1965) наблюдал смертельную эмболию легочной артерии в 4,6% всех случаев смерти после операций. Ю. Е. Березов, Е. П. Степанян, М. Д. Лапин (1960) на 185 резекций кардии и пищевода и Ю. Е. Березов, М. С. Григорьев (1965) на 285 резекций пищевода при раке обнаружили тромбозы и эмболии в 10,1% наблюдений. Изучая материалы вскрытий 200 умерших, больных раком желудка и пищевода, П. М. Исханов (1967) нашел тромбозы и эмболии у 65, что составляет 32,5% умерших. Тромботические осложнения были непосредственной причиной смерти у 35 больных (17,5%).

При раке легкого Sproull (1938) выявила тромбозы и эмболии в 14,8% вскрытий. Wiklund (1956) обнаружил, что эмболия легочной артерии была причиной смерти 18 из 68 больных раком легкого, умерших после оперативного вмешательства. О высокой частоте тромбоемболий при раке легкого свидетельствуют данные Ф. Г. Углова (1958): из 15 умерших 6 больных погибли от эмболии легкого. По материалам

Ю. Д. Москаленко (1963), из 68 умерших после операции по поводу рака легкого тромбоэмболия явилась причиной смерти 16 больных, что составляет 23,5% среди причин смертельных исходов на 388 операций. А. В. Григорян и В. К. Гостищев (1964) на 270 оперированных по поводу рака легкого у 21 больного (6,88%) наблюдали тромбозы вен нижних конечностей и у 3 — эмболию легочной артерии. Эмболия легочной артерии после пневмонэктомии, по данным Alieff (1966), встретилась в 6,49% на 266 операций.

При раке прямой кишки Т. Н. Черношвитова (1935) сообщает о четырех тромботических осложнениях на 78 операций (5,1%) и о четырех тромботических осложнениях на 46 операций. Как показал Stamm (1954), тромбозы и эмболии при экстирпации прямой кишки наблюдаются в 8%. По данным Н. И. Бганцева (1960), после операций на толстом кишечнике по поводу рака смертельная эмболия легочной артерии составила наибольшее число — 3,2%. У Beussac (1968) количество тромбозов после операций на толстых кишках было также наибольшим. Alieff (1966) приводит следующие данные: смертельная эмболия легочной артерии после 223 операций рака прямой кишки наблюдалась в 3,59%, а после операций рака толстой кишки — в 3,58%. На 720 операций по поводу рака прямой и сигмовидной кишок С. А. Холдин (1967) наблюдал тромботические осложнения у 31 больного (4,2%) со смертельной легочной эмболией в 1,5%.

При раке молочной железы по материалам клиники Мейо (Barber и соавт., 1940) на 2919 операций радикальной мастэктомии тромбозы и эмболии развились у 36 больных (1,23%), со смертельным исходом в 0,17%. На 400 радикальных операций Linde (1941) встретил тромбозы и эмболии в 2,7%, смертельную легочную эмболию — в 0,2%. На большом материале Stamm (1954) тромбозы и эмболии после радикальной мастэктомии наблюдались в 4,9%. По данным Alieff (1966), смертельная эмболия легочной артерии составила 0,8% на 503 радикальных мастэктомии.

И. И. Кальченко, П. В. Лыс и П. А. Рябый (1974) на основании собственных исследований показали, что из всех послеоперационных тромбоэмболий, явившихся непосредственной причиной смерти больных или значительно отяготивших их состояние, у 52% больных были злокачественные новообразования, а у 72% из них — рак желудка.

Сравнительно часто тромбозы и эмболии осложняют течение и исход других хирургических заболеваний.

По Stamm (1954), количество тромбоэмболий при остром воспалительном процессе (абсцессы, флегмоны) составляет 1,5% по отношению ко всем случаям этой патологии, после

операции паховой грыжи — 2,8%, при операциях по поводу язвы желудка и двенадцатиперстной кишки — 9,4%.

В табл. 13 представлены сводные данные о частоте послеоперационных тромбоэмболических осложнений при некоторых видах хирургической патологии.

Таблица 13

Частота послеоперационных тромбоэмболических осложнений при некоторых видах хирургической патологии

Наименование патологии	Количество операций	Процент тромбоэмболических осложнений к числу оперированных	Процент летальных тромбоемболий	Авторы
Заболевания вен нижних конечностей	297	3,4	—	Г. Н. Черносвитова (1935)
	315	3,5	0,6	Linde (1941)
	1587	4	—	Donaldson (1947)
	1580	—	3,5	Г. П. Зайцев (1964)
Аппендицит: а) деструктивный	203	—	3,45	Alief (1966)
	835	2,04	—	Barker (1940)
	429	3,3	0,2	Linde (1941)
б) хронический	7975	0,87	—	Barker (1940)
	4833	1,1	0,1	0,1 Linde (1941)
	3254	—	0,21	Alieff (1966)
Паховые и бедренные грыжи	3852	1,32	—	Barker (1940)
	1597	1,9	0,3	Linde (1941)
	3000	0,4	—	В. Н. Северин (1960)
	1886	0,63	—	В. И. Трубочев (1965)
Язва желудка и 12-перстной кишки	333	3,3	0,6	Linde (1941)
	4896	—	0,14	Н. И. Бганцев (1960)
	635	—	1,42	Alieff (1966)

Ущемленные грыжи осложняются тромбозами и эмболиями значительно чаще, чем неущемленные. Так, по данным

Г. Н. Чернозитовой (1935), при неущемленной грыже на 1760 операций указанные осложнения встретились в 16 случаях (0,3%), а при ущемленной грыже на 73 операции — в трех случаях (3,1%). Alieff (1966) отмечает, что смертельная легочная эмболия при неущемленной грыже наблюдалась в 0,36% операций, а при ущемленной — в 3,77%.

Из анализа литературных данных о частоте тромбоземболических осложнений видно, что они чаще угрожают больным, подвергшимся оперативным вмешательствам по поводу злокачественных новообразований, заболеваний сосудов и острых воспалительных процессов. Опасность послеоперационных тромботических осложнений сравнительно меньше у больных хронической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническим аппендицитом и неущемленными грыжами.

Статистические данные различных авторов о частоте послеоперационных тромбозов и эмболий иногда разноречивы. Низкие цифры некоторых исследователей Ducuing (1928) объясняет тем, что тромбозы с невыраженными симптомами, особенно с локализацией в глубоких венах нижних конечностей, часто не диагностируются. Аналогичное объяснение дает Г. П. Зайцев (1951). По Г. М. Минцу (1936), причинами несоответствия секционных данных различных авторов являются неоднородный материал и методика вскрытия. Н. Х. Хархурин (1946) подчеркивает, что частота венозных тромбозов, как правило, занижается, так как многие авторы не всегда учитывают поражения вен икроножных мышц.

Больные, перенесшие тромбоз глубоких вен нижних конечностей, в дальнейшем страдают от его последствий. Bauer (1947), Zilliacus (1948), Halse (1954), Hejensgaard (1952), Djelali (1958), Sigg (1963) установили, что в сроки от 5 до 30 лет после перенесенного глубокого тромбоза в среднем 80% больных страдают отеками, 72% — варикозом, 50% — индурацией тканей голени и экземой, 60% — трофическими язвами голени. 29,6% больных становятся нетрудоспособными, 23,7% вынуждены переменить профессию, у 66,9% отмечается ограничение трудоспособности. Частота развития поздних последствий тромбоза во многом зависит от локализации и обширности тромботического поражения, а также от того, насколько своевременным и патогенетическим было его лечение.

Таким образом, послеоперационные тромбоземболические осложнения являются грозным спутником хирургических заболеваний. Лечение и профилактика этого осложнения имеют важное значение в борьбе за сохранение здоровья и жизни больных, подвергшихся оперативному вмешательству.

## Глава III

### ПАТОГЕНЕЗ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

В здоровом организме при нормальном функционировании системы гемостаза нет условий для внутрисосудистого тромбообразования и нарушения кровотока в магистральных сосудах, так как существует четкое взаимодействие между факторами, ведущими к свертыванию крови и тромбообразованию и фибринолизу, регулируемое нервно-эндокринными механизмами. Активация одной из систем при повышении активности другой представляет собой проявление механизма обратной связи, обеспечивающей жидкое состояние крови в сосудистом русле и целостность его стенок. При нарушении функционального состояния системы гемостаза риск возникновения тромбоза увеличивается.

Имеется много общего в механизме образования раневого гемостатического тромба и внутрисосудистого тромбоза. По образному выражению Koller (1964), тромбоз — это гемостатический процесс, происходящий в ошибочном месте. Однако в отличие от защитного гемостатического тромба внутрисосудистое тромбообразование, имея много общего по механизму с физиологическим, направленным в случае повреждения стенки сосуда на сохранение ее целостности, при нарушении надежности функционирования системы гемостаза, повышенной тромбоцитической реакции ведет к патологии — нарушению кровообращения в затромбированном сосуде. MacFarlane (1964), Johnson и соавт. (1966) установили, что имеется различие в строении гемостатического и патологического тромба.

В конце прошлого века была установлена зависимость между повреждением стенки сосуда, изменением свойств крови, нарушением кровотока и внутрисосудистым тромбообразованием (триада Вирхова). Каков же удельный вес перечисленных факторов в механизме возникновения внутрисосудистого тромбоза, что является первопричиной, ведущей



к тромбообразованию? Решение этих вопросов имеет принципиальное значение для рационального направления поиска средств и способов профилактики тромбоэмболических осложнений.

Б. И. Кузник и В. П. Скипетров (1974) на основании анализа литературы пришли к заключению, что большинство авторов считают, что внутрисосудистый тромбоз всегда связан с повреждением эндотелиального покрова. Д. М. Зубаиров и соавт. (1974) указывают, что повреждение стенки сосудов всегда служит причиной образования тромба, а замедление и турбулентность кровотока и изменение состава крови — условия, от которых зависят рост или лизис тромба. Экспериментальные исследования, проведенные многочисленными исследователями, в том числе и нами, на различных видах животных действительно свидетельствуют о том, что для образования тромба в эксперименте при активации свертывающей системы крови, в частности, при введении тромбина, необходимо повреждение эндотелия стенки сосудов. Однако многочисленные клинические наблюдения показывают, что тромбообразование может происходить в сосудах с неповрежденным эндотелием. Так, в послеоперационный и послеродовой период, при нормальных родах здоровых рожениц тромбоз, как правило, носит характер флеботромбоза (Ochsner, Deakey, 1940; Deukin, 1967; Д. Д. Шульга, 1968 и др.). Магх (1974) на основании анализа многочисленных клинических наблюдений, в частности, с меченым  $J^{125}$ -фибриногеном, пришел к заключению, что по различным авторам у больных инфарктом миокарда, находящихся в неподвижном состоянии, частота тромбозов глубоких вен нижних конечностей, возникающих в первые дни болезни, равна 34—37%. Кажущееся противоречие между экспериментальными данными и клиническими наблюдениями устраняется, если к патогенезу тромбоза подходить в соответствии с его классификацией.

В зависимости от места образования тромба различают тромбозы магистральных сосудов и микроциркуляторного ложа: вен — тромбофлебиты и флеботромбозы; артерий — тромбоз артерий и тромбартериит; тромбозы и (или) тромбоземболию в системе микроциркуляции. Их объединяет лишь одно свойство — наличие в сосудах сгустков. По этиологии, патогенезу, клиническому проявлению и прогнозу они различны. Магх (1974) подчеркивает сложность патогенеза тромбозов и указывает, что тромбоз является полиэтиологическим и полипатогенетическим заболеванием и что в настоящее время во всей медицине, в особенности при интенсивной терапии, полиэтиологические и полипатогенетические формы макро- и микротромбозов приобретают важнейшее значение. И с этим нельзя не согласиться, так как в зависимости от ло-

кализации и патогенеза тромбозов методы профилактики тромбоэмболических осложнений и тактика врача будут различными.

### **ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ**

В системе гемостаза здоровых людей имеется четкое взаимодействие между факторами, ведущими к свертыванию крови, агрегации тромбоцитов и фибринолизу. При этом ускорение процесса свертывания крови, активация функциональных свойств тромбоцитов и повышенная склонность к внутрисосудистому тромбообразованию при некоторых состояниях организма (боль, кровопотеря, хирургические вмешательства и др.) сопровождаются одновременным повышением фибринолитической активности, что рассматривается как проявление защитной реакции организма, развившейся в процессе эволюции (Christensen и McCarthy, 1954; В. П. Балуда и И. А. Ойвин, 1961). При всех состояниях организма, когда возникает угроза целостности стенки сосуда, ускорение процесса свертывания крови создает благоприятные условия для быстрого образования у места поврежденных тромбоцитов ведущего к образованию гемостатического тромба и остановке кровотечения. Одновременное повышение фибринолитической активности крови препятствует распространению тромба по сосудам и обеспечивает лизис фибриновых сгустков, образованных вдали от места повреждения.

В патологии нарушается механизм обратной связи в системе гемостаза. Из данных, представленных в табл. 14, видно, что при ряде состояний и заболеваний организма повышенная склонность к свертыванию крови и агрегации тромбоцитов сопровождается не повышением, а снижением фибринолитической активности крови. При этом снижается резервная возможность системы фибринолиза, определяемая методом функциональной нагрузки по И. А. Ойвину и С. И. Чекалиной (1964). Появление тромбина, в количестве, которое способно вызвать не латентное микросвертывание, а массивное внутрисосудистое свертывание крови и тромбоз — явление патологическое.

Внутрисосудистое тромбообразование возникает чаще в том случае, если биологическая надежность системы гемостаза, ее функция поддерживать гомеостаз, приспособленность организма к изменившимся условиям нарушены.

Как показали многочисленные авторы, а также наши исследования, при нарушении функционального состояния сис-

темы гемостаза, ведущем к повышению наклонности крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию, такие показатели, как время свертывания крови и толерантность плазмы к гепарину, повышены, концентрация большинства прокоагулянтов не изменена или находится в пределах физиологических колебаний, концентрация фибриногена повышена, реже нормальная, активность фибринстабилизирующего фактора увеличена, тромбопластиновая активность повышена, антитромбопластиновая и антитромбиновая активность снижены, адгезивность и агрегация тромбоцитов повышены, а способность к дезагрегации тромбоцитарных агрегатов снижена, способность фибринолитической системы крови к фибринолизу и тромболлизу уменьшена (Е. И. Чазов; П. Е. Лукомский; Д. П. Павловский; В. М. Панченко, 1970; И. А. Ойвин, 1965; М. И. Кузин и соавт. 1974; Э. П. Думпен и соавт., 1974; и др.). Эти сдвиги в системе гемостаза по направленности близки к сдвигам, которые наблюдали у больных с тромбоэмболическими осложнениями (табл. 15). В крови могут обнаруживаться растворимые комплексы фибринмономера и фибриноген Б. В. табл. 16 представлены данные о функциональном состоянии системы гемостаза у 44 больных, страдающих тромбоэмболическими осложнениями, обследованных нами в острый период заболевания. У больных, страдающих тромбоэмболическими осложнениями, толерантность плазмы к гепарину и тромбопластиновая активность крови увеличены, однако фибринолитическая, антитромбопластиновая и антитромбиновая активность снижена. Концентрация прокоагулянтов (протромбин, фактор VIII, проконвертин, фибриноген) при этих состояниях не изменена. Анализ полученных данных показал, что между тяжестью заболевания, величиной тромба и толерантностью плазмы к гепарину имеется определенная зависимость: чем острее протекает заболевание, чем более выражены клинические проявления тромбоза, тем выше толерантность плазмы к гепарину. Так, у больного Б-ва (история болезни № 1018/744) заболевание протекало тяжело, с выраженными клиническими проявлениями тромбоза (распространенный тромбоз нижней полой вены, подвздошной, почечных вен, вен нижних конечностей), толерантность плазмы к гепарину была равна 180 секундам. У больного Б-ян (история болезни № 1737) с явлениями острой непроходимости левой подколенной артерии толерантность плазмы к гепарину была равна 195 секундам. У больного Б-ва (амбулаторный) диагностирован тромбоз подколенной вены, ограниченный на небольшом участке. Толерантность плазмы к гепарину — 600 секунд. У больной А-ой (история болезни № 5813) — подострый тромбофлебит глубоких вен правого бедра. Толерантность

Взаимоотношение между отдельными показателями системы гемостаза  
здорового организма и при некоторых видах патологии

Состояние организма	Способность крови к			Последствия или возможные осложнения
	свертыванию	агрегации тромбоцитов, вызываемой агрегирующими факторами	фибринолізу	
Здоровый организм: а) состояние относительного покоя	Система функционирует по принципу надежности биологических систем, динамичности при взаимодействии всех звеньев системы с быстрым возвратом к состоянию относительного постоянства, подвержена биологическому ритму			
б) ориентировочный рефлекс	Повышается	Нормальная или повышается	Повышается	—
в) возбуждение	Повышается	Повышается	Повышается	—
г) болевое раздражение	Повышается	Повышается	Повышается	} Образование защитного тромба у места повреждения сосуда Атеросклероз, тромбоэмболические осложнения
д) роды	Повышается	Повышается	Повышается	
е) кровопотеря	Повышается	Повышается	Повышается	
ж) прием больших количеств жира	Повышается	Повышается	Снижается	
з) чрезмерное физическое и умственное переутомление	Повышается	Повышается	Снижается, реже нормальная	
и) эмоциональный стресс	Повышается	Повышается	Снижается	
В пожилом и старческом возрасте	Повышается	Повышается	Снижается, нормальная или повышается	Повышенная склонность к внутрисосудистому тромбообразованию

а) Больной организм: оперативные вмеша- тельства	Повышается	Повышается	Повышается	Образование защитного тромба, возможны тромбоэмболические ос- ложнения
б) атеросклероз	Повышается	Повышается	Снижается	Повышенная склонность к внутрисосудистому тромбообразованию, тромбоэмболические ос- ложнения
в) инфаркт миокарда	Повышается	Повышается, реже нор- мальная	Снижается	
г) гипертоническая бо- лезнь	Повышается	Повышается с нараста- нием стадии болезни	Снижается	Тромбоэмболические ос- ложнения
д) сахарный диабет	Повышена	Повышена	Снижена	
е) злокачественные но- вообразования при различной локализа- ции патологического процесса	Повышается	Повышается	Снижается, нормальная	
ж) шок — 1 фаза 2 фаза		Повышается с последую- щим снижением	Повышается	Тромбгеморрагический синдром
з) акушерская патоло- гия (преждевремен- ная и ручная отслой- ка плаценты, кесаре- во сечение, длитель- ное пребывание мерт- вого плода в полости матки)		Повышается с последую- щим снижением	Повышается	Тромбгеморрагический синдром
и) геморрагические диа- тезы и состояния	Кровотечения возникают при нарушении сосудисто-тромбоцитарного или коагуля- ционного механизмов гемостаза			

Таблица 15

Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови здоровых женщин и больных с острой формой тромбоэмболической болезни ( $M \pm m$ )

Показатели	Здоровые	Больные
Время свертывания крови, с	$300 \pm 20$	$184 \pm 9$ $P < 0,001$
Толерантность плазмы к гепарину, с	$640 \pm 36$	$261 \pm 8$ $P < 0,001$
Протромбиновая активность крови, %	$90 \pm 2$	$102 \pm 2$ $P < 0,001$
Концентрация фибриногена, мг%	$243 \pm 12$	$415 \pm 15$ $P < 0,001$
Активность фактора XIII, %	$80 \pm 3$	$151 \pm 6$ $P < 0,001$
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	$103 \pm 7$	$225 \pm 6$ $P < 0,001$
Фибринолитическая активность крови, мин	$224 \pm 14$	$499 \pm 10$ $P < 0,001$
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	$280 \pm 9$	$508 \pm 8$ $P < 0,001$
Индекс адгезивности кровяных пластинок	$1,20 \pm 0,005$	$1,80 \pm 0,02$ $P < 0,001$
Агрегация кровяных пластинок, с	$24 \pm 1,1$	$14 \pm 3$ $P < 0,001$

Таблица 16

Состояние свертывающей и фибринолитической систем крови здоровых людей и больных с тромбоэмболическими осложнениями

Показатели	Статистические показатели	Здоровые	Больные
		3	4
Время свертывания крови по Базарону, с	M P	300	342 $< 0,05$
Толерантность плазмы к гепарину по Поллеру, с	M P	470	306 $< 0,001$
Протромбиновая активность крови, %	M P	100	93 $< 0,05$
Концентрация протромбина, %	M P	100	96 $< 0,001$
Концентрация фактора V, %	M P	100	98 $< 0,2$

1	2	3	4
Концентрация фактора VII, %	М Р	100	100
Концентрация фибриногена, мг%	М Р	330	316 <0,2
Тромбопластиновая активность крови, %	М Р	52	68 <0,001
Антитромбопластиновая активность, %	М	100	78 <0,001
Антитромбиновая активность, %	М Р	100	82 <0,001
Фибринолитическая активность крови, %	М Р	17	2 <0,001
Фибринолитическая активность крови, ч.	М	4,5	13 <0,001

плазмы к гепарину — 690 секунд. Таким образом, у больных с выраженными проявлениями распространенного тромбоза толерантность плазмы к гепарину резко повышена, а у последних двух больных — нормальная.

Последующие исследования 88 хирургических больных с острым тромбозом показали, что для этого заболевания не менее характерным является ускорение свертывания крови в несмачиваемой пробирке, повышение контактной активации крови, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности крови.

Аналогичные данные о функциональном состоянии свертывающей и фибринолитической систем крови были получены нами при обследовании 33 женщин с острыми формами тромбоэмболической болезни, развившейся у 25 женщин после родов, у 5 — после искусственного аборта, у 2 — после удаления матки по поводу фибромиомы и у одной — после удаления кисты яичника. Как видно из данных, представленных в табл. 17, при тромбоэмболической болезни выражена склонность крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию, а именно повышается толерантность плазмы к гепарину, толерантность фибринового сгустка к плазмину, активность фибринстабилизирующего фактора, концентрация фибриногена, количество кровяных пластинок и их функциональная активность (адгезивность и агрегация). В то же время фибринолитическая активность крови снижается.

Таким образом, у больных, страдающих тромбоэмболическими осложнениями, в крови обнаруживаются сдвиги в сторону повышенной склонности к свертыванию и тромбо-

образованию, происходит повышение активности в крови ряда прокоагулянтов, повышение функциональной активности кровяных пластинок, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности.

Таблица 17

**Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови у родильниц с острыми формами тромбоэмболической болезни (M±m)**

Показатели	Здоровые небеременные женщины	Родильницы	
		с нормальными родами (7-й день после родов)	с тромбоэмболическими осложнениями
Время свертывания крови, с	300±20	208±8	184±9
Толерантность плазмы к гепарину, с	640±36	595±8	261±8
Протромбиновая активность крови, %	90±2	96±1	102±2
Концентрация фибриногена, мг %	243±12	307±19	415±15
Активность фактора XIII, %	80±3	87±1	151±6
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	103±7	118±3	225±6
Фибринолитическая активность крови, мин	224±14	296±3	499±10
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	280±9	316±8	508±8
Индекс адгезивности кровяных пластинок	1,20±0,005	1,20±0,02	1,80±0,02
Агрегация кровяных пластинок, с	24±1,1	21±0,5	14±0,3

Примечание. Показатели системы гемостаза у родильниц с тромбоэмболическими осложнениями статистически достоверно отличаются от аналогичных показателей у здоровых небеременных женщин и родильниц с нормальными родами ( $P < 0,05$ ).

В литературе имеются указания на связь тромбообразования с одновременным понижением антикоагулянтной и повышением тромбопластиновой активности крови (А. А. Багдасаров и соавт., 1959; Г. А. Раевская, 1961; В. Н. Маляровский, 1960, 1961; Огига и соавт., 1946; Pascuzzi и соавт., 1961).

Снижение антикоагулянтной активности крови способствует возникновению и росту тромбов в результате того, что при этом создаются условия для ускорения процесса образо-



вания тромбопластина и тромбина и, следовательно, для превращения больших количеств фибриногена в фибрин. При снижении антикоагулянтной активности крови, например, в послеоперационном и послеродовом периоде в организме создаются условия, при которых в недостаточной степени инактивируются тромбопластин и тромбин, образующиеся в результате поступления в сосудистое русло тромбогенных компонентов из операционного поля.

Исследования последних лет показали неправильность старых представлений, согласно которым повышение наклонности крови к свертыванию и тромбообразованию связано с повышением в ней концентрации некоторых прокоагулянтов (протромбин, фибриноген, проконвертин, кровяные пластинки и др.).

Данные об изменении функционального состояния свертывающей системы крови при тромбоэмболической болезни и при экспериментально вызванном тромбозе, особенно снижении фибринолитической активности крови, послужили основанием ряду авторов при рассмотрении патогенеза внутрисосудистого тромбообразования на первый план выдвинуть изменения коагуляционных свойств крови, депрессию антисвертывающей системы без учета формы тромбоза в отрыве от субстрата, на котором происходит тромбообразование и его свойств, вследствие повреждения стенки сосуда (макро- или микроповреждения) как пускового фактора механизма тромбообразования при многих, но не всех формах тромбоза. «В последние годы в связи с успехами в изучении общих закономерностей изменения тромбообразующих свойств в крови наблюдается тенденция к недооценке местных изменений сосудистой стенки в патогенезе тромбоза. Некоторые авторы игнорируют значение изменений в области атеросклеротической бляшки, значение изменений ферментов в стенке сосудов, участвующих в коагуляции и предупреждающих тромбообразование...» — указывают А. М. Вихерт и Е. И. Чазов (1971). Так, по Б. А. Кудряшову (1960), «патология свертывания и, в том числе внутрисосудистое тромбообразование, должны рассматриваться как нарушение противоречивого взаимодействия противоположных частей единой свертывающей системы», т. е. «в основе клинического явления тромбоза следует искать явление депрессии противосвертывающей системы (предтромбоз)» (Б. А. Кудряшов, 1965). Однако одной депрессии противосвертывающей системы крови еще недостаточно для тромбообразования, так как обязательным звеном этого процесса, помимо снижения функции системы фибринолиза, является активация свертывающей системы крови и (или) адгезии тромбоцитов (в зависимости от формы тромбоза). Без свер-

тывания крови или образования тромбоцитарных агрегатов тромбообразование невозможно. Депрессия противосвертывающей системы не является активатором свертывающей системы крови — пусковым механизмом процесса свертывания крови. Активатором или пусковым механизмом процесса свертывания крови является травма сосудов (чужеродная поверхность) и, возможно, катехоламины (Д. М. Зубаиров; Магх). А. А. Маркосян (1968) подчеркивает, что « надо быть весьма осторожным с абсолютизацией роли изменений, наступающих в процессах свертывания крови в кровеносном русле при формировании тромбоза, если эти изменения не сочетаются с пораженной сосудистой стенкой или нарушенной гемодинамикой. Концепция о наличии в организме самостоятельной «нейро-гуморальной физиологической антисвертывающей системы», «депрессией» которой якобы объясняется возникновение внутрисосудистого тромба, в свете имеющегося громадного фактического материала, оказалась несостоятельной».

Клинические наблюдения показывают, что снижение уровня естественных антикоагулянтов, способности фибринолитической системы к фибринолизу имеет существенное значение в тромбообразовании и что тромбоэмболические осложнения чаще возникают у больных с указанным нарушением в системе гемостаза. Однако этих изменений еще недостаточно для возникновения внутрисосудистого тромбоза. Хорошо известно, что при гипертонической болезни, атеросклерозе, ишемической болезни сердца, после операций тромбогенный потенциал крови повышен у большинства больных, тогда как тромбоэмболические осложнения возникают далеко не всегда и, наоборот, в послеродовом периоде при нормальном функциональном состоянии системы гемостаза у здоровых родильниц, но находящихся в малоподвижном состоянии, в определенном проценте случаев возникают флеботромбозы или тромбофлебиты.

Изолированное изучение только способности крови к свертыванию и фибринолизу не позволило раскрыть патогенез тромбообразования и роль системы гемостаза в этом процессе. Клинические наблюдения показывают, что тромбоэмболические осложнения могут возникать как при нормальной, так и сниженной свертываемости крови. В частности, при лечении больных инфарктом миокарда антикоагулянтами снижение протромбинового показателя до 50—30% не гарантирует от возникновения тромбоэмболических осложнений (Б. В. Коняев, 1956; Г. А. Раевская, 1958).

В связи с появлением новых данных о ключевой роли тромбоцитов в физиологическом и патологическом тромбообразовании появились работы, авторы которых указывают на

значение изменения функции тромбоцитов в патогенезе тромбозов коронарных сосудов (П. Е. Лукомский, В. А. Люсов и Ю. Б. Белоусов, 1970; Е. И. Чазов, 1971; В. А. Люсов и Ю. Б. Белоусов, 1973, 1974 и др.) (табл. 18). Повышенные способности тромбоцитов к агрегации зависят как от изменения свойств тромбоцитов, так и плазменных факторов, особенно при патологической активации свертывающей системы крови, повышения уровня в крови жирных кислот.

Однако изолированного ускорения свертывания крови, повышения функционального состояния кровяных пластинок или снижения антикоагулянтной и фибринолитической активности крови без повреждения стенки сосуда и активации процесса свертывания крови еще недостаточно для внутрисосудистого тромбообразования. Об этом свидетельствуют опыты с внутривенным введением животным тромбина, тромбопластина и других тромбогенных веществ.

А. А. Шмидт (1892) установил, что при быстром введении достаточного количества тромбина или при быстром его образовании в сосудистом русле происходит внутрисосудистое свертывание крови и гибель животных. При введении животным небольшого количества тромбина гибель животных не наступает, а в крови появляются вещества, тормозящие процесс свертывания крови. Düring (1885) обнаружил, что внутривенное или периваскулярное введение тромбина животным с замедленным кровотоком вызывает распространенное свертывание крови и гибель животных. Если кровообращение в сосудах не нарушено, то введение таких количеств тромбина ведет к образованию небольших кровяных сгустков, которые вызывают эмболию капилляров и мелких сосудов, особенно легких, и в последующем подвергаются быстрому лизису.

Позднее ряд исследователей подтвердили данные о том, что при быстром введении тромбина в сосудистое русло наступает массивное внутрисосудистое свертывание крови и гибель животных (Mellanly, 1933; Astrup u Volkert, 1943; Tedeseni, 1953; Jurgens, 1956; Brambel, 1957). При медленном внутривенном введении таких же доз тромбина и тромбопластина внутрисосудистое свертывание крови также наступает, однако массивного тромбообразования при этом не наблюдается (Warner, 1933; Jurgens u Studer, 1947; Nolg u Adant, 1954; Vandenbroncke u Verwilshen, 1955; Jürgens, 1956; Branton u Zucker, 1957; Schneider, 1959; Quick и соавт., 1959 и др.).

В последние годы установлено, что при поступлении в сосудистое русло тромбина или тромбопластина при их внутривенном введении животным, а также при массивном поступлении в сосудистое русло активаторов свертывающей систе-

мы крови, например, при акушерской патологии (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, кесарево сечение, эмболия околоплодными водами), наступают фазовые изменения в свертывающей системе крови: 1 — фаза гиперкоагуляции (кратковременная); 2 — гипокоагуляции, вплоть до потери способности крови свертываться (В. П. Балуда и И. А. Мухамеджанов, 1962; Б. И. Кузник, 1965; М. С. Мачабели, 1967; Н. С. Бакшеев, 1966; В. П. Скипетров, 1968 и др.). На фазовые изменения в свертывающей системе крови после введения тромбогенных веществ указывают, в частности, данные В. П. Балуды и И. А. Мухамеджанова (1962) (табл. 18). Из данных, представленных в таблице, видно, что через одну минуту после введения тромбопластина в бедренную вену собак свертываемость крови резко ускоряется, тогда как кровь, взятая через три минуты, свертывается значительно медленнее, а в половине случаев не свертывается в течение 70 минут. Антикоагулянтная активность крови после введения тромбопластина не менялась, фибринолитическая — резко повышалась. Через 10—15 секунд после введения тромбопластина артериальное давление снижалось более чем в два раза. Через одну-три минуты у выживших собак давление выравнивалось.

Таблица 18

Функциональное состояние свертывающей системы крови собак после быстрого внутривенного введения тромбина

Показатели	Статистические показатели	До введения	После введения, мин	
			1	3
Время свертывания крови, мин	М	5	1	51
	Р		<0,001	<0,01
Концентрация фибриногена, мг%	М	250	—	12
	Р			<0,001
Свободный гепарин, %	М	100	—	100
	Р			<0,5
Антитромбиновая активность, %	М	100	—	93
	Р			<0,5
Антитромбопластиновая активность, %	М	100	—	92
	Р			<0,5
Тромбиновое время, с	М	10,4	—	10,4
	Р			<0,5
Фибринолитическая активность, %	М	18	—	50
				<0,001

Примечание. Вероятность различия (Р) рассчитывали по отношению к исходным данным.

Быстрое внутривенное введение здоровым ненаркотизированным собакам тромбопластина во всех случаях сопровож-

ждалось внутрисосудистым свертыванием крови, при этом кровяные сгустки обнаруживали в полостях сердца, аорте, нижней полой вене, сосудах брыжейки, малого круга кровообращения и других артериях и венах. Внутрисосудистое свертывание крови всегда обнаруживали, если животные погибали или их забивали в первые 4 минуты после введения тромбопластина. В тех же случаях, когда животные не погибали и их забивали через 15—30 минут после введения тромбопластина, кровяные сгустки в сосудах не обнаруживали вследствие их последующего лизиса. Н. М. Завриева (1967) методом микрокиносьемки гемоциркуляторных и гемостатических процессов, происходящих в плавательной перепонке лягушки после парентерального введения яда гюрзы (обладает тромбиноподобным действием), объективно и четко зарегистрировала кратковременную и трудно улавливаемую клинически и лабораторно фазу гиперкоагуляции и внутрисосудистого свертывания крови. В последующем происходил лизис кровяных сгустков, что совпадало во времени с геморрагическими проявлениями и гиперфибринолизом.

Б. И. Кузник и соавт. (1972), В. П. Скипетров и Б. И. Кузник (1973), проанализировав данные литературы и собственных исследований, пришли к выводу, что механизм развития вторичной гипокоагуляции чрезвычайно сложен. Он связан с наличием внутрисосудистого свертывания крови, выбросом антикоагулянтов, появлением продуктов деградации фибриногена (и возможно фибрина) и, возможно, образованием комплексных соединений гепарина с некоторыми факторами системы гемостаза, препятствующих образованию кровяного сгустка. Последнее предположение высказано авторами на основании имеющихся в литературе данных Б. А. Кудряшова и соавт. (1966—1971) о том, что после введения тромбина в сосудистом русле появляются комплексные соединения гепарина со специфическими белками и некоторыми катехоламинами, обладающие антикоагулянтной и «неэнзиматической» фибринолитической активностью.

В ряде случаев при введении в сосудистое русло тромбогенных факторов происходит диссеминированное отложение фибриновых сгустков в мелких сосудах, особенно печени, почек, селезенки и мозга. У животных такое состояние можно вызвать или путем многократного введения бактериального эндотоксина или при однократном введении эндотоксина с заблокированной ретикулоэндотелиальной системой. У людей диффузное отложение фибрина в различных сосудах наблюдается при эмболии амниотической жидкостью, при переливании несовместимой крови, при малярии и некоторых других патологических состояниях, сопровождающихся акти-

вацией системы свертывания крови. По Deykin (1967), в патогенезе диффузного отложения фибрина при внутрисосудистой активации свертывающей системы существенное значение имеет чрезмерное поступление фибриновых сгустков в синусоиды печени, что приводит к нарушению функции РЭС очищать кровь от активированных факторов гемокоагуляции. В результате прогрессирующего процесса свертывания крови в сосудистом русле происходит потребление прокоагулянтов, в частности, протромбина, фибриногена и др., а также кровяных пластинок. При этом, как показали наши электронномикроскопические исследования (В. П. Балуда и соавт., 1971), введение в сосудистое русло тромбина сопровождается не только снижением числа кровяных пластинок, но и значительным нарушением их структуры. Так, на полученных электронограммах кровяные пластинки контрольных животных представляли образования круглой, эллипсоидной или звездчатой форм размером от 1 до 4 мк, с четкими контурами наружной мембраны. В центре структуры расположен оптически плотный грануломер, вокруг которого находится более светлый гиаломер. Разнообразие форм кровяным пластинкам придают оптически светлые псевдоподии, отходящие непосредственно от гиаломера. В среднем на 12 кровяных пластинок встречалась одна разрушенная пластинка. Через 3,15 и 60 минут после введения тромбина количество разрушенных форм кровяных пластинок увеличилось более чем в три раза. Структура их была нечеткой, наружная мембрана — разрушенной. Грануломер и гиаломер были оптически плохо отличимы, количество псевдоподий уменьшилось. Эти изменения также свидетельствуют о внутрисосудистом свертывании крови, которое наблюдалось во всех случаях при гибели животных в первые 4—7 минут после введения тромбина. Одновременно с описанными изменениями в системе свертывания крови после введения тромбина активируется фибринолитическая система. При этом происходит лизис не только вновь образующегося фибрина, но и распад ряда факторов свертывания крови, в результате чего нарушается функциональное состояние системы гемостаза. Поэтому у больных с диффузным отложением фибрина одновременно наблюдаются геморрагические проявления. А. А. Маркосян (1968) считает, что при внутрисосудистой активации свертывающей системы крови с появлением в сосудистом русле тромбина в пороговой и надпороговой дозе решающим фактором возникновения внутрисосудистого тромба является тонус вегетативной нервной системы, в частности, ее симпатического отдела. В опытах автора внутривенное введение тромбина животным не вело к внутрисосудистому тромбообразованию. Однако введение надпороговой и пороговой

дозы тромбина на фоне предварительного введения адреналина через несколько дней приводит к гибели животного от тромбоэмболии легочной артерии. Локальный тромбоз возникает и при локальном раздражении симпатической нервной системы.

М. С. Мачабели (1962, 1968, 1970) изменения в свертывающей системе крови после введения тромбогенных веществ выделяет в тромбгеморрагический синдром. Автор рассматривает этот синдром, возникающий при разнообразных состояниях и заболеваниях организма в результате попадания в сосудистое русло тромбогенных веществ как общебиологическую закономерность адаптационного характера. По М. С. Мачабели, течение тромбгеморрагического синдрома разделяется на 4 стадии: 1 стадия — гиперкоагулемии; 2 стадия — нарастающих коагулопатий потребления и фибринолитической активности, 3 стадия — дефибриногенации и фибринолиза; 4 — восстановительная стадия, которую иногда следует расценивать как стадию остаточных тромбозов и блокад.

При тромбгеморрагическом синдроме может наступить гибель организма вследствие кровопотери, тромбоза, эмболии, в частности, микроэмболии, отека мозга, поражения паренхиматозных органов. В. А. Монастырский (1973) показал, что в основе дезорганизации межучточной соединительной ткани и дистрофических изменений паренхиматозных клеток при декомпенсированной гиперкоагуляции лежит коагуляционный генез — микротромбоз.

Аналогичные фазовые изменения в системе гемостаза после попадания в сосудистое русло тромбогенных агентов описал К. Раби (1974), объединив их под общим названием — «рассеянное внутрисосудистое свертывание».

Таким образом, с несомненностью показано, что внутривенное введение определенных доз тромбoplastина или тромбина вызывает внутрисосудистое свертывание крови. Величина образующегося сгустка крови и степень его распространения по сосудистой системе зависят от скорости введения тромбогенных агентов или скорости кровотока: при быстром введении или медленном кровотоке наступает массивное внутрисосудистое свертывание крови, а при медленном введении или быстром кровотоке образуются небольшие сгустки, которые быстро лизируются. При этом свертывание крови наступает как у наркотизированных, так и у ненаркотизированных животных.

Кровяные сгустки, образованные экспериментально в сосуде с неповрежденной стенкой, рыхлые, легко разрушаются и быстро лизируются. В отличие от этого у больших, страдающих тромбоэмболическими осложнениями, тромбы прочные и нередко не лизируются полностью даже при активации

фибринолитической системы крови фармакологическими препаратами. Чем объясняется такое различие в структуре и свойствах кровяных сгустков? Исследования В. П. Балуды (1963), М. С. Мачабели и соавт. (1966) показали, что при внутривенном введении тромбина или тромбопластина в сосуды с неповрежденной стенкой процесс свертывания крови задерживается на стадии образования фибрин-мономера или фибрина *s*, неустойчивого к плазмину и потому быстро лизируемому, тогда как в сосудах с поврежденной стенкой образуется окончательный фибрин, устойчивый к лизису плазмином. Такой же тромб, состоящий из окончательного фибрина *l*, образуется и у больных, страдающих тромбофлебитом.

Следовательно, внутрисосудистая активация процесса свертывания крови у здоровых животных введением тромбогенных веществ ведет к внутрисосудистому свертыванию крови, однако такие кровяные сгустки в сосудах здоровых животных не переходят в тромбы, а подвергаются быстрому лизису. А если это так, то изолированного ускорения процесса свертывания крови, ведущего к внутрисосудистой гемокоагуляции, еще недостаточно для тромбообразования.

Необходимо различать понятия «внутрисосудистое свертывание крови» и «внутрисосудистый тромбоз». Внутрисосудистое свертывание крови, даже массивное, не всегда ведет к внутрисосудистому тромбообразованию. При торможении фибринолитической системы внутрисосудистое свертывание крови может переходить в тромбоз. Разграничение понятий «внутрисосудистое свертывание крови» и «внутрисосудистое тромбообразование» является принципиально важным для правильного построения рациональной профилактики тромбозов, при которой можно не допустить перехода внутрисосудистого свертывания крови в внутрисосудистый тромбоз. Практический врач всегда должен помнить, что внутрисосудистая активация и свертывание крови могут наблюдаться при многих состояниях и заболеваниях организма и что только целенаправленная профилактика может предотвратить тромбообразование. Так, по Merskey (1972), дефибринационный синдром (тромбогеморрагический синдром или рассеянное внутрисосудистое свертывание) может сопровождать следующие клинические состояния:

#### А. Острые состояния.

1. Шок (геморрагический, посттравматический, кардиогенный, анафилактический, острая аллергическая реакция на лекарства), септицемия (менингококковая, пневмококковая, стрептококковая).



2. Острый внутрисосудистый гемолиз.
3. Пурпура.
4. Острые вирусные заболевания.
5. Роды, особенно патологические (преждевременная отслойка плаценты, расположенной на нормальном месте, кесарево сечение, кровотечение).
6. Острая эмболия легочных сосудов.
7. Ожоги.
8. Операции.
9. Острая аноксия.
10. Тепловой удар.
11. Укусы некоторых видов змей.
12. Другие причины.

#### Б. Подострые состояния.

1. Злокачественные новообразования, лейкозы.
2. Длительное нахождение в полости матки мертвого плода.
3. Локальные тромбозы.

#### В. Хронические состояния.

1. Гигантские гемангиомы.
2. Массивная каверноматозная трансформация кровеносных сосудов.

Нарушение состава крови, имеющее большое значение в механизме внутрисосудистого тромбообразования, также наблюдается при многих состояниях и заболеваниях организма. При этом в одних случаях изменения в системе гемостаза бывают стойкие (атеросклероз, сахарный диабет, рак) в других — переходящие (оперативное вмешательство, боль, введение некоторых лекарственных препаратов). Необходимо помнить, что введение больным с нарушенной функцией системы гемостаза при определенных показаниях препаратов, обладающих тромбогенными свойствами, может вызвать еще более выраженное повышение склонности крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию. Так, при гипертонической болезни широкое применение нашел резерпин. Однако имеются указания, что в процессе лечения резерпином нередко тромбоземболические осложнения (Б. П. Кушелевский и др., 1962; В. Г. Вогралик, 1960; А. П. Матусова, 1959). Наши исследования показали, что резерпин в больших дозах повышает активность фактора XIII и увеличивает агрегационную способность кровяных пластинок. Поэтому при необходимости назначения больным определенных препаратов, которые обладают подобным тромбогенным дейст-

нием, необходимо одновременно проводить противотромботическую профилактику.

При некоторых состояниях организма нарушения в системе гемостаза настолько велики, что даже незначительные воздействия, способные вызвать активацию свертывания крови и реакцию кровяных пластинок с коллагеном, могут привести к массивному внутрисосудистому тромбообразованию. Так, хорошо известно, что прокол артерии при внутриартериальном введении некоторых препаратов человеку или животным с нормальным функционированием системы гемостаза не ведет к внутрисосудистому тромбообразованию. Быстрый кровоток и высокое давление в артериях препятствуют образованию массивного первичного тромбоцитарного тромба, а высокая антикоагулянтная активность препятствует образованию тромбопластина и тромбина. При нарушении функционального состояния системы гемостаза и повышенной склонности к внутрисосудистому свертыванию различные воздействия способны «включить» систему гемостаза в процесс внутрисосудистого тромбообразования. Поэтому нередко факторы, способствующие внутрисосудистому тромбообразованию, настолько доминируют, что их рассматривают как непосредственную причину возникновения тромба у данного больного.

При нарушении функционального состояния системы гемостаза из факторов, играющих роль в процессе тромбообразования, наибольшее значение имеет повышение адгезивной и агрегационной способности кровяных пластинок, повышение активности фактора XIII, увеличение толерантности фибринового сгустка к плазмину, торможение фибринолиза и в меньшей степени — ускорение процесса свертывания крови. Кровяные пластинки при повышении их способности к адгезии и агрегации легко приклеиваются к коллагену поврежденной стенки сосуда, «отбираются» из циркулирующей крови и аккумулируются у места повреждения. В результате этого образуется массивный первичный тромбоцитарный тромб.

Как показали исследования В. П. Балуды и соавт. (1966), в механизме тромбообразования имеет значение не только поступление в кровь тканевого тромбопластина при повреждении стенки сосуда и торможение фибринолиза, но также выход из места повреждения фибринстабилизирующего фактора, превращающего легко лизируемый плазмином сгусток фибрина *s* в трудно лизируемый сгусток фибрина *i*, т. е. переводя внутрисосудистое свертывание крови в тромбоз. Вероятно, активация фибринстабилизирующего фактора и образование фибрина *i*, наряду с торможением фибринолиза, являются обязательным условием перехода внутрисосудисто-

го свертывания крови во внутрисосудистый тромбоз. При высокой активности фибринстабилизирующего фактора кровяной сгусток более устойчив к действию плазмينا. Как показали исследования В. П. Балуды и соавт. (1967), З. А. Эристави (1967), М. А. Котовщиковой и З. Д. Федоровой (1969), Е. А. Хрущевой и М. И. Титовой (1969), у больных, страдающих тромбозомболическими осложнениями, активность фибринстабилизирующего фактора резко повышается.

Большое значение в образовании массивного тромба имеет высокая степень толерантности фибринового сгустка к плазмину. Тромболиз (лизис кровяного сгустка) зависит не только от активности фибринолитической системы больного или от активности фибринолитических препаратов, вводимых больному, но и от толерантности (устойчивости) фибринового (кровяного) сгустка к литическим агентам. Чем выше толерантность фибринового сгустка к плазмину, тем для получения тромболитического эффекта необходимо в большей степени активизировать фибринолитическую систему организма. Устойчивость кровяного сгустка к плазмину определяется структурой и свойствами фибриновых волокон, их распределением в кровяном сгустке или тромбе, степенью ретракции кровяного сгустка, проникаемостью сгустка для плазминогена, его активаторов и свободного плазмينا, содержащихся в протекающей по сосуду крови, и возраста тромба — толерантность к плазмину свежих, диагностируемых в первые часы тромбообразования, ниже старых тромбов.

Торможение фибринолиза также имеет большое значение в механизме внутрисосудистого тромбообразования. В здоровом организме появление фибрина в сосудистом русле сопровождается одновременной активацией фибринолиза, адсорбцией на фибрине плазминогена и его активаторов, что ведет к лизису фибрина. При торможении фибринолиза образующийся в сосудистом русле фибрин, например, при поступлении в кровь тромбогенных факторов, в послеоперационном и послеродовом периоде может не лизироваться, что будет способствовать тромбообразованию и последующему росту тромба.

Перед началом возникновения тромбоза у больных наблюдается предтромбозное состояние, для которого характерно торможение фибринолиза, ускорение свертываемости крови, повышение функциональной активности тромбоцитов. В этих условиях различные факторы, способные активировать свертывающую систему крови, могут вызвать внутрисосудистое тромбообразование.

## ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЯ КРОВОТОКА В МЕХАНИЗМЕ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

Более частое образование тромбов в венах, чем в артериях (5 :1), связывают с замедлением скорости кровотока в венах. В венах нижних конечностей тромбы возникают в три раза чаще, чем в венах верхних конечностей.

Нарушения циркуляции крови создают благоприятные условия для тромбообразования, несмотря на нарушение функции печени при этом, синтеза прокоагулянтов и повышение антикоагулянтной активности крови. В послеоперационном периоде тромбообразование чаще начинается в венах икроножных мышц, а также в заднеберцовой вене, что связано с наибольшим ослаблением кровотока в этих сосудах.

Тромбы чаще возникают в венах левой ноги, так как левая бедренная вена находится в худших условиях для оттока крови. В правой конечности приток крови несколько замедлен, а условия оттока более благоприятные. Левая подвздошная вена трижды подвергается давлению пересекающих ее под прямым углом артерий (подвздошной, средней крестцовой и подчревной), а правая — только подвздошной.

Приблизительно 81% случаев тромбозов и 75% случаев эмболий приходится на больных, вынужденных длительно находиться в постели в малоподвижном состоянии (К. П. Маркузе, 1928). Описаны случаи тромбоземболий, возникшие при продолжительном сидении во время поездки в автомобиле и даже во время продолжительных сеансов телевидения (Evans, 1959).

Однако замедление кровотока не является первопричиной внутрисосудистого тромбообразования. Показано, что при полной остановке кровотока в перевязанном без повреждения интимы с обеих сторон сосуде кровь в нем остается жидкой в течение длительного периода. По Б. И. Мигунову (1951), возникновение в этих условиях внутрисосудистого свертывания крови возможно лишь при наличии деструктивно-некротических изменений стенки сосудов. Wessler (1955) показал, что если до перевязки сосуда ввести в общий кровоток свежую сыворотку, а затем сосуд перевязать, тромб в изолированном участке образуется в течение нескольких минут.

Наряду с замедлением скорости кровотока в патогенезе внутрисосудистого тромбообразования имеет значение характер движения крови. Неправильности движения крови (кровотока) и завихрения наблюдаются в местах патологически измененных сосудов (варикозные расширения вен, аневризмы, стеноз, искривление сосудов, карманы), при наличии

неровностей на внутренней поверхности сосудов (атероматозные бляшки).

При замедлении и неправильности кровотока происходит нарушение питания и изменение эндотелия сосудов, а также создаются условия для оседания и прилипания к стенке сосуда кровяных пластинок, задержке тромбина и фибрина, образующихся при активации свертывающей системы крови. Например, во время операций, родов, массивной травмы и поступлении в сосудистое русло тромбопластина. В зонах с замедленным кровотоком и неправильным движением крови создаются локальные условия для активации свертывающей системы крови в результате агрегации тромбоцитов и последующей реакции освобождения тромбоцитарных факторов, деформации и превращения форменных элементов крови, в частности, эритроцитов. При этом происходит образование тромбина и превращение фибриногена в фибрин, в нитях которого задерживаются клетки крови, в результате образуется кровяной сгусток. В случае неповрежденной стенки сосуда кровяной сгусток лежит свободно. Если при этом происходит образование активного фибринстабилизирующего фактора, то он превращает в последней фазе процесса свертывания крови растворимый фибрин *s* в окончательный фибрин *i*, устойчивый к действию плазмينا. В артериях, где скорость кровотока велика, тромбы не достигают таких больших размеров, как в венах, несмотря на сильное повреждение стенки, например, на местах атероматозных язв аорты (Н. П. Аничков, 1935).

У хирургических больных внутрисосудистая активация свертывающей системы крови с образованием тромбина и фибрина может происходить во время операции, особенно при значительном повреждении тканей. Образованный фибрин может задерживаться в сосудах с замедленным или нарушенным кровотоком. Becker (1972) с помощью фибриногена  $J^{125}$  показал, что послеоперационный венозный тромбоз сосудов конечностей начинается в течение первых 24 часов после операции или часто на операционном столе во время операции. Этому способствует активация свертывающей системы крови тромбопластином, поступающим в кровоток из операционного поля, а также нарушение и замедление кровотока, обусловленные неподвижным состоянием больного и неблагоприятным действием наркоза на кровообращение.

Магх подчеркивает, что у больных инфарктом миокарда тромбообразование в сосудах, удаленных от сердца, обусловлено внутрисосудистой активацией свертывающей системы крови в результате поступления в сосудистое русло из трансмурального инфаркта большого количества тромбопластина и АДФ. Образующийся при этом фибрин задержива-

ется в сосудах нижних конечностей с относительно замедленным кровотоком, т. е. образование тромба в данном случае идет по типу «феномены Wessler», как описано выше. Клинические наблюдения показывают, что тромбозы, возникающие в послеоперационном и послеродовом периоде в сосудах, удаленных от операционного поля, и с замедленным кровотоком (флеботромбозы) также развиваются по типу «феномена Wessler».

По Marx, особо важными клиническими формами гипоциркуляции, при которых риск возникновения тромбозов увеличивается, являются:

#### А. Общая гипоциркуляция.

1. Кардиогенная недостаточность кровообращения.
2. Нарушение микроциркуляции (шоки различной этиологии, стаз с ишемией и ацидозом).

#### Б. Локальная гипоциркуляция.

1. Сердце — растяжение и расширение предсердия, аневризма, стенки сердца.

2. Вены — гипокинез: постельный режим в малоподвижном состоянии, паралич нижних конечностей, аномалии вен: а) нарушение кровотока в венах из-за частичной закупорки тромбом; частичного сдавливания вены артерией (например, левая подвздошная вена); аневризма; сдавливания опухолью или при циррозе печени; б) недостаточность венозных клапанов; в) первичное и вторичное варикозное расширение вен; г) неблагоприятное впадение ветвей вен в мозговые венозные синусы.

3. Артерии — постстенотическое нарушение тока крови, аневризмы.

4. Сосудистые уродства.

5. Ангиомы.

Marx подчеркивает, что при возникновении тромбоза необходимо тщательно исследовать состояние сердечно-сосудистой системы и кровообращения. От скорости кровотока зависит строение тромба. Тромб, образованный в неподвижном участке сосуда или при значительном замедлении кровотока, состоит из эритроцитов, лейкоцитов и кровяных пластинок, рассеянных в фибриновой сети (красный тромб). Тромб, образованный в сосуде с быстрым кровотоком, состоит из массы агрегированных кровяных пластинок (белый тромб), некоторого количества эритроцитов, лейкоцитов и фибрина. Различие не может быть абсолютным, имеется большое количество промежуточных форм. В артериях тромб обычно

содержит больше кровяных пластинок, в венах он может иметь белую тромбоцитарную головку, прикрепленную к стенке сосуда, и очень большую красный хвост.

Функциональные нарушения сосудов, в частности, их спазм, также имеют значение в механизме тромбообразования. Д. Д. Плетнев (1936) высказал предположение, что длительный спазм склеротически измененных сосудов может вести к коронартромбозу. По Г. Ф. Лангу (1957), «функциональное закрытие или сужение просвета венечной артерии в результате ее спазма или усиления тонуса ее мускулатуры, вызывающее тяжелый приступ грудной жабы, может путем нарушения питания стенок данной артерии вызвать ее тромбоз и инфаркт миокарда». На значение спазма коронарных сосудов в механизме тромбообразования указывают П. Е. Лукомский и соавт. (1967), Е. М. Тареев (1951).

Однако спазм сосудов является не непосредственной причиной тромбообразования, а фактором, вызывающим функциональные и морфологические изменения стенки сосудов. Эти изменения могут вести к внутрисосудистому тромбообразованию. Длительный спазм сосудов ведет к нарушению питания стенки сосудов, повышению внутрикапиллярного давления с последующим кровоизлиянием в бляшку, повышению тромбообразующих свойств крови (Г. Ф. Ланг, 1957; Е. И. Чазов, 1966). При спазме сосудов происходит серозное и плазматическое пропитывание стенки сосудов и атеросклеротических бляшек, приводящее к субэндотелиальным гематомам и разрыхлению бляшек (А. И. Струков и С. А. Виноградов). Спазм сосудов сопровождается значительными нарушениями в свертывающей системе крови. Е. И. Чазов (1966) показал, что внутривенное введение кроликам питуитрина, вызывающего спазм сосудов, ведет к депрессии противосвертывающих механизмов и увеличению тромбообразующих свойств крови. Одновременное введение кроликам питуитрина и тромбина сопровождается выраженным внутрисосудистым тромбообразованием. Наши исследования также свидетельствуют о том, что внутривенное введение питуитрина крысам ведет к значительному повышению у них склонности крови к внутрисосудистому свертыванию: повышается толерантность плазмы к гепарину, увеличивается активность фактора XIII и толерантность фибринового сгустка к плазмину. На этом фоне любая провокация, ведущая к появлению в сосудистом русле тромбина, ведет к образованию тромбов, устойчивых к плазмину. По нашим данным, внутрисосудистое тромбообразование происходит не только при одновременном введении питуитрина и тромбина, т. е. на фоне спазма сосудов, но и после снятия спазма. Экспериментально установлено, что внутривенное введение живот-

ным тромбина спустя 30 минут после инъекции питуитрина, т. е. после снятия спазма сосудов, ведет к массивному внутрисосудистому тромбообразованию.

Таким образом, замедление и нарушение кровотока, функциональные нарушения сосудов, их спазм имеют значение в механизме внутрисосудистого тромбообразования. Однако эти изменения не являются первопричиной тромбообразования, а служат лишь факторами (при некоторых формах тромбоза, играющими исключительную роль), способствующими возникновению тромбоза при состояниях, когда в сосудистом русле может образоваться тромбин в количествах, способных вызвать значительное внутрисосудистое свертывание крови. Изменения динамики кровообращения наибольшее значение имеют в процессе роста тромба, образованного у места повреждения стенки сосуда.

### **ПОВРЕЖДЕНИЕ СТЕНКИ СОСУДОВ И ВНУТРИСОСУДИСТОЕ ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ**

Внутренняя поверхность сосудов здоровых людей и животных интактна, что является одним из факторов, обеспечивающих жидкое состояние крови в сосуде. Факторы свертывающей системы крови в здоровом организме находятся в неактивном состоянии и их активация по типу проферментного каскадного преобразования происходит в результате контакта фактора XII (фактор Хагемана) с «чужеродной» поверхностью, возникающей в результате повреждения стенки сосудов.

Ряд исследователей на основании данных, полученных в основном в эксперименте, считают, что повреждение стенки сосуда — первопричина гемостатического тромба и внутрисосудистого тромбообразования (Quick, 1954; Osten, 1956; Evans, 1959; Д. М. Зубаиров, 1966; 1974; А. И. Грицюк, 1973, 1974 и др.).

Поврежденная стенка сосуда — функционально активное поле, на котором происходит процесс адгезии и последующей агрегации кровяных пластинок с образованием первичного тромбоцитарного тромба. Инициатор: 1) локальной, у места повреждения, активации свертывающей системы крови и локальной гиперкоагуляции, 2) освобождения из стенки сосуда фактора XIII и активации сосудистого и кровяного фактора XIII, 3) локального торможения фибринолиза (В. П. Балуда). Обязательным условием перехода внутрисосудистого свертывания крови в тромбоз при повреждении стенки сосудов является активация фактора XIII и образование под его влиянием фибрина *i*.



Повреждение стенки сосудов может быть воспалительного, травматического, атеросклеротического или инфекционного происхождения, при нарушении питания сосудистой стенки и сенсбилизации. По А. А. Воронцову (1960), у больных с послеродовым тромбофлебитом сенсбилизация и аутосенсбилизация часто предшествуют клиническому проявлению тромбоза.

У больных, длительно находящихся в постели, изменения стенки сосудов возникают в результате сдавления *vasa vasorum* и ухудшения питания стенок. Микротравмы интимы, ведущие к тромбообразованию, могут возникать в результате внезапной функциональной нагрузки больных, длительно находящихся в постели (стремительный подъем), влекущей за собой быстрое поступление в сосуды нижних конечностей большого количества крови, что вызывает микротравму эндотелия (Osten, 1956; Evans, 1959). Коллапс повышает тяжесть и величину повреждения интимы.

Повреждение стенки сосудов, ее эндотелия — основная причина тромбоза коронарных сосудов, ведущего к инфаркту миокарда. У погибших от инфаркта миокарда на секции часто обнаруживаются как свежие повреждения, надрывы, разрывы внутреннего слоя артериальной стенки и кровоизлияния в стенку, так и следы старых (И. В. Давыдовский, 1966; А. И. Струков, 1973). Evans считает, что нет достаточно убедительных клинических и экспериментальных данных, указывающих на возможность образования тромба даже в склеротических сосудах при условии сохранности их интимы. «...Альтерированные ткани бляшки становятся местом надрывов, микроаоплексий, расслоения тканей, изъязвления и тромбообразования как пристеночного, так и обтурирующего. Роль этих внутрстеночных кровоизлияний трудно переоценить. Интрамуральные кровоизлияния обнаруживаются не только в сформированных бляшках, но и вне бляшек, в неизменной по виду интимае» (И. В. Давыдовский). А. И. Струков подчеркивает, что повышенная сосудистая проницаемость, разрывы интимы и интрамуральные гематомы могут способствовать прогрессированию коронарного атеросклероза и быть одним из факторов возникновения тромбоза, ведущего к развитию инфаркта.

У больных атеросклерозом вследствие снижения фибринолитической активности стенки артерий, повышения тромбогенного потенциала крови микроповреждения интимы могут вести к значительному внутрисосудистому тромбообразованию. Рост тромбов в артериях происходит путем наслаивания тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов на измененную сосудистую стенку.

Существенное значение в генезе тромбозов имеет эмоциональный стресс, нарушение функционального состояния центральной и вегетативной нервной системы. Так, одним из факторов, способствующих или вызывающих повреждение стенки сосудов, могут быть катехоламины, выделяемые в значительном количестве при эмоциональном стрессе, «неотреагированных эмоциях». «Поскольку стресс-реакция является слепой силой природы, она не всегда может быть целесообразно действующей, поэтому нередко стресс может быть способствующим фактором или даже основным патогенетическим механизмом в развитии некоторых патологических процессов (некроза миокарда, поражения сосудов, гипертонии и др.» (П. Д. Горизонтов, 1974). По Е. И. Чазову (1974), инфаркту миокарда в 27% случаев предшествует выраженное нервное или психическое напряжение, а в 43% чрезмерная профессиональная перегрузка, сочетающаяся с нервным напряжением. И. Е. Ганелина (1971) указывает, что острый инфаркт миокарда, как и атеросклероз, возникает чаще у людей, живущих в стрессовой ситуации. Неврогенный механизм возникновения инфаркта миокарда был экспериментально воспроизведен на обезьянах путем срыва высшей нервной деятельности (С. В. Андреев, 1966). Naft, Roinl (1973) показали, что у крыс стресс, вызванный погружением в ледяную, горячую воду или электрораздражением, ведет к появлению множественных некрозов в миокарде в результате агрегации тромбоцитов, возникающей при стрессовой ситуации вследствие гиперкатехоламинемии. Предварительная блокада  $\beta$ -рецепторов пропранололом предохраняла образование у животных тромбоцитарных агрегатов и их гибель. На значение гиперкатехоламинемии в возникновении инфаркта миокарда указывают В. А. Люсов, Ю. Б. Белоусов, С. А. Королева и др.

В последние годы установлено, что непосредственно после повреждения стенки сосуда к обнажившимся коллагеновым волокнам приклеиваются кровяные пластинки. Взаимодействие кровяных пластинок с коллагеном является важным этапом в механизме тромбообразования. В результате этого взаимодействия из кровяных пластинок освобождается ряд факторов, среди которых немаловажное значение отводится АДФ, образуемой из АТФ кровяных пластинок, эндотелиальных клеток, эритроцитов. АДФ вызывает быстрое накопление кровяных пластинок из протекающей крови у места повреждения стенки сосуда, их агрегацию и формирование тромбоцитарного тромба. Одновременно под влиянием «чужеродной» поверхности активируется фактор XII, который вызывает дальнейшую активацию факторов свертывания крови по типу проферментно-ферментного каскадного преобразования

При этом происходит образование активного кровяного тромбобластина. Параллельно происходит формирование активного тканевого тромбобластина в результате взаимодействия тканевой протромбокиназы, поступающей в сосудистое русло при повреждении сосуда, с проконвертином, фактором X, Ca<sup>2+</sup> и фактором V. Во второй фазе под влиянием активного тромбобластина протромбин переходит в тромбин. Последний превращает фибриноген в профибрин (третья фаза). Под влиянием активного фактора XIII профибрин (фибрин s) переходит в нерастворимый фибрин (фибрин i), в нитях которого задерживаются форменные элементы крови. Образуется тромб. В последующем происходит его ретракция.

По данным ряда авторов, величина, скорость и частота образования тромбов находится в определенной зависимости от активности факторов системы гемостаза, содержащихся в стенке сосудов. Так, Astrup (1956) установил, что в различных слоях стенки аорты тромбобластинная и фибринолитическая активность сочетаются в различной степени: тромбобластинная активность наиболее высокая в интиме, несколько ниже в среднем слое и наименьшая в адвентиции. Концентрация активатора плазминогена располагается в обратном порядке. По Witte и Bressel (1958), тромбобластинная активность стенки артерий выше, чем венозной стенки. Kirk (1961) также обнаружил высокую тромбобластинную активность в интиме артерий. Однако, по его данным, она также высока и в интиме нижней полой вены и низка в интиме легочной артерии. На низкую тромбобластинную активность интимы аорты указывает Stevenson и соавт. (1961). Todd (1959) обнаружил высокую фибринолитическую активность в венах. По Lieberman и Kellog (1961), в интиме артерий отсутствует активатор плазминогена. В адвентиции концентрация активатора высока. Coccheri и Astrup (1961) обнаружили более высокое содержание активатора плазминогена в интиме больших вен, чем в интиме больших артерий. Наибольшая концентрация активатора обнаружена в наружном слое всех сосудов. Б. И. Кузник, Ю. П. Никитин и другие авторы также установили, что в стенке сосудов содержится ряд активных веществ, влияющих на адгезивную способность кровяных пластинок и процесс свертывания крови. В. П. Балуда, Ж. Н. Руказенкова и С. С. Хнычев (1966) получили данные о роли повреждения стенки сосуда в активации фактора XIII и образовании плотного кровяного сгустка.

Таким образом, повреждение стенки сосудов, нарушение кровотока, тромбогенных и реологических свойств крови — важные звенья патогенеза внутрисосудистого тромбообразования.

Сердечно-сосудистая система, система крови, система гемостаза, механизмы нервно-эндокринной регуляции представляют собой функциональную общность и совместно принимают участие как в механизме образования гемостатического тромба, так и, при нарушении функции, в механизме внутрисосудистого тромбообразования.

Тромбоз — это моно- или полиэтиологическое, моно- или полипатогенетическое заболевание? Это принципиально важный вопрос, от решения которого зависит тактика врача и разработка мероприятий по профилактике тромбоэмболических осложнений. Некоторые авторы пишут, что основной причиной тромбообразования является травма сосудов и что в отличие от эмбола тромб всегда должен быть прикреплен к стенке сосудов, и если нет травмы стенки сосудов, то имеется не тромбообразование, а фибринэмболизм.

Ответить на этот вопрос попытаемся с определения термина «тромбоз» и классификации тромбов. «Тромбоз (от греч. thrombosis — закупорка сосуда) — процесс образования при жизни в полостях сердца или в просвете сосудов плотных масс — тромбов, происходящих из составных частей крови и могущих закрывать или в разной степени суживать просвет сосудов» (БМЭ, 1963, т. 32, стр. 766). Термин thrombosis по гречески «свертываю», т. е. в основе тромбообразования лежит внутрисосудистое свертывание крови. Из данного определения не следует, что тромб — это плотные массы, происходящие из составных частей крови, прикрепленные к стенке сосуда. Основное в определении — это закупорка сосуда, нарушение кровообращения в сосуде, в котором образован тромб в результате свертывания крови.

Различают следующие виды тромбов: белые, красные, смешанные, или слоистые, и гиалиновые.

Профилактика и терапия тромбозов, возникающих в артериях и венах при различных видах тромбоза, различны. Так, антикоагулянты эффективны в профилактике и лечении свежих венозных тромбозов, но не предотвращают возникновение артериальных тромбозов. Более эффективны в последнем случае антиагрегирующие средства (дипиридамол и др.). Причина этого может быть в разном типе тромбов. В венах формируется красный тромб, состоящий из фибрина, эритроцитов, лейкоцитов и небольшого количества тромбоцитов. В артериях — белый тромб, который состоит в основном из тромбоцитов, нитей фибрина и небольшого количества лейкоцитов.

Обязательным звеном патогенеза внутрисосудистого тромбообразования является активация свертывающей системы крови с последующим свертыванием фибриногена. Без свер-

тывания крови и реже без необратимой агрегации (для некоторых видов тромбозов) внутрисосудистое тромбообразование невозможно.

Активация свертывающей системы крови может быть локальной и генерализованной. Локальная активация свертывающей системы крови происходит при появлении чужеродной поверхности — локальном повреждении стенки сосудов, генерализованная — при значительном поступлении в сосудистое русло тканевого тромбопластина, значительном повреждении стенки сосудов, например, бактериальными эндотоксинами, при реакции антиген-антитело и др. и, возможно, при гиперкатехолемии. Повреждение стенки сосуда может быть травматического, воспалительного и другого происхождения; значительное поступление в сосудистое русло тканевого тромбопластина может быть при массивной травме, оперативных вмешательствах, родах, гемолизе эритроцитов и др. При перечисленных состояниях наблюдаются тромбоэмболические осложнения. Если же активация свертывающей системы крови и внутрисосудистое тромбообразование происходят под влиянием различных этиологических факторов, то, следовательно, тромбоэмболическая болезнь является не моно, а полиэтиологическим заболеванием.

Из этого следует, что одним из принципов профилактики тромбоэмболических осложнений является предупреждение активации свертывающей системы крови, устранение причин, вызывающих ее, например, предупреждение большой кровопотери, значительного травмирования тканей во время операции, инфекции и др.

Ниже приведена этиологическая классификация факторов, вызывающих активацию «внешней» или «внутренней» свертывающей системы крови посредством воздействия на стенку сосудов или вызывая поступление в сосудистое русло тканевого тромбопластина: травма; оперативные вмешательства; роды, особенно патологические; кровопотеря; шок (травматический, геморрагический, гемолитический, анафилактический); ожоги; отравление ядами некоторых видов змей; электротравма; злокачественные новообразования; лейкозы острые и хронические; эритремия; гипоксия, аноксия; гемолитические анемии; переливание несовместимой крови; реакция на массивную трансфузию консервированной крови; всасывание продуктов распада гематомы; пароксизмальная ночная гемоглобинурия; гемолитическая уремия; гиперкатехолемия; эндотоксины некоторых кокков (менингококковый сепсис, стафилококковая, стрептококковая инфекции); малярия; дифтерия, дизентерия и др. инфекции; реакция антиген-антитело; введение некоторых препаратов (питуитрин Р, АКТГ, резеприн,

эстрогенсодержащие оральные контрацептивные препараты); введение тромбoplastина, тромбина (в эксперименте); попадание в кровь протеаз (трипсины); стаз.

Если исходить из того, что в основе внутрисосудистого тромбообразования лежит свертывание крови с образованием окончательного фибрина *i*, возникающего под влиянием активного фактора XIII, а при образовании тромбоцитарных белых тромбов необратимая агрегация тромбоцитов, которая возникает при появлении тромбина и фибрина, то ТЭБ — монопатогенетическое заболевание. Придерживаясь гипотезы происхождения ТЭБ как монопатогенетического заболевания, мы, однако, не можем согласиться с мнением Раби (1974), что «все анатомические формы ТЭБ имеют общий патогенез, а именно гиперкоагуляцию крови в сочетании со стазом», и авторами, высказывающими мнение, что при всех формах внутрисосудистого тромбообразования из триады Вирхова обязательным является повреждение стенки сосудов. Клиницистам хорошо известно, что возникновение тромба в артерии не связано со стазом и что флеботромбозы могут возникать в неповрежденных сосудах с замедленным кровотоком. Выше были приведены данные о том, что внутрисосудистое тромбообразование в сосудах, удаленных от места операции, начинается в процессе операции. Несмотря на то, что в основе тромбозмобической болезни лежит свертывание крови, механизм тромбообразования в различных сосудистых областях различен. Магх, поддерживая полипатогенетическую гипотезу происхождения тромбозов, схематически тромбообразование в различных сосудах изображает следующим образом (рис. 12).

Из данных, представленных на рис. 12, видно, что при венозных тромбозах особую роль из триады Вирхова играют гипоциркуляция и повышенная склонность крови к свертыванию. При артериальных тромбозах важнейшим является повреждение стенки сосудов — эндотелия и субэндотелия и разрушение атероматозных бляшек. Стаз и поражение стенки полостей сердца являются важнейшими факторами в генезе агрегации тромбоцитов и выпадении фибрина. В генезе микротромбов микроциркуляторного ложа решающими являются изменение состава крови, внутрисосудистое свертывание крови, разрушение эритроцитов с освобождением АДФ и замедление тока крови. Однако, по автору, в генезе тромбоза почти всегда участвуют все главные факторы триады Вирхова.

При тромбозах артерий первопричина тромбообразования — повреждение эндотелия и субэндотелия или разрушение атероматозных бляшек. В результате этого происходит адгезия тромбоцитов к поврежденному участку и образова-

ние тромбоцитарных агрегатов. Одновременно происходит активация свертывающей системы крови, в частности, на поверхности агрегированных тромбоцитов, плазматической атмосфере тромбоцитов, что приводит к образованию окончательного белого тромбоцитарного тромба. Активирован-

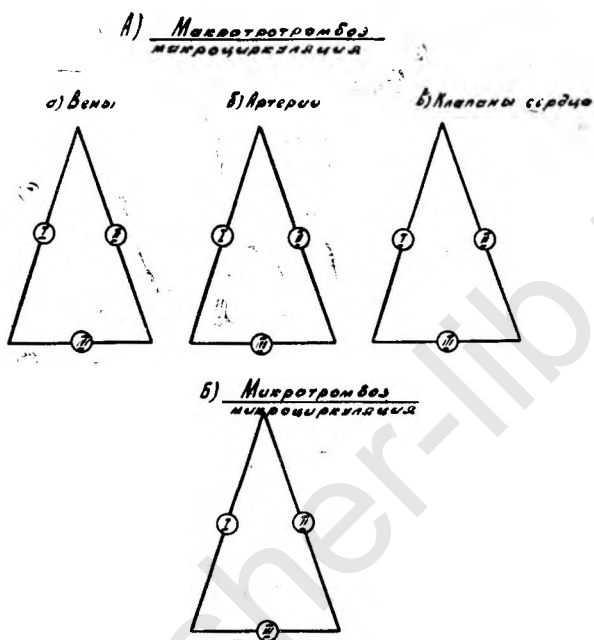


Рис. 12. Относительная роль составляющих триаду Вирхова в патогенезе тромбозов различных сосудистых областей, по Marx (1974). Обозначения: I — ток крови; II — изменение свойств крови; III — повреждение (изменение) стенки

ные поврежденной поверхностью плазменные факторы гемостаза быстрым током крови в артериях уносятся от места повреждения и инактивируются ингибиторами. Этим объясняется структура тромба в артериях — образование белых тромбов. Повышение адгезивности и агрегации тромбоцитов, например, при эмоциональном стрессе, ведущем к гиперкатехоламинемии, появления жирных кислот, при сахарном диабете, снижении фибринолитической активности крови способствуют образованию массивного тромбоцитарного тромба у места повреждения стенки сосудов.

При тромбозах первопричина внутрисосудистого тромбообразования — повреждение стенки сосуда, которая

ведет к локальной активации свертывающей системы крови, образованию активного фактора XIII и торможению фибринолиза. Повышенная наклонность крови к свертыванию, адгезивности и агрегации тромбоцитов, высокая активность фактора XIII и низкая фибринолитическая активность крови имеют большое значение в механизме тромбоза как фон, на котором повреждение стенки сосуда может вызывать массивное внутрисосудистое тромбообразование.

При флеботромбозах, возникающих обычно в послеоперационном и послеродовом периоде и при массивных травмах в сосудах, находящихся вдали от места повреждения тканей, возникновение тромба обусловлено изменениями свойств крови (внутрисосудистая активация свертывающей системы крови, повышение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, снижение способности к фибринолизу и изменение реологических свойств) и замедлением кровотока. При повреждении тканей в сосудистое русло поступает большое количество тканевого тромбопластина с последующей цепной реакцией, ведущей к образованию тромбина. Если антикоагулянтная активность крови низкая, создаются условия для появления тромбина в количестве, способном вызвать массивное внутрисосудистое свертывание крови. Образовавшийся тромбин ведет к частичному превращению в кровяном русле фибриногена в фибрин. Свежеобразованный фибрин клейкий, волокнистый, с тромбоцитами образует конгломераты. Последние осаждаются в местах замедленного кровотока (особенно в глубоких венах голени, тазовых венах при длительном лежании в малоподвижном состоянии). При низкой фибринолитической активности крови образованные нити фибрина и сгустки не лизируются. Тромб, образованный в сосуде с неповрежденной стенкой и замедленным кровотоком, не прикреплен к стенке. Ввиду этого возникает угроза эмболии, нередко смертельной. Если при флеботромбозе не возникает эмболии, то на месте тромба происходит вторичное воспаление стенки сосуда и флеботромбоз переходит в тромбоз.

В основе тромбозов и (или) тромбоземболий в системе микроциркуляции лежит образование тромбоцитарных агрегатов, возникающих при гиперкатехолемии, гемолизе эритроцитов с освобождением АДФ, или внутрисосудистой активации свертывающей системы крови и (или) диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Повышение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов имеет большое значение в нарушении микроциркуляции, особенно при замедлении кровотока. Однако и при последних двух локализациях тромба повреждение стенки сосудов, возникающее под влиянием различных факторов, — ведущий фактор внут-



рисосудистой активации свертывающей системы крови и образования тромбов вдали от места повреждения.

Нередко факторы, способствующие внутрисосудистому тромбообразованию, настолько доминируют, что их рассматривают как непосредственную причину возникновения тромба у данного больного. Например, при некоторых состояниях организма нарушения в системе гемостаза настолько глубоки, что даже незначительные воздействия, способные вызвать реакцию тромбоцитов с коллагеном и активацию процесса свертывания крови, могут вести к массивному внутрисосудистому тромбообразованию.

Повышение тромбогенного потенциала крови, повышение склонности крови к свертыванию, к агрегации тромбоцитов и снижение способности к фибринолизу, замедление кровотока являются существенными факторами риска возникновения внутрисосудистого тромбообразования.

При ишемической болезни сердца, помимо изменения функционального состояния системы гемостаза, факторами риска являются гиперхолестеринемия, атеросклероз, курение, ограничение физической активности — «мышечный голод», присущий большому числу профессий, артериальная гипертония, ожирение и др. Инфаркт миокарда чаще возникает в возрасте 50—70 лет, преимущественно у мужчин. В последние годы наблюдается «омоложение» инфаркта миокарда — возникновение в более молодом возрасте, а также учащение инфаркта миокарда у женщин. У хирургических больных факторами риска возникновения внутрисосудистого тромбообразования являются повышение тромбогенного потенциала крови, возраст, чем старше больной, тем степень риска повышается, конституция, тяжесть заболевания, вид операции, течение послеоперационного периода, замедление кровотока, длительное нахождение в постели в малоподвижном состоянии и др. (Н. П. Бычихин, 1971).

Наличие факторов риска, особенно их комбинации, создает опасный фон, а такие больные являются тромбоопасными. На этом фоне эмоциональные конфликты, эмоциональный стресс могут привести к нарушению гомеостаза и патологии по формуле: психическое — вегетативная и эндокринная системы — тромбоз — соматическая патология (А. М. Вейн и др., 1974).

Наиболее опасными последствиями тромбоза являются инфаркт миокарда и других органов, инсульт, при тромбозе периферических артерий — гангрена конечностей, вен — тромбофлебиты, флеботромбозы, посттромботический синдром. Тромбоз — существенное звено патогенеза атеросклероза. Большое значение в нарушениях гемодинамики и патологии

имеет расстройство кровообращения в участках микроциркуляции (А. М. Чернух, О. В. Алексеев, 1964).

Большое значение при инфаркте миокарда, его прогнозах придается изменению микроциркуляции в сердечной мышце как фактору, ухудшающему течение процесса, способствующему тромбообразованию и развитию кардиогенного шока (Е. И. Чазов, 1971), а также реологическим свойствам крови.

Повышенная способность крови к агрегации тромбоцитов, ускоренная реакция освобождения тромбоцитарных факторов и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, которое особенно часто наблюдается у больных с осложненным течением инфаркта миокарда, — один из важных компонентов в механизме нарушения микроциркуляции и возникновения кардиогенного шока.

По данным Н. К. Пермякова и Н. И. Давыдовской (1974), в патогенезе очаговых геморрагических инфарктов стенки тонких кишок ведущую роль играют локальные расстройства микроциркуляции, морфологически проявляющиеся в виде стазов и тромбоза мелких интрамуральных сосудов подслизистого слоя кишки.

Тромбоз сосудов имеет большое значение в реакции отторжения пересаженных органов. «В масштабе пересаживаемого органа на поверхности, занимаемой тканевыми и сосудистыми швами, имеется много мест, благоприятных для развития тромбозов, если свертываемость крови оперируемого профилактически постоянно не изменяется в сторону гипокоагуляций» (Раби). В реакции отторжения большое значение имеет иммунологическая реакция реципиента по отношению к чужеродным белкам донора. При этом реакция антиген — антитело ведет к внутрисосудистому свертыванию крови, тромбозу сосудов микроциркуляторного ложа, что имеет большое значение в реакции отторжения. Анализ представленных данных позволяет заключить, что в общепатологических закономерностях повреждения внутрисосудистое свертывание крови, тромбоз, кровотечения и кровоизлияния занимают значительное место, являясь неспецифическим компонентом патогенеза разнообразных заболеваний, а при некоторых — специфическим, оказывают влияние на течение заболевания, восстановление функций, исход и выздоровление.

---

## Г л а в а IV

### **ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМ КРОВИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ**

#### **1. Послеоперационный период**

Исследованиями ряда авторов установлено, что в послеоперационном периоде ускоряется свертываемость крови, повышается тромбопластиновая активность, толерантность плазмы к гепарину и концентрация фибриногена (В. А. Оппель, 1930; Fontaine с соавт., 1951; Nicola, 1954; Б. Т. Савкив, 1964; De Takats, 1943; Warren с соавт., 1950; А. В. Ратовский, 1961; В. М. Панченко, 1967; Д. П. Павловский, 1973; Е. А. Хрущева и М. И. Титова, 1974 и др.). Данные литературы об изменении концентрации протромбина в послеоперационном периоде противоречивы. Так, З. П. Рязанова (1954), Н. В. Беликина и Л. И. Прокофьева (1959) обнаружили увеличение концентрации протромбина. По Е. П. Степанян и Н. Н. Лагутиной (1959), М. М. Абдуллаеву (1961) и Н. С. Халабуда (1962), после операций на органах грудной и брюшной полости протромбиновая активность снижается. С этими данными согласуются исследования Mahong и Sandrock (1948), которые обнаружили снижение протромбиновой активности в первые три дня после операций на органах брюшной полости. У больных с тромбофлебитами авторы наблюдали увеличение протромбиновой активности крови. На этом основании они считают, что повышение протромбиновой активности на 2—3-й день после операции является предвестником тромбоза. В то же время Runge и Hartret (1952) приходят к выводу, что изменение протромбиновой активности крови в послеоперационном периоде не имеет существенного значения. Такого же мнения придерживаются Г. А. Орлов и Н. П. Бычихин (1971). McCleery с соавт. (1952), сравнивая результаты исследования концентрации протромбина, фибриногена В, времени свертывания крови, по Ли и Уайту, и времени свертывания крови в силиконированных пробирках, пришли к заключению, что только исследование времени свертывания крови в силиконирован-

ных пробирках имеет диагностическую ценность для раннего выявления флеботромбоза в послеоперационном периоде.

По Neuda (1952), хирургические вмешательства на органах брюшной полости влекут за собой наиболее значительные изменения свертываемости крови и нередко осложняются тромбозами.

Повышение наклонности крови к свертыванию в послеоперационном периоде сопровождается одновременным снижением содержания гепарина, антитромбопластиновой и антитромбиновой активности (В. П. Балуда, 1963; В. В. Черная, 1961; Wille, 1964; Olsson, 1963; Д. П. Павловский, 1965, И. Г. Туровец и соавт., 1972; А. А. Ашрафов, 1972; Ф. Ф. Мищенко и соавт., 1974).

После оперативных вмешательств у большинства больных наблюдается повышение фибринолитической активности (McFarlane и Biggs, 1946; П. С. Грибаускас, 1959; Wille, 1960; В. П. Балуда, 1963; В. М. Панченко, 1967). Однако авторы указывают, что у некоторых больных фибринолиз после операции тормозится, а иногда вообще не выявляется. Как показали исследования Д. П. Павловского (1973), снижение фибринолитической активности наблюдается у 48% больных на 3-й день после операции, иногда до 10—0%. При этом угнетение фибринолиза наиболее выражено у больных, которым оперативное вмешательство производилось по поводу острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости, злокачественных новообразований, ущемленных грыж, непроходимости кишечника, при наличии послеоперационных осложнений (пневмония, перитонит, тромбоз). По В. М. Панченко (1967), снижение фибринолитической активности в основном отмечается у больных со злокачественными новообразованиями и сосудистыми заболеваниями. Автор указывает, что у ряда больных в различные сроки после операции развивается претромботическое состояние. Особенно велика опасность возникновения внутрисосудистого тромбоза и эмболий в послеоперационном периоде у лиц пожилого и старческого возраста. Г. А. Орлов и Н. П. Бычихин (1971) обнаружили у данной категории больных, оперированных по поводу острого аппендицита, острого холецистита, перитонита и других заболеваний, значительное нарушение функционального состояния свертывающей и фибринолитической систем крови: активность антисвертывающих факторов падает, резко снижается фибринолитическая активность крови, одновременно возрастает активность свертывающей системы крови, ускоряется свертываемость крови, повышается активность тромбопластина, увеличивается концентрация фибриногена.

Изменения свертывающей и фибринолитической систем крови в послеоперационном периоде зависят не только от оперативного вмешательства, но и от заболевания, по поводу которого оно произведено, и от осложнений послеоперационного периода (А. Н. Филатов и М. А. Котовщикова, 1963).

У больных с хроническими воспалительными заболеваниями (хронический аппендицит, неосложненная язва желудка и двенадцатиперстной кишки), а также у больных с неущемленной грыжей, фибромиомой матки, гемолитической анемией со спленомегалией в послеоперационном периоде наблюдается повышение свертываемости крови, снижение гепариновой активности и активация фибринолиза. При неосложненном послеоперационном течении эти сдвиги нормализуются к 7—12 дню (Д. П. Павловский, 1965; М. М. Абдуллаев, 1967). По нашим данным, у больных с хроническим аппендицитом, с неущемленной грыжей, язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в послеоперационном периоде ускоряется свертываемость крови в смачиваемой и несмачиваемой пробирке, уменьшается время рекальцификации плазмы, повышается толерантность плазмы к гепарину и уровень фибриногена. Одновременно с повышением свертываемости крови наблюдается снижение антикоагулянтной и повышение фибринолитической активности. Нормализация всех показателей свертываемости крови и фибринолиза, за исключением концентрации фибриногена, происходит к 5—8 суткам после операции. У некоторых больных с осложненным послеоперационным течением наряду с ускорением свертываемости крови наблюдалось не повышение, а угнетение фибринолиза. В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни.

Наблюдение 5. Больная Б-а, 38 лет (история болезни № 4538), поступила для оперативного лечения хронического аппендицита 4. VI 1966 г. с жалобами на периодические боли в правой подвздошной области и тошноту. В прошлом перенесла два приступа острой боли в животе, справа, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. Со стороны женской половой сферы заболеваний не обнаружено. При глубокой пальпации отмечается болезненность в правой подвздошной области. Симптомы Ровзинга и Ситковского положительные. Анализы крови и мочи в пределах нормы. 9. VI 1966 г. произведена аппендектомия под местной анестезией. Гистологический диагноз — хронический аппендицит. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Динамика показателей свертываемости крови и фибринолиза представлена в табл. 20.

Исходные данные коагулограммы существенно не отличаются от нормы. Послеоперационное повышение свертываемости

сти крови, которое достигло максимума на 3 сутки, сопровождалось одновременно повышением ее фибринолитической активности. К 5—8 суткам наступила нормализация показателей коагулограммы.

Таблица 19

Коагулограмма 6-ной Б-а, 38 лет. Диагноз: хронический аппендицит

	До операции	После операции (дни)		
		3	5	8
Время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, мин	19,5	17	19	22
Толерантность плазмы к гепарину, мин	10	5	8	9
Активность гепарина, МЕ/мл	7	4	6	6
Антитромбопластиновая активность, %	103	90	103	103
Антитромбиновая активность, %	108	82	108	108
Фибринолиз, ч	3,5	2	3	3

Оперативное лечение больных с острыми воспалительными хирургическими заболеваниями и гнойными осложнениями, в отличие от хронических воспалительных процессов, не сопровождается повышением склонности крови к свертыванию в послеоперационном периоде. Так, в наших исследованиях было обнаружено (табл. 20), что у больных с острыми воспалительными заболеваниями (гнойный парапроктит, постинъекционный абсцесс ягодицы, анаэробная флегмона промежности, флегмона ретроперитонеальной клетчатки) до операции наблюдается повышение свертываемости крови (ускорение свертывания крови в смачиваемой и несмачиваемой пробирке, повышение контактной активности крови, укорочение времени рекальцификации, повышение концентрации фибриногена, снижение антикоагулянтной активности) и снижение фибринолитической активности. После опорожнения гнойников, по мере ликвидации воспалительного процесса, все показатели, за исключением концентрации фибриногена, возвращаются к исходным величинам к шестому дню после операции.

У больных с варикозным расширением вен и посттромботическим синдромом не обнаруживаются значительных сдвигов в системе гемостаза. Лишь в первые сутки после операции отмечается повышение свертывающей и антикоагулянт-

Состояние показателей свертываемости крови и фибринолиза у больных с острыми воспалительными процессами до операции и в динамике после нее

Показатели	Здоровые люди	До операции	Сутки после операции	
			3	6
Время свертывания крови в смачиваемой пробирке, с	534	430*	450*	492*
Время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, с	1400	950*	1088* <sup>о</sup>	1205* <sup>о</sup>
Индекс контактной активности крови	2,79	2,28*	2,43	2,44
Время рекальцификации плазмы, с	146	123*	137	139
Толерантность плазмы к гепарину, с	609	416*	482*	547 <sup>о</sup>
Протромбиновая активность крови, %	91	89	90	90
Концентрация фибриногена, мг%	317	564*	499*	483*
Активный гепарин крови, МЕ/мл	6,0	4,5*	5,3	6,0 <sup>о</sup>
Антитромбопластиновая активность, %	103	87*	93*	95
Антитромбиновая активность, %	108	90*	98* <sup>о</sup>	103 <sup>о</sup>
Фибринолитическая активность, мин	313	532*	447*	408

Примечание. Здесь и в табл. 21 приняты следующие обозначения:  
 \* — достоверность различия по сравнению с данными у здоровых людей;  
 о — достоверность различия по сравнению с данными, полученными в дооперационный период ( $P < 0,05$ ).

ной активности крови (Р. И. Кемешите-Видгирене и И. П. Даудерис, 1967). Как показали наши исследования (табл. 21), у больных с хронической недостаточностью вен нижних конечностей (первичное варикозное расширение поверхностных вен и посттромботическая реканализация магистральных глубоких вен) показатели свертываемости крови существенно не отличаются от нормальных величин, а фибринолиз несколько снижен. В послеоперационном периоде на третьи сутки ускоряется свертываемость крови, повышается толерантность плазмы к гепарину в среднем на 35, в 1,5 раза

увеличивается концентрация фибриногена по сравнению с дооперационным уровнем. Содержание активного гепарина в крови снижается на 3—5 сутки в среднем на 27%, уменьшается антитромбопластиновая и антитромбиновая активность в среднем соответственно на 22 и 23% по отношению к исходной величине. Фибринолитическая активность после операции повышается и к 11 суткам соответствует уровню здоровых людей, а на 20 сутки даже превосходит его.

Таблица 21

Состояние показателей свертываемости крови и фибринолиза у больных с хронической недостаточностью вен нижних конечностей до операции и в динамике после нее

Показатели	До операции	Сутки после операции				
		3	5	8	11	20
Время свертывания крови в смачиваемой пробирке, с	504	446* <sup>o</sup>	498	481	510	488
Время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, с	1205*	914* <sup>o</sup>	976* <sup>o</sup>	1105* <sup>o</sup>	1210*	1208*
Индекс контактной активности крови	2,38*	2,15*	2,00* <sup>o</sup>	2,32*	2,41*	2,59
Время рекальцификации плазмы, с	135*	125*	140	139	143	138
Толерантность плазмы к гепарину, с	619	400* <sup>o</sup>	496* <sup>o</sup>	537* <sup>o</sup>	600	531 <sup>o</sup>
Протромбиновая активность, %	89	87	88	88	89	91
Концентрация фибриногена, мг %	337	560* <sup>o</sup>	509* <sup>o</sup>	415* <sup>o</sup>	357	442
Активный гепарин крови, МЕ/мл	6,2	4,5* <sup>o</sup>	5,3* <sup>o</sup>	5,9	6,5	6,2
Антитромбопластиновая активность, %	100	78* <sup>o</sup>	88* <sup>o</sup>	91* <sup>o</sup>	100	100
Антитромбиновая активность, %	103	79* <sup>o</sup>	89* <sup>o</sup>	94* <sup>o</sup>	103	102
Фибринолитическая активность, мин	364*	342	333	350	313 <sup>o</sup>	294 <sup>o</sup>

Примечание. Обозначения, как в табл. 20.

Таким образом, в послеоперационном периоде у больных с хроническим аппендицитом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка, с неущемленной грыжей,



с хронической недостаточностью вен нижних конечностей свертывающий потенциал крови возрастает, что связано со снижением ее антикоагулянтной активности. Максимальная активация гемокоагуляции наблюдается в первые трое суток после операции, в последующие сутки она нормализуется: после относительно небольших операций (аппендектомия, грыжесечение) — на 5—8 сутки, а после обширных вмешательств (резекция желудка) — на 8—11 сутки или позже. У больных с острыми гнойными процессами повышенная свертываемость крови нормализуется после вскрытия гнояника и ликвидации острого воспалительного процесса. Послеоперационное ускорение свертываемости крови, как правило, сопровождается повышением фибринолиза. У части больных со злокачественными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также с осложненным послеоперационным течением наряду со значительным и многодневным ускорением гемокоагуляции наблюдается резкое торможение или полное отсутствие фибринолиза, что способствует внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию.

## II. Послеродовой период

В послеродовом периоде отмечены значительные сдвиги в системе гемостаза в сторону повышенной наклонности крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию (Shapiro, 1944; Kravehik и Speiman, 1949; Ratnoff, Colopy и Pritchard, 1954; Coja и др., 1958; Capriora и др., 1958; А. М. Королева, 1957; Biezenski и Moore, 1958; Naidoo, Hathorn и Gillman, 1960; Mor, 1960; Votic, Malec и Vacha, 1961; М. А. Петров-Маслаков, 1961; Brakmann, 1966 и др.). При этом происходит ускорение процесса свертывания крови, повышение толерантности плазмы к гепарину, увеличение адгезивности кровяных пластинок, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности крови, увеличение концентрации фибриногена и появление в сосудистом русле фибриногена Б.

Указанные изменения в системе гемостаза находятся в определенной зависимости от течения беременности, состояния роженицы, течения родов и послеродового периода. Значительные изменения функционального состояния системы гемостаза обнаруживаются даже при нормально протекающих беременности и родах. При патологическом течении беременности и родов, оперативном родоразрешении, особенно при кесаревом сечении, больших (свыше 500 мл) кровопотерях угроза тромбоэмболических осложнений значительно увеличивается (Heusser, 1928; Seeman, 1930; Shapiro и др.,

1942; Silverman, 1948; А. А. Наумова, 1951; Witz и Stuber, 1952; Poller, 1954, 1956; Takats, 1955; Hansen, 1956; В. В. Черная, 1961; Н. С. Халабуда, 1962; А. И. Сидельникова, 1963; Л. П. Зубарева, 1964; А. Д. Исаева, 1965; Е. В. Александровская, 1966; К. И. Пикин, 1966; М. В. Барашидзе, 1967 и др.).

Нами было изучено функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови у родильниц с нормальным и патологическим течением дородового, родового и послеродового периода.

Таблица 22

Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови здоровых родильниц на 3—4-й день после родов ( $M \pm m$ )

Показатели	Небеременные женщины	Нормальные роды
Время свертывания крови, с	$309 \pm 20$	$198 \pm 5$ *
Толерантность плазмы к гепарину, с	$640 \pm 36$	$537 \pm 8$ *
Протромбиновая активность крови, %	$90 \pm 2$	$100 \pm 2$ *
Концентрация фибриногена, мг %	$243 \pm 12$	$404 \pm 17$ *
Активность фактора XIII, %	$80 \pm 3$	$92 \pm 2$ *
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	$103 \pm 7$	$116 \pm 4$ *
Фибринолитическая активность крови, мин	$224 \pm 14$	$320 \pm 9$ *
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	$280 \pm 9$	$342 \pm 11$ *
Индекс адгезивности кровяных пластинок	$1,20 \pm 0,01$	$1,25 \pm 0,01$
Агрегация кровяных пластинок, с	$24 \pm 1$	$20 \pm 0,3$ *

Примечание. Здесь и в табл. 24—26 знак «\*» обозначает достоверность различия сравниваемых показателей ( $P < 0,05$ ).

Исследования показали, что у здоровых родильниц на 3—4 день после родов отмечается значительное повышение наклонности крови к свертыванию (табл. 22). На это указывает ускорение свертывания крови в среднем на 36%, повышение толерантности плазмы к гепарину на 17%, увеличение протромбиновой активности, концентрации фибриногена и активности фибриназы соответственно на 11, 27, и 15%, увеличение количества кровяных пластинок на 22%.

Агрегация кровяных пластинок под влиянием АДФ наступала у родильниц несколько раньше, чем у небеременных женщин. Фибринолитическая активность крови была снижена в среднем на 43%.

Активация свертывающей системы крови и торможение фибринолиза у здоровых родильниц отмечались и на 7—8 день после родов. Однако следует отметить, что в этот период сдвиг в системе гемостаза в сторону повышенной наклонности крови к свертыванию и тромбообразованию был выражен в меньшей степени, чем на 3—4 день после родов. Все изученные нами показатели системы свертывания крови и фибринолиза на 7—8 день после родов имели тенденцию к нормализации, а толерантность плазмы к гепарину нормализовалась полностью.

У родильниц с токсикозами второй половины беременности (отеки беременных, нефропатия I, II и III степени) функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови изменено в большей степени, чем у родильниц с нормальным течением беременности.

Как видно из данных, представленных в табл. 23, изменение свертываемости крови и фибринолиза находится в определенной зависимости от тяжести токсикоза. Так, у родильниц с отеками беременных на 3—4 день послеродового периода имеется более выраженная наклонность к свертыванию крови и тромбообразованию по сравнению со здоровыми родильницами. При нефропатии I степени свертываемость крови ускорена на 10% по отношению к данным, полученным при исследовании крови родильниц с отеками беременных, а при нефропатии II—III степени — на 17%.

Толерантность плазмы к гепарину при нефропатии I степени выше на 17%, а при нефропатии II—III степени — на 25%, концентрация фибриногена при нефропатии I степени увеличена на 12%, а при нефропатии II—III степени — на 19%, протромбиновая активность увеличена соответственно на 5 и 11%, активность фибриназы при нефропатии I степени увеличена на 15%, а при нефропатии II—III степени — на 20%. При нефропатии II—III степени фибринолитическая активность крови наиболее снижена, а толерантность фибринового сгустка к плазмину — наиболее высокая. Способность кровяных пластинок к адгезии и агрегации наиболее выражена у родильниц с нефропатией II—III степени.

На 7—8 сутки послеродового периода существенных различий в функциональном состоянии свертывающей и фибринолитической систем крови у родильниц с различными формами токсикоза не обнаружено.

Существенные изменения в системе гемостаза, указывающие на повышенную наклонность к внутрисосудистому свер-

тыванию и тромбообразованию, наблюдаются у родильниц с пороками сердца. Наиболее выраженные изменения обнаружены на 3—4-й день после родов. Как видно из данных, представленных в табл. 23, у родильниц с пороками сердца толерантность плазмы к гепарину, толерантность фибринового сгустка к плазмину, активность фибриназы, концентрация фибриногена, количество кровяных пластинок и их функциональная активность выше, чем у здоровых родильниц, а фибринолитическая активность — ниже.

Изменения в системе гемостаза у родильниц с пороками сердца зависят от степени нарушения кровообращения. Так, исследования показали, что у родильниц с декомпенсированными пороками сердца свертываемость крови в среднем на 19% выше, чем у родильниц с компенсированными пороками сердца, толерантность плазмы к гепарину выше на 19%, протромбиновая активность — на 6%, концентрация фибриногена, активность фибриназы и толерантность фибринового сгустка к плазмину выше соответственно на 12, 20 и 30%. Количество кровяных пластинок у родильниц с декомпенсированными пороками сердца в среднем на 13% выше, чем у родильниц с компенсированными пороками. Адгезивная способность пластинок также несколько увеличена.

Фибринолитическая активность крови у родильниц с декомпенсированными пороками сердца в среднем на 12% ниже, чем у родильниц с компенсированными пороками.

Таким образом, у родильниц с декомпенсированными пороками сердца на 3—4-й день после родов наклонность крови к свертыванию и тромбообразованию выражена в большей степени, чем у здоровых родильниц, а также у родильниц с компенсированными пороками сердца.

Значительное повышение наклонности крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию отмечается у родильниц с хронической недостаточностью вен.

Как видно из данных, представленных в табл. 23, у родильниц с варикозным расширением вен нижних конечностей толерантность плазмы к гепарину, толерантность фибринового сгустка к плазмину, активность фибриназы, функциональная активность кровяных пластинок повышались в большей степени, чем у здоровых родильниц, а фибринолиз был более заторможен.

У родильниц с варикозным расширением вен и осложненной беременностью (токсикоз) и родами (кесарево сечение, акушерские щипцы, ручное обследование полости матки) нарушения в системе гемостаза оказались еще в большей степени выраженными, чем у родильниц с варикозным расширением вен и неосложненной беременностью и родами.

Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови (M+т) через 3—4 суток после родов у здоровых рожениц и с различной патологией беременности

Показатели	Нормальные роды	Патология беременности				
		отеки беременных	нефропатия I степени	нефропатия II—III степени	пороки сердца	варикозное расширение вен
Время свертывания крови, с	198±5	212±7*	190±9	176±11	196±7	192±8
Толерантность плазмы к гепарину, с	537±8	380±18*	315±10*	285±10*	303±12	350±10*
Протромбиновая активность крови, %	100±2	101±1	106±1 *	112±1 *	107±1	105±2
Концентрация фибриногена, мг %	309±9	336±9*	377±12*	448±15*	396±12	407±20*
Активность фактора XIII, с	92±2	102±1*	117±4 *	122±2 *	128±6	113±4*
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	136±4	141±7	182±8 *	211±7 *	180±7	181±10*
Фибринолитическая активность крови, мин	320±9	354±9*	398±9 *	428±11*	434±10	400±11*
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>2</sup>	342±11	339±12	405±15*	415±8 *	462±12	413±16*
Индекс адгезивности кровяных пластинок	1,25±0,01	1,30±0,03	1,40±0,002*	1,50±0,002*	1,50±0,03	1,40±0,07*
Агрегация кровяных пластинок, с	20±0,3	19±0,3	18±0,3	17±0,3*	16±0,3	18±0,5*

Глубокие изменения функционального состояния свертывающей и фибринолитической систем крови происходят у родильниц, перенесших различные оперативные вмешательства (кесарево сечение, наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция плода, ручное и инструментальное обследование полости матки).

Как видно из данных, представленных в табл. 24, у родильниц, перенесших указанные выше оперативные вмешательства, в послеродовом периоде наблюдаются однотипные изменения в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции: уменьшение времени свертывания крови, повышение толерантности плазмы к гепарину и протромбиновой активности, увеличение концентрации фибриногена, активности фибриназы, толерантности фибринового сгустка к плазмину, повышение количества кровяных пластинок, их адгезивной и агрегационной активности, снижение фибринолитической активности. Эти изменения более выражены на 3—4-й день после родов, на 7—8 день после родов наблюдается тенденция к восстановлению функционального состояния системы гемостаза, однако полной нормализации показателей не происходит.

Учитывая, что в половине случаев акушерские щипцы применялись по поводу нефропатии и пороков сердца матери, при которых происходят значительные изменения в свертывающей и фибринолитической системах крови, нами было отдельно изучено функциональное состояние системы гемостаза на 3—4-й день после родов у родильниц, которым акушерские щипцы применяли только по поводу слабости родовой деятельности или угрожающей асфиксии плода.

Из данных, представленных в табл. 25, видно, что у родильниц, которым акушерские щипцы применили по поводу слабости родовой деятельности, активация свертываемости крови и торможение фибринолиза были выражены в большей степени, чем у родильниц с нормальными родами. Об этом свидетельствует увеличение толерантности плазмы к гепарину в среднем на 30%, повышение концентрации фибриногена и активности фибриназы соответственно на 14 и 15%, уменьшение фибринолитической активности на 11%. Вместе с тем следует отметить, что свертывание крови у здоровых родильниц было ускорено в большей степени, чем у родильниц с осложненным родовым периодом при сравнении этих показателей с данными, полученными у здоровых небеременных женщин.

Таким образом, по нашим и литературным данным, у здоровых родильниц, а также у родильниц с патологией беременности и родов в послеродовом периоде повышается наклонность крови к свертыванию и тромбообразованию.

Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем  
 крови ( $M \pm m$ ) через 3—4 суток после нормальных и патологических родов

Показатели	Нормаль- ные роды	Патология родов				
		кесарево сечение	наложение акушерских щипцов	вакуум- экстракция	ручное обследование полости матки	инструменталь- ное обследова- ние полости матки
Время свертывания кро- ви, с	198±5	203±10	209±11*	210±7	183±6	200±11
Толерантность плазмы к гепарину, с	537±8	262±10*	315±16*	367±17*	338±15*	341±14*
Протромбиновая актив- ность крови, %	100±2	108±3 *	106±2 *	104±1*	102±1	103±1
Концентрация фибриноге- на, мг %	404±17	435±11*	399±14*	371±10*	337±8*	335±11
Активность фактора XIII, с	92±2	133±6 *	121±5 *	107±2*	108±2*	106±3 *
Толерантность фибрино- вого сгустка к плаз- мину, мин	136±4	200±7 *	172±11*	154±6*	176±7*	161±10*
Фибринолитическая ак- тивность крови, мин	320±9	440±7 *	393±13*	362±13*	391±8*	388±11*
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	342±11	460±14*	407±12*	373±17	397±17*	375±16
Индекс адгезивности кро- вяных пластинок	1,25±0,01	1,50±0,02*	1,40±0,03*	1,30±0,03	1,40±0,02*	1,40±0,03*
Агрегация кровяных пла- стинок, с	20±0,3	16±0,2*	18±0,5*	19±0,4	28±0,5*	19±0,7

Таблица 25

Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови родильниц, перенесших операцию наложения акушерских щипцов по поводу слабости родовой деятельности и начинающейся асфиксии плода

Показатели	Родильницы (3—4-й день после родов)	
	с нормальными родами	с применением акушерских щипцов
Время свертывания крови, с	198	228*
Толерантность плазмы к гепарину, с	537	373*
Протромбиновая активность крови, %	100	99
Концентрация фибриногена, мг %	309	353*
Активность фибриназы, %	92	106*
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	136	137
Фибринолитическая активность крови, мин	320	357*
Индекс адгезивности кровяных пластинок	1,25	1,30
Агрегация кровяных пластинок, с	20	19
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	342	378*

Анализ собственных данных показывает, что существует определенная зависимость между тяжестью патологического состояния беременных, оперативных вмешательств во время родов и изменениями в системе гемостаза. Наиболее выраженные изменения происходят у родильниц с нефропатией беременности II—III степени, с пороками сердца, особенно декомпенсированными, а также у родильниц, перенесших кесарево сечение. Значительный сдвиг в системе гемостаза в сторону гиперкоагулемии отмечается у родильниц с варикозным расширением вен нижних конечностей в сочетании с другой акушерской патологией.

Изложенные в настоящей главе данные с несомненностью свидетельствуют о повышении свертывающей активности крови в послеоперационном и послеродовом периоде. Эти изменения являются важным условием в возникновении послеоперационных и послеродовых тромбоэмболических осложнений. Большое значение в повышении наклонности крови к свертыванию и внутрисосудистому тромбообразованию имеет снижение фибринолитической активности крови, которое в большей степени выражено в послеоперационном периоде у больных со злокачественными новообразованиями и у родильниц с патологией беременности и родов.



## Глава V

### **О ТРОМБОГЕННОМ ПОТЕНЦИАЛЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

Данные литературы, основанные на клинических наблюдениях и большом секционном материале, свидетельствуют о большой частоте тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями.

Более ста лет назад Trousseau (1865), обобщая опыт многолетних клинических наблюдений, пришел к выводу, что рост злокачественной опухоли в организме часто сопровождается тромбоэмболическими осложнениями. Автор указывал, что тромбозы и флеботромбозы могут быть одним из первых симптомов скрыто протекающего и не выявленного роста злокачественной опухоли и на многие месяцы опережают клинические проявления злокачественного новообразования. В последствии Trousseau заболел длительно текущим тромбозом, на этом основании диагностировал у себя злокачественное новообразование и спустя 8 месяцев скончался от него (Keil, 1957).

По образному выражению Keil, злокачественные новообразования могут скрываться под «тромбофлебитической маской». Течение тромбоза в таких случаях имеет ряд особенностей — процесс склонен к мигрированию и рецидивированию, протекает со слабовыраженной воспалительной реакцией, эффект от применения антикоагулянтов невелик, часты эмболии. Если в таких случаях врач сомневается в диагностике рака желудочно-кишечного тракта, считает автор, то «тромбофлебитическая маска» является показанием к пробной лапаротомии.

Иллюстрацией к концепции Keil могут служить случаи, описанные Л. С. Ключковой и А. Т. Габинской (1970). Авторы описывают два случая собственных наблюдений: в одном — рак легкого у двадцатилетней больной клинически проявился мигрирующим тромбозом и прижизненно не был диагностирован, в другом — рак желудка у 59-летнего мужчины

с прорастанием в соседние органы и отдаленными метастазами длительное время протекал латентно и сопровождался выраженным тромбофлебитом. Авторы подтверждают мысль о том, что мигрирующий тромбофлебит может быть одним из проявлений рака внутренних органов.

Л. Г. Фишман (1962) в течение пяти лет наблюдал больных с острым тромбофлебитом, у которых при самом тщательном клиническом обследовании не всегда удавалось прижизненно диагностировать злокачественное новообразование внутренних органов (рак желудка, матки, легкого). Автор считает, что при обследовании больных, даже с легкой формой тромбофлебита, проявляющегося без видимых причин, у врача должно возникать чувство настороженности.

Т. А. Другова (1969), изучив 431 протокол вскрытий лиц, страдавших раком поджелудочной железы и не подвергавшихся лечению, установила, что тромбозы, тромбоемболии явились непосредственной причиной смерти в 53 случаях, что составило 12,2%. Автор указывает, что иногда рак первично проявляется множественными тромбозами периферических сосудов. Так, у восьми больных, страдавших раком тела и хвоста поджелудочной железы, первым проявлением болезни были боли в икроножных мышцах ног.

Stahl и Stephan (1947); Womack и Castellano (1952); Perlow и Daniels (1956); Keil (1957); Л. Г. Фишман (1962); Ш. И. Каменский и Р. Г. Кащенко (1965) указывают на важное значение выявления особенностей течения тромбофлебита для диагностики рака.

Иного мнения придерживаются Anglan с соавторами (1956). Они считают, что тромбофлебит не может служить признаком скрыто протекающего рака. В течение пяти лет авторы наблюдали 23 больных с тромбофлебитами глубоких вен и ни у одного из них признаков злокачественной опухоли не было.

Тромбоемболический симптом при новообразованиях различные авторы расценивают по-разному. А. Н. Сынчук (1956); И. Г. Туровец (1958, 1961); Т. В. Богуславская, Е. С. Ром-Богуславская (1962); Bastaroli с соавт. (1960) и др. видят в тромбофлебите ранний признак скрыто протекающего рака, тогда как В. А. Германов и Е. Д. Зиновьев (1961); С. А. Малхосьян (1961); Perlov и Doniels (1956); Anlyan и Hart (1957) и др. относят его к поздним проявлениям заболевания. Jennings и Russel (1948); Hubau и Holden (1954) придерживаются мнения, что тромбофлебит может возникнуть как в ранние, так и поздние стадии рака.

С концепцией Trousseau о том, что в доклинической стадии развития злокачественного новообразования в организме уже возникает целый ряд изменений, в частности, влекущих за

собой возникновение тромбозов и эмболий, согласуются результаты исследований Л. И. Космыниной (1971). Основываясь на том, что множественный и диффузный полипоз кишки переходит в рак в 60—100% наблюдений и большинством исследователей рассматривается как предраковое состояние (А. М. Аминев, 1969; В. Л. Ривкин с соавт., 1969; Smith, 1967; Santiana, 1968 и др.), автор изучила характер коагулологических изменений в процессе роста злокачественного новообразования, для чего обследовала 24 больных с доброкачественными аденоматозными полипами, 15 — активно пролиферирующими и 15 — малигнизированными. Было установлено, что при диффузном и множественном полипозах без малигнизации имеются сдвиги в сторону понижения коагулирующей активности крови. При злокачественном перерождении направленность процесса свертывания крови резко изменялась в сторону гиперкоагуляции. Автор полагает, что в сочетании с клинической картиной и другими данными обследования больных диффузным и множественным полипозом толстого кишечника изменения гемостатической реакции могут оказать помощь в дифференциальной диагностике злокачественного перерождения доброкачественной опухоли.

Ф. А. Бергут (1974) изучила функциональное состояние свертывающей системы крови 100 крыс линии Вистар, у которых диэтилнитрозамином вызывали предопухолевые изменения в печени. Появление предопухолевых изменений в печени сочеталось с постепенным увеличением концентрации фибриногена от  $192 \pm 12$  до  $365 \pm 35$  мг%, нарастанием напряженности фибринолиза — от  $2,3 \pm 0,6$  до  $5,5 \pm 0,5$  мг% в час и снижением содержания свободного гепарина — от  $0,49 \pm 0,024$  до  $0,40 \pm 0,02$  ед. Автор установила, кроме того, что при индуцировании рабдомиосаркомы внутримышечным введением 20-метилхолантрена в абрикосовом масле в предопухоловом периоде в крови повышается концентрация фибриногена и нарастает напряженность фибринолиза, снижается содержание свободного гепарина. При метастазировании опухоли активация фибринолиза была значительной, а содержание свободного гепарина низким. В предтерминальном периоде у животных была выраженная депрессия фибринолиза.

Многие исследователи считают, что сочетание тромбоземболий и рака явление нередкое. Убедительное свидетельство тому — результаты секционного материала. По данным А. И. Трегубенко (1968), тромбоземболические осложнения у умерших от злокачественных новообразований встречаются в 6,4% вскрытий, при этом частота тромбоземболий варьирует в зависимости от локализации патологического процесса. Из 343 выявленных тромбоземболических осложнений 134 сочетались с локализацией опухоли в брюшной полости, 81 — в обла-

сти женской половой сферы, 37 — туловища и конечностей и 29 — головы и шеи. Чаще всего тромбоэмболические осложнения возникали при раке желудка, легких, матки и поджелудочной железы.

При раке поджелудочной железы Srgoul (1938) обнаружил распространенные тромбозы в 56,2% вскрытий. Маждраков (1962) считает тромбоз одним из важных симптомов рака поджелудочной железы, который, по его данным, встречается в 20% случаев. При раке желудка и пищевода тромбозы и эмболии Srgoul (1938) выявил в 21% вскрытий, а при локализации процесса в области легких — в 14,8%.

Ф. А. Бергут (1974), проведя подробный анализ историй болезни (476 наблюдений) и секционного материала (1454 наблюдения), установила, что число тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями за период с 1964 по 1970 год возросло по сравнению с 1944—1953 гг. с 18,3% до 30,7% за счет послеоперационных тромбозов и эмболий. Тромбоэмболические осложнения наиболее часто возникали у больных в возрасте 56—65 лет, при этом у мужчин и женщин с одинаковой частотой. По данным секционного материала у 36,1% умерших, которые имели тромбоэмболические осложнения, раковому процессу сопутствовали атеросклероз, болезни обмена веществ и другие заболевания; у 19,8% злокачественное новообразование не было отягощено сопутствующими заболеваниями.

Ф. А. Бергут при анализе клинических наблюдений констатировала, что частота тромбоэмболических осложнений после радикальных операций была одинаковой при локализации патологического процесса в области легкого (9,8%), желудка (12,6%) и молочной железы (5,9%). Летальные послеоперационные тромбоэмболические осложнения развились у больных раком легкого в 4,9%, раком желудка — в 3,6%. После предоперационного лучевого воздействия у больных раком желудка тромбоэмболии развились в 15,5% случаев, при раке молочной железы — в 9,0%. Автор предполагает, что увеличение напряженности фибринолиза после предоперационного облучения создает предпосылки для срыва фибринолиза при последующем оперативном вмешательстве в тех случаях, когда его резервные возможности недостаточны.

По данным А. А. Наумовой (1951), из 89 тромбозов различной локализации, возникших при различных заболеваниях, 18 были у раковых больных. Наиболее часто тромбы обнаруживали в мелких и средних сосудах.

На высокую частоту тромбоэмболических осложнений при злокачественных новообразованиях указывают Umlauf

(1933); Kenney (1943); Jennings и Russel (1948); Prude (1949); E. M. Тареев (1951); Miller, Baggenstoss и Comfort (1951); Smith и Jates (1955); А. А. Шелагуров (1960) и др.

Многие исследователи занимаются поиском причин возникновения тромбозов и эмболий при развитии в организме злокачественными новообразованиями.

Srgoul (1938), в частности, одной из главных причин возникновения тромбозов и эмболий при развитии в организме рака считает прямую инвазию венозной стенки или сдавление сосудов опухолью. Автор допускает, что пораженная опухолью поджелудочная железа выделяет в большом количестве трипсин и липазу, которые при наличии желчи могут способствовать повышению всасывания витамина К и этим усиливать протромбинообразовательную функцию печени. Попадание же в кровотоки опухолевых клеток при этих условиях, по мнению автора, вызывает тромбоз.

М. Г. Сердюков и Б. А. Егоров (1934), Я. Д. Бондаренко и Е. Е. Елизарова (1958) считают, что продукты распада опухоли действуют сенсibiliзирующе на эндотелий вен, а возникновение множественных тромбозов является следствием аллергической реакции.

Повреждение стенки сосудов не всегда сопровождается возникновением тромбоза. А. Г. Лидский (1958) наблюдал случаи, когда при значительном повреждении сосудов не возникали тромбозы, в то же время тромбообразование происходило в совершенно неизмененных сосудистых областях.

Ряд исследователей причину возникновения тромбозов и эмболий видят в изменении физико-химических и биохимических свойств крови. Keil (1957) отмечает, что большое значение в появлении тромбозов при раке имеют диспротеинемия, в частности, увеличение содержания высокомолекулярных глобулинов и уменьшение концентрации мелкодисперсных альбуминов. Сдвиг белковых фракций в сторону повышения концентрации глобулина и фибриногена может быть одним из факторов возникновения тромбозов при злокачественном новообразовании (Е. М. Тереев, 1950; Ф. Ф. Драгель, 1955; М. Д. Лапин, 1960; В. К. Гостищев, 1965).

По мнению Д. П. Павловского (1967), из основных факторов, определяющих тромбообразование, решающее значение имеет изменение в системе свертывания крови, а скорость кровотока и повреждение сосудистой стенки определяют локализацию тромба. Автор полагает, что два последних фактора не являются основными и не имеют решающего значения в интравасальном свертывании крови.

Изучая причины тромбообразования при раке, многие исследователи отводят важную роль нарушению функционального состояния системы гемостаза.

Большинство авторов наблюдали у больных злокачественными новообразованиями гиперкоагуляцию крови (С. И. Бабичев с соавт., 1958; Ш. Б. Кулиев, 1964, Ю. Е. Березов, В. Д. Михайлов и М. Д. Лапин, 1967; П. П. Фирсова и О. Н. Гапанюк, 1969; О. Н. Гапанюк и С. И. Чекалина, 1969; И. И. Кальченко, П. В. Лыс и П. А. Рябый, 1974 и многие другие), однако сведения об изменении отдельных факторов свертывания крови противоречивы.

Укорочение времени свертывания крови у большинства больных раком выявили Figurelli (1931); А. А. Дохкузьян (1953), Б. П. Абрамсон (1961), Д. П. Павловский (1963), М. С. Мачабели (1958), А. Н. Филатов и М. А. Котовщикова (1963); тогда как, по данным Е. Низнера (1924), у больных раком свертываемость крови нормальная. По Л. М. Демиховской (1926), из 60 больных у 56 время свертывания было нормальным с наклоном к ускорению, у четырех — замедленным.

М. С. Мачабели (1958), Ш. Б. Кулиев (1962) при раке желудка, как правило, обнаруживали тромбоцитоз. Другая группа исследователей отмечает, что количество тромбоцитов при раке желудка колеблется в пределах нормы и только в отдельных случаях встречается тромбоцитоз или тромбоцитопения (К. А. Галкина, 1969; И. И. Кальченко, П. В. Лыс и П. А. Рябый, 1974).

В результате изучения количества тромбоцитов у 30 больных раком желудка и 32 — легких мы установили, что среднее количество тромбоцитов в 1 мкл у больных первой группы —  $36,2 \cdot 10^4$ ; у второй —  $36,4 \cdot 10^4$  и практически не отличается ( $P > 0,05$ ) от этого показателя у доноров —  $38,0 \cdot 10^4$ . Индивидуальные колебания количества тромбоцитов у больных не выходили за пределы физиологических колебаний этого показателя у доноров. При подсчете тромбоцитарной формулы было выявлено уменьшение ( $P < 0,05$ ) процентного содержания зрелых, в основном за счет старых и дегенеративных тромбоцитов (С. И. Чекалина и Н. С. Андросов, 1973).

Ш. Б. Кулиев (1964) считает, что зрелые формы тромбоцитов под влиянием опухолевого процесса становятся дегенеративными. Нормализацию тромбоцитарной формулы некоторые авторы расценивают как хороший прогностический признак в отдельные сроки после операции по поводу рака желудка (Т. В. Кенигсон и А. А. Коровин, 1948).

При изучении адгезивных свойств тромбоцитов ротационным методом (Wright, 1941) нами установлено, что у боль-

ных раком адгезивная способность кровяных пластинок не отличается от этого показателя у здоровых людей ( $P > 0,2$ ). Не зависела адгезивность тромбоцитов от локализации патологического процесса в области желудочно-кишечного тракта или легких ( $P = 0,2$ ). Однако способность крови к агрегации тромбоцитов, вызываемой агрегирующими агентами, у больных злокачественными новообразованиями повышена.

П. В. Лыс судил о функциональной активности тромбоцитов по показателям ретракции кровяного сгустка, длительности кровотечения, по Дюке, и тесту потребления протромбина. Автор установил, что у некоторых больных ретракция кровяного сгустка увеличена, но это связано не с повышением ретрактивной способности тромбоцитов, а с анемизацией больных. У части больных ретрактивная способность тромбоцитов была снижена или отсутствовала. Агглютинационная способность тромбоцитов была повышенной у 1/3 больных, дефицит третьего фактора встречался редко.

Г. Н. Приживойт (1969) считает, что, несмотря на снижение количества тромбоцитов у больных раком желудка, основные функции их, связанные с обеспечением активности свертывающей системы крови, сохранены за счет увеличения объема грануломера.

Moolten с соавт. (1949) обнаружил у больных раком высокую адгезивную способность тромбоцитов, что, по их мнению, может являться показанием для назначения антикоагулянтной терапии, особенно в послеоперационном периоде.

Длительность кровотечения, по Дюке, у большинства больных злокачественными новообразованиями находится в пределах физиологических колебаний. А. А. Дохкузьян (1953) и М. С. Мачабели (1958) указывают, что удлинение или укорочение времени Дюке у больных злокачественными новообразованиями наблюдается редко. По данным И. И. Кальченко с соавт. (1974), у большинства больных раком желудка длительность кровотечения была нормальной, у части — укороченной в два раза.

Разноречивы данные литературы о протромбиновой активности крови у больных раком. Если, по данным Ш. Б. Кулиева (1962), протромбиновая активность у больных раком желудка, прямой кишки и легких повышена, то Ю. Е. Березов с соавт. (1961)), Д. П. Павловский (1963), М. И. Теодори (1963), П. В. Лыс (1964) не нашли существенного изменения этого показателя у больных раком.

Le'Toungnean (1945) отметил снижение уровня протромбина у 20 из 86 больных раком. В основном это были больные с запущенными формами заболевания. Однако П. В. Лыс (1964) указывает, что протромбиновая активность у больных

раком желудка не выходит за пределы физиологических колебаний даже в случаях метастазирования опухоли в печень. По данным автора, повышение протромбиновой активности чаще выявлялось при II стадии рака желудка, чем при III—IV.

Miller с соавт. (1967) обследовал 50 больных диссеминированными злокачественными опухолями и обнаружил частичное укорочение тромбинового времени. Ш. Б. Кулиев (1962) установил, что у больных раком желудка тромботест повышен, а тромбиновое время укорочено. Эти данные подтверждены исследованиями А. Н. Филатова и М. А. Котовщиковой (1963).

Ш. Б. Кулиев (1962), Д. П. Павловский (1963), и И. С. Колесников с соавт. (1966), Г. И. Лукомский и соавт. (1967), П. В. Лыс (1967) указывают на значительное, в два-три раза, увеличение концентрации фибриногена при злокачественных новообразованиях. Однако С. С. Леуш (1967) при обследовании 80 больных раком женской половой сферы не обнаружил изменения концентрации фибриногена.

Мнения различных авторов об антикоагулянтной и фибринолитической активностях крови при злокачественных новообразованиях противоречивы. Neumayer и Parzer (1956) нашли снижение антитромбинового титра у больных с поражением поджелудочной железы. Ш. Б. Кулиев (1962), Д. П. Павловский (1963) считают угнетение антикоагулянтной активности характерным для раковых больных. У. А. Мамедов (1969), изучая состояние системы гемостаза у больных раком при различной локализации патологического процесса, выявил наибольшие сдвиги в сторону гиперкоагуляции у больных новообразованиями женской половой сферы, у которых при повышенном содержании протромбина и Ас-глобулина значительно снижено содержание свободного гепарина, но повышена фибринолитическая активность крови. Н. И. Зильберт (1973) у больных раком шейки матки и яичников обнаружил повышение уровня свободного гепарина, антитромбопластиновой и фибринолитической активностей.

По данным Т. Ц. Гурович (1972), у больных злокачественными опухолями тела и шейки матки отмечается гиперкоагуляция, возрастающая по мере развития опухоли и сопровождающаяся в III стадии компенсаторным повышением фибринолитической активности крови. Изменения показателей свертывающей системы крови у больных раком матки в III стадии имеют ту же направленность, что и у больных раком желудка III стадии, отличаясь интенсивностью выраженности некоторых изменений: при раке матки в большей степени повышена толерантность плазмы к гепарину и фиб-



ринолитическая активность, а при раке желудка выше концентрация фибриногена.

Е. П. Степанян с соавт. (1961) у большинства больных раком легкого наблюдала нормальную и повышенную гепариновую активность крови.

Ф. А. Бергут (1974) отмечает, что в механизме повышения свертывающей активности крови у больных опухолями различного гистогенеза (раки, саркомы, меланомы) ведущая роль принадлежит снижению антикоагулянтной активности крови. Последняя, по мнению автора, возникает в связи с постепенным нарастанием концентрации фибриногена и уменьшением содержания в крови свободного гепарина при относительно высокой общей активности антитромбинов. Защитная противотромботическая реакция осуществляется благодаря значительному напряжению фибринолитической активности. По данным Ф. А. Бергут, прогрессирование злокачественной опухоли сочетается с дальнейшим нарастанием концентрации фибриногена и напряженностью фибринолиза, углублением дефицита гепарина.

При обследовании 22 больных раком желудка Э. М. Винарик и М. А. Вейт (1965) у пяти больных нашли усиление фибринолитической активности, у большей части отмечено угнетение фибринолиза, у отдельных больных показатель был в пределах нормы.

Сванс с соавт. (1959), Guest с соавт. (1961), А. Н. Филатов и М. А. Котовщикова (1963), П. В. Лыс (1964), Д. Д. Шульга (1966), Н. И. Блинов и В. Н. Трубочев (1968) и др. у большей части больных раком желудка различных стадий заболевания обнаруживали снижение фибринолитической активности крови.

П. В. Лыс (1964) и В. М. Цыган (1965) расценивают снижение фибринолитической активности крови как предвестник тромбоза.

Нарушение функционального состояния системы гемостаза при злокачественных новообразованиях носит стойкий характер. Только через три года после комбинированного лечения (включающего радикальную операцию) рака желудка у больных без рецидива опухоли отмечена склонность к нормализации показателей коагулограммы. Резервная возможность системы фибринолиза, определяемая методом функциональной нагрузки, осталась сниженной (А. Д. Марченков, С. И. Чекалина, 1974).

По данным А. В. Воробьева (1974), полной нормализации процессов гемокоагуляции не наступило спустя 8—12 месяцев после радикального удаления злокачественной опухоли прямой кишки.

Нами обследовано 660 больных злокачественными новообразованиями. Полученные данные представлены в табл. 26—30.

У больных раком желудка III—VI стадий тромбогенный потенциал крови высокий, о чем свидетельствует повышение толерантности плазмы к гепарину, устойчивости фибринового сгустка к плазмину, концентрации фибриногена, активности фибриназы, положительная реакция на фибриноген Б, а также снижение фибринолитической активности крови (табл. 26).

Таблица 26

**Некоторые показатели функционального состояния системы гемостаза больных раком желудка и доноров**

Лабораторные показатели	Контрольная группа (доноры)	Больные
Толерантность плазмы к гепарину, с	576	538*
Активность фибриназы, %	100	126*
Устойчивость фибринового сгустка к плазмину, %	100	150*
Фибринолитическая активность крови, мин	170	195*
Протромбиновая активность крови, %	100	100
Концентрация фибриногена, мг%	273	334*
Фибриноген Б (кресты)	0	2*

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия показателей больных к контрольной группе.

Устойчивость фибринового сгустка к плазмину была повышена у 92% больных, активность фибриназы — у 84%, реакция на фибриноген Б положительная более чем у 85%, концентрация фибриногена была повышена у 68%, толерантность плазмы к гепарину — у 33%, фибринолитическая активность снижена у 60% больных.

О нарушении надежности физиологической системы гемостаза у больных раком желудка свидетельствует значительное снижение резервных возможностей системы фибринолиза, которую мы определяем с помощью функциональной нагрузки (И. А. Ойвин и С. И. Чекалина, 1964).

Под влиянием функциональной нагрузки у больных раком желудка фибринолитическая активность крови повыси-

лась в среднем на 20%. У здоровых людей под влиянием функциональной нагрузки фибринолитическая активность крови повышается в среднем на 50% (С. И. Чекалина, 1967).

Таким образом, у больных раком желудка III—IV стадии повышена склонность крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию.

Анализ результатов исследований, проведенных нами совместно с О. Н. Гапонюком, показал, что у больных раком желудка IV стадии, по сравнению с III стадией, повышена толерантность плазмы к гепарину и намечается тенденция к повышению устойчивости фибринового сгустка к плазмину (табл. 27). Для остальных показателей различия по стадиям не выявлены.

Таблица 27

Функциональное состояние системы гемостаза у больных раком желудка III и IV стадий

Лабораторные показатели	Стадии	
	III	IV
Время свертывания крови, мин.	5,5	5,3
Толерантность плазмы к гепарину, мин	8,7	7,6*
Протромбиновая активность, %	94,6	91,5
Тромбиновое время, с	17,9	17,4
Тромботест (степень)	4,7	4,8
Фибриноген Б (кресты)	2,9	3,1
Фибринолитическая активность, ч	7,6	7,5
Активность фибриназы, %	148,4	144,0
Устойчивость фибринового сгустка к плазмину, %	168,8	187,0

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия показателей по стадиям.

Динамика изменения функционального состояния системы гемостаза была изучена у 420 больных женщин: 320 — раком шейки и тела матки, 100 — железистой и папиллярной формами эрозии шейки матки.

Из данных, представленных в табл. 28, видно, что у больных эрозией шейки матки по сравнению со здоровыми жен-

Некоторые показатели функционального состояния системы гемостаза здоровых женщин и больных эрозией и раком шейки матки

Лабораторные показатели	Здоровые	Больные				
		эрозией	рак шейки матки			
			I	II	III	IV
Время свертывания крови, с	459	408*	376*	355*	320*	318*
Время рекальцификации плазмы, с	95	85*	89*	84*	77*	69*
Толерантность плазмы к гепарину, с	483	419*	420*	407*	361*	334*
Концентрация фибриногена, мг %	283	280	294*	301*	327*	335*
Протромбиновая активность, %	101	97	100	104	108*	106*
Концентрация Ас-глобулина, %	102	104	101	105	106*	106
Тромбопластиновая активность, %	51	54*	57*	58*	61*	58*
Антитромбопластиновая активность, %	100	108*	96*	93*	89*	82*
Антитромбиновая активность, %	100	108*	90*	91*	89*	82*
Свободный гепарин, с	8,8	9,0	7,6*	6,8*	6,7*	6,2*
Фибринолитическая активность крови, мин	195	194	185*	175*	175*	174*
Активатор пламиногена, мм <sup>2</sup>	28	29	43*	48*	47*	51*
Проактиватор пламиногена, мм <sup>2</sup>	104	104	107	113*	115*	117*
Антифибринолитическая активность (индекс)	2,1	2,1	2,5*	3,2	3,5*	3,7*
Активность фибриназы, %	56,5	56,0	56,0	61,0*	63,0*	64,0*

Примечание. Знаком «\*» обозначено достоверное ( $P < 0,05$ ) различие показателей больных к группе здоровых.

щинами укорочено время свертывания цельной крови, повышены толерантность плазмы к гепарину и тромбопластиновая активность. Некоторое повышение антитромбиновой и антитромбопластиновой активности, по-видимому, является показателем защитно-компенсаторной реакции, направленной на предотвращение внутрисосудистого тромбообразования. Развитие в организме женщины злокачественного новообразования сопровождается прогрессирующим по мере распро-

странения патологического процесса ростом тромбогенного потенциала крови, о чем свидетельствуют укорочение времени свертывания цельной крови и времени рекальцификации плазмы, повышения толерантности плазмы к гепарину, концентрации фибриногена, тромбопластиновой активности и активности фибриназы. Все эти изменения становятся наиболее выраженными в III—IV стадиях заболевания. Понижение антитромбопластиновой и антитромбиновой активностей при этом является неблагоприятным признаком нарушения надежности системы гемостаза. Сохранение высокого уровня фибринолитической активности крови во всех стадиях рака шейки матки, в отличие от рака желудка, видимо, объясняется высоким содержанием факторов фибринолитической системы крови в ткани матки.

В зависимости от сочетания изменений показателей коагулограммы необходимо индивидуально оценивать функциональное состояние системы гемостаза для каждого больного. Иллюстрацией сказанного могут служить следующие примеры.

1. Больной С-в В. А., 24 лет, история болезни № 9185. Диагноз: инфильтративно-язвенный рак желудка с переходом на пищевод и 12-перстную кишку. Коагулограмма от 23. VII 1973 г.: толерантность плазмы к гепарину — 12 минут 30 секунд, степень тромботеста — IV, протромбиновая активность — 86%, активность фибриназы — 140%, устойчивость фибринового сгустка к плазмину — 189%, концентрация фибриногена — 760 мг %, фибринолитическая активность — 150 минут, реакция на фибриноген Б — (++) .

2. Больной П-в В. П., 62 лет, история болезни № 9953. Диагноз: кардиальный рак желудка, чашеобразная форма, метастазы в печень, асцит. Коагулограмма от 31. X 1973 г.: толерантность плазмы к гепарину — 7 минут 50 секунд, степень тромботеста — VII, протромбиновая активность — 83%, активность фибриназы — 125%, устойчивость фибринового сгустка к плазмину — 180%, концентрация фибриногена — 664 мг %, фибринолитическая активность крови — 350 минут, реакция на фибриноген Б — (++) .

Понижение толерантности плазмы к гепарину и высокая фибринолитическая активность крови у больного С-ва, по-видимому, является компенсаторной реакцией, возникшей в ответ на состояние гиперкоагуляции крови, которая проявилась повышением активности фибриназы и устойчивости фибринового сгустка к плазмину, положительной реакцией на фибриноген Б. У больного П-ва состояние гиперкоагуляции не сопровождалось мобилизацией защитных механизмов.

У обследованных нами больных резервная возможность системы фибринолиза была различной. После функциональ-

ной нагрузки у больного С-а фибринолитическая активность повысилась на 40% (150 и 90 минут), а у больного П-а на 29% (350 и 250 минут).

Больных с вторым типом коагулограммы мы относили к тромбоопасным. Необходимо отметить, что наряду с наличием общего для этих больных фактора риска возникновения тромбоэмболических осложнений — злокачественного новообразования — у больного П-а следует учитывать пожилой возраст. В пожилом возрасте нарушается надежность системы свертывания крови, в чем важную роль играет снижение лабильности регуляторных механизмов и торможение восстановительных процессов (А. А. Маркосян, 1968).

Высокая частота тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде, особенно после расширенных операций, выдвигает необходимость детально изучать механизм нарушений функционального состояния системы гемостаза в период наивысшей тромбоопасности и проводить патогенетическую профилактику этого грозного и нередко смертельного осложнения.

Данные литературы об изменении свертывающей и фибринолитической системы крови в послеоперационном периоде у больных злокачественными новообразованиями противоречивы. Так, Ш. Б. Кулиев (1962), В. М. Панченко (1963) и Д. П. Павловский (1963, 1973) указывают на ускорение свертывания крови и повышение толерантности плазмы к гепарину. Однако, по В. М. Хрущевой (1965), время рекальцификации плазмы и толерантность плазмы к гепарину у большинства больных в послеоперационном периоде не изменены. Ю. Е. Березов с соавт. (1960), П. М. Исханов и М. Д. Лапин (1963) наблюдали повышение концентрации гепарина крови в послеоперационном периоде. По Г. И. Лукомскому с соавт. (1967), содержание свободного гепарина увеличивается в те дни после операции, когда имеет место наибольшее повышение толерантности плазмы к гепарину. Данные этих авторов находятся в противоречии с результатами исследований Ш. Б. Кулиева (1962), Д. П. Павловского (1963) и П. В. Лыса (1964), установившими снижение свободного гепарина в послеоперационном периоде у больных злокачественными новообразованиями и обратную зависимость между изменениями свободного гепарина крови и толерантности плазмы к гепарину. Исследования В. М. Панченко (1963) и В. М. Хрущевой (1964) показали, что у больных раком фибринолиз в послеоперационном периоде повышается, однако наблюдаются как нормальные, так и пониженные показатели фибринолитической активности. По данным П. В. Лыса (1964), основанным на исследовании 74 больных раком желудка, фибринолиз в послеоперационном периоде угнетен. Нормальные и повышен-

ные показатели этого теста встречаются лишь у отдельных больных.

Нормализация послеоперационных сдвигов в системах свертывания крови и фибринолиза при злокачественных новообразованиях наблюдается не у всех больных и наступает к 20-м суткам и позже (Ш. Б. Кулиев, 1962; Г. И. Лукомский с соавт., 1967).

А. В. Воробьев (1974) показал, что у больных раком прямой кишки во время радикальных оперативных вмешательств повышается активность свертывающей системы крови и усиливается фибринолиз. Состояние гиперкоагуляции сохраняется в течение 11—12 суток после операции. По мнению автора, послеоперационный период у этих больных может осложниться тромбоемболическими процессами у 10,7% больных, геморрагическими — у 0,9%. Возникновение тромбозов автор наблюдал на 2—7 сутки послеоперационного периода, развитие тромбоемболий сопровождалось высокой активностью прокоагулянтов, угнетением антикоагулянтной и фибринолитической активностей.

Как видно из данных, представленных в табл. 29, у больных раком желудочно-кишечного тракта операция вызывает повышение коагулирующей способности крови, о чем свидетельствует повышение, по сравнению с величиной до операции, активности фибриназы, устойчивости фибринового сгустка к плазмину, толерантности плазмы к гепарину, укорочение времени свертывания крови, резко положительная реакция на фибриноген Б. Наиболее заметно повышение этих показателей было на 3—7 сутки после операции. О высокой тромбоопасности больных раком желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде свидетельствует тот факт, что повышение коагуляционного потенциала не сочетается с защитным повышением активности фибринолиза по сравнению с дооперационным уровнем.

У 100 женщин, больных раком шейки и тела матки I стадии, было изучено функциональное состояние системы гемостаза на 1, 3, 5, 7, 9, 11 и 20 сутки после операции расширенной экстирпации матки по методу Вертгейма. Данные об изменении функционального состояния системы гемостаза в послеоперационном периоде представлены в табл. 30.

В первые сутки после операции было отмечено укорочение времени свертывания крови на 25%, времени рекальцификации плазмы на 21%, повышение толерантности плазмы к гепарину на 18%, активности фибриназы на 10%, снижение активностей — антитромбиновой на 16%, антитромбопластиновой на 24%. Фибринолитическая активность при этом повысилась на 9%. Повышение фибринолитической активности отмечено у 1/3 женщин, снижение — у 14. Больных, у которых

повышение свертываемости крови сопровождалось снижением содержания свободного гепарина и фибринолитической активности, расценивали как тромбоопасных. У этих женщин, как правило, выявляли и такие факторы, способствующие возникновению тромбоэмболических осложнений, как тромбозы в анамнезе, варикозное расширение вен, повышенная упитанность.

Таблица 29

**Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови больных раком желудочно-кишечного тракта III стадии в послеоперационном периоде (по О. Н. Гапонюку)**

Лабораторные показатели	До операции	Дни после операции		
		3	7	21
Время свертывания крови, мин	5,5	4,6*	5,2*	5,8*
Толерантность плазмы к гепарину, мин	8,7	6,9*	7,0*	8,0
Протромбиновая активность, %	94,6	94,6	91,4*	87,4*
Тромботест (степень)	4,7	5,1*	4,8	4,3
Тромбиновое время, с	17,9	17,0*	17,4	17,8
Фибринолитическая активность, ч	7,6	7,4	7,5	7,1
Фибриноген Б (кресты)	2,9	3,8*	3,3*	2,8
Активность фибриназы, %	148,4	178,0*	157,0*	119,0*
Устойчивость фибринового сгустка к плазмину, %	168,8	221,0*	217,0*	195,0

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия к данным до операции.

Коагулирующая способность крови сохранялась высокой на протяжении трех суток после операции, после чего начинала постепенно снижаться, но при этом снижалась и фибринолитическая активность крови. Время свертывания крови, толерантность плазмы к гепарину, концентрация фибриногена, содержание свободного гепарина достигают исходных величин на 9—11 сутки, активность фибриназы и антифибринолитическая активность — к 20.

Таким образом, у больных раком шейки матки I стадии в послеоперационном периоде повышена способность крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию,



особенно тромбоопасны больные на 1—3 сутки после операции.

Таблица 30

Состояние показателей свертывающей и фибринолитической систем крови больных раком матки I стадии до операции и в динамике после нее

Лабораторные показатели	До операции	Дни после операции						
		1	3	5	7	9	11	20
Время свертывания крови, с	376	283*	308*	337*	334*	371	386	447
Время рекальцификации плазмы, с	89	70*	78*	85	93*	99*	97*	93
Толерантность плазмы к гепарину, с	420	345*	356*	381*	353*	393*	437	478
Концентрация фибриногена, мг %	294	302	360*	373*	326*	304*	294	297
Концентрация протромбина, %	100	101	93*	97	106*	101	104	102
Концентрация Ас-глобулина, %	101	102	98	98*	102	100	97	98
Тромбопластиновая активность, %	54	54	48*	47*	46*	49*	49*	52
Антитромбиновая активность, %	90	76*	74*	78*	80*	82*	86	101
Антитромбопластиновая активность, %	96	73*	76*	76*	82*	88*	94	98
Свободный гепарин, с	7,6	7,0	6,1*	6,2*	6,8*	7,4	7,8	8,4
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	185	173*	173*	188	192	194*	193	198
Активатор плазминогена, мм <sup>2</sup>	43	49*	54*	51*	49*	48*	48*	38*
Проактиватор плазминогена, мм <sup>2</sup>	107	111*	112*	111*	113*	111*	110	103
Антифибринолитическая активность (индекс)	2,50	3,12*	3,41*	3,67*	3,86*	4,12*	4,33*	2,41
Активность фибриназы, с	56	62*	63*	65*	67*	67*	66*	57

Примечание. Знаком «х» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия к данным до операции.

В тех случаях, когда у больных раком в послеоперационном периоде возникало тромбоэмболическое осложнение, в крови наблюдалось укорочение времени свертывания, повышение толерантности плазмы к гепарину, активности фибри-

назы и устойчивости фибринового сгустка к плазмину, реакция на фибриноген Б была резко положительной, фибринолитическая активность крови была низкой.

Для иллюстрации приведем выписку из истории болезни.

Больная К-а Е. Ф., 54 лет, история болезни № 680. Клинический диагноз: кардиоэзофагальный рак III—IV стадий. Коагулограмма от 29. VI 1967 г. Время свертывания — 5 минут, толерантность плазмы к гепарину — 6 минут, протромбиновая активность — 100%, тромботест — V степень, тромбиновое время — 16 секунд, фибринолитическая активность — 7 часов, фибриноген Б — 3 креста, активность фибриназы — 140%, устойчивость фибринового сгустка к плазмину — 200%. 4. VII 1967 проведена операция — комбинированная резекция кардиального отдела желудка, надвлагалищная ампутация матки с придатками. Коагулограмма на 3-й день после операции: время свертывания крови — 6 минут, толерантность плазмы к гепарину — 5 минут, протромбиновая активность — 100%, тромботест — V степень, тромбиновое время — 17 секунд, фибринолитическая активность крови — 10 часов, фибриноген Б — 4 креста, активность фибриназы — 460%, Устойчивость фибринового сгустка к плазмину — 300%. Послеоперационный период до 13. VII 1967 г. протекал благоприятно. 13. VII 1967 г. состояние больной резко ухудшилось: появились боли в прудной клетке, затрудненное дыхание. Больная жалуется на резкие боли и отечность правой нижней конечности. Локально: в легких слева и справа выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. Перкуторно в этих местах звук укорочен. Правая нижняя конечность резко отечна, особенно в области верхней трети бедра: отек распространен на половые органы. Окружность правого бедра — 74 см, левого — 50 см. Клинический диагноз: острый флеботромбоз правой нижней конечности. Инфарктная пневмония. Коагулограмма от 13. VII 1967 г.: время свертывания — 4 минуты, толерантность плазмы к гепарину — 8 минут, протромбиновая активность — 77%, тромботест — VI степень, тромбиновое время — 18 секунд, фибринолитическая активность — 14 часов, фибриноген Б — 4 креста, активность фибриназы — 404%, устойчивость фибринового сгустка к плазмину — 412%. Начата тромболитическая терапия: фибринолизин 40 000 ЕД. + 40 000 ЕД гепарина введены капельно внутривенно. В дальнейшем гепарин по 5 000 ЕД вводился через каждые 4 часа внутримышечно. Произведена двухсторонняя параренальная блокада по А. В. Вишневному, наложена повязка с мазью Вишневого, повышенное положение ноги на шине Беллера. Противотромботическое лечение продолжалось четыре дня. В последующем добавлены пелентан и 1% раствор никотиновой кислоты по 5,0 мл внутривенно. Коагулограмма от 17. VII 1967 г.:

время свертывания крови — 6 минут, толерантность плазмы к гепарину — 6 минут, протромбиновая активность — 69%, тромботест — IV степень, тромбиновое время — 18 секунд, фибринолитическая активность крови — 7 часов, фибриноген Б — 2 креста, активность фибриназы — 164%, устойчивость фибринового сгустка к плазмину — 120%. С 19. VII 1967 г. состояние больной начало улучшаться. Отечность бедра спала до 65 см. Справа в грудной клетке — везикулярное дыхание, слева — в нижних отделах крепитирующие хрипы. Повторная консультация терапевта, диагноз: постинфарктная очаговая пневмония слева. Курс лечения никотиновой кислотой продолжался 12 дней. Состояние больной улучшилось. Коагулограмма на 21-день после операции: время свертывания крови — 6 минут, толерантность плазмы к гепарину — 13 минут, протромбиновая активность — 55%, тромботест — V степень, тромбиновое время — 17 секунд, фибринолитическая активность — 6 часов, фибриноген Б — 2 креста, активность фибриназы — 220%, устойчивость фибринового сгустка к плазмину — 130%. Больная выписана домой в удовлетворительном состоянии. Патогистологическое заключение по препаратам № 500—507 от 10. VII 1967 г.: блюдцеобразный рак желудка с метастазами в левый яичник.

Таким образом, анализ литературы и собственных исследований свидетельствует о высокой частоте тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями. Нарушение функционального состояния системы гемостаза имеет большое значение в возникновении этого грозного осложнения. По мере развития в организме злокачественного новообразования тромбогенный потенциал крови нарастает; умеренное повышение коагулирующей активности крови выявляется в предраковом состоянии, становится более выраженным в I и II стадиях, в III—IV стадиях рака выявляется высокая тромбогенная активность крови. Наиболее часто тромбоэмболические осложнения возникают у больных раком в послеоперационном периоде, когда тромбогенный потенциал крови значительно возрастает. Максимальная активация внутрисосудистого свертывания крови у больных раком наблюдается в первую неделю после операции.

---

## Глава VI

### **ВЫЯВЛЕНИЕ ПОВЫШЕННОЙ НАКЛОННОСТИ КРОВИ К ВНУТРИСОСУДИСТОМУ ТРОМБООБРАЗОВАНИЮ. ВЫЯВЛЕНИЕ ТРОМБООПАСНЫХ БОЛЬНЫХ**

Выявление повышенной склонности крови к внутрисосудистому тромбообразованию, факторов риска возникновения тромбоза в процессе подготовки больного к операции и роже- ницы к родам, а также в послеоперационном и послеродовом периоде, то есть тромбоопасных больных — это большая по- ловина в комплексе профилактических мероприятий и в успе- хе профилактики тромбоэмболических осложнений.

Факторы риска — это определенные отклонения биохими- ческих или клинических показателей от нормы, например, гиперхолестеринемия, гиперкоагуляция, повышенная склон- ность крови к агрегации тромбоцитов, торможение фибрино- лиза, изменение электрокардиограммы, замедление скорости кровотока, некоторые привычки (курение, избыточное питание, сниженная физическая активность), влияние на организм некоторых факторов. А. М. Вихерт (1971) подчеркивает, что наличие одного или одновременно нескольких факторов рис- ка в течение известного времени является показателем повы- шенной вероятности симптомов сосудистой катастрофы.

По Kagan et al. (1962), если у пациентов артериальное давление 160/95 и выше, уровень холестерина в сыворотке 245 мг % и больше и потребление сигарет в день до 20 и боль- ше, то шансы у мужчин в возрасте 30—59 лет на развитие коронарной болезни сердца показаны в табл. 31.

Своевременное выявление факторов риска возникновения тромбозов и предупреждение тромбообразований во многом определяется методами исследования, позволяющими выявить факторы риска возникновения тромбозов.

Нарушение биологической надежности функционирования системы гемостаза является одним из существенных факторов риска возникновения тромбоэмболической болезни: 1) повы- шение склонности крови к свертыванию, активация сверты- вающей системы крови, ускорение процесса свертывания кро-

ви; 2) повышение способности крови к агрегации тромбоцитов, вызываемой агрегирующими веществами, и повышение адгезивности тромбоцитов; 3) структурные свойства фибринового сгустка — повышение толерантности фибринового (кровяного) сгустка к плазмину; 4) снижение способности фибринолитической системы крови к фибринолизу.

Таблица 31

**Риск развития коронарной болезни сердца у мужчин в возрасте 30—59 лет (Kagan et al., 1962)**

Число факторов	Отношение к общей заболеваемости
Ни одного из трех факторов	45
Какой-нибудь один из трех факторов	117
Каких-либо 2 фактора	213
Все три фактора	563

Ряд исследователей указывают на более широкий спектр показателей функционального состояния системы гемостаза, характеризующих повышенную наклонность крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию: повышение свертываемости крови (реже нормальное), увеличение индекса контактной активации, толерантности плазмы к гепарину, концентрации фибриногена, фибринстабилизирующего фактора, тромбопластиновой активности, антигемофильного глобулина А, появление в крови фибриногена В, мономеров фибрина, снижение антикоагулянтной (антитромбиновой, антитромбопластиновой, свободного гепарина) активности, повышение способности крови к агрегации тромбоцитов, вызываемой агрегирующими факторами, и адгезивности тромбоцитов, снижение фибринолитической активности крови, повышение антиплазминовой активности, уменьшение содержания проактиваторов плазминогена, повышение толерантности фибринового (кровяного) сгустка к плазмину, изменение показателей тромбоэластограммы в сторону гиперкоагуляции крови, повышение индекса тромбофилии, снижение резервной возможности фибринолитической системы крови (Koller, 1956; В. П. Балуда, 1957; Б. А. Кудряшов, 1961; Е. И. Чазов, 1966; В. М. Панченко, 1967; С. И. Чекалина, 1968; М. А. Котовщикова, 1971; М. С. Мачабели, 1960; А. И. Грицюк, 1969; А. И. Славов, 1970; П. Н. Чубинидзе, 1971; З. С. Баркаган и др., 1973 и др.).

Е. И. Чазов (1962), А. И. Грицюк и др. установили, что при развитии атеросклероза, когда имеется наклонность к па-

тологическому тромбообразованию, увеличивается содержание ингибиторов гепарина и фибринолизина. Reglik связывает частоту тромбоза при атеросклерозе с увеличением антигепариновой активности крови и тканей.

А. И. Грицюк (1974) показал, что у больных ишемической болезнью сердца с наиболее поздними стадиями атеросклероза венечных артерий предтромботическое состояние резко выражено: средние величины индекса тромбофилии превышают норму в 2 и более раза. У больных, условно обозначенных как «предынфарктное состояние», за 5—7 дней до развившегося в клинике крупноочагового инфаркта миокарда индекс тромбофилии достигал наиболее высоких величин, превышая норму в 3—4 раза, что свидетельствует о существенном значении повышения свертываемости крови и угнетении фибринолиза как одного из факторов риска возникновения тромбоза и инфаркта миокарда у больных атеросклерозом.

С. И. Чекалина (1967), Е. Я. Шпирт и Т. С. Красавина (1974) показали, что у больных атеросклерозом тромбогенный потенциал крови значительно повышен, а способность фибринолитической системы к активации, определяемая методом функциональной нагрузки, значительно снижена, что указывает на снижение резервной возможности фибринолитической системы больных атеросклерозом и ограниченную возможность системы гемостаза приспособляться к изменению условий. Е. Я. Шпирт и Т. С. Красавина считают, что нарушение адаптационных механизмов противосвертывающей системы крови способствует учащению тромбоземболических осложнений у больных хронической коронарной недостаточностью среднего возраста. С. И. Чекалина показала, что у больных злокачественными новообразованиями резервные возможности фибринолитической системы крови снижены. Из данных, представленных в предыдущих главах, видно, что при тромбоземболической болезни, в послеоперационном периоде, в после родовом, при злокачественных новообразованиях происходят значительные сдвиги функционального состояния системы гемостаза в сторону повышенной склонности к внутрисосудистому свертыванию крови.

Из перечисленных выше показателей, указывающих, по мнению ряда авторов, на повышенную склонность крови к свертыванию и тромбообразованию, не все показатели в действительности отражают это состояние, не являются специфическими и определение некоторых из них может только затруднить и загрузить работу сотрудников клинических лабораторий.

Так, увеличение концентрации фибриногена не является специфическим показателем повышения склонности крови к внутрисосудистому свертыванию, так как наблюдается не

только при повышенной наклонности крови к тромбообразованию, но и при воспалении, в частности, при пневмонии достигает 800 мг % и более, поражениях печени и др.

По Г. В. Андреенку (1973), этот показатель имеет дифференциально-диагностическое значение при заболеваниях печени и легких. Тромбоэмболические осложнения зачастую возникают при нормальной и даже сниженной концентрации фибриногена.

В. Н. Маляровский, А. Ф. Мельников (1967), А. И. Славов (1970), Раби (1974) и др. не придают существенного значения увеличению концентрации фибриногена в механизме ускорения свертываемости крови и как пробы на выявление предтромбозного состояния. Увеличение концентрации фибриногена не влияет на скорость свертывания крови, а снижение или увеличение концентрации фибриногена до определенных пределов не сказывается на тромбиновом времени (Jim, 1957). Более ценным показателем активации свертывающей системы крови является положительная проба на фибриноген В, определение мономеров фибрина (проба с сульфат-протамином и этаноловая).

Концентрация антигемофильного глобулина А (фактора VIII) в крови здоровых людей колеблется в широких пределах (70—110% и более) (И. Тодоров, 1961), с возрастом увеличивается (А. А. Маркосян, 1966; Cooreberg и Teitelbaum, 1960). Метод определения фактора VIII громоздкий и занимает много времени, а диагностическая ценность для выявления повышенной наклонности к внутрисосудистому свертыванию незначительна.

В. П. Балуда, Б. А. Кудряшов, С. И. Чекалина и О. Н. Гапонюк (1971) и др. указывают, что увеличение активности фибринстабилизирующего фактора является одним из характерных признаков повышенной наклонности крови к внутрисосудистому свертыванию.

По З. А. Эристави (1969), у больных с тромбоэмболическими осложнениями активность фибринстабилизирующего фактора увеличивается более чем в 1,5 раза, а по Е. А. Хрущевой и М. И. Титовой (1974), у больных тромбофлебитом активность этого фактора повышается более чем в 2 раза. Имеется определенная зависимость между активностью фактора XIII и толерантностью фибринового сгустка к плазмину — при тромбозах, введении питуитрина, гидрокортизона, ишемической болезни сердца повышается активность фактора XIII и толерантность фибринового сгустка к плазмину, а при адреналэктомии, введении пелентана снижение активности фактора XIII сопровождается падением толерантности фибринового сгустка к плазмину. Фактор XIII способствует образованию более плотного сгустка, что препятствует поступлению

в сгусток плазминогена, его активаторов и плазмину как при пробах на толерантность сгустка к плазмину, так и при тромболитической терапии (Logand и Jacobson; Duckert и соавт., и др.).

Снижение антикоагулянтной активности крови является одним из важных звеньев механизма повышения склонности крови к внутрисосудистому свертыванию и обычно обнаруживается у больных ишемической болезнью сердца, в послеоперационном периоде, у больных с тромбозом болическими осложнениями (В. Н. Маляровский, 1961; Е. И. Чазов, 1966; А. И. Славов, 1970 и др.).

Исследованиями последних лет установлено, что повышенные способности крови к агрегации тромбоцитов, вызываемой агрегирующими факторами, имеет существенное значение в патогенезе внутрисосудистого тромбообразования, особенно в артериях (В. П. Балуда, Б. В. Коняев, Н. А. Авдеева и др., 1971; П. Е. Лукомский, 1972; В. А. Люсов и Ю. Б. Белусов, 1974; В. А. Люсов, 1974 и др.).

Повышение свертываемости крови является одним из показателей повышенной склонности к внутрисосудистому свертыванию. Однако внутрисосудистое свертывание крови может произойти не только при повышенной, но и при нормальной и даже замедленной свертываемости крови, в частности, в период лечения больных антикоагулянтами (В. Н. Маляровский, Б. В. Коняев, Е. И. Чазов, В. А. Люсов, Г. А. Раевская и др.).

Методы определения времени свертывания крови, особенно микрометоды при взятии крови из прокола кожи, неточны, имеют большую ошибку при определении, не всегда улавливают сдвиги в сторону повышения склонности крови к внутрисосудистому свертыванию или к замедлению (А. И. Славов, З. С. Баркаган и др.).

Deutsch (1955), Э. Ш. Халфен (1966), З. А. Эристави А. И. Славов и др. указывают, что определение времени свертывания крови в стеклянных пробирках и времени рекальцификации плазмы зачастую не выявляет повышенной склонности крови к внутрисосудистому свертыванию. Это, в частности, обусловлено тем, что при взятии крови в стеклянные пробирки и последующей ее обработке начальный этап процесса активации свертывающей системы крови выпадает из сферы исследования и оценивается весьма неточно в результате постепенной активации контактных факторов и лабильности кровяных пластинок (З. С. Баркаган, Г. Ф. Еремин, А. В. Давыдов, 1973 и др.). Предпочтительным является определение времени свертывания крови в силиконированных пробирках (минимальный контакт) или одновременно в обычных стеклянных пробирках и пробирках силиконированных с последу-



ющим выведением индекса контактной активации, отношения времени свертывания крови в силиконированных пробирках к времени свертывания в стеклянных пробирках. Чем меньше индекс, тем, следовательно, выше активация свертывающей системы крови испытуемого и больше наклонность к свертыванию. Ценным методом выявления суммарной свертывающей активности крови является определение контактной и фосфолипидной активации процесса свертывания с последующим выведением индекса, диапазона контактной и фосфолипидной (кефалиновой) активации, которые имеют явное преимущество по сравнению с обычными тестами коагулограммы при выявлении предтромбозного состояния (З. С. Баркаган и др.).

Метод определения толерантности плазмы к гепарину, характеризующий, как и время свертывания крови, состояние свертывающей системы крови в целом, является ценным методом выявления повышенной наклонности крови к свертыванию (Koller, 1956; В. П. Балуда, Б. А. Кудряшов, В. Н. Маляровский и др.). Толерантность плазмы к гепарину увеличена у лиц с повышенной наклонностью крови к свертыванию, при тромбозомболических осложнениях, ишемической болезни сердца, в послеоперационном и послеродовом периоде и др.

Существенное значение в повышении наклонности крови к внутрисосудистому свертыванию крови и гиперкоагуляции имеет повышение тромбопластиновой активности крови, которое наблюдается при многих воздействиях и состояниях организма (травма, оперативные вмешательства, кровопотеря, роды и др.).

Ценным лабораторным показателем фактора риска возникновения внутрисосудистого тромбообразования является фибринолитическая активность крови, на основании которой можно судить о состоянии фибринолитической системы крови в целом. Определение содержания активаторов и ингибиторов пламиногена, концентрации пламиногена и пламина позволяет выяснить, что лежит в основе изменения функционального состояния фибринолитической системы организма. Недостатком одномоментного исследования фибринолитической активности крови является то, что при этом нельзя судить о способности фибринолитической системы крови здоровых и больных людей к активации. И. А. Ойвин и С. И. Чекалина (1964) для выявления способности фибринолитической системы крови к активации, резервных возможностей этой системы и степени восстановления после соответствующего лечения предложили функциональную пробу, основанную на том, что фибринолитическая активность крови исследуется до и после функциональной нагрузки. Этим методом установлено, что

способность фибринолитической системы крови к активации у здоровых людей и при различных заболеваниях неодинакова.

К лабораторным методам исследования предъявляются определенные требования, в частности, специфичность, информативность, доступность выполнения в лабораториях органов практического здравоохранения, время необходимое на проведение исследования (в идеале экспресс-диагностика). Кроме информативности того или иного лабораторного показателя, для клинициста важным является и скорость получения информации из лаборатории от момента забора крови у больного, так как при некоторых состояниях и заболеваниях организма, при которых нарушается функциональное состояние системы гемостаза, катастрофа — внутрисосудистое тромбообразование или массивное кровотечение может возникнуть чрезвычайно быстро, и в этих случаях отсутствие своевременной информации из лаборатории затрудняет тактику врача.

В. П. Балуда и С. И. Чекалина разработали гемостазиограмму — показатель функционального состояния системы гемостаза, в которую включены:

1. Методы первичного обследования больного или методы первичного отбора, позволяющие выявить нарушение функционального состояния системы гемостаза в сторону возникновения внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования или склонности к кровотечению.

2. Дифференциально-диагностические, позволяющие выявить, изменение какого фактора или компонента системы гемостаза является причиной нарушения функционального состояния этой системы.

В зависимости от цели — выявление повышенной склонности к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию или к кровоточивости, набор методов в каждой группе различен.

## МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРЕДТРОМБОЗНОГО СОСТОЯНИЯ

### 1. Методы первичного отбора

Методы определения способности крови к:

Свертыванию

агрегации тромбоцитов, вызываемой агрегирующими веществами

фибринолизу

- |  |  |   |
|--|--|---|
| 1. Время свертывания венозной крови в стеклянных пробирках и (или) в силиконированных, пластиковых | Под влиянием АДФ, коллагена, адреналина, ристоцетина | 1. Фибринолитическая активность                 |
| 2. Определение контактной и фосфолипидной активации свертывания крови                              |  | 2. Толерантность фибринового сгустка к плазмину |
| 3. Толерантность плазмы к гепарину   |  |   |
| 4. Фибриноген В  |  |   |
| 5. Определение мономеров фибрина (проба с сульфатом протамина, этаноловая)                         |  |   |

## II. Дифференциально-диагностические методы

Антитромбопластиновая активность	Агрегационная способность тромбоцитов	Содержание плазминогена, его активаторов, ингибиторов фибринолитической системы, определение резервной возможности фибринолитической системы
Антитромбиновая активность	Агрегационная способность плазмы	
Свободный гепарин		
Тромбопластиновая активность		
Протромбиновый показатель		
Концентрация фибриногена		
Продукты распада фибриногена		
Фактор XIII		
Антигемофильный глобулин А		

На основании методов первичного отбора можно выяснить вопрос, имеется ли у данного больного повышение способности крови к свертыванию, агрегации тромбоцитов и снижение фибринолиза, то есть наличие фактора риска возникновения тромбозов, обусловленного нарушением функционального состояния системы гемостаза. Определение этих трех показателей состояния системы гемостаза вполне достаточно для выявления фактора риска, обусловленного изменениями со стороны крови. При определении способности крови к свертыванию и фибринолизу в таблице представлены методы выбора. Так, при определении способности крови к свертыванию можно ограничиться одним из перечисленных трех методов определения, каждый из которых определяет свертывающую способность крови в целом.

Положительные реакции на фибриноген В, с сульфатом протамина, и этаноловая указывают на внутрисосудистую активацию свертывающей системы крови. При определении спо-

способности крови к фибринолизу указанные методы являются методами выбора.

При проведении антикоагулянтной или фибринолитической терапии дополнительными методами контроля за состоянием системы гемостаза являются: при проведении антикоагулянтной терапии антикоагулянтами непрямого действия — определение протромбинового показателя, при введении гепарина — определение времени свертывания крови и свободного гепарина, при фибринолитической терапии — фибринолитической активности крови и времени свертывания крови.

Дифференциально-диагностические методы при определении фактора риска возникновения тромбоза, обусловленного нарушением функционального состояния системы гемостаза, применяют в случае необходимости выяснения вопроса о механизмах изменения свертываемости крови и фибринолиза.

Врачу необходимо знать, в какую сторону происходит сдвиг в системе гемостаза, степень этого сдвига или наличие фактора риска возможного возникновения тромбоэмболических осложнений или кровотечений.

А. И. Славов (1970) по степени выраженности и продолжительности сдвигов в свертывающей и фибринолитической системах крови после хирургических вмешательств выделяет следующие основные типы:

1. Свертываемость крови ускоряется, фибринолиз адекватно повышается. Нормализация этих показателей происходит в обычные для данного заболевания и вмешательства сроки. Наклонности крови к внутрисосудистому свертыванию нет, развитие тромбоза мало вероятно.

2. Свертываемость крови значительно ускоряется, фибринолиз резко ослабляется. Величина и характер реакции свертывания крови и фибринолиза аналогичны таковым при остром тромбозе. Оценка: декомпенсация системы регуляции свертываемости крови и фибринолиза, повышенная наклонность крови к внутрисосудистому свертыванию, отчетливые признаки угрожающего повышения способности крови к внутрисосудистому тромбообразованию. Имеются неотложные показания к проведению профилактических мероприятий.

3. Свертываемость крови ускоряется, фибринолиз находится в пределах нормы или незначительно понижается. В таких случаях вопрос о показаниях к назначению комплекса профилактических средств решается путем наблюдения. Однако у пожилых больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями, воспалительными осложнениями профилактические мероприятия следует назначать сразу, без дополнительного наблюдения.

4. Свертываемость крови и фибринолиз не нормализуются в обычные для данного заболевания и вмешательства сроки

или наблюдается ускорение свертываемости крови и торможение фибринолиза в сроки, когда они должны быть уже нормальными. Оценка: имеется наклонность крови к внутрисосудистому свертыванию и угроза тромбоза, показано назначение средств, предупреждающих тромбообразование.

А. И. Грицюк (1973) на основании определения индекса тромбофилии, полученного при изучении некоторых показателей коагулограммы и тромбоэластограммы, выделяет 4 степени тромбофилии или «тромбоопасности». Индекс тромбофилии 3 и 4 степени указывает на повышенную наклонность крови к свертыванию и тромбообразованию.

Такое выделение типов нарушения свертываемости крови представляет несомненный интерес для практического врача, так как это позволяет наметить правильную тактику ведения больного, направленную на профилактику тромботических осложнений. Недостатком этих классификаций, является то, что не учитываются функциональная активность тромбоцитов (агрегация и адгезивность, которые имеют ведущее значение в гемостазе, в том числе и патологическом) и резервные возможности фибринолитической системы крови.

При различных заболеваниях организма, сопровождающихся повышенной наклонностью крови к свертыванию и тромбообразованию, изменения в системе гемостаза могут быть различными как по степени, так и продолжительности. Мы выделяем следующие типы изменений:

I. По способности крови к свертыванию и фибринолизу.

1. Способность крови к свертыванию нормальная или повышенная, фибринолиз нормальный, резистентность кровяного сгустка к фибринолизу в пределах нормы.

2. Способность крови к свертыванию повышена, фибринолиз усилен, резистентность кровяного сгустка к фибринолизу нормальная или снижена.

3. Способность крови к свертыванию повышена, фибринолиз снижен, резистентность кровяного сгустка к фибринолизу повышена.

4. Способность крови к свертыванию резко повышена, фибринолиз значительно заторможен, резистентность кровяного сгустка к фибринолизу резко повышена.

II. По степени изменения способности крови к агрегации тромбоцитов, вызываемой агрегирующими веществами.

1. Повышенная или нормальная агрегация тромбоцитов и нормальная по времени и полная дезагрегация тромбоцитарных агрегатов.

2. Повышенная агрегация тромбоцитов, дезагрегация замедленная и неполная.

3. Высокая агрегация тромбоцитов и отсутствие дезагрегации.

III. По способности фибринолитической системы крови к активации, определяемой методом функциональной нагрузки (по И. А. Ойвину и С. И. Чекалиной, 1964).

1. Резервные возможности системы фибринолиза нормальные, если после функциональной нагрузки фибринолитическая активность крови повышается на 40—50%.

2. Резервные возможности системы фибринолиза повышены, если после функциональной нагрузки фибринолитическая активность крови повышается более чем на 50%.

3. Резервные возможности системы фибринолиза снижены, если после функциональной нагрузки фибринолитическая активность крови повышается менее чем на 30%, или не повышается.

В зависимости от степени изменения функционального состояния системы гемостаза при различных состояниях организма выделяют следующие типы:

1. Компенсированный тип: свертываемость крови повышена или нормальная. Адгезивность и агрегация тромбоцитов повышены или нормальные, дезагрегация тромбоцитарных агрегатов нормальная. Фибринолитическая активность крови повышена. Резервные возможности фибринолитической системы, определяемые методом функциональной нагрузки, высокие.

Функциональное состояние системы гемостаза быстро нормализуется по устранению агента, влияющего на систему гемостаза.

2. Декомпенсированный тип I степени: наклонность крови к свертыванию повышена, реже нормальная. Адгезивность и агрегация тромбоцитов повышены, дезагрегация замедлена, неполная. Фибринолитическая активность снижена. Резервная возможность фибринолитической системы крови нормальная.

Функциональное состояние системы гемостаза восстанавливается постепенно по устранению агента, влияющего на систему гемостаза (например, в послеоперационном периоде, при патологических родах) или не восстанавливается.

3. Декомпенсированный тип II степени: наклонность крови к свертыванию повышена. В крови могут обнаруживаться продукты активации свертывающей системы крови (фибриноген В, фибрин-мономеры). Адгезивность и агрегация тромбоцитов повышены, дезагрегация отсутствует. Фибринолитическая активность низкая или не выявляется. Резервная возможность фибринолитической системы низкая или не выявляется.

Восстановление функционального состояния системы гемостаза возможно только при соответствующем лечении.

Второй и третий тип нарушений функционального состояния системы гемостаза определяют фактор риска возникновения тромбоэмболических осложнений, указывают на наличие предтромботического состояния. Однако это не означает, что у лиц с указанными изменениями в системе гемостаза обязательно возникает тромбоз. Лица с указанными изменениями являются потенциально тромбоопасными больными и при наличии определенной ситуации, других факторов риска (эмоциональный стресс, приступы стенокардии, нарушение сердечно-сосудистой системы, в послеоперационном периоде особенно у неподвижных больных) возможность возникновения тромбоза у них выше, чем у лиц с компенсированным типом. Поэтому больные с указанными нарушениями должны находиться под постоянным контролем, им необходимо проводить противотромботические профилактические мероприятия. Вместе с тем следует подчеркнуть, что при решении вопроса о наличии тромбоопасности недостаточно судить только по показателям, характеризующим функциональное состояние системы гемостаза, так как из всех существующих методов нет ни одного, который бы указывал на реальную угрозу тромбообразования. Помимо изменения функционального состояния системы гемостаза следует учитывать и другие факторы риска.

Методы определения отдельных показателей системы гемостаза описаны в руководствах В. П. Балуда, В. Н. Маляровского и И. А. Ойвина (1962), Перлика (1965), А. Н. Филатова и М. Н. Котовщицкой (1967), А. И. Грицюка (1968), К. Раби (1974) и др. В настоящей главе приводится описание лишь двух методов исследования фибрин-мономеров, которые еще не нашли отражения в руководствах по гемостазиологии.

Метод определения мономеров фибрина посредством осаждения сульфатом протамина (В. Lipinski, K. Worowski, *Thrombos. Diath. Haemorr.*, 1968, 20, 447).

Принцип. Момеры фибрина, образующиеся в процессе активации свертывающей системы крови и превращения фибриногена в фибрин, образуют с продуктами распада фибриногена растворимые комплексы, которые осаждаются сульфатом протамина.

Определение. К 0,5 мл оксалатной или цитратной плазмы без тромбоцитов и к 0,5 мл сыворотки испытуемого добавляют по 1,5 мл физиологического раствора и по 0,2 мл 1%-ного раствора сульфата протамина. Пробирки встряхивают и инкубируют 5 минут при комнатной температуре. Определяют оп-

тическую плотность плазмы и сыворотки. Одновременно определяют оптическую плотность плазмы и сыворотки испытуемого, разведенных физиологическим раствором, но без сульфата протамина.

Оптическая плотность нормальной плазмы в среднем 0,30 (стандартное отклонение 0,018), сыворотки — 0,11 (стандартное отклонение 0,017).

Падение оптической плотности испытуемой плазмы и сыворотки, обусловленное осаждением сульфатом-протамина растворимых комплексов, указывает на внутрисосудистую активацию свертывающей системы крови с образованием мономеров фибрина.

### Метод Niewiarowski, Gurevich

Принцип определения тот же.

Определение. 1%-ный раствор сульфата протамина разводят в пробирках физиологическим раствором в отношении 1:5, 1:10, 1:20, 1:40, 1:80. Общий объем смеси в каждой пробирке 1 мл. В каждую пробирку добавляют по 0,2 мл испытуемой плазмы, смесь встряхивают и инкубируют при комнатной температуре 30 минут и 24 часа. При образовании нитей фибрина или геля реакция считается положительной. В плазме здоровых людей при добавлении к ней сульфата протамина нитей фибрина не образуется или они появляются при разведении 1:5. Метод полуколичественный. При чтении результатов реакции через 24 часа:

Разведение	Концентрация продуктов деградации фибриногена и фибрина	Концентрация фибрин-мономеров
1:5	до 10 мг %	до 5 мг %
1:10	до 20 мг %	до 10 мг %
1:20	до 50 мг %	до 20 мг %
1:40	до 70 мг %	до 40 мг %
1:80	более 100 мг %	более 100 мг %

Этаноловая проба (F. A. Brech, J. L. Tullis, Ann. intern. Med., 1968, 1197, 1206).

Принцип. При определенной концентрации мономеров фибрина, pH и температуре этанол образует гель при наличии в испытуемой плазме мономеров фибрина. Гель не образуется при наличии в плазме продуктов распада фибриногена.

Определение. К 9 каплям бестромбоцитной цитратной плазмы добавляют 1 каплю 0,1 N раствора гидропероксида натрия и 3 капли 50%-ного раствора этанола. Смесь осторожно встряхивают и инкубируют при комнатной температуре одну мину-



ту. Проба считается положительной, если гель фибрин-мономеров образуется менее чем за одну минуту.

К. Раби (1974) считает этот метод малочувствительным, так как положительная реакция появляется при больших концентрациях мономеров фибрина.

Факторы риска возникновения тромбоэмболических осложнений в послеоперационном и послеродовом периоде: возраст, пол, конституция, тяжесть заболевания, вид операции, нарушение сердечно-сосудистой системы, поздние сроки вставания больного, повышение тромбогенного потенциала крови.

Факторы риска возникновения артериального тромбоза и инфаркта миокарда: атеросклероз, гиперхолестеринемия, нарушение функционального состояния системы гемостаза, особенно повышенная склонность к агрегации и адгезии тромбоцитов, курение, снижение физической активности, избыточное питание с быстрым нарастанием веса.

Ряд авторов предложили схемы определения индекса тромбоопасности, в основу которой положены факторы, оказывающие влияние на систему гемостаза и ведущие к повышению склонности крови к тромбообразованию.

Схема выявления индекса тромбоопасности по Domanig (1951)

	Балл		Балл
Возраст:		Тяжесть заболевания:	
20—50 лет	2	легкая	1
51—90 лет	3	средняя	2
Пол:		тяжелая	3
мужской	1	Вид операции:	
женский	2	экстраабдоминальная	1
Конституция:		торакальная	3
астеническая	1	абдоминальная	3
нормостеническая	2	варикоз вен	2
адипозная	3		

В предоперационном периоде производится определение индекса тромбоопасности посредством суммирования баллов в каждом конкретном случае. Сумма баллов 11 и выше является тромбоопасным индексом.

Было установлено, что в 70 и более процентах случаев у лиц, погибших от тромбоэмболии, индекс тромбоопасности превышал 11. Однако Е. М. Дедкова и Г. И. Лукомский (1969) на основании материалов прокуратуры 1 Московского

медицинского института имени И. М. Сеченова показали, что если в группе погибших от тромбоэмболий результаты совпадают с данными других исследователей, то в 87,5% у лиц, погибших после абдоминальных операций от других причин, не связанных с тромбоэмболиями, индекс тромбоопасности был равен или выше 11. Авторы подчеркивают, что «кажущаяся легкость определения тромбоопасных больных по описанной схеме может увлечь тех, кто преднамеренно предпочитает наиболее легкий, но чреватый ошибками, а быть может, и осложнениями путь».

Рапперт и Венцель (1959) на основании анализа 50 000 операций и тромбоэмболий легочной артерии разработали статистически достоверный индекс вероятной тромбоопасности, который определяется с учетом возраста, пола и характера хирургического вмешательства. Если индекс тромбоопасности превышает 3%, то это должно настраивать врача на возмож-

Таблица 32  
Тромбоопасность у мужчин (в %), по Рапперту и Венцелю

Тип операции и зона вмешательства	Возраст (годы)				
	20—30	30—40	40—50	50—60	60—80
Периартериальная симпатэктомия	0,1	0,2	0,3	0,3	0,4
Струмэктомия,					
Остеотомия	0,2	0,4	0,5	0,6	0,8
Операции на мягких тканях, аппендэктомия	0,2	0,7	0,8	1,0	1,3
Грыжа, водянка яичка	0,3	0,9	1,0	1,2	1,5
Молочная железа	0,3	1,1	1,3	1,5	1,9
Поясничная симпатэктомия	0,5	1,5	1,7	2,0	2,6
Операция на желчном пузыре	0,8	2,4	2,8	3,4	4,3
Желудок, грудная полость, мочевой пузырь	0,8	2,7	3,2	3,8	4,8
Почки	0,9	2,9	3,4	4,0	5,2
Предстательная железа	1,0	3,1	3,6	4,3	5,5
Толстый кишечник, шейка бедра	1,6	5,0	5,9	7,0	9,0

ность тромбоэмболического осложнения и необходимость проведения специфической профилактики (табл. 32, 33).

Тромбоопасность у женщин (%), по Рапперту и Венцелю

Тип операции и зона вмешательства	Возраст (годы)				
	20—30	30—40	40—50	50—60	60—80
Гинекологические вмеша- тельства, варикозные вены, периаартериаль- ная симпатэктомия	0,1	0,4	0,4	0,5	0,6
Струмаэктомия, остеото- мия	0,2	0,7	0,8	1,0	1,2
Операции на мягких тка- нях, аппендэктомия	0,4	1,2	1,4	1,6	2,1
Грыжа, киста круглой связки	0,4	1,4	1,7	2,0	2,5
Молочная железа	1,6	1,8	2,0	2,5	3,3
Поясничная симпатэкто- мия	0,7	2,3	2,7	3,2	4,1
Операция на желчном пузыре	1,2	3,9	4,5	5,4	6,9
Желудок, грудная по- лость, мочевого пузыря	1,4	4,4	5,1	6,1	7,8
Почки	1,4	4,7	5,4	6,5	8,3
Толстый кишечник, шейка бедра	2,5	8,0	9,3	11,2	14,3

Пример. Б-ой 52 лет, мужчина, диагноз — рак прямой кишки. Из табл. 32 видно, что процент тромбоопасности для мужчин данного возраста и патологии равен 7. Показано проведение специфической профилактики в послеоперационном периоде.

Недостаток перечисленных классификаций тромбоопасности больных в послеоперационном периоде состоит в том, что при решении вопроса о тромбоопасности не учитывается основное — состояние системы гемостаза, ее резервные компенсаторные возможности, препятствующие внутрисудистому свертыванию и тромбообразованию, состояние сердечно-сосудистой системы, сопутствующие заболевания, влияющие на эти системы, и др. факторы риска. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы, ведущих к замедлению кровотока, тромбоопасность в послеоперационном периоде значительно повышается.

При решении вопроса о тромбоопасности необходимо учитывать в комплексе все факторы риска индивидуально для каждого больного или роженицы.

В связи с тем, что нарушение функционального состояния системы гемостаза — активация процесса свертывания крови и торможение фибринолиза — является одним из ведущих факторов риска возникновения внутрисосудистого тромбообразования в послеоперационном и послеродовом периоде, большое значение в диагностике имеет выявление процесса отложения фибрина в сосудах с замедленным кровотоком и формирования кровяного сгустка по типу флеботромбоза. Для этой цели в послеоперационном периоде больным, у которых подозревают возможность возникновения тромбозов, вводят фибриноген  $J^{125}$  (Lahnborg и соавт., 1974; Hamson и соавт., 1974; Morris и соавт., 1974; Smith и соавт., 1974 и др.) и радиометрическим методом определяют его в различных сосудистых областях, особенно в сосудах с замедленным кровотоком (метка фибриногена  $J^{131}$  или  $J^{125}$  производится по методу Mc Farlane, J. Clin. Inv., 1963, v. 42, No 3, p. 346).

---

## Глава VII

### ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Система гемостаза — один из факторов сохранения гомеостаза, а ее функциональные нарушения — один из факторов нарушения гомеостаза и одна из непосредственных причин смерти больного. В связи с тем, что нарушение функционального состояния системы гемостаза имеет непосредственное отношение к патогенезу тромбоэмболических осложнений, инфаркта миокарда, инсульта головного мозга и кровотечений, корреляция функционального состояния системы гемостаза имеет непосредственное отношение к сохранению и (или) восстановлению гомеостаза и профилактике тромбоэмболических осложнений.

В основу профилактики тромбоэмболических осложнений должны быть положены мероприятия, направленные на восстановление и нормализацию процессов свертывания крови, агрегации тромбоцитов, фибринолиза, овойств стенки сосудов, препятствующих внутрисосудистому тромбообразованию, предупреждающих замедление и нарушение кровотока, обезвоживание организма и устранение факторов, способных вызвать повреждение стенки сосудов.

Наиболее трудным из перечисленных являются мероприятия, направленные на восстановление интактности стенки сосудов и агрегации тромбоцитов. Однако в последнее время и в этой области намечен прогресс. Так, установлено, что ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) способны сохранять так называемые силиконоподобные свойства эндотелия сосудов, препятствующие прилипанию тромбоцитов к эндотелию и образованию белого тромба. В этом отношении перспективными являются препараты типа пиридиноккарбамата (ангинин), который подавляет отек, набухание эндотелия, предотвращает разрыв межэндотелиальных перемычек и раскрытие межэндотелиальных щелей, которое происходит при атеросклерозе, блокирует эндотелиально-тромбоцитарную реакцию и норма-

лизует содержание липидов. Длительное применение ангинына способствует профилактике коронарного тромбоза (В. А. Люсов и Ю. Б. Белоусов, 1974).

В комплекс мероприятий по предупреждению снижения фибринолитической активности крови входит ограничение приема жирной пищи у больных атеросклерозом с повышенной склонностью к внутрисосудистому тромбообразованию, особенно перед сном, когда подвижность уменьшена. Физическая нагрузка, особенно в условиях «мышечного голода», способствует повышению фибринолитической активности. Дозированная физическая нагрузка, регулярно повторяющаяся в течение дня (физкультура, спорт, туризм), является ценным профилактическим мероприятием при предтромботических состояниях. Широко для этих целей используется никотиновая кислота.

В связи с тем, что эмоциональный стресс, «неотреагированные» эмоции имеют непосредственное отношение к тромбозу, возникновению инфаркта миокарда, инсульта головного мозга, в профилактике этих заболеваний должны занять достойное место мероприятия по повышению культуры труда и быта, регулирующие формы взаимоотношений людей и препятствующие возникновению отрицательных эмоций, эмоционального стресса. Г. И. Царегородцев (1974) совершенно прав, когда говорит о том, что необходимо изучать те обстоятельства и поводы, как и при производственных травмах, которые спровоцировали возникновение инфаркта миокарда, приступов стенокардии и острых гипертонических кризов, возникающих во время работы.

Волнения хирургических больных перед операцией, думы об исходе операции, а у рожениц об исходе родов также вызывают стрессовую реакцию. Как говорит Г. Селье, механизм стресса может быть включен и ударом хлыста, и страстным поцелуем. Иногда в быту и на работе, а у больного или его близких в ожидании операции и ее исходов неправильная оценка положения «стрессовой» ситуации вызывает кататоксическую реакцию, в результате которой у человека, особенно страдающего заболеванием сердечно-сосудистой системы, может возникнуть сердечный приступ, который может убить его. Г. Селье называет это биологическим самоубийством из-за неспособности данного индивидуума правильно оценить обстановку и определить, когда следует включить синтаксическую, а когда кататоксическую реакцию, поэтому многие несчастья и трагедии связаны с этим. Таковую смерть, по-видимому, более правильно называть стрессовым или эмоциональным самоубийством, а в ряде случаев — убийством. Умение регулировать свои стрессовые реакции — один из важных факторов

комплекса по профилактике тромбоэмболических осложнений, и роль врача в этом — большая.

Таким образом, гигиенизация всех сторон жизни человека, мероприятия по восстановлению функционального состояния системы гемостаза — один из важных факторов профилактики тромбоэмболических осложнений, инфаркта миокарда, инсульта головного мозга и в целом сохранения гомеостаза.

Мероприятия по предупреждению тромбоэмболических осложнений включают в себя элементы специфической и неспецифической профилактики.

### **НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Неспецифические мероприятия по предупреждению тромбоэмболий в послеоперационном и послеродовом периоде необходимо проводить на всех стадиях клинического наблюдения за больными, беременной, роженицей или родильницей. Эти мероприятия сводятся к нормализации в предоперационном или дородовом периоде процессов возбуждения и торможения, снятию чувства страха, регулированию сна, сердечно-сосудистой деятельности, функции дыхания, коррекции водно-электролитного баланса, стабилизации гемодинамики. Необходимо назначение рациональной диеты, особенно для тучных, а также устранение осложнений основного заболевания у хирургических больных или сопутствующих заболеваний у беременных. В предоперационном периоде рекомендуется лечебная гимнастика — многократная тыльная и плантарная флексия стоп.

Во время операции профилактические мероприятия сводятся к правильному выбору метода обезболивания и оперативного вмешательства, бережному отношению к тканям, предупреждению кровопотери, ее своевременному восполнению, сохранению нормального кровотока. Некоторые авторы (Акимова Н. И., 1971) рекомендуют полный отказ от внутривенных вливаний в вены нижних конечностей во время гинекологических операций.

Вескер (1972) установил, что при оперативных вмешательствах, производимых под общим наркозом, формирование тромбоза глубоких вен нижних конечностей начинается во время самой операции вследствие замедления венозного кровотока, стаза и активации свертывающей системы крови тромбопластином, поступающим из раневой поверхности в сосудистое русло. Автор применил метод электростимуляции икроножных мышц во время операции и отметил его отчетливый

противотромботический эффект. Эти данные легли в основу создания «пневматического чулка», который одевается больным на голень во время операции (Roberts, 1973). В «чулок» периодически поступает воздух, благодаря чему создается давление на икроножные мышцы и предотвращается развитие венозного застоя. По Roberts и Cotton (1974), применение такого метода особенно эффективно для профилактики тромбоэмболических осложнений при оперативных вмешательствах по поводу злокачественных новообразований. Clark с соавт. (1974) пневматическую компрессию на икроножные мышцы осуществляли в течение операции и 24 часа после нее. При этом компрессия создавалась только на одной конечности, вторая конечность служила в качестве «контроля». Наблюдения показали, что при создании компрессии на икроножные мышцы ни в одном случае не отмечалось образования тромбоза глубоких вен нижних конечностей. В отличие от этого в «контрольной» конечности в 7 случаях был диагностирован венозный тромбоз. Компрессивный метод профилактики послеоперационных тромбоэмболических осложнений прост и заслуживает широкого внедрения в клиническую практику.

Профилактика тромбоэмболических осложнений в родах включает мероприятия, направленные на регуляцию родовой деятельности, предупреждение повышения внутриматочного давления и травмирования матки. Необходимо принятие мер, предупреждающих эмболию околоплодными водами, преждевременную отслойку плаценты, гипотонию и разрывы матки. Профилактика нарушений свертываемости крови в течение родового акта достигается путем регламентации родовой деятельности, снятия бурных схваток. Необходимо особое внимание уделять родам при предлежании плаценты, своевременно устранять слабость родовой деятельности, рационально вести стремительные и затяжные роды, тщательно наблюдать за роженицами с многоводием, многоплодием или крупным плодом, а также за женщинами с поздними токсикозами (М. А. Петров-Маслаков, М. А. Релина, 1968; Н. С. Бакшеев, А. А. Лакаюш, 1968; В. П. Скипетров, Б. И. Кузник, 1973).

В послеоперационном и послеродовом периоде неспецифическая профилактика тромбоэмболических осложнений включает мероприятия, направленные против замедления общего кровотока и венозного стаза, а также мероприятия, оказывающие защитное влияние на стенку вен.



а. Мероприятия, направленные против замедления общего кровотока и венозного стаза.

McLachlin с сотр. (1960) методом флебографии показали, что поднятие ножного конца кровати на  $10-15^\circ$  обеспечивает хороший дренаж вен нижних конечностей. Венозному оттоку способствует также массаж икр и гимнастические упражнения для мышц ног — «прогулка в постели» (Б. М. Голькин, 1946; Petrovsky и соавт., 1960; Lundbrook 1966). Большое значение в устранении стаза и ускорении венозного оттока имеют эластические сдавливающие повязки, накладываемые на нижние конечности (Fischer, 1910). По данным Meugowitz (1960), Журден и Рокон (1960), Siggs (1963), эластические повязки в сочетании с активными движениями конечностей увеличивают скорость кровотока в 2—5 раз. Эти и другие авторы (Trimble и Lynn, 1952; Tougnay, 1955; Hajek, 1957; Nanson, 1963) указывают на важное профилактическое значение эластических сдавливающих повязок.

Раннее вставание после операции способствует улучшению циркуляции крови и снижает частоту тромботических осложнений (В. Э. Салищев, 1942 и др.). Однако этот профилактический метод имеет определенные ограничения. Известно, что тромбозы возникают и у больных, уже начавших регулярно подниматься после операции. Кроме того, раннее вставание невозможно при сильных болях и у больных, перенесших большие оперативные вмешательства. В этих случаях оно может сопровождаться вегетативными реакциями, ортостатическим коллапсом и не способствует снижению частоты тромботических осложнений (Wille, 1964).

Одной из важных задач является устранение сердечно-сосудистой недостаточности. С этой целью широко применяются кордиамин, строфантин, стрихнин. В последнее время применяются экстракты конского каштана (эскузан, веностаин), которые, тонизируя периферические сосуды, улучшают тем самым кровообращение. В применении экстрактов конского каштана Matis с соавт. (1961) и другие видят возможность проведения безопасной профилактики тромбоза. Однако профилактические возможности этого метода невелики.

б. Мероприятия, оказывающие защитное влияние на стенку вены.

Принято считать, что фенилбутазон (бутадион), благодаря своей способности воздействовать на асептическое воспаление стенок вен, может предотвращать тромбоз. Однако при наличии бессимптомного флотирующего тромба фенилбутазон

может тормозить воспалительную реакцию стенки сосуда, вследствие чего повышается опасность эмболии (Linke, 1963).

Защитным действием на сосудистую стенку обладает 6%-ный раствор декстрана (поликлюксин) (Bloom и соавт., 1964; Deutsch и Fischer, 1965). С помощью радиоактивной метки (декстран —  $C^{14}$ ) установлено, что молекулы декстрана прилипают к поверхности сосуда особенно в местах повреждения, а также адсорбируются на тромбоцитах и эритроцитах. В результате этого на внутренней поверхности сосудистой стенки и мембране тромбоцитов образуется мономолекулярный слой, препятствующий агрегации пластинок и прилипанию их к сосудистой стенке, а также уменьшающий возможность активации системы свертывания крови (Rotham и соавт. 1957; Gluber, 1968; Gelin, 1956, 1959; Gelin и соавт., 1960, 1961; Bergentz и соавт., 1963). Для укрепления сосудистой стенки используются также рутин, аскорбиновая кислота.

### **СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ И ПОСЛЕРОДОВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Рациональной медикаментозной профилактике тромбоэмболических осложнений должны сопутствовать:

1. Своевременное выявление факторов риска возникновения тромбоэмболических осложнений и индивидуальных особенностей нарушений функционального состояния системы гемостаза для каждого больного.

2. Своевременное назначение патогенетически обоснованной, в соответствии с выявленными факторами риска, антикоагулянтной и тромболитической терапии.

3. Строгая индивидуализация дозировки антикоагулянтов и тромболитиков.

4. Строгий учет индивидуальной чувствительности больного к препаратам.

Успешное осуществление этого комплекса мероприятий — дело «службы тромбозов и гемостаза», включающей в себя усилия лабораторных работников и клиницистов. Специфическая профилактика тромбоэмболических осложнений должна сводиться к поддержанию высокого уровня фибринолитической активности крови, замедлению свертываемости крови и снижению адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов.

Предупреждать внутрисосудистое свертывание крови и тромбообразование при нарушении функции системы гемостаза можно посредством назначения антикоагулянтов и препаратов, активирующих фибринолитическую систему крови. Указания ряда авторов на антитромботическое действие сим-

патиколитических средств, в частности, пантезин-гидергина, стабилизирующих состояние свертываемости крови (Rapport, 1955; Wille, 1964; Шиббер и соавт., 1964; Bromig, 1967), не получили всеобщего признания (Perlick, 1955; Linke, 1963).

## **АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Для профилактики тромбоэмболических осложнений и лечения больных с тромбозами применяют антикоагулянты прямого и непрямого действия.

### **а). Профилактика тромбоемболий гепарином**

К антикоагулянтам прямого действия относятся гепарин и гепариноиды.

Гепарин — полисахарид с мол. весом 15—20 тыс., построенный из молекул гексозамина, гексуриновой кислоты и эфирно-связанной серной кислоты.

В организме человека гепарин вырабатывается тучными клетками. Для медицинских целей используется натриевая или кальциевая соль гепарина. Препарат выпускается в растворе в ампулах по 5 мл с активностью 5000 ед. в 1 мл. Лечебной дозой гепарина являются 100—200 ед./кг веса.

Антикоагулянтный эффект гепарина связан с его ингибиторным влиянием на процессы образования тромбопластина, тромбина и реакцию тромбина с фибриногеном, т. е. гепарин оказывает тормозящее действие на все фазы процесса свертывания крови. Имеются указания, что гепарин также стимулирует процессы фибринолиза (Halse, 1948). По Vobek (1957), активация фибринолитической системы крови гепарином обусловлена его влиянием на антифибринолизин.

Таким образом, гепарин в определенной дозировке препятствует внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию и предотвращает дальнейший рост уже образованного тромба.

После попадания гепарина в кровоток его антикоагулирующая активность проявляется немедленно и обнаруживается на протяжении 4—8 часов. На продолжительность антикоагуляционного эффекта гепарина влияет способ введения препарата. Наиболее устойчивое повышение содержания гепарина в крови наблюдается при капельном внутривенном введении. Гепарин вводят также подкожно и внутримышечно. Однако при внутримышечном введении гепарина могут возникать болезненные гематомы, поэтому McDonald и McNikul

(1972) не рекомендуют такой путь введения препарата. Engelberg (1954) установил, что после однократной подкожной инъекции концентрированного раствора гепарина гипокоагуляция крови сохраняется в течение 24 часов.

Помимо способа введения и дозы гепарина, степень замедления свертывания крови под его влиянием зависит от индивидуальной чувствительности больного. Поэтому в каждом случае должна устанавливаться индивидуальная доза препарата путем тщательного лабораторного контроля за функциональным состоянием системы гемостаза. По Е. И. Чазову, такой контроль необходимо проводить не ранее чем через три часа после последнего введения гепарина, так как именно в этот период падает концентрация в крови введенного препарата.

В период профилактики и лечения тромбозов гепарином необходимо контролировать время гемокоагуляции. Допустимо удлинение времени свертывания цельной крови в 2—3 раза по сравнению с нормой (Б. П. Кушелевский, 1958; Е. И. Чазов, 1966).

А. И. Грицюк и В. Г. Петрусь (1974), говоря об антикоагулянтной терапии с «управляемой гипокоагуляцией крови», пишут, что для достижения и сохранения необходимого уровня гипокоагуляции крови дозы гепарина должны быть индивидуализированы в зависимости от величины времени свертывания крови, определяемого перед каждым последующим введением препарата.

С целью профилактики тромбозомболических осложнений гепарин обычно вводят внутривенно в дозе 5000—10000 ед. 4 раза в день в первые 2—5 дней послеоперационного периода и отменяют под контролем функционального состояния системы гемостаза в случае восстановления нормального функционирования этой системы.

Raby (1968) разработал метод профилактики ранних послеоперационных проявлений тромбоземболии, применяемый в общей и специальной хирургии в тех случаях, когда вмешательство не носит срочного характера и не имеется серьезных противопоказаний для активного антикоагулянтного лечения. Принцип этого метода заключается в длительной послеоперационной гепаринотерапии, которая в зависимости от функционального состояния системы гемостаза у больного должна составлять в среднем от 6 до 10 дней. С этой целью предпочтительнее производить подкожные инъекции гепарина, а не внутривенные. Для подкожного введения лучше использовать гепаринат кальция, так как наличие в этом препарате ионов Са предотвращает декальцинирование стенок сосудов, вызываемое натриевой солью гепарина, и, следовательно, уменьшает вероятность развития гематом. Для под-

кожного введения гепарина избирается боковая поверхность тела над линией подвздошного гребня. Первая доза гепарина исчисляется по весу больного и чаще составляет 250 МЕ/кг веса, в последующем гепарин вводят через каждые 8 или 12 часов до операции. При профилактическом послеоперационном введении гепарина, начатом до заживления шва операционной раны, его доза составляет 150 ед/кг веса (Раби, 1974). Однако выбор первой дозы и последующая дозировка препарата должны производиться на основе тщательного изучения и контроля функционального состояния системы гемостаза.

Мы использовали гепарин для профилактики тромбоэмболических осложнений после расширенной экстирпации матки по поводу злокачественных новообразований. 5000—10000 ед. гепарина вводили внутривенно во время операции, после перевязки магистральных сосудов (а. и в. uterina). В первые 2 дня после операции по 5000 ед. гепарина вводили внутримышечно через четыре часа, следующие 2 дня больные получали по 5000 ед. через шесть часов, 5 и 6 сутки— по 3000 ед. через 6 часов.

Из данных, представленных в табл. 34, видно, что гепаринотерапия, проводимая женщинам в послеоперационном периоде, коррегировала нарушения функционального состояния системы гемостаза, возникающие после расширенной экстирпации матки. Время свертывания крови, начиная с первых суток после операции, удлинялось по сравнению с исходным уровнем, а на 5—9 сутки удлинялось по сравнению с величиной этого показателя у здоровых женщин; к 11 суткам оно нормализовалось.

Время рекальцификации на протяжении всего послеоперационного периода было удлинено по сравнению с величиной данного показателя до лечения и у здоровых женщин. Толерантность плазмы к гепарину была ниже исходного уровня в 1—11 сутки после операции, на 11 сутки—практически нормализовалась.

Введение гепарина поддерживало высокий уровень свободного гепарина на протяжении всего периода лечения антикоагулянтам. После отмены гепарина содержание эндогенного гепарина восстанавливалось до исходного уровня к 11 суткам. Гепаринотерапия вызывала снижение активности фибриназы и умеренную активацию фибринолитической системы крови.

Среди больных, получавших в послеоперационном периоде гепарин, не было ни одного случая тромбоэмболий. В группе больных, которым гепарин не вводили, тромбоэмболические осложнения возникли в 3% случаев.

Состояние свертывающей и фибринолитической систем крови больных раком матки I стадии в различные сроки после операции под действием гепарина

Изучаемые показатели	Статистические показатели	Здоровая группа	Результаты больн. до лечения	Дни после операции					
				1	3	5	7	9	11
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Время свертывания крови, с	M m	459 7	362 7	456* 9	483* 10	488* 9	500* 7	473* 6	466* 7
Время рекальцификации плазмы, с	M m	95 0,47	85 2	100* 2	112* 2	119* 2	125* 2	123* 2	108* 2
Толерантность плазмы к гепарину, с	M m	483 9	414 8	502* 11	532* 15	542* 13	580* 12	544* 10	477* 12
Концентрация фибриногена, мг %	M	283	297	274*	270*	262*	300	298	300
Концентрация протромбина, %	M m	101 1	102 2	105 <sup>o</sup> 1	105 <sup>o</sup> 1	101 1	102 1	100 1	99 1
Концентрация Ас-глобулина, %	M m	102 1	102 1	101 1	98* <sup>o</sup> 1	98* <sup>o</sup> 1	99* <sup>o</sup> 1	99* <sup>o</sup> 1	97* 1
Тромбопластиновая активность, %	M m	51 1	53 1	46* <sup>o</sup> 1	46* <sup>o</sup> 1	45* <sup>o</sup> 1	45* <sup>o</sup> 1	45* <sup>o</sup> 1	46* <sup>o</sup> 1
Антитромбиновая активность крови, %	M m	103 1	90 1	113* <sup>o</sup> 2	117* <sup>o</sup> 2	119* <sup>o</sup> 2	119* <sup>o</sup> 2	107* <sup>o</sup> 2	103* <sup>o</sup> 2
Антитромбопластиновая активность крови, %	M m	100 1	890 1	114* <sup>o</sup> 2	126* <sup>o</sup> 3	123* <sup>o</sup> 2	121* <sup>o</sup> 2	109* <sup>o</sup> 2	107* <sup>o</sup> 2
Свободный гепарин, с	M	8,8	7,5	10,16* <sup>o</sup>	10,03* <sup>o</sup>	10,3* <sup>o</sup>	8,5* <sup>o</sup>	7,8 <sup>o</sup>	7,5 <sup>o</sup>

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	М	195	187	170* <sup>0</sup>	157* <sup>0</sup>	175* <sup>0</sup>	189	185	198
	м	2	2	4	3	3	4	3	3
Активатор плазминогена, мм <sup>2</sup>	М	28	44	47 <sup>0</sup>	52* <sup>0</sup>	56* <sup>0</sup>	47 <sup>0</sup>	44 <sup>0</sup>	36* <sup>0</sup>
	м	1	1	3	3	4	4	1	3
Проактиватор плазминогена, мм <sup>2</sup>	М	104	107	103	104	103	109	109	115*
	м	1	1	4	2	2	2	3	3
Антифибринолитическая активность крови (индекс)	М	2,1	2,73	2,49 <sup>0</sup>	2,41 <sup>0</sup>	2,18*	2,50 <sup>0</sup>	2,61 <sup>0</sup>	3,29* <sup>0</sup>
	м	0,04	0,04	0,07	0,04	0,04	0,06	0,05	0,07
Активность фибриназы	М	56	56	51 <sup>0</sup>	47 <sup>0</sup>	44 <sup>0</sup>	47 <sup>0</sup>	52	56
	м	1	1	1	3	1	3	3	1

Примечание. Значком «\*» обозначена достоверность различия к результатам больных до лечения, «0»—к показателям у здоровых людей.

В последние годы широкое распространение получил метод профилактики послеоперационных тромбоэмболических осложнений малыми дозами гепарина, вводимого подкожно (Каккаг и соавт., 1971; Nicoloides и соавт., 1972; Gordon-Smith и соавт., 1972; Sharnoff и соавт., 1970). Установлено, что при концентрации гепарина 0,003—0,01 ед. в.мл крови удлиняется тромбиновое время свертывания плазмы, увеличивается активность ингибиторов активного фактора X (анти-Ха), снижается адгезивность кровяных пластинок, повышается активность липопротеиновой липазы крови. По Gin и соавт., комплекс гепарина с ингибитором активного фактора X обладает выраженным свойством уменьшать агрегационную способность кровяных пластинок. После однократного подкожного введения гепарина в дозе 5000 ед. его концентрация в крови в пределах 0,05—0,2 ед./мл поддерживается в течение 8 часов (Brozovic и соавт., 1974).

С целью профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболизма в послеоперационном периоде гепарин вводится подкожно за два часа до операции в дозе 2500—5000 ед. и в течение 7—10 дней после операции в дозе 5000 ед. через каждые 12 часов (Macintyre и соавт., 1974; Hampson и соавт., 1974; Morris и соавт., 1974; Wonnag и Denson, 1974; Smith и соавт., 1974). Такая схема введения гепарина представляется наиболее целесообразной, так как дает возможность поддерживать уровень гепарина в крови в пределах 0,2 ед./мл. В указанной концентрации гепарин высокоэффективен в предотвращении тромбоза глубоких вен нижних конечностей, в ингибировании роста сформировавшегося тромба, а также в профилактике послеоперационной эмболии легочной артерии (Каккаг, 1974; Lahnborg и соавт., 1974). Если концентрация гепарина в крови повысится до 0,6 ед./мл, то могут наблюдаться геморрагические осложнения (Brozovic и соавт., 1974). William и соавт. (1974) сообщили о массивном кровотечении (гематома до двух литров) на второй послеоперационный день у больной в возрасте 71 года, которой для профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей вводили малые дозы гепарина. В то же время, как указывает Каккаг (1974), в Англии около 45% хирургов применяют подкожное введение гепарина в малых дозах для профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде и ни в одном случае из нескольких тысяч оперированных больных не было отмечено повышения кровоточивости. Vgoohoven и соавт. (1974) также указывают, что предоперационное подкожное введение гепарина не влияет на кровоточивость во время операции. Тем не менее эти данные не отменяют одно из основных требований, которое должно соблюдаться при антикоагулянтной профилактике и



лечении тромбозмболических осложнений, а именно постоянный контроль за свертываемостью крови и индивидуальный подход к выбору оптимальной дозы препарата.

В случае передозировки гепарина и появления повышенной кровоточивости его действие можно нейтрализовать такими средствами, как протамин сульфат, толлуидиновый синий, полибрен и убиквин.

Наряду с данными об эффективности малых доз гепарина для предотвращения послеоперационного тромбозмболизма имеются сведения об отсутствии его положительного влияния на частоту случаев тромбоза после артропластических операций. Необходимо помнить, что у некоторых больных, особенно при повторном применении гепарина, могут наблюдаться анафилактикоидные реакции в виде приступов бронхиальной астмы, тошноты, зуда, отека Квинке, слезотечения. По данным различных авторов, непереносимость гепарина отмечается в 5—6% случаев (Перлик, 1965).

б). Профилактика тромбозмболических осложнений антикоагулянтами непрямого действия.

Применение антикоагулянтов непрямого действия связано с работой Campbell и Link (1941), которые выделили из сладкого клевера вещество, вызывающее у животных нарушение процесса свертывания крови. Вещество, обладающее антикоагулянтными свойствами, было названо дикумарином или 4-оксикумарином.

Экспериментальные исследования показали, что дикумарин не влияет на процесс свертывания крови *in vitro*, однако при введении в организм свертываемость крови замедляется уже к концу суток после его введения (Butt, 1941; Campbell и Link, 1941, Overman и др., 1942).

При изучении механизма антикоагулянтного действия дикумарина было установлено, что это соединение является антивитамином К, вследствие чего в крови снижается концентрация протромбина. Исходя из этого, дикумарин и другие препараты, обладающие подобным механизмом действия, стали называть антикоагулянтами непрямого действия.

В настоящее время фармакологическая промышленность выпускает большое количество таких препаратов, наиболее распространенные из которых представлены в табл. 35.

Антикоагулянты непрямого действия по скорости влияния на свертываемость крови подразделяются на антикоагулянты замедленного действия (дикумарин, варфарин и дифенацин), быстродействующие (неодикумарин, пелентан и фенилин) и занимающие среднее между ними положение (синкумар и омефин) (Н. К. Валейко и Л. П. Ястребовой, 1966).

Противосвертывающий эффект антикоагулянтов непрямого действия обусловлен нарушением синтеза не только протромбина, а также факторов VII, IX и X.

Подробный анализ механизма действия не прямых антикоагулянтов, применение их в клинике при профилактике тромбозомболических осложнений и лечении больных с тромбозами представлен в монографиях и обзорах Magple и Wright (1950), Б. П. Кушелевского (1958), Г. В. Андреевко (1951), Г. А. Раевской (1960), С. В. Шестакова (1962), П. Е. Лукомского (1964), Merskey и Dgarlin (1965), Е. И. Чазова (1966), В. Н. Маляровского (1961), Е. М. Дедковой и Г. И. Лукомского (1969); Д. П. Павловского (1967).

Т а б л и ц а 35

**Антикоагулянты непрямого действия**

Название	Синонимы	Способ применения, лечебная доза
Производные кумарина:		
дикумарин	дикумарон, тромбозан, антитромбозин	Внутрь по 0,1—0,05 г 2—3 раза в день
неодикумарин	пелентан, тромексан	Внутрь по 0,3—0,2 г 2—3 раза в день
маркумар 3	1-фенилпропил	Внутрь или внутривенно 20 мг в сутки
варфарин	кумадин, варфарин натрия, мареван	Внутрь или внутривенно 40—45 мг в сутки
нафарин		Внутрь 20 мг 2—3 раза в неделю
синкумар	сиинром	Внутрь по 4 мг 3—4 раза в день
Производные индандиона:		
фенилин		Внутрь 0,05—0,03 г 2—3 раза в день
омефин		Внутрь 50—75—100 мг в сутки
дифенацин	дипаксин	Внутрь 15—30 мг в сутки
нафтилин		Внутрь 22 мг/кг

Антикоагулянтная профилактика тромботических осложнений оказалась эффективнее всех других мероприятий. Это было показано на большом материале многочисленными авторами (Thies, 1955; Б. П. Кушелевский, 1958; Dick, Matis, Mayer, 1959; Schlag, 1963). Hartenbach (1955), Dick и соавт. (1959), Moulounguet и соавт. (1961), Milch и соавт. (1961), Д. П. Павловский (1963) являются сторонниками генеральной антикоагулянтной профилактики послеоперационных

тромботических осложнений. Принимая во внимание частоту тромбозов и трудности выявления больных, которым они угрожают, эти авторы считают необходимым назначать антикоагулянты с 1—4 дня после операции всем больным старше 20 лет, исключая больных с противопоказаниями.

Однако надежды, возлагавшиеся на генеральную профилактику, не оправдались. В клинической практике такая профилактика не является действительно генеральной, поскольку более 25% больных, наиболее подверженных тромбозам, должны быть исключены из-за противопоказаний к применению антикоагулянтов (Wille, 1964; Lorenz, 1964). Сюда относятся истощенные и пожилые больные с выраженным атеросклерозом, гипертонической болезнью (опасность инсульта), с язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, злокачественными новообразованиями, с недостаточностью печени, почек, с гематурией и т. д. (Перлик, 1965). Генеральная профилактика связана с необходимостью систематического лабораторного контроля у большого количества больных, что сопряжено с большими трудностями. Не всегда удается у каждого больного поддерживать оптимальный уровень свертываемости крови, обеспечивающий профилактический эффект. Чрезмерная нагрузка антикоагулянтами приводит к кровотечению, а недостаточная не обеспечивает защиты от тромбоза. Как указывают Zukschwerdt (1965), А. И. Гусев и Т. М. Чачава (1968), геморрагические осложнения при антикоагулянтной профилактике наблюдаются в 1—6% случаев, смертельные эмболии легочной артерии — в 0,68%, несмертельные — в 0,58% случаев (Hartenbach, 1955). Необоснована необходимость нарушать нормально функционирующую систему крови у большинства больных для профилактики тромбоза лишь у некоторых. По наблюдениям Г. Г. Сычева (1967), А. И. Гусева и Т. М. Чачавы (1968), применение антикоагулянтов без достаточных показаний иногда вызывает серьезные нарушения саморегуляции свертывающей системы крови. Перечисленные недостатки, значительно ухудшающие общие результаты генеральной профилактики, а также трудности технического, организационного и экономического характера являются причиной отказа от ее применения. Как сообщил Линдер (1967), по данным опроса одного из последних конгрессов хирургов, генеральная антикоагулянтная профилактика применяется только в 3% хирургических клиник. Ochner, DeBakey, DeCamp (1951), Rässler (1955), Ztarzewski (1958), Knobloch, Plug (1962) отказались от применения антикоагулянтов всем оперированным больным, так как считают это опасным и неоправданным. Указанные авторы являются сторонниками выборочной антикоагулянтной профилактики послеоперационных тромботических осложнений. Она заклю-

чается в применении антикоагулянтов только тем больным, которые считаются подверженными тромбозу. Выборочную антикоагулянтную профилактику в сочетании с активным послеоперационным режимом применяют многие отечественные хирурги (И. Г. Туровец, 1967).

Domanig (1961) является основателем направления целевой профилактики послеоперационных тромбоэмболий. Для проведения такой профилактики необходимо определение факторов риска тромбоза и систематическое исследование показателей коагулограммы у тромбоопасных больных и родильниц.

Применение антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений в послеродовом и послеоперационном периоде показано в следующих случаях:

1) при повышенной склонности крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию, обнаруженной перед операцией или родами;

2) если незадолго до операции или родов пациент или беременная перенесла тромбоз;

3) указание в анамнезе на рецидивирующие или мигрирующие тромбофлебиты;

4) при выраженных варикозных расширениях вен;

5) при длительном нахождении в постели в послеоперационном или послеродовом периоде в малоподвижном состоянии;

6) при оперативном родоразрешении;

7) заболеваниях сердечно-сосудистой системы;

8) при кровопотерях в родах свыше 500 мл;

9) кахексии и ожирении.

При выработке схемы дозировки антикоагулянтов необходим индивидуальный подход в каждом конкретном случае их применения. В процессе применения антикоагулянтов требуется строгий контроль за функциональным состоянием системы гемостаза. В табл. 36 приведена примерная схема применения наиболее распространенных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде в зависимости от величины тромбинового индекса у оперированного больного. Продолжительность профилактического применения антикоагулянтов в послеоперационном периоде составляет в среднем 10—14 дней. Отмену антикоагулянтов необходимо проводить постепенно, уменьшая дозировку препаратов и увеличивая интервал между их введением. Профилактику тромбоэмболий после операции на сосудах рекомендуется начинать с введения гепарина в дозе 5000—10000 ед. через каждые 4—5 часов в течение 24—48 часов, а в последующем назначать антикоагулянты непосредственно действия (Ф. А. Кудяков, 1971).

Примерная схема применения антикоагулянтов в послеоперационном периоде (по Д. П. Павловскому, 1967)

Протромбиновый индекс, %	Суточные дозы антикоагулянтов, мг				
	Дикумарин	Неодикумарин (пелентан)	Фенилин (омефан)	Синкумар	Гепарин
80—100 и выше	200 по 100×2 раза	600 по 200×3 раза	120 по 30×4 раза	16 по 4×4 раза	Из расчета 1—1,5 мг (100—150 ед) на 1 кг веса больного)
60—79	200 по 100×2 раза	600 по 200×3 раза	100 по 50×2 раза	12 по 4×3 раза	
49—59	150 по 50×3 раза	500 по 250×2 раза	90 по 30×3 раза	12 по 4×3 раза	
40—45	150 по 50×3 раза	450 по 150×3 раза	60 по 30×2 раза	4 по 2×2 раза	
35—40	не дается	450 по 150×3 раза	60 по 30×2 раза	2 по 1×2 раза	
Ниже 30	Антикоагулянты не назначаются				

В результате применения антикоагулянтов в качестве средства целевой профилактики и лечения тромбозов в значительной степени снизилась частота тромбоемболических осложнений при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в послеоперационном периоде и при других состояниях организма (табл. 37).

Таблица 37

Частота послеоперационных тромбозов и эмболий у больных, получивших и не получивших антикоагулянты

Автор	Год	Без применения антикоагулянтов			С применением антикоагулянтов		
		колич. операций	Тромбозы и эмболии		колич. операций	Тромбозы и эмболии	
			колич.	%		колич.	%
Graifoord	1937	809	122	15,0			
Wise и соавт.	1949	2030	34	1,64	3304	4	0,1
Belding	1960	14453	135	0,93	814	1	0,13
Vierd	1960	517	12	2,3	277	2	0,7
Junghaus	1961	2010	51	2,5	2018	21	1,0
Lewalle	1961	300	26	8,6	300	1	0,3
Д. П. Павловский	1963	320	9	2,81	1000	нет	нет
Г. А. Краевская	1970				1307	нет	нет
Ф. Н. Гусакова							
и Г. А. Красовская	1970	3114	62	2	247	1	0,4
Б. М. Лесин	1970	4842	69	1,4	—	—	0,15
Е. И. Малюков							
Л. В. Бояринцева	1973	—	—	0,16	—	—	0,06
Ф. А. Кудяков	1971	13629	—	3,6	—	—	1,69

Антикоагулянты нашли также применение для профилактики тромбоемболических осложнений в послеродовом периоде. Adamson и соавт. (1949) одни из первых сообщили о 15 случаях успешной профилактики тромбоемболических осложнений в послеродовом периоде дикумарином. Авторы считают, что назначение дикумарина в дозе 300 мг непосредственно в начале родов в значительной степени предупреждает тромбоемболические осложнения. Vrambell и соавт. изучили частоту возникновения тромбоемболических осложнений пос-

ле назначения антикоагулянтов (дикумарин, гепарин) в послеродовом периоде. В контрольной группе на 3318 родов тромбоэмболические осложнения были отмечены в 16 случаях с одним смертельным исходом. При профилактическом назначении антикоагулянтов на 3284 родов было 2 тромбоэмболических осложнения и ни одного смертельного исхода.

По Kaeser и соавт. (1954), после применения меркура за период с 1952 по 1954 год тромбоэмболические осложнения после родов и операций снизились с 3,81% до 0,98%.

Проведение целенаправленной антикоагулянтной профилактики тромбоэмболических осложнений в 3-й женской клинике Карлова Университета снизили частоту тромбоэмболических осложнений с 0,6% до 0,25% (Peter и соавт., 1963).

Kliment и соавт. (1963) отмечают, что профилактика тромбоэмболических осложнений в значительной степени снизила частоту смертельных эмболий в гинекологии и акушерстве.

О положительном влиянии антикоагулянтов, применяемых в послеродовом периоде с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, сообщают также Fries (1954), Weyer (1953), Riest (1945), Sigg (1957, 1963), Kliment, Deak и Kovalcikova (1957), Bobek и Cepelak (1957), Bobek, Cepelak и Matejcek (1958), Niel (1959), Zejfer (1962) и др.

Наряду с данными об эффективности антикоагулянтной профилактики тромбоэмболических осложнений в литературе имеются многочисленные сообщения о ненадежности применяемых антикоагулянтов прямого (Deaton и соавт., 1963; А. К. Ерамишанцев и М. Д. Пациора, 1969) и, в особенности, непрямого действия. Среди больных, лечившихся антикоагулянтами, нередко отмечались тромбозы и эмболии (Merz, 1953). Многие исследователи наблюдали развитие тромбоэмболических осложнений при низких показателях протромбиновой активности крови (Runge и Hartert, 1953, Reist, 1954; Б. В. Коняев, 1958; Pollard и соавт., 1962).

Противопоказанием к назначению антикоагулянтов является:

- 1) геморрагический диатез,
- 2) язва желудка и двенадцатиперстной кишки,
- 3) распадающиеся опухоли с кровотечением,
- 4) тяжелые заболевания печени, почечная недостаточность,
- 5) подострый эндокардит,
- 6) беременность,
- 7) злокачественная гипертензия,
- 8) открытая форма туберкулеза легких и бронхоэктатическая болезнь с указанием на легочные кровотечения,
- 9) при невозможности проведения контроля за системой гемостаза.

При беременности введение антикоагулянтов непрямого действия (кумаринового и индандионового ряда) противопоказано, так как они проникают через плацентарный барьер в русло плода и могут вызвать кровотечение (Перлик, 1965). Антикоагулянты могут вызвать аборт (Beller, 1951; Kraus, Perlew и Singer, 1951; Runge и Hartert, 1954; 1955 и др). Epstein (1959) описал три случая смерти плода во время беременности после назначения антикоагулянтов непрямого действия. При этом у матерей значительных изменений в свертываемости крови не наблюдалось. Автор отмечает, что смерть плода, по-видимому, наступает от кровоизлияния.

Назначение гепарина и производных кумаринового и индандионового ряда после родов и аборта безопасно (Перлик, 1965). Хотя антикоагулянты переходят в материнское молоко, однако их концентрация в нем незначительна. По Перлик, поступление коагулянтов в молоко матери должно настораживать врача только в первые двое суток назначения препаратов. В то же время Stamm считает, что применение антикоагулянтов в послеродовом периоде может вызвать нежелательные осложнения.

Сравнительное изучение антитромботического эффекта гепарина и антикоагулянтов непрямого действия (синкумара) выявило преимущества первого в предотвращении послеоперационного тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Как показали исследования van Vroonhoven и соавт. (1974), в группе больных из 50 человек, которым производили подкожное введение гепарината кальция (кальципарин) за два часа до операции и через каждые 12 часов после операции в течение 8 дней, только в одном случае был диагностирован тромбоз глубоких вен нижних конечностей. В отличие от этого в группе больных (50 человек), которым вводили синкумар, это осложнение отмечено в 9 случаях (18%).

Таким образом, антикоагулянты прямого и непрямого действия нашли применение для лечения больных с тромбозами и профилактики тромбоэмболических осложнений. При этом антикоагулянты более широко применяются в клинике внутренних болезней и, в меньшей степени, для профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном и послеродовом периодах. Последнее объясняется опасностью передозировки антикоагулянтов, особенно непрямого действия, которые обладают кумулятивными свойствами. Кроме того, необходимо помнить, что индивидуальная чувствительность людей к антикоагулянтам очень различна — одни высокочувствительны к антикоагулянтам непрямого действия, при этом введение небольших количеств антикоагулянтов приводит к быстрому падению протромбинового индекса и замедлению процесса свертывания крови, другие — резистент-



ны, при этом протромбиновый индекс начинает снижаться только при введении более высоких доз антикоагулянтов.

Наиболее опасным осложнением при введении антикоагулянтов являются кровотечения и кровоизлияния. Врачи, зная данное обстоятельство, нередко сознательно применяют значительные дозы антикоагулянтов, тем самым стараясь предупредить возможность возникновения геморрагических осложнений у больных. Однако не следует забывать, что антитромботический эффект антикоагулянтов непрямого действия в полной мере проявляется лишь при снижении протромбина в крови до уровня 30% и ниже. Поэтому применение малых доз антикоагулянтов непрямого действия, снижающих уровень протромбина лишь на 25—50%, практически бесполезно. В связи с этим К. Раби (1974) указывает, что применение антикоагулянтов непрямого действия как профилактического лечения в течение длительного времени равносильно принятию неизбежности осложнений, риск которых увеличивается по мере уменьшения содержания протромбина ниже классических 30%-ных.

В последние годы большие надежды возлагаются на аспирин, как простое и эффективное антитромботическое средство. Установлено, что аспирин ингибирует процесс агрегации кровяных пластинок под воздействием АДФ, адреналина, коллагена, снижает активность тромбоцитарного фактора 3 и предотвращает освобождение серотонина из тромбоцитов (Evans и соавт., 1968; Zucker и Peterson, 1968, 1970; Markus, 1969; Bowie и Owen, 1969; Atas и соавт., 1970). Аспирин нашел широкое применение в профилактике тромбоэмболических осложнений. Его положительным свойством является длительное ингибирующее действие на процесс агрегации тромбоцитов — прием 1 г. аспирина нарушает агрегацию тромбоцитов в течение 4—6 дней.

Перспективным антитромботическим препаратом считается диперидамол, который используется в клинике в качестве вазодилататора. По Emmons и соавт. (1965), диперидамол ингибирует агрегацию тромбоцитов и образование экспериментальных тромбов у кроликов. Имеются также клинические наблюдения, свидетельствующие об антитромботической эффективности диперидамола (Emmons и соавт. 1965; Sullivan и соавт., 1968).

Большой интерес представляет новый антикоагулянт — Апсгоид (Arvin), выделяемый из яда змеи *Malyan pit*. Механизм его действия связывают с превращением фибриногена в нестабильную форму фибрина, который быстро удаляется из циркуляции, не вызывая каких-либо клинических признаков внутрисосудистой окклюзии. Апсгоид применяется в

клинике и зарекомендовал себя как эффективный антитромботический препарат.

Недостаточное количество или полное отсутствие данных о применении аспирина, диперидамола, Апсгоид, а также некоторых других новых антитромботических средств для предотвращения послеоперационных или послеродовых тромбоэмболий не позволяет в настоящее время дать практические рекомендации по их использованию с этой целью.

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДЕКСТРАНАМИ

Декстраны по своему химическому строению принадлежат к классу полисахаридов с глюкозой в качестве субъединицы. Эмпирическая формула декстранов —  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . Наибольшее применение для клинических целей нашли декстраны с (1→6) гликозидными связями и боковыми цепями, образованными через 1→4, 1→3, 1→2 гликозидные связи. Средний молекулярный вес (м. в.) естественных декстранов составляет несколько миллионов. Путем кислотного гидролиза и фракционирования удается получить декстраны различного молекулярного веса. В клинической практике многих стран применяется в основном декстран с м. в. от 50 000 до 75 000 (табл. 38).

Впервые клиническое применение декстрана с целью восполнения объема плазмы было осуществлено Gröppwall и Ingelman (1944). В 1961 г. Gelin и Ingelman предложили использовать декстран с м. в. 40000 (реомкродекс) для улучшения кровотока.

Антитромботические свойства декстранов начали изучать в пятидесятые годы после сообщений Сагбопе и соавт. (1954) и Ногватх и соавт. (1955) об удлинении времени кровотечения у людей и животных после введения им растворов декстрана. Прямое доказательство наличия у декстрана антитромботического свойства представили Borgstrom и соавт. (1959). Авторы в экспериментах на кроликах обнаружили способность декстрана с м. в. 40000 предотвращать тромбообразование в бедренных венах при их перевязке и одновременном травмировании берцовой кости. Декстран с м. в. 70 000 в этих условиях оказывал менее выраженный антитромботический эффект. Однако в последующих исследованиях, выполненных на моделях тромбоза, в которых в качестве болевого раздражителя использовался электроток, была отмечена более высокая антитромботическая способность декстранов с м. в. 70000 и 75000 по сравнению с декстраном-40 (Bryant и соавт., 1961,

## Препараты декстрана (по В. Б. Козинер и Н. А. Федорову, 1974)

Название препарата	Содержание декстрана, %	Молекулярный вес	Страна и фирма
Полиглюкин	6	60 000	СССР
Реополиглюкин	10	40 000	СССР
Декстран спофа	6	70 000	Чехословакия
Декстран польфа	6	60 000	Польша
Плазмодекс	6		Венгрия
Макродекс (декстран-70)	6	70 000	Швеция, фирма «Фармация»
Реомакродекс (декстран-40)	10	40 000	Швеция, «Фармация»
Макродекс (декстран-60)	6 или 10	60 000	ФРГ, АО Кноль
Макродекс	6	60 000	ФРГ, АО Кноль
Декстран аббот	6	75 000	США, «Аббот»
Декстран для вливаний	6	75 000	США, Химико-фармацевтическая корпорация
Реотан	15	45 000	
Декстравен 150	6	150 000	Англия
Интрадекс 150	6	150 000	Англия
Декстравен 110	6	110 000	Англия
Интрадекс 110	6	110 000	Англия

1966; Just-Vieira и соавт., 1963, 1966; Moncgief и соавт., 1963; Bergentz и соавт., 1963; Ernst и соавт., 1964; Winfrey и соавт., 1964; Flemma и соавт., 1965; Hunt и соавт., 1967).

По Gruber и соавт. (1966), которые проводили исследования на модели тромбоза, описанной Børgstrom и соавт. (1959), антитромботическая эффективность декстранов с м. в. 75000 и 40000 почти одинаковая.

Механизм антитромботического действия декстранов до конца не ясен. Рядом авторов после трансфузии декстранов с м. в. 40000, 70000 или 75000 отмечено уменьшение протромбиновой активности крови, удлинение времени кровотечения, в некоторых случаях сжижение уровня тромбоцитов и концентрации факторов I, V, VIII и IX (Carbone и соавт., 1954; Howard и соавт., 1956; Jacobsaens, 1957; Abilgaard и соавт. 1968; Seaman и соавт., 1965; Nilsson и соавт., 1964; Cronberg и соавт., 1966; Rudowski и соавт., 1973). Bergentz и соавт., (1961) в опытах на собаках не обнаружили влияния декстрана-40 на время кровотечения, количество тромбоцитов, время

свертывания крови и время потребления протромбина. В противоположность этому декстран с м. в. до 1000 вызывал отчетливое удлинение времени свертывания крови и времени кровотечения, уменьшал количество тромбоцитов, а также снижал концентрацию в крови факторов I, V и VIII. Авторы считают, что обнаруженные ими изменения в системе свертывания крови обусловлены потреблением факторов вследствие интравазальной гемокоагуляции, вызванной введением низкомолекулярного декстрана. Hjalmar (1972), анализируя данные литературы о влиянии декстрана на свертываемость крови, приходит к выводу, что антикоагулянтным действием декстрана нельзя объяснить его антитромботический эффект.

В литературе имеется много данных о влиянии декстранов на функциональную активность тромбоцитов. Как показали исследования Bergan (1964), декстран предотвращает склеивание тромбоцитов на поврежденной стороне сосуда в зашечном мешке хомячка. По Bygdeman и соавт. (1966, 1967), декстран ингибирует адгезию тромбоцитов к стеклянным шарикам. Этот эффект наиболее выражен у декстрана с м. в. 77500, чем у декстрана-70 и декстрана-40. Авторы также отметили уменьшение агрегации тромбоцитов под влиянием внутривенного введения декстрана. Аналогичные данные получены Bennet и соавт. (1966, 1968). В опытах *in vitro* декстран не изменяет АДФ-агрегацию и адгезивность тромбоцитов (Cronberg и соавт., 1966).

Данные литературы об изменении фибринолитической активности крови в ответ на трансфузию декстрана противоречивы. Fischer и соавт. (1965) отметили активацию фибринолиза под влиянием декстрана-40. Значительное усиление фибринолитической активности обнаружили Vinazzer и соавт. (1968) при комбинированном применении декстрана-40 со стрептокиназой. По данным других авторов, декстран не изменяет фибринолитическую активность крови (Nilsson и соавт. 1964; Cronberg и соавт. 1966; Dugdalle и соавт., 1966; Silver, 1968).

Исследования отечественных авторов характера влияния препарата декстрана — полиглюкина на функциональное состояние системы гемостаза противоречивы. Так, результаты ранних работ (В. Б. Козинер, 1959; А. А. Фром и соавт., 1965) свидетельствуют об активации полиглюкином системы свертывания крови. В противоположность этому В. В. Золотаревский и М. И. Титова (1966) обнаружили антитромботический эффект полиглюкина, вызванный увеличением в крови свободного гепарина и активацией фибринолиза. В. А. Шестаков и соавт. (1971), используя в опытах *in vitro* кровь больных, страдающих хирургическими заболеваниями, установили, что отечественные препараты декстрана — реополиглю-

кин и полиглюкин (аналоги реомакродекса и макродекса) замедляют свертываемость крови, уменьшают плотность и эластичность сгустка, а также снижают коагуляционную и ретракционную функцию тромбоцитов. Наряду с этим реополиглюкин увеличивает, а полиглюкин, наоборот, уменьшает отрицательный заряд тромбоцитов. Последующие исследования (В. С. Савельев и соавт., 1974) показали, что полиглюкин и реополиглюкин тормозят процесс фибринообразования и ретракцию кровяного сгустка. В присутствии препаратов декстрана формируется рыхлый, слабoretрагируемый сгусток, что делает его менее стойким к фибринолитическим агентам. На основании своих исследований авторы приходят к выводу о лучших антитромботических свойствах реополиглюкина, особенно при сочетании его применения с гепарином.

Как указывалось выше, препараты декстрана оказывают выраженное действие на сосудистую стенку и гемодинамику. Однако механизм антитромботического действия декстрана, по мнению большинства исследователей, в значительной степени обусловлен его влиянием на функциональное состояние системы гемостаза. Это мнение подтверждают исследования Gruber и соавт. (1966), которые установили, что альбумин, изменяющий гемодинамику в такой же степени, как декстран, не обладает антитромботическим действием. Аналогичный вывод вытекает и из данных клинических наблюдений, которые указывают на большую антитромботическую эффективность декстранов с м. в. 70000 и 75000 по сравнению с декстраном-40, который, как известно, обладает лучшими реологическими свойствами.

Экспериментальные данные о влиянии декстрана на процесс тромбообразования и функциональное состояние системы гемостаза позволили перейти к его клиническому применению с целью профилактики тромбоза и тромбоэмболий. Сводные данные по этому вопросу представлены в табл. 39. Высокий процент послеоперационных тромбозов, приведенный в таблице по данным различных авторов, по-видимому, объясняется тем, что диагностика тромбозов в этих случаях проводилась радиометрическим методом с фибриногеном- $^{125}$ I. Первое сообщение о клиническом применении декстрана с целью профилактики послеоперационных тромбоэмболий появилось в 1961 г. (Koeckenberg). Вскоре были опубликованы результаты использования декстрана с м. в. 40 000 для профилактики тромбоэмболических осложнений в сосудистой хирургии, а декстрана с м. в. 70 000 — при общехирургических и ортопедических операциях. Rudowski и соавт. (1973) наблюдали отчетливый противотромботический эффект от декстрана с м. в. 70 000 у хирургических больных старше 60 лет, подвергшихся оперативному лечению по поводу злокаче-

Обзор клинических попыток применения декстрана для предотвращения послеоперационных тромбозов  
(по Hjalmar, 1972)

Автор, год	Вид операций, число случаев	Тип декстрана	Продолжи- тельность лечения (дни)	Тромбоземболизм, %	
				контроль	декстран
Kockenberg (1961)	Общехирургические, 199	Макродекс	1	32	10,9
Ahberg и соавт.	Ортопедические, 198	Макродекс	3	44,4	19,7
Johnsson и соавт. (1968)	„ , 52	Макродекс	12	52	4
Saweyer (1968)	Общехирургические, 103	Макродекс	6—8	13,4	5,9
Elsner-Mac Key и соавт. (1969)	„ , 818	Макродекс	4	12,4	3,8
Hartshorn и соавт. (1969)	—, — , 203	Декстран-75	3	20	16
Lambie и соавт. (1969)	Гинекологические, 80	Макродекс	4	30	10
London и соавт. (1969)	Общехирургические, 100	Макродекс	4	34	14
Muhre и соавт. (1969)	Ортопедические, 160	Макродекс	6—10	40	20
Vecsey и соавт. (1969)	Простатэктомия, 140	Декстран-70	5	20,6	2,3
Atip и соавт. (1970)	Ортопедические, 70	Декстран-70	5—10	15,5	2
Everts и соавт. (1970)	—, — , 36	Декстран-70	13	46	22
Hedlund и соавт. (1971)	Простатэктомия, 37	Декстран-70	4	27,3—25,0	21,4
Kakkar и соавт. (1971)	Общехирургические, 90	Декстран-70	2	47	55
Stadil и соавт. (1970)	Общехирургические, 850	Макродекс	2	10,3	3,8

венных новообразований, а также у больных с высоким предоперационным фактором риска возникновения тромбоэмболических осложнений. При этом авторы отметили, что посттрансфузионные реакции у больных на 5%-ный раствор глюкозы, декстран-40 и декстран-70 по своей интенсивности были одинаковые и наблюдались в 0,5% случаев. У одного больного наблюдалась повышенная реакция на введение декстрана-40. По Hjalmar (1972), 6%-ный декстран-70 и 10%-ный декстран-40, вводимые больным в процессе оперативного вмешательства в количестве 500 мл, уменьшают число случаев послеоперационных тромбоэмболий почти на 50%. При этом эффект был приблизительно одинаковым от обоих препаратов. На антитромботический эффект декстранов не оказывала влияние продолжительность операции. Если операция длилась один час или меньше, то снижение случаев послеоперационных тромбоэмболий наблюдалось более чем на 70%. Данные Hjalmar об антитромботическом действии декстрана, вводимого во время операции, подтверждают положение, что формирование тромбоза происходит в процессе самой операции.

Lambie и соавт. (1970) провели сравнительное изучение эффективности профилактического антитромботического действия декстрана с м. в. 70 000 и антикоагулянта непрямого действия — варфарина. Под наблюдением находились две группы больных (по 40 человек) в возрасте свыше 45 лет, перенесшие расширенные оперативные вмешательства по поводу гинекологических заболеваний. Варфарин больные получали в дозе 30 мг спустя 36 часов после операции, а в последующие дни в дозе, поддерживающей одноступенчатое протромбиновое время Квика ниже нормального уровня в 2—2,5 раза. Декстран-70 в физиологическом растворе в дозе 7 мл/кг больные получали в течение операции и в дозе 3,5 мл/кг — ежедневно в течение первых трех дней послеоперационного периода. В первой группе тромбоз был диагностирован в 12% случаев (6 больших и 6 малых тромбозов), во второй группе — только в 4 случаях (малые тромбозы). По М. М. Гоман (1972), применение полиглюкина (внутривенно по 400 мл) в первые три дня после операции приводит к нормализации вязкости крови, гематокрита и показателей коагулограммы на 3—4 сутки послеоперационного периода, в то время как при приеме фенилина (0,06 г в сутки) эти показатели нормализуются только на 5—10 сутки. В то же время сравнительное изучение антитромботического действия декстрана и подкожного введения гепарина в малых дозах выявило преимущество последнего в предотвращении тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Как показали объединенные данные семи хирургических клиник (Macintyre и

соавт., 1974), в группе больных, получавших декстран-70 в объеме 500 мл во время операции и в течение двух послеоперационных дней, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, диагностированный радиометрическим методом с фибриногеном J<sup>125</sup>, развился в 25% случаев. В отличие от этого, в группе больных, которым за два часа до операции вводили подкожно гепарин в дозе 2500 ед. и в дозе 5 000 ед. дважды в день в течение семи дней послеоперационного периода, тромбоз глубоких вен нижних конечностей развился в 12% случаев. По Mc Carthy и соавт. (1974), профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей после гинекологических операций также более эффективна при использовании малых доз гепарина, чем декстрана с м. в. 70 000. Roberts и Cotton (1974) провели сравнительное изучение эффективности декстрана, малых доз гепарина и метода интермитирующей компрессии на икроножные мышцы в предотвращении тромбоза глубоких вен нижних конечностей при общехирургических оперативных вмешательствах и при злокачественных новообразованиях. Авторы показали, что эффективность декстрана приблизительно в два раза ниже по сравнению с двумя другими методами. Эффективность противотромботического действия малых доз гепарина и метода интермитирующей компрессии икроножных мышц при общехирургических операциях одинакова. Однако при злокачественных новообразованиях метод интермитирующей компрессии оказался наиболее эффективным в предотвращении тромбоза глубоких вен нижних конечностей. По Becker (1972), декстран-70 не уменьшает число случаев послеоперационного тромбоза, диагностируемого с помощью меченого фибриногена. В то же время у  $\frac{2}{3}$  больных с повышенным отложением меченого фибриногена в сосудах нижних конечностей в послеоперационном периоде методом флебографии тромбоз не выявляется. При реконструктивных операциях на сосудах препарат декстрана — полиглюкин не всегда оказывает антикоагулянтный эффект. В некоторых случаях отмечается повышение свертываемости крови и образование тромба в протезе сосуда (Ю. И. Ноздрачев, 1972).

Таким образом, препараты декстрана обладают антитромботическим действием. При этом большинство исследователей для профилактики тромбоэмболических осложнений использует декстран с м. м. 70 000. В то же время при операциях на сосудах лучшим противотромботическим действием обладает декстран с м. в. 40 000. Эффективность антитромботического влияния декстрана при некоторых видах оперативного вмешательства ниже малых доз гепарина, вводимого подкожно. В некоторых случаях препараты декстрана, в частности, полиглюкин, не



влиять на процесс тромбообразования в протезе сосуда при реконструктивных операциях на сосудах. Противоречивость данных литературы о влиянии отечественных препаратов декстрана — полиглюкина и реополиглюкина — на функциональное состояние системы гемостаза диктует необходимость дальнейшего изучения этого вопроса.

## **ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПУТЕМ АКТИВАЦИИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ**

В литературе имеются указания на целесообразность применения средств, повышающих фибринолиз, не только с лечебной, но и с профилактической целью для предотвращения тромбоэмболических осложнений (Moser и Hajjar, 1960; Linke, 1963; В. П. Балуда, 1963; Е. И. Чазов, 1966). Kraft (1962) сообщил о применении гепариноида SP-54 для профилактики послеоперационных тромбозов у хирургических больных. Препарат лишен антикоагулянтных свойств и оказывает только фибринолитическое действие. Автор получил снижение тромботических осложнений с 3,15% до 0,2%.

В настоящее время существует два пути повышения фибринолитической активности крови: 1) введение активного плазмينا (фибринолизина), 2) активация собственной фибринолитической системы крови больного.

Не вдаваясь в анализ результатов фибринолитической терапии, необходимо отметить, что плазмин обладает значительным фибринолитическим действием *in vitro*, а *in vivo* не вызывает существенных изменений фибринолиза, так как его введение стимулирует образование антиплазмينا и препарат быстро инактивируется. По Доннеру (1965), введение относительно чистого плазмينا в комбинации с гепарином имеет такой же успех, как лечение одним гепарином без плазмينا. Fletcher и Sherry (1964, 1966), установили, что эффективность плазмينا при его введении в организм обусловлена только примесью в препарате активатора — стрептокиназы, которая используется в процессе приготовления плазмينا из плазминогена.

Более рациональным и перспективным считается второй путь повышения фибринолитической активности крови, так как при этом воспроизводится естественный физиологический механизм фибринолиза и активируется собственный плазминоген больного. К активаторам фибринолиза относятся: 1) протеолитические ферменты — трипсин, аспергиллин О, стафилокиназа, стрептокиназа, урокиназа, 2) бактериальные полисахариды — пирогены; 3) безбелковые агенты — адреналин, хлороформ, новокаин, парааминобензойная кислота, никотиновая кислота.

Наиболее широкое применение из активаторов фибринолиза в терапии тромбозов нашли стрептокиназа и урокиназа. Однако в профилактике тромбоэмболических осложнений эти препараты обычно не используются. Стрептокиназа обладает выраженными антигенными свойствами и может применяться только один раз. Кроме того, геморрагический риск, с которым сопряжена эта терапия, препятствует осуществлению ее в после- и дооперационный период (К. Раби, 1974). Урокиназа имеет преимущество перед стрептокиназой — она не обладает антигенными свойствами и при хорошо проведенной очистке слаботоксична. Урокиназа непосредственно переводит плазминоген в плазмин. Однако она не нашла широкого применения в терапии тромбоэмболических осложнений и тем более в их профилактике из-за сложности получения и дороговизны препарата, для получения которого в необходимом для лечения количестве требуется обработать 6 т свежей человеческой мочи.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений в клинике широкое применение получил безбелковый активатор фибринолитической активности — никотиновая кислота.

Химически чистая никотиновая кислота —  $C_6H_5O_2$  (витамин РР) представляет собой хорошо растворимые в воде бесцветные кристаллы белого цвета, игольчатой формы. Никотиновая кислота относится к наиболее устойчивым витаминам и не изменяется под действием света и кислорода воздуха. Она термостабильна, не разрушается при автоклавировании, что дает возможность изготавливать из порошка стерильные растворы. Никотиновая кислота малотоксична. Разовая терапевтическая доза колеблется от 25 до 100 мг, суточная доза обычно составляет 100—200 мг, но ее можно увеличить до 600—1000 мг. При назначении больших доз никотиновой кислоты необходимо ввести в диету достаточное количество полноценных белков, содержащих много метионина (творог). При парентеральном и пероральном введении никотиновой кислоты отмечается своеобразная сосудистая реакция: через 15—30 секунд возникает ощущение жара, сначала в области лба, лица, языка, глотки и шеи, а затем в области промежности, верхних и нижних конечностей. Чувство жара сопровождается (через 1—5—10 минут) гиперемией лица, начинающейся обычно с висков и лба и распространяющейся на шею и грудь. В некоторых случаях ощущение тепла охватывает всю поверхность тела, кроме конечностей. Подчас это ощущение сопровождается покалыванием, зудом и ощущением «ползания мурашек» по коже, иногда появляется боль (С. М. Рысс, 1963). Описанные симптомы (феномен воспламенения — flash) проявляются в течение 5—20 минут и не должны расцениваться как противопоказание к применению никотиновой кислоты.

Никотиновая кислота является противопеллагрическим витамином. Помимо этого специфического действия влияние никотиновой кислоты на организм многообразно.

Никотиновая кислота при длительном введении улучшает интраваскулярный статус. Сосудистая реакция непосредственно на введение никотиновой кислоты проявляется прежде всего в улучшении кровотока, полнокровии артериол, венул и капилляров, дезагрегации внутрисосудистого склеивания форменных элементов крови. Течение крови в сосудах становится более ламинарным. В то же время диаметр сосудов изменяется незначительно (Ю. В. Смирнов, 1964). Эта вегетативно-сосудистая реакция зависит от регулирующего влияния центральной нервной системы (П. Ф. Бедненко, 1955).

Никотиновая кислота оказывает влияние на углеводный, основной и порфириновый обмены, хорошо нормализует обменные процессы после оперативных вмешательств (З. А. Цховребова, 1968). При назначении никотиновой кислоты больным с операбельными формами рака желудка на 4—5 дни лечения исчезают боли, появляется аппетит, сон, исчезают и другие симптомы РР — гиповитаминоза. Никотиновая кислота обладает холестеринснижающим действием и ускоряет частоту сердечных сокращений. Я. Б. Максимович (1959) указывает на важную роль никотиновой кислоты для нормализации деятельности головного мозга.

В последнее десятилетие никотиновая кислота стала особенно широко использоваться в клинической практике благодаря весьма ценному ее свойству — способности повышать фибринолитическую активность крови.

Menedhini и Picinini (1958) впервые сообщили, что внутривенное введение никотиновой кислоты активирует фибринолитическую систему крови, в результате чего происходит быстрый лизис фибринового сгустка, образованного при рекальцификации плазмы. Максимальное повышение фибринолитической активности крови происходит через 10—15 минут после инфузии препарата, затем постепенно снижается и исчезает к 30 минуте. У ряда больных, особенно при увеличении дозы никотиновой кислоты, фибринолитическая активность крови остается достаточно высокой в течение 1—2 часов после инъекции (Brinkhous и соавт., 1961). При повторном введении препарата фибринолиз снова активируется примерно в той же степени, как и после первоначального введения (Kleinsch, 1961; Bogos, 1963). На способность никотиновой кислоты повышать фибринолитическую активность крови указывают В. П. Балуда (1961, 1963), А. Ш. Бышевский (1963), С. И. Чекалина (1965), О. Ю. Токарев и соавт. (1966) и др.

Никотиновая кислота значительно усиливает фибринолитическую активность крови при атеросклерозе, заболевании,

которое сопровождается повышением свертываемости и снижением фибринолитической активности крови и ее резервных возможностей. Этот эффект достигается как при внутривенном введении препарата, так и при приеме его внутрь, но в последнем случае дозировка должна быть значительно выше. По данным М. Г. Шершевского (1963), курсовая терапия никотиновой кислотой не вызывает стойких изменений фибринолитической активности крови.

Использование метода функциональной нагрузки (И. А. Ойвин и С. И. Чекалина, 1964), с помощью которого выявляются резервные возможности системы фибринолиза, позволило установить, что при курсовом лечении никотиновой кислотой больных атеросклерозом резервные возможности фибринолитической системы повышаются (С. И. Чекалина, 1966, 1969). Это свойство никотиновой кислоты очень ценно, так как повышение резервных возможностей системы фибринолиза является одним из компенсаторных механизмов, противостоящих повышенной наклонности крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию. По О. Н. Гапонюку (1969), никотиновая кислота, вводимая в послеоперационном периоде в дозе 1 мг/кг веса, оказывает выраженное антитромботическое действие у больных, подвергшихся оперативному вмешательству по поводу рака желудочно-кишечного тракта. Автор показал, что ни у одного из 44 больных, которым с профилактической целью вводили никотиновую кислоту, в послеоперационном периоде не возникло тромбозомболических осложнений. В то же время у 9 из 61 больных, не получавших никотиновую кислоту, тромбозомболии осложнили течение послеоперационного периода. При применении никотиновой кислоты у больных легче протекает послеоперационный период: раньше исчезают боли, восстанавливается моторная функция кишечника, улучшается сон.

Механизм повышения фибринолитической активности крови после введения никотиновой кислоты обусловлен, вероятно, не только ее способностью активировать плазминоген, но также и способностью тормозить активность антиплазмина (Г. В. Андреев и Л. А. Мигунова, 1971). Кроме того, известно, что вазомоторные реакции, в частности, связанные с введением в сосудистое русло сосудодейственных препаратов, вызывают раздражение холинэргических рецепторов сосудистой стенки, что ведет к освобождению активаторов профибринолизина и поступлению их в кровоток. Таков же возможный механизм эндогенной активации фибринолитической системы крови при внутривенном введении никотиновой кислоты. Повышение резервных возможностей системы фибринолиза после курса лечения больных внутривенными введениями никотиновой кислоты, возможно, связано с накоплением активатора профибри-

нолизина в обширном депо капиллярной сети и улучшенном интраваскулярном статусе.

Противотромботическое действие никотиновой кислоты не ограничивается активацией фибринолиза. Нами установлено, что никотиновая кислота, наряду с активацией фибринолиза и улучшением кровотока, повышает резервные возможности фибринолитической системы крови, снижает активность фактора XIII, адгезивную и агрегационную способность тромбоцитов, толерантность фибринового сгустка к плазмину. В экспериментах на крысах показано, что введение никотиновой кислоты после инъекции животным тромбогенных агентов (питуитрин и гидрокортизон) приводит к нормализации показателей системы гемостаза. В другой серии опытов нами было изучено влияние никотиновой кислоты (1 мг/кг) на внутрисосудистое свертывание крови. Последнее вызывали внутрибрюшинным введением питуитрина (0,05 ед.) и последующей через 15 минут инъекцией тромбопластина (5 мг/кг). Спустя 15 минут после трансфузии указанных тромбогенных агентов, крысам внутривенно вводился раствор никотиновой кислоты. Через 30 минут животных забивали и исследовали на наличие в сосудах кровяных сгустков. Исследования показали, что после внутривенного введения тромбопластина на вскрытии 15 животных контрольной группы в 7 случаях было обнаружено массивное внутрисосудистое свертывание крови в нижней полой вене, сосудах легких, брыжейки. У шести крыс отмечались множественные кровяные сгустки в крупных сосудах и лишь у двух крыс — единичные. У животных, которым после введения тромбогенных агентов вводили никотиновую кислоту, кровяные сгустки на вскрытии не были обнаружены. Исключение составили три крысы из 15, у которых были выявлены единичные, рыхлые кровяные сгустки. Нами также установлено, что никотиновая кислота снижает наклонность крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию как в послеоперационном и послеродовом периоде, так и у женщин с наклонностью крови к тромбозу, вызванной введением питуитрина Р.

Никотинат натрия, который отпускается аптеками в виде 1,18% раствора, по характеру и силе реакции на сосудистую систему и функциональное состояние системы гемостаза сходен с никотиновой кислотой.

Никотинамид не является вазоактивным препаратом и не может применяться для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений.

Наиболее эффективным в антитромботическом отношении является комплексное применение никотиновой кислоты и гепарина. Szirmai (1962) отметил, что из средств, повышающих фибринолитическую активность крови, особого внимания

заслуживает никотиновая кислота и препараты, содержащие, кроме никотиновой кислоты, вещества, уплотняющие капиллярную стенку (рутин) и антикоагулянты (гепарин). Добавление гепарина усиливает способность никотиновой кислоты повышать фибринолиз и устраняет вызванную никотиновой кислотой склонность к повышению свертываемости крови. Комплексная терапия никотиновой кислотой и гепарином наиболее эффективна и для лечения свежих тромбозов. В этих случаях нередко удается восстановить нарушенное кровообращение (Н. М. Рзаев, 1965).

Мы никотиновую кислоту в сочетании с антикоагулянтами, в частности, с гепарином применяем для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений в хирургических и акушерско-гинекологических отделениях ряда научно-исследовательских институтов и учреждений Министерства здравоохранения СССР с 1961 г. В последующих главах настоящей монографии изложены результаты этих исследований.

---

## Глава VIII

### ЦЕЛЕВАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Основным принципом применяемого нами метода целевой профилактики послеоперационных и послеродовых тромботических осложнений является выявление больных, рожениц и родильниц с повышенной склонностью крови к внутрисосудистому свертыванию и угрозой тромбоза путем лабораторно-клинического исследования каждого оперируемого больного в динамике и целенаправленное проведение патогенетически обоснованных профилактических мероприятий.

Успех целевой профилактики зависит от того, насколько совершенно выявление больных с угрозой тромбоза и насколько патогенетичны мероприятия по его предупреждению.

Для выявления больных с повышенной склонностью крови к внутрисосудистому свертыванию производились исследования коагулограммы у каждого оперируемого больного за 1—2 дня до операции и на 3, 5, 8, 11, 20-е сутки после нее. Определялись 11 тестов, характеризующих свертываемость крови и фибринолиз: время свертывания крови в смачиваемой пробирке, время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, индекс контактной активности крови, время рекальцификации плазмы, толерантность плазмы к гепарину, протромбиновая активность крови, концентрация фибриногена, активный гепарин крови, антитромбопластиновая активность крови, антитромбиновая активность крови и фибринолитическая активность крови.

Как показали наши наблюдения, основанные на анализе 1974 коагулограмм 88 больных острым тромбозом и 361 больного в послеоперационном периоде, критериями повышенной склонности крови к внутрисосудистому свертыванию могут служить 6 показателей: укорочение времени свертывания ее в несмачиваемой полиэтиленовой пробирке, повышение толерантности плазмы к гепарину, уменьшение гепаринового числа, снижение антитромбопластиновой, антитромбиновой и фибринолитической активности. Определение времени свертывания крови в несмачиваемой пробирке, и в особен-

ности толерантности плазмы к гепарину, дает возможность судить о «готовности» крови к свертыванию, о скорости протекания процесса свертывания крови. Определение фибринолитической активности дает возможность судить о суммарном фибринолитическом потенциале крови. Исследование активного гепарина, антитромбопластиновой и антитромбиновой активности позволяет составить представление об активности ингибиторов процесса свертывания крови.

Хирургическое вмешательство вызывает различные по своему характеру, степени выраженности и продолжительности сдвиги в свертывающей и фибринолитической системах крови. Однако почти все эти многообразные изменения могут быть сведены к определенным типам, которые были описаны в главе VI.

Установление угрозы тромбоза основывалось и на учете факторов, способствующих его возникновению. Для этого до операции на основе анамнеза и клинического обследования выяснялась ситуация в отношении вероятности тромботического осложнения (возраст, характер основного заболевания, сопутствующие заболевания, осложнения и др.).

После операции ежедневно проводились наблюдения за ранними симптомами тромбоза (судороги в икроножных мышцах, симптомы Малера, Михаэлиса, Гоманса, проба Ловенберга с манжеткой).

Таким образом, исследование коагулограммы у каждого больного до операции и в динамике после нее дает возможность выявить из общего числа оперированных тех пациентов, у которых имеется повышенная склонность крови к внутрисосудистому свертыванию и опасность возникновения тромбоза, и, следовательно, целенаправленно проводить профилактические мероприятия.

Повышение свертываемости, снижение антикоагулянтной активности, сопровождающиеся торможением фибринолиза, свидетельствуют о повышенной склонности крови к внутрисосудистому свертыванию в послеоперационном периоде и при учете клинических данных могут указывать на опасность развития тромбоза.

#### **ВЛИЯНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФИБРИНОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КРОВИ И МЕТОДИКА ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Как показали исследования, для состояния угрозы тромбоза характерно, в частности, ускорение свертываемости крови, понижение ее антикоагулянтной активности и торможение



фибринолиза; в связи с этим важным условием предупреждения тромбообразования является поддержание антикоагулянтной и фибринолитической активности крови на высоком уровне.

Для рационального выбора средств с целью профилактики тромботических осложнений и в связи с противоречивыми мнениями о влиянии антикоагулянтов на фибринолиз нами исследовано функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови у четырех групп больных, страдавших тромбозом вен, тромбооблитерирующими заболеваниями артерий, посттромботическим синдромом нижних конечностей, тромбозом сосудов головного мозга, гипертонической болезнью, атеросклеротическим коронарокардиосклерозом, инфарктом миокарда, злокачественными новообразованиями, спленоомегалией, ревматизмом. Первой группе больных вводилась никотиновая кислота, второй — гепарин, третьей — антикоагулянты непрямого действия, четвертой — никотиновая кислота в комбинации с антикоагулянтами прямого и непрямого действия.

1 группа. Больным в возрасте от 34 до 73 лет ежедневно внутривенно вводили 1%-ный раствор никотиновой кислоты в дозе от 5 до 10 мл в течение 5—12 дней. Полученные результаты представлены в табл. 40. После курсового лечения никотиновой кислотой время свертывания крови сократилось по сравнению с исходными данными на 21%, время рекальцификации плазмы — на 36%, протромбиновая активность крови и концентрация фибриногена существенно не изменились, толерантность плазмы к гепарину повысилась на 25%. Фибринолитическая активность крови повысилась почти в два раза. Повышение фибринолиза отмечалось у всех больных, за исключением одного.

2 группа. Больным в возрасте от 35 до 79 лет проводилось лечение антикоагулянтами непрямого действия. Часть больных принимала синкумар в дозе от 0,004 до 0,02 г в сутки, другие больные — пелентан в дозе от 0,15 до 0,6 г в сутки. Влияние этих препаратов на фибринолиз и свертываемость крови видно из данных, представленных в табл. 41.

В результате лечения синкумаром и пелентаном время свертывания крови удлинилось на 41% по сравнению с исходными данными, время рекальцификации плазмы — на 51%, толерантность плазмы к гепарину снизилась более чем в два раза, протромбиновая активность крови уменьшилась в два раза, концентрация фибриногена практически не изменилась. Фибринолитическая активность крови снизилась на 36% ( $P = 0,001$ ). Фибринолитическая активность крови снижалась независимо от характера заболевания как при применении синкумара, так и при применении пелентана, причем тем боль-

ше, чем меньше становился процент протромбиновой активности.

Таблица 40

Влияние курсового лечения никотиновой кислотой на фибринолиз и свертываемость крови

Биохимические тесты	Статистический показатель	Больные до лечения	Больные в конце лечения
Время свертывания крови в смачиваемой пробирке, с	M	452	358
	$\sigma \pm$	105	90
	m	27	22
	P		0,01
Время рекальцификации плазмы, с	M	157	117
	$\sigma \pm$	72	24
	m	17	5,5
	P		0,02
Толерантность плазмы к гепарину, с	M	571	431
	$\sigma \pm$	228	157
	m	52	36
	P		0,02
Протромбиновая активность крови, %	M	74	76
	$\sigma \pm$	12	12
	m	2,8	2,9
	P		0,7
Концентрация фибриногена, мг%	M	337	341
	$\sigma \pm$	106	126
	m	25	30
	P		0,9
Фибринолитическая активность крови, мин	M	740	412
	$\sigma \pm$	273	156
	m	63	36
	P		0,001

Примечание. Здесь и в табл. 41—43 достоверность различия рассчитывали по отношению к данным, полученным до лечения.

Иллюстрацией этой зависимости может служить коагулограмма больного М-ва (история болезни № 529), 61 года, поступившего в терапевтическое отделение 6. II 1965 г. с диагнозом: инфаркт миокарда. Электрокардиограмма указывала на мелкоочаговый инфаркт передне-верхнего отдела боковой стенки и межжелудочковой перегородки. Проводилось лечение синкумаром по 0,016 г в сутки.

По мере снижения протромбиновой активности крови тормозился фибринолиз. На девятый день лечения протромбиновая активность крови снизилась до 10%, наступила профузная гематурия. Фибринолиз не выявлялся. После отмены синкумара фибринолитическая активность крови постепенно пришла к норме.

**Влияние курсового лечения синкумаром и пелентаном на фибринолиз  
и свертываемость крови**

Биохимические тесты	Статистический показатель	Здоровые	Больные до лечения	Больные в конце лечения
Время свертывания крови в смачиваемой пробирке, с	M	534	394	557
	$\alpha \pm$	145	123	189
	$m \pm$	24	25	38
	P			=0,001
Время рекальцификации плазмы, с	M	146	114	182
	$\alpha \pm$	25	29	66
	$m \pm$	4	6	12
	P			0,001
Толерантность плазмы к гепарину, с	M	609	371	786
	$\alpha \pm$	173	107	425
	$m \pm$	29	20	78
	P			0,001
Протромбиновая активность крови, %	M	91	87	41
	$\alpha \pm$	9	23	19
	$m \pm$	1,5	4	3,5
	P			0,001
Концентрация фибриногена, мг%	M	317	480	466
	$\alpha \pm$	72	183	160
	$m \pm$	12	37	33
	P			0,8 ÷ 0,7
Фибринолитическая активность крови, мин	M	313	603	820
	$\alpha \pm$	79	198	283
	$m \pm$	2,8	36	52
	P			=0,001

На фоне лечения пелентаном у больного Г-к, 35 лет (история болезни № 2446), при протромбиновой активности крови 41% развился тромбоз левой голени.

Длительная антикоагулянтная терапия непрямыми антикоагулянтами, по-видимому, стойко угнетает фибринолитическую систему крови. Так, больной К-в, 55 лет, в 1962 г. перенес тромбоз сосудов головного мозга и с тех пор лечился пелентаном до февраля 1965 г. Несмотря на это, в 1963 г. повторно перенес тромбоз сосудов головного мозга, в феврале 1964 г. — поверхностный тромбоз правой голени, в марте — повторно тромбоз той же голени, а в мае — флеботромбоз глубоких вен правого бедра.

При исследовании крови в феврале 1965 года протромбиновая активность — 35%, фибринолиз значительно снижен — 14 часов. Пелентанотерапия отменена. Проведено два курса лечения никотиновой кислотой с гепарином, после чего фибринолиз повысился до 9,5 часов. При последующих контрольных

исследованиях он колебался в пределах 8—9 часов. Тромботических осложнений у больного больше не наблюдалось.

3 группа. Больные в возрасте от 10 до 80 лет, которых лечили гепарином.

Гепарин вводили внутривенно в дозе 5—12,5 тысяч единиц в сутки от 3 до 10 дней. Результаты исследований представлены в табл. 42.

Таблица 42

Влияние курсового лечения гепарином на фибринолиз и свертываемость крови

Биохимические тесты	Статистический показатель	Здоровые	Больные до лечения	Больные в конце лечения
Время свертывания крови в смачиваемой пробирке, с	М	584	322	550
	$\sigma \pm$	145	144	198
	m	24	35	51
	P			0,001
Время рекальцификации плазмы, с	М	146	109	154
	$\sigma \pm$	25	30	29
	m	4	7	7
	P			0,001
Толерантность плазмы к гепарину, с	М	609	327	649
	$\sigma \pm$	173	144	208
	m	29	34	49
	P			0,001
Протромбиновая активность крови, %	М	91	86	80
	$\sigma \pm$	9	15	13
	m	1,5	3,5	3,1
	P			$\div 0,1$
Концентрация фибриногена, мг%	М	317	536	504
	$\sigma \pm$	72	195	142
	m	12	52	38
	P			=0,6
Фибринолитическая активность крови, мин	М	313	810	662
	$\sigma \pm$	79	338	256
	m	2,8	80	60
	P			$\div 0,1$

Из табл. 42 следует, что к концу лечения гепарином время свертывания крови удлинилось на 71% по сравнению с исходными данными, время рекальцификации плазмы — на 41%, протромбиновая активность крови и концентрация фибриногена практически не изменились. Толерантность плазмы к гепарину снизилась почти в два раза ( $P < 0,001$ ). Фибринолитическая активность крови повысилась в среднем на 18%, однако при статистическом анализе его повышение оказалось недостоверным.

Влияние никотиновой кислоты в комбинации с антикоагулянтами на фибринолиз и свертываемость крови рассматриваются на примере лечения больных с острым тромбозом. Клиническая характеристика этой группы больных дана выше.

Таблица 43

Влияние курсового лечения никотиновой кислотой в комбинации с антикоагулянтами на фибринолиз и свертываемость крови

Биохимические тесты	Статистический показатель	Исходные данные	В конце лечения
Время свертывания крови в смачиваемой пробирке, с	М	442	541
	m	3	3
	P	—	0,001
Время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, с	М	521	1101
	m	41	91
	P	—	0,001
Индекс контактной активности крови	М	1,29	2,34
	m	0,01	0,17
	P	—	÷ 0,05
Время рекальцификации плазмы, с	М	133	159
	m	1	1
	P	—	0,001
Толерантность плазмы к гепарину, с	М	295	583
	m	14	31
	P	—	0,001
Протромбиновая активность крови, %	М	86	72
	m	2	2
	P	—	0,001
Концентрация фибриногена, мг%	М	329	315
	m	47	29
	P	—	0,05
Активный гепарин крови, МЕ/мл	М	3,3	5,7
	m	0,2	0,2
	P	—	0,001
Антитромбопластинная активность крови, %	М	78	111
	m	3	4
	P	—	0,001
Антитромбиновая активность крови, %	М	82	116
	m	3	4
	P	—	0,001
Фибринолитическая активность крови, мин	М	727	357
	m	38	16
	P	—	0,001

У больных острым тромбозом, как видно из табл. 43, фибринолитический потенциал крови оказывается недостаточным.

Растворение тромба возможно при условии активации фибринолиза. Поэтому основной задачей лечения больных со «свежим» тромбозом должно являться повышение фибринолитической активности крови. Антикоагулянты, вызывая мощный противосвертывающий эффект, не в состоянии, однако, лизировать уже образовавшиеся тромбы, так как не обладают фибринолитическим действием.

В свете современных представлений о свертываемости крови и значении фибринолитической системы целесообразно при лечении тромбоза сочетать фибринолитически активные средства с антикоагулянтами. При этом антикоагулянты, блокируя свертывающие механизмы крови, останавливают процесс тромбообразования, а средства, активирующие фибринолиз, способствуют быстрому растворению образовавшихся тромбов.

Для активации фибринолиза у больных с острыми тромбозами использовали 1%-ный раствор никотиновой кислоты в дозе от 5 до 10 мл 1—3 раза в день внутривенно. Введение никотиновой кислоты сочеталось с гепарином в дозе от 5 до 12,5 тысяч единиц у 51 больного и с пелентаном в дозе, поддерживающей протромбиновую активность крови на уровне не выше 40%, у 13 больных. На нижние конечности накладывали опорно-эластические компрессионные повязки и с первых дней назначали дозированные упражнения для конечностей.

В результате лечения никотиновой кислотой в сочетании с антикоагулянтами время свертывания крови в смачиваемой пробирке достоверно удлинилось по сравнению с исходными данными в среднем на 18%, в несмачиваемой пробирке — более чем в два раза. Контактная активность крови достоверно понизилась в среднем на 45%.

Время рекальцификации плазмы достоверно удлинилось в среднем на 16%, толерантность плазмы к гепарину снизилась в два раза.

Антикоагулянтная активность крови достоверно повысилась: активный гепарин крови (гепариновое число) — в среднем на 42%, антитромбопластиновая и антитромбиновая активность — на 30%. Фибринолитическая активность крови достоверно возросла более чем в два раза.

Клинические наблюдения свидетельствуют о благоприятных результатах такого комбинированного лечения. Длительность лечения при тромбозе поверхностных вен составила 13 дней, при флеботромбозе глубоких вен голени — 17 дней, глубоких вен бедра — 23 дня, при подвздошно-бедренном флеботромбозе — 31 день. Средняя продолжительность лечения при всех формах тромбоза — 21 день. Эмболических осложнений в процессе лечения не было. Наиболее благоприятные ре-

зультаты получены в тех случаях, когда лечение начиналось в первые сутки заболевания.

При лечении антикоагулянтами без применения фибринолитически активных средств эти сроки значительно больше. Длительность лечения больных, которым вводили гепарин, составила в среднем 35 дней. Лечение пелентаном продолжалось в среднем 43 дня. При симптоматическом лечении больных с бедренным и подвздошно-бедренным тромбозом (покой, компрессы) сроки пребывания в стационаре составляли от двух до четырех месяцев. Аналогичные данные приводят Н. В. Мартынова (1958), Б. С. Железняк (1963), В. И. Трубаев (1963), Л. Г. Фишман (1964).

Лучшим критерием для суждения об эффективности метода лечения больных тромбозом вен нижних конечностей является частота развития посттромботического синдрома. Как уже отмечалось выше, симптоматическое лечение приводит к посттромботическому синдрому почти в 100% случаев, лечение гепарином снижает его частоту до 62%.

Нами изучены отдаленные результаты лечения в сроки до восьми лет у 40 больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Посттромботический синдром обнаружен у 20 больных. Лечение больных с развившимся в последующем посттромботическим синдромом начиналось несвоевременно, а тромбоз был распространенным.

Наши данные показывают, что введение никотиновой кислоты в комбинации с гепарином заметно сокращает сроки лечения больных с острыми венозными тромбозами и улучшает отдаленные исходы заболевания — предупреждает развитие посттромботического синдрома.

Приводим две выписки из историй болезни с благоприятными результатами лечения острого флеботромбоза глубоких вен нижних конечностей.

У больной Д-ой, 51 года (история болезни № 3441), 1. XII 1964 г., на восьмые сутки после холецистэктомии по поводу калькулезного флегмонозно-гангренозного холецистита, возник флеботромбоз левой бедренной вены. Конечность отекала, левое бедро стало толще правого на 6,5 см, голень — на 3 см. Положительны симптомы Гоманса, Майера и Чмарка. Лечение начато в первые часы от момента возникновения осложнения. Вводили внутривенно 10 мл 1%-ного раствора никотиновой кислоты и 5 тысяч единиц гепарина сначала три раза в день, а затем один раз. Фибринолиз значительно активировался: время лизиса фибрина до лечения — 14 часов, после лечения — 3 часа, толерантность плазмы к гепарину — с 5 минут понизилась до 11,5. Через 22 дня от начала лечения больная выписалась без отеков конечностей. При контрольном

осмотре через пять лет: жалоб нет, конечность не отекает, подкожные вены не расширены.

У больной К-о, 59 лет (история болезни № 6738), 30. IX 1967 г., на вторые сутки после удаления доброкачественной опухоли левой молочной железы появились боли в левой икроножной мышце. Левая голень отекала и стала толще правой в верхней трети на 2,5 см. При пальпации отмечается напряжение тканей и болезненность по внутренней поверхности голени и в подколенной ямке. Положителен симптом Гоманса. Диагноз: флеботромбоз глубоких вен левой голени и подколенной вены.

Лечение начато в первые часы от момента возникновения осложнения. Вводили 8 мл 1%-ного раствора никотиновой кислоты и 5 тысяч единиц гепарина два раза в сутки внутривенно. На нижние конечности наложены эластичные повязки, назначены гимнастические упражнения для мускулатуры ног («прогулка в постели»).

Активность фибринолиза возросла с 11 до 3,5 часов, толерантность плазмы к гепарину понизилась с 3 до 18 минут. На десятый день больная выписалась без отеков. При осмотре через полгода: жалоб нет, конечность не отекает. Внутривенная трехфазовая функциональная флебография левой нижней конечности показала полную проходимость глубоких вен голени и подколенной вены, сохранение и нормальную функцию клапанного аппарата.

Следующее наблюдение демонстрирует безуспешность лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей, если оптимальные сроки упущены.

Больная Д-о, 51 года (история болезни № 3099), поступила в клинику 28. VIII 1963 г. с диагнозом подвздошно-бедренного флеботромбоза слева через 13 дней от начала заболевания. Левая нижняя конечность отечна, поверхностная венозная сеть расширена, кожа цианотична. Несмотря на проведенную интенсивную терапию никотиновой кислотой в сочетании с гепарином, спустя 5 лет у больной развилась хроническая недостаточность вен с множественными язвами голени.

Внутривенная трехфазовая функциональная флебография левой нижней конечности указывает на частичную посттромботическую реканализацию бедренной вены, разрушение клапанного аппарата, рефлюкс крови из глубоких вен в поверхностные (рис. 13).

Таким образом, у больных, лечившихся инъекциями никотиновой кислоты, фибринолиз значительно активировался, а свертываемость крови ускорилась. У больных, принимавших антикоагулянты непрямого действия, по мере снижения протромбиновой активности и замедления свертываемости крови закономерно тормозился фибринолиз. У больных, лечившихся



гепарином, свертываемость крови замедлялась, фибринолиз имел тенденцию к повышению. При применении никотиновой кислоты в сочетании с антикоагулянтами повышалась как фибринолитическая, так и антикоагулянтная активность кро-



Рис. 13. Внутривенная трехфазовая функциональная флебография левой нижней конечности больной Д-о через пять лет после перенесенного подвздошно-бедренного флеботромбоза

ви. Следовательно, для профилактики послеоперационных тромботических осложнений у больных с повышенной склонностью крови к внутрисосудистому свертыванию наиболее обосновано применение никотиновой кислоты в комбинации с антикоагулянтами (гепарином).

Результаты проведенных исследований и анализ данных литературы позволяют считать патогенетически обоснованным следующий комплекс профилактических мероприятий

для предупреждения послеоперационных тромботических осложнений:

1) введение никотиновой кислоты с целью активации фибринолитической системы больного, снижения адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, снижения активности фактора XIII и толерантности фибринового сгустка к плазмину;

2) введение гепарина для повышения антикоагулянтной активности крови;

3) наложение опорно-эластических компрессионных повязок на нижние конечности и гимнастические упражнения мускулатуры ног для ускорения венозного оттока;

4) проведение общих профилактических мероприятий — борьба с анемией, коррекция водно-электролитного баланса, введение сердечных средств, дыхательная гимнастика, возвышенное положение ногного конца кровати, раннее вставание в послеоперационном периоде.

**Методика.** Никотиновая кислота в количестве 5—10 мл 1%-ного раствора и гепарин в дозе 2,5—5 тысяч единиц в одном шприце с 20 мл 40%-ного раствора глюкозы вводятся внутривенно медленно (в течение 5 минут) один-два раза в сутки. В последнее время предпочитаем вводить никотиновую кислоту и гепарин капельно в 200 мл полиглюкина (6%-ный раствор декстрана), что значительно уменьшает сосудистую реакцию, вызываемую никотиновой кислотой. Кроме того, декстран, как показал Bloom и соавт. (1964), обладает защитным действием на сосудистую стенку и понижает агрегационность тромбоцитов.

Опорно-эластические компрессионные повязки из эластических бинтов накладываются от основания пальцев до паховой складки. Предварительно больной находится в постели с приподнятым ножным концом кровати. Повязка накладывается так, чтобы каждый последующий тур бинта захватывал предыдущий на 1/3. Эластическая повязка должна осуществлять равномерную компрессию тканей, на голени несколько большую, чем на бедре. Гимнастические упражнения для нижних конечностей — «прогулка в постели» — выполняются с помощью резиновых лямок (см. рис. 14).

Эффективность сокращения икроножных мышц для оттока крови из нижних конечностей можно наглядно продемонстрировать методом внутривенной функциональной флебографии в трех позициях конечности (см. рис. 15).

Контрастное вещество, введенное в тыльную вену стопы, в состоянии мышечного расслабления конечности, заполняет вены голени до верхней трети, более интенсивно — в нижней трети. После максимального сокращения икроножных мышц контрастное вещество устремляется в подколенную и бедренную вены, а вены голени опорожняются. При напряжении

брюшного пресса обратному току крови препятствует нормально функционирующий клапанный аппарат вен.

Ускоряющее действие опорно-эластической компрессионной повязки и мышечных сокращений на венозный отток де-

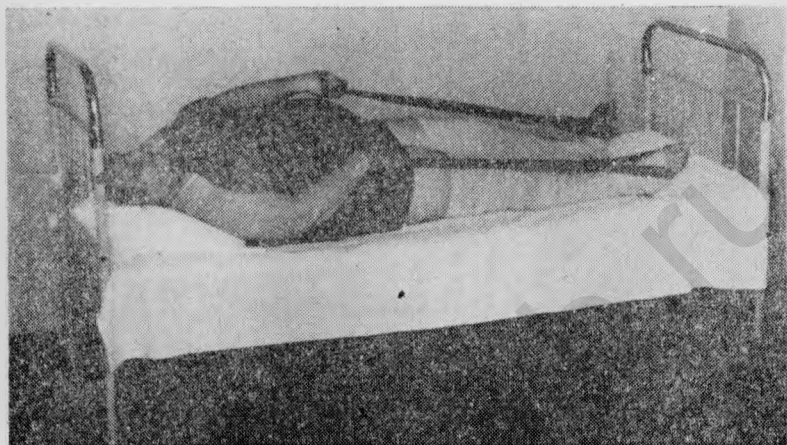


Рис. 14. Гимнастика для нижних конечностей с использованием резиновых лямок, по Lehman (1955). Ножной конец кровати приподнят на 10—15°, на нижние конечности наложены опорно-эластические компрессионные повязки

монстрируется серией флебограмм, выполненных с повязкой и без нее у одного и того же больного (рис. 16, 17).

За равные промежутки времени при наличии опорно-эластической компрессионной повязки контрастное вещество проходит большее расстояние и интенсивнее заполняет вышележащие отделы вен, чем без повязки. После сокращения икроножных мышц контрастное вещество почти полностью исчезает из венозного русла конечности с эластической компрессионной повязкой и слабо опорожняет вены конечности без повязки. Следовательно, скорость кровотока в конечности с повязкой более высока.

В отличие от перечисленных мероприятий, которые проводятся целенаправленно, общие профилактические мероприятия применяются широко. Дыхательная гимнастика выполнялась всеми больными в послеоперационном периоде. Сердечные средства вводились большинству больных. Возвышенное положение ножного конца кровати на 10—15° создавалось почти у всех больных. Переливание крови производилось анемичным больным для нормализации картины крови, а также многим больным во время операции с целью замещения кро-

вопoтeри. Воспoлнeниe пoтeрь жидкoсти и элeктрoлитoв прoвoдилoсь oбeзвoжeнным бoльнoм и бoльнoм пoслe крoпнoх хирургичeских вмeшaтeльств. Раннee встaвaниe в пoслeoпeрaциoннoм пeриoдe прaктикoвaлoсь, пo вoзмoжнoсти, у кaждoгo бoльнoгo.

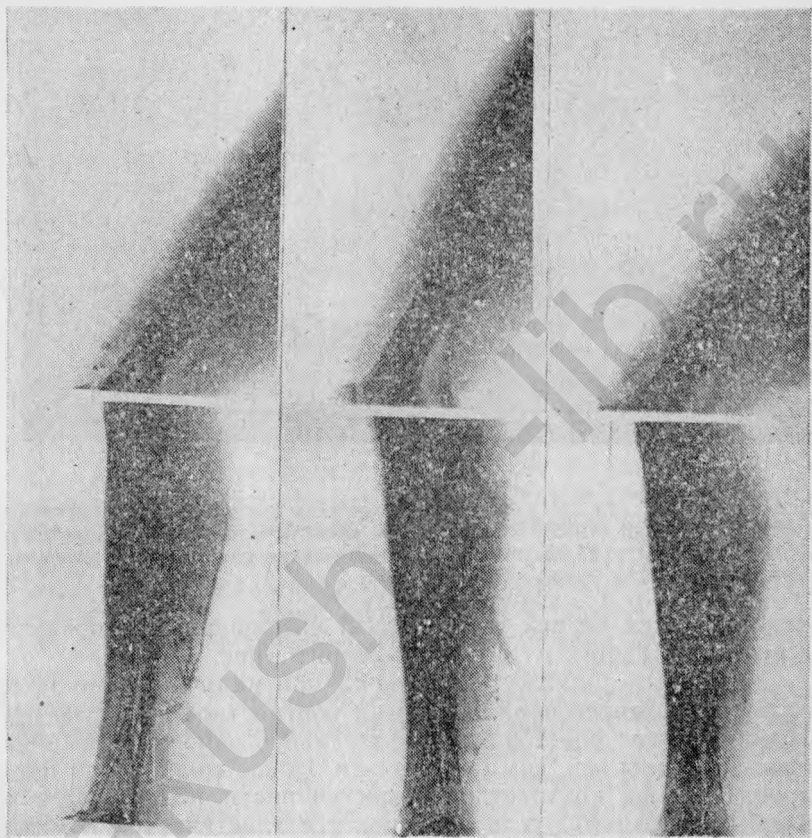


Рис. 15. Влияние сокращения икроножных мышц на отток крови из нижней конечности. I позиция — состояние расслабления мышц нижней конечности; II позиция — состояние максимального сокращения икроножных мышц; III позиция — состояние расслабления мышц нижней конечности и напряжения брюшного пресса

Таким образом, для успешного предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных с выявленной склонностью крови к внутрисосудистому свертыванию и опасностью тромбоза профилактика должна быть комплексной, с включением мероприятий, противодействующих основным патогенетическим факторам тромбообразования.



Рис. 16. Отток крови из нижней конечности без опорно-эластической компрессионной повязки. Обозначения позиций те же, что на рис. 15



Рис. 17. Отток крови из нижней конечности с опорно-эластической компрессионной повязкой. Обозначения те же

Профилактика только непрямыми антикоагулянтами является недостаточной, так как эффект ее односторонен. Антикоагулянты непрямого действия не повышают концентрацию свободного гепарина и фибринолитическую активность крови.

## **ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЯЕМОГО КОМПЛЕКСА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗ У БОЛЬНЫХ С ПОВЫШЕННОЙ НАКЛОННОСТЬЮ КРОВИ К ВНУТРИСОСУДИСТОМУ СВЕРТЫВАНИЮ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЦЕЛЕВОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

В результате исследования 361 оперированного больного в динамике повышенная склонность крови к внутрисосудистому свертыванию и угроза тромбоза выявлены у 68. В это число вошли: одна больная из 12 — с острыми воспалительными процессами, 11 больных из 107 — с хроническим аппендицитом, пять из 29 — с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, семь из 81 — с неущемленной грыжей, 10 из 51 — с хронической недостаточностью вен нижних конечностей, 10 из 30 — страдавших раком молочной железы, шесть из 12 — раком толстой и прямой кишки, 12 больных из 31 — раком желудка, три больных из пяти — раком легкого.

Распределение больных по возрасту и полу представлено в табл. 44.

Распределение больных по характеру оперативного вмешательства дано в табл. 45.

Под местной анестезией оперировано 28 больных, под общим обезболиванием — 39, под смешанным обезболиванием — один. 33 вмешательства произведено по поводу злокачественных новообразований, девять из них были паллиативными.

Основному заболеванию сопутствовали атеросклеротический коронарокардиосклероз I—III степеней без недостаточности кровообращения или с недостаточностью не выше второй степени — у 17 больных, гипертоническая болезнь II A стадии — у четырех, эмфизема легких — у одного, ожирение II—III степеней — у трех. Одна больная в прошлом перенесла тромбоз глубоких вен нижней конечности. Электрокардиограмма указывала на диффузное поражение и нарушение функции миокарда у девяти человек, на гнездное поражение миокарда — у четырех, на замедление и нарушение внутрижелудочковой проводимости — у 11, на ишемию миокарда — у пяти, на дистрофические изменения его — у восьми.

Послеоперационное течение осложнилось некрозом краев раны у пяти больных, некрозом кожного трансплантата — у одного, инфильтратом в рубце — у одного, пневмонией —

Распределение больных с угрозой тромбоза по возрасту и полу

Диагноз	П о л		Возраст в (годах)							Коли- чест- во боль- ных
	муж.	жен.	до 20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	71—80	
Анаэробная флегмона	—	1	—	—	—	—	1	—	—	1
Хронический аппендицит	—	11	—	—	5	1	2	3	—	11
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	3	2	—	1	1	1	1	1	—	5
Неущемленная грыжа	2	5	—	1	1	—	3	2	—	7
Хроническая недостаточность вен нижних конечностей	3	7	—	—	1	5	2	2	—	10
Рак молочной железы	—	10	—	—	—	3	4	3	—	10
Рак поджелудочной железы	2	1	—	—	—	—	2	1	—	3
Рак толстой и прямой кишки	2	4	—	—	2	—	2	2	—	6
Рак желудка	3	9	—	—	—	—	7	4	1	12
Рак легкого	3	—	—	—	—	1	1	1	—	3
Всего...	18	50	—	2	10	11	25	19	1	68



у трех, перитонитом — у одного. Одна больная предъявила жалобы на судороги в левой икроножной мышце. Проба Ловенберга и другие клинические признаки тромбоза у нее не выявлялись.

Таблица 45

Распределение больных с угрозой тромбоза по характеру оперативного вмешательства

Наименование операций	Количество больных
Вскрытие флегмоны	1
Аппендэктомия	11
Резекция 2/3 желудка	5
Субтотальная резекция желудка	7
Гастрэктомия	1
Грыжесечение	7
Операции на венах нижних конечностей (экзереэ большой подкожной вены, перевязка коммуникационных и подлодыжечных вен, резекция бедренной вены и комбинация этих операций)	10
Радикальная мастэктомия	10
Холецистогастростомия, холецистогastro-,гастроэюностомия	2
Наложение искусственного заднего прохода	1
Одномоментная брюшнопромежностная экстирпация прямой кишки	3
Правосторонняя гемиколэктомия	2
Пулмонэктомия	2
Торакотомия	1
Пробная лапаротомия	5
Всего...	68

Летальный исход наблюдался у троих больных. Смерть наступила от двусторонней абсцедирующей пневмонии, от перитонита на почве тромбоза сосудов брыжейки сигмовидной кишки, от тромбоза эмболии легочной артерии.

Повышенная наклонность крови к внутрисосудистому свертыванию была выявлена на третьи сутки после операции у 34 больных, на пятые сутки — у 24, на восьмые — у семи, на одиннадцатые — у одного, на двадцатые — у двух. После выявления повышенной наклонности крови к внутрисосудистому свертыванию показатели коагулограммы у этих больных в дальнейшем не учитывались в таблицах соответствующей

патологии, так как больные получали терапию, изменяющую свертывающие и фибринолитические свойства крови.

Состояние свертываемости крови и фибринолиза у больных этой группы представлено в табл. 46.

Таблица 46

Состояние показателей свертываемости и фибринолиза у группы больных с наклонностью крови к внутрисосудистому свертыванию и угрозой тромбоза

Лабораторные показатели	Здоровые	Больные с угрозой тромбоза
Время свертывания крови в смачиваемой пробирке, с	534	411*
Время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, с	1400	794*
Индекс контактной активности крови	2,79	1,96*
Время рекальцификации плазмы, с	146	123*
Толерантность плазмы к гепарину, с	609	313*
Протромбиновая активность крови, %	91	89*
Концентрация фибриногена, мг%	317	637*
Активный гепарин крови, МЕ/мл	6,0	3,2*
Антитромбопластиновая активность крови, %	103	67*
Антитромбиновая активность крови, %	108	63*
Фибринолитическая активность крови, мин	313	941*

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия по сравнению со здоровыми.

Как видно из табл. 46, у группы больных с угрозой тромбоза, по сравнению со здоровыми, время свертывания ускорено в смачиваемой пробирке в среднем 23%, в несмачиваемой пробирке — на 43%. Контактная активность крови достоверно повышена в среднем на 30%.

Время рекальцификации плазмы укорочено в среднем на 15%. Толерантность плазмы к гепарину достоверно повышена почти в два раза.

Протромбиновая активность крови существенно не отличается от нормы. Концентрация фибриногена повышена в два раза.

Антикоагулянтная активность крови у этой группы больных достоверно снижена: активный гепарин (гепариновое число) — в среднем на 47% по отношению к норме, антитром-

бопластиновая активность — на 35%, антитромбиновая активность — на 42%. Фибринолитическая активность крови достоверно снижена в три раза.

Таким образом, состояние свертываемости крови и фибринолиза у этой группы больных свидетельствует о повышенной склонности ее к свертыванию. Величина повышения свертываемости крови, снижение ее антикоагулянтной и фибринолитической активности близка к величине, наблюдаемой при остром тромбозе.

Для предупреждения тромбоэмболических осложнений комплексные профилактические мероприятия по приведенной выше методике применялись у 61 больного. У семи больных профилактика не была комплексной, один из них получил только гепарин, четыре — только пелентан, два — только общие профилактические мероприятия.

Влияние применяемого комплекса профилактических мероприятий на свертываемость крови и фибринолиз представлены в табл. 47.

Таблица 47

**Влияние комплекса профилактических мероприятий на фибринолиз и свертываемость крови у больных с повышенной склонностью ее к внутрисосудистому свертыванию**

Лабораторные показатели	Исходные данные	После проведения профилактических мероприятий
Время свертывания крови в смачиваемой пробирке, с	411	656*
Время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, с	794	1309*
Индекс контактной активности крови	1,96	2,01
Время рекальцификации плазмы, с	123	168*
Толерантность плазмы к гепарину, с	313	738*
Протромбиновая активность крови, %	89	71*
Концентрация фибриногена, мг%	637	488*
Активный гепарин крови, МЕ/мл	3,2	6,1*
Антитромбопластиновая активность крови, %	67	101*
Антитромбиновая активность крови, %	63	106*
Фибринолитическая активность крови, мин	941	390*

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия по сравнению с исходными данными.

В результате применения комплекса профилактических мероприятий свертываемость крови достоверно замедлилась в смачиваемой пробирке на 37% по отношению к исходным данным, в несмачиваемой пробирке — на 40%. Контактная активность крови имела тенденцию к снижению.

Время рекальцификации плазмы достоверно удлинилось в среднем на 27%, толерантность плазмы к гепарину понизилась более, чем в два раза. Протромбиновая активность крови достоверно снизилась на 20%, концентрация фибриногена — на 23%.

Антикоагулянтная активность крови достоверно возросла: активный гепарин крови (гепариновое число) — почти в два раза, антитромбопластиновая активность — на 49%, антитромбиновая активность — на 42%. Фибринолитическая активность крови повысилась почти в 2,5 раза.

Следовательно, у больных с повышенной склонностью крови к внутрисосудистому свертыванию и угрозой тромбоза комплексная профилактика никотиновой кислотой в сочетании с антикоагулянтами, применением опорно-эластических компрессионных повязок и гимнастических упражнений привела к заметному замедлению свертываемости крови, повышению ее антикоагулянтной и фибринолитической активности. Антикоагулянтная и фибринолитическая активности крови повышаются более эффективно, если в профилактическом комплексе никотиновая кислота сочетается с гепарином (табл. 48).

Приводим несколько клинических наблюдений, иллюстрирующих основные типы послеоперационных изменений свертываемости крови и фибринолиза, а также нормализацию показателей коагулограммы под влиянием применяемого комплекса профилактических мероприятий.

Больная К-а, 57 лет (история болезни № 7481), поступила 5. IX 1966 г. с диагнозом: стенозирующая язва двенадцатиперстной кишки. Жалобы на боли и тяжесть в подложечной области, рвоту, исхудание. Язвенной болезнью страдает более семи лет. При рентгеноскопии обнаружена дилатация желудка, стеноз привратника и ниша в луковице двенадцатиперстной кишки. 16. IX 1966 г. под эндотрахеальным эфирно-кислородным наркозом произведена резекция 3/4 желудка. Послеоперационный период протекал без осложнений. На коагулограмме I представлены изменения свертываемости крови и фибринолиза.

Послеоперационное ускорение свертываемости крови, наиболее выраженное на третьи сутки, хорошо компенсируется одновременным повышением ее фибринолитической активности. На восьмые сутки после операции все показатели коагулограммы нормализовались.

Сравнительные данные о величине изменения свертываемости крови и фибринолиза при применении в комплексе профилактических мероприятий гепарина и пелентана

Лабораторные показатели	Профилактический комплекс с применением пелентана	Профилактический комплекс с применением гепарина
Время свертывания крови в смачиваемой пробирке, с	+232*	+227*
Время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, с	+641*	+482*
Индекс контактной активности крови	+ 0,21	- 0,04
Время рекальцификации плазмы, с	+ 46*	+ 46*
Толерантность плазмы к гепарину, с	+417	+422
Протромбиновая активность крови, %	- 43*	- 6*
Концентрация фибриногена, мг%	-129*	-219*
Активный гепарин крови, МЕ/мл	+ 2,0*	+ 3,2*
Антитромбопластиновая активность крови, %	+ 26*	+ 44*
Антитромбиновая активность крови, %	+ 28*	+ 43*
Фибринолитическая активность крови, мин	-485*	-598*

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия по сравнению с данными до проведения комплекса профилактических мероприятий.

## Коагулограмма 1

Больная К-а, 57 лет, диагноз: стенозирующая язва двенадцатиперстной кишки

Лабораторные показатели	До операции	После операции (сутки)			
		3	5	8	11
Время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, мин	29,5	12	14,5	18	26
Толерантность плазмы к гепарину, мин	11	6	8	9	9
Активный гепарин, МЕ/мл	6	3	4	5	6
Антитромбопластиновая активность, %	92	67	69	80	86
Антитромбиновая активность, %	94	65	74	91	95
Фибринолиз, ч	5,5	3	4,5	5	5,6

У больной наблюдается нормальное взаимодействие между свертываемостью крови и фибринолизом, показаний к проведению профилактических мероприятий нет.

Больная Д-а, 69 лет (история болезни № 9237), поступила 29. XII 1965 г. с диагнозом: рак антрального отдела желудка II стадии. Жалобы на слабость, отсутствие аппетита, чувство переполнения желудка. Считает себя больной около полугода. Рентгеноскопия желудка подтвердила диагноз. 14. XII 1965 г. произведена субтотальная резекция желудка. После операции осложнений не наблюдалось.

Еще до операции у больной отмечалось некоторое ускорение свертываемости крови и понижение фибринолиза (коагулограмма 2). В послеоперационном периоде на третьи сутки наступило выраженное ускорение свертываемости крови и резкое торможение фибринолиза, что свидетельствует о нарушении нормального взаимодействия между свертывающей и фибринолитической системами. Диагностирована повышенная склонность крови к внутрисосудистому свертыванию и угроза тромбоза.

#### Коагулограмма 2

Больная Д-а, 69 лет, диагноз: рак желудка II стадии

Лабораторные показатели	До операции	После операции (сутки)		
		до провед. компл. проф. терапии	профилактическая комплексная терапия (с 3 дня)	
			3	8
Время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, мин	10	5	19,5	20
Толерантность плазмы к гепарину, мин	6	3	11	15
Активный гепарин, МЕ/мл	4,5	3,5	7	6
Антитромбопластиновая активность, %	86	66	94	115
Антитромбиновая активность, %	96	68	91	125
Фибринолиз, ч	9	18	12	4

В результате комплексной профилактической терапии свертываемость крови нормализовалась на восьмые, а фибринолиз — на одиннадцатые сутки после операции.

Больная Х-а, 62 лет (история болезни № 1004), поступила 31. I 1966 г. с диагнозом: хроническая посттромботическая недостаточность вен левой нижней конечности в стадии деком-

пенсации венозного кровообращения. Болеет в течение многих лет после перенесенного послеродового флеботромбоза.

Подкожные вены расширены, конечность цианотична и отечна, в нижней трети голени гиперпигментация. 8. II 1966 г. произведено удаление большой подкожной вены с супрафасциальной перевязкой коммуникационных вен.

На третьи сутки после операции наблюдалось некоторое ускорение свертываемости крови и небольшое понижение фибринолиза (коагулограмма 3).

Коагулограмма 3

**Больная X-а, 62 года, диагноз: хроническая посттромботическая недостаточность вен левой нижней конечности в стадии декомпенсации венозного кровообращения**

Лабораторные показатели	До операции	После операции (сутки)				
		до провед. комплексной проф. терапии		комплексная профилактическая (терапия с 5 дня)		
		3	5	7	9	12
Время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, мин	22	12	13	16	17	19
Толерантность плазмы к гепарину, мин	15	7	5	6	8	10
Активный гепарин, МЕ/мл	7	4	3	4	5	6
Антитромбопластиновая активность, %	108	74	74	76	82	91
Антитромбиновая активность, %	90	78	70	80	86	92
Фибринолиз, ч	5	7	12	10	8	5

При следующем исследовании крови на пятые сутки эти изменения значительно усугубились, что потребовало назначения средств профилактики тромбообразования. Наступила нормализация показателей коагулограммы.

Больная Т-о, 31 года (история болезни № 8738), поступила 3. X 1966 г. с диагнозом: рак правой молочной железы III стадии ( $T_3 N_2 M_0$ ), после курса рентгенотерапии (12 500 рад). Болеет около двух лет. В наружной половине правой молочной железы определяется плотная, фиксированная опухоль размером 6×5 см. Кожа над ней изъязвлена. В подмышечной впадине пальпируются малоподвижные лимфоузлы.

1. XI 1966 г. под эндотрахеальным эфирно-кислородным наркозом произведена радикальная мастэктомия и овариоэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений.

На третьи сутки после операции, как и в предыдущем наблюдении, отмечалось ускорение свертываемости крови и некоторое понижение фибринолиза (коагулограмма 4). Однако показаний к назначению профилактических мероприятий в данном случае не возникло, так как в последующие сутки свертываемость крови замедлилась, а фибринолиз нормализовался.

Коагулограмма 4

Больная Т-о, 31 год, диагноз: рак правой молочной железы

Лабораторные показатели	До операции	После операции (сутки)				
		3	5	8	11	20
Время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, мин	19	9,5	12	12	16	18
Толерантность плазмы к гепарину, мин	8	5	6	7	8	8
Активный гепарин, МЕ/мл	6	3	4	5	5	6
Антитромбопластиновая активность, %	92	69	69	78	78	90
Антитромбиновая активность, %	94	69	83	86	86	95
Фибринолиз, ч	6	7	6	6,5	6,5	6

Больная Р-я, 56 лет, (история болезни № 4063), поступила 7. V 1966 г. с диагнозом: рак анального отдела прямой кишки II<sup>а</sup> стадии. Жалобы на боли и выделение крови при дефекации, слабость. Больна около года. Опухоль занимает заднюю полуокружность прямой кишки, прорастает сфинктер.

26. V 1966 г. произведена одномоментная брюшнопромежностная экстирпация прямой кишки. Гистологический диагноз: плоскоклеточный неороговевающий рак. Послеоперационный период без осложнений.

Как видно из коагулограммы 5, в послеоперационном периоде к двадцатым суткам, т. е. к обычному для данного заболевания сроку, нормализации свертываемости крови и фибринолиза не произошло. Более того, к этому времени появились отчетливые признаки повышенной наклонности крови к внутрисосудистому свертыванию. Это явилось показанием для проведения комплекса профилактических мероприятий, под влиянием которого все показатели коагулограммы нормализовались.

Результаты целевой профилактики послеоперационных тромботических осложнений у 361 больного следующие.

Из 68 больных с установленной наклонностью крови к внутрисосудистому свертыванию комплексная профилактика тромботических осложнений с включением никотиновой кис-



Больная Р-я, 56 лет, диагноз: рак анального отдела прямой кишки  
II стадии

Лабораторные показатели	До операции	После операции (сутки)				
		до провед. комплексной проф. терапии		комплексная профилактическая терапия с 20 дня		
		3	11	20	22	28
Время свертывания крови в несмачиваемой пробирке, мин	14,5	10	14,5	17	22	27
Толерантность плазмы к гепарину, мин	6	4	6	4	6	14
Активный гепарин, МЕ/мл	4	3	4	4,5	3	7
Антитромбопластиновая активность, %	89	69	80	52	60	115
Антитромбиновая активность, %	96	74	91	57	69	125
Фибринолиз, ч	4,5	8,5	8	15	13	6,5

лоты проведены у 61 больного. Тромбозов и эмболий среди больных этой группы не наблюдалось, геморрагических осложнений не было. Среди семи больных, которым не производилась такая комплексная профилактика, тромботические осложнения имели место в двух наблюдениях и явились причиной летального исхода. У одной больной, профилактически получавшей пелентан, смерть наступила от перитонита вследствие тромбоза брыжейки сигмовидной кишки, выведенной в качестве одноствольного ануса после экстирпации прямой кишки. Причиной смерти другой больной, у которой проводились лишь общие профилактические мероприятия (возвышенное положение нижнего конца кровати, дыхательная гимнастика и др.), явилась тромбоэмболия легочной артерии, возникшая на девятые сутки после резекции сигмовидной кишки по поводу рака.

У 293 больных, по данным лабораторно-клинических исследований, наклонности крови к внутрисосудистому свертыванию и угрозы тромбоза не было установлено, в связи с чем комплексные профилактические мероприятия не назначались. Среди этой группы больных тромбозов и эмболий не отмечалось.

Таким образом, применяемый комплекс профилактических мероприятий повышает фибринолитическую и антикоагулянт-

ную активности крови, улучшает венозный отток и тем самым устраняет основные предпосылки тромбообразования.

Отсутствие тромботических осложнений среди 61 больного с выявленной склонностью крови к внутрисосудистому свертыванию и опасностью развития тромбоза, получавшего этот комплекс, подтверждает его эффективность. Напротив, смертельные тромботические осложнения, наблюдавшиеся у двух из семи больных с повышенной склонностью крови к внутрисосудистому свертыванию и опасностью тромбоза, которые получали только пелентан или общие профилактические мероприятия, свидетельствуют о недостаточности такой профилактики.

—

akusher-lib.ru

## Глава IX

### **ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ**

Во время беременности, особенно во время родов и в послеродовом периоде, в организме женщины наступают сдвиги в системе гемостаза в сторону повышения наклонности к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию: ускоряется свертываемость крови, повышается толерантность плазмы к гепарину, увеличивается активность фибриназы и толерантность фибринового сгустка к плазмину, повышается адгезивность и агрегация кровяных пластинок, фибринолитическая активность нормальная, повышается или снижается.

Наиболее выраженные изменения в сторону повышенной наклонности крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию обнаружены у родильниц с тромбоэмболическими осложнениями, токсикозами второй половины беременности, перенесших операцию кесарева сечения или ручное и инструментальное обследование полости матки.

Известно, что при массивных травмах, оперативных вмешательствах, острой кровопотере происходит частичное внутрисосудистое свертывание крови, однако не всегда этот процесс переходит во внутрисосудистое тромбообразование.

Как указывалось выше, профилактика тромбоэмболических осложнений в послеродовом и послеоперационном периодах антикоагулянтами прямого действия (гепарин) и непрямого действия (дикумарин, пелентан, фенилин и др.) в значительной степени снижает тромбоэмболические осложнения. Однако применение антикоагулянтов в послеродовом периоде может вызвать и вызывает побочные явления, особенно при недостаточном контроле за состоянием системы гемостаза, неправильном выборе индивидуальной дозы антикоагулянтов и определении чувствительности больного к нему, которые отражаются как на состоянии матери (возможность возникновения кровотечений), так и ребенка.

Исходя из вышесказанного, следует, что в комплекс мероприятий, направленных на предупреждение тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде (активные движения в постели, раннее вставание, предупреждение обезвоживания), необходимо включать препараты, обладающие противотромботическим действием, но не влияющие на свертываемость крови и не вызывающие склонность к кровотечениям.

Экспериментальные исследования, представленные выше, показали, что никотиновая кислота обладает значительными противотромботическими свойствами, при этом не оказывает существенного влияния на свертываемость крови и гемостаз.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений после патологических родов и оперативных вмешательств, а также для растворения кровяных сгустков, которые могли образоваться в кровяном русле родильниц, начиная с 1, 2, 3-го дня после родов и операции, мы назначали родильницам никотиновую кислоту по схеме: 0,1 г три раза в день per os и 3 мл 1%-ного раствора внутримышечно один-два раза в день. При значительно выраженной склонности к внутрисосудистому тромбообразованию никотиновую кислоту можно назначать по 0,2—0,3 г три раза в день per os и по 2—3 мл 1%-ного раствора внутримышечно два раза в день или внутривенно 1%-ный раствор никотиновой кислоты из расчета 1 мг на 1 кг веса больного 2—3 раза в день в течение 6—10 дней.

В Институте акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Грузинской ССР никотиновая кислота для профилактики тромбоэмболических осложнений в послеродовом и послеоперационном периоде применяется с 1965 года. За этот период из 3500 родов было всего лишь 3 случая тромбоэмболических осложнений, что составляет 0,083% (табл. 19). При этом тромбоэмболические осложнения в послеродовом периоде возникали у родильниц, которым профилактика никотиновой кислотой не проводилась.

За 1956—1964 гг., т. е. в тот период, когда профилактика никотиновой кислотой не проводилась, тромбоэмболические осложнения наблюдались в 0,67% случаев. Таким образом, своевременное применение никотиновой кислоты в послеродовом периоде с целью профилактики тромбоэмболических осложнений снизило возникновение тромбоэмболических осложнений в восемь раз.

Приводим выписки из историй родов двух родильниц с тромбоэмболическими осложнениями, которым в послеродовом периоде профилактически никотиновая кислота не назначалась.

1. Больная М., 32 лет, история родов № 340/233. Поступи-

ла во II акушерское отделение научно-исследовательского института акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Грузинской ССР 22/II 1966 г. с диагнозом: беременность 39—40 недель, первый период родов. Анамнез. Менструальная функция нормальная. Половая жизнь с 20 лет.

Таблица 49

Количество тромбоземблических осложнений до и после профилактического применения никотиновой кислоты

	Без применения никотиновой кис- лоты (1956— —1964 гг.)	Профилактическое применение никоти- новой кислоты (1965—1967 гг.)
Количество родов	14594	3500
Количество тромбоземблических осложнений	99	3
Процент тромбоземблических осложнений к общему количеству родов	0,67	0,083

Имела 6 беременностей, из них двое нормальных родов и 4 искусственных аборта без осложнений. Данная беременность седьмая. Со второй половины беременности жаловалась на боли в нижних конечностях. При поступлении общее состояние роженицы удовлетворительное. Пульс 80 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения, ритмичный. Артериальное давление — 110/60 мм. Родовая деятельность хорошая. Разрешилась без вмешательства живым доношенным плодом. Через 10 минут после рождения плода самостоятельно отделился и выделился послед. Общая кровопотеря—50 мл. Продолжительность родов — 10 часов 50 минут. В послеродовом периоде ежедневно внутримышечно вводился питуитрин по 5 ед. На четвертый день после родов температура 38°, пульс 100—110 ударов в минуту, появились боли в левой нижней конечности. На десятый день с диагнозом эндометрит переведена в отделение послеродовых заболеваний. На 24 день выявлен тромбофлебит нижних конечностей и назначен пелентан и никотиновая кислота (1% раствор по 5 мл ежедневно внутримышечно), а затем никотиновая кислота и гепарин по 10 000 ед внутримышечно. Выписалась в удовлетворительном состоянии 7/V 1966 г. Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови родильницы М. до проведения тромболитической терапии (17/III 1966 г.): время свертывания крови—240 секунд (норма), толерантность плазмы к гепарину — 270 секунд (повышена), протромбиновая активность крови—116%<sup>1</sup> (незначительно повышена), концентрация фибриногена —

599 мг% (повышена), активность фибриназы — 150% (повышена), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 215 минут (значительно повышена), фибринолитическая активность крови — 580 мин (снижена), количество кровяных пластинок  $555000/\text{мм}^3$  (увеличено), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,9 (значительно повышен), агрегация кровяных пластинок — 13 секунд (значительно повышена).

2. Больная Д., 37 лет, история родов № 516/110/358. Поступила в отделение патологии беременности Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Грузинской ССР 22/V 1967 г. с диагнозом: беременность 28—29 недель, комбинированный митральный порок сердца в стадии компенсации. В анамнезе: 2 нормальных родов в 1958 и 1964 гг. Порок сердца обнаружен при данной беременности. Находилась под постоянным наблюдением терапевта. 6/VI 1967 г. при беременности 31—32 недели начались явления декомпенсации сердца, в связи с чем решено искусственно прервать беременность. С 7 по 22/VI 1967 г. трижды проводилась медикаментозная стимуляция, после чего развилась регулярная родовая деятельность. Под эфирным наркозом наложены выходные щипцы и извлечен недоношенный плод. Произведена эпизиотомия. Кровопотеря в родах — 150 мл. В послеродовом периоде получала сердечные средства, кокарбоксилазу, средства, сокращающие маточную мускулатуру, витамины. Со 2 по 5/VII 1967 г. состояние родильницы прогрессивно ухудшалось. Диагноз: декомпенсация сердца III степени, кардиальная астма, нарушение мозгового кровообращения, отек мозговых оболочек. 6/VII 1967 г. невропатологом поставлен диагноз эмболии мозговых сосудов. Назначена тромболитическая терапия (никотиновая кислота, гепарин, пелентан). Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови родильницы Д. до проведения тромболитической терапии (на 17-й день после родов): время свертывания крови — 150 секунд (укорочено), толерантность плазмы к гепарину — 240 секунд (повышена), протромбиновая активность крови — 98% (норма), концентрация фибриногена — 488 мг% (увеличена), активность фибриназы — 208% (резко увеличена), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 260 минут (резко увеличена), фибринолитическая активность крови — 580 минут (значительно снижена), количество кровяных пластинок — 510 тыс./мм<sup>3</sup> (увеличено), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,95 (значительно увеличен), агрегация кровяных пластинок — 13 секунд (значительно повышена).

Для выяснения вопроса о влиянии никотиновой кислоты на свертывающую и фибринолитическую системы крови в послеродовом периоде проведены исследования функциональ-

ного состояния свертывающей и фибринолитической систем крови родильниц с токсикозами второй половины беременности, с пороками сердца, с варикозным расширением вен нижних конечностей и с оперативными вмешательствами: кесарево сечение, акушерские щипцы, вакуум-экстрактор, ручное и инструментальное обследование полости матки.

Полученные данные представлены в табл. 50—58.

Таблица 50

**Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови родильниц с нефропатией I степени до и после применения никотиновой кислоты**

Лабораторные показатели	До применения никотиновой кислоты	После применения никотиновой кислоты
Время свертывания крови, с	190	305*
Толерантность плазмы к гепарину, с	315	515*
Протромбиновая активность, %	106	94*
Концентрация фибриногена, мг%	377	308*
Активность фибриназы, %	117	80*
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	182	117*
Фибринолитическая активность крови, мин	398	219*
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	405	307*
Индекс адгезивности кровяных пластинок	1,4	1,2*
Агрегация кровяных пластинок, с	18	26

Примечание. Знаком «\*» отмечены различия, достоверные ( $P < 0,05$ ) по сравнению с данными до применения никотиновой кислоты.

Исследования показали, что в послеродовом периоде, особенно при патологических родах, в системе гемостаза наступает значительный сдвиг в сторону повышенной наклонности к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию, который самостоятельно не устраняется на 7—8 сутки после родов.

Как видно из данных, представленных в табл. 50, у родильниц с нефропатией I степени после применения никотиновой кислоты время свертывания крови удлинилось в среднем на 60%, толерантность плазмы к гепарину снизилась на 63%, протромбиновая активность—на 12%, активность фибриназы—на 30%, толерантность фибринового сгустка к плаз-

мину—на 36%, количество кровяных пластинок—на 24%, индекс адгезивности кровяных пластинок—на 14%, скорость наступления агрегации—на 44%, а фибринолитическая активность повысилась на 45% по сравнению с данными, полученными до лечения никотиновой кислотой.

Для иллюстрации приводим выписку из истории родов № 470/328.

Родильница Г., 30 лет. Диагноз: беременность 40 недель, нефропатия I степени, I период родов, первичная слабость родовой деятельности. В анамнезе трое родов, один — мертвым плодом и 4 искусственных аборта без осложнений. Настоящая беременность восьмая. Первая половина беременности протекала без осложнений, во второй развились отеки нижних конечностей. При поступлении — значительные отеки нижних конечностей и передней брюшной стенки. В моче 0,33% белка. В связи со слабостью родовой деятельности проведена медикаментозная стимуляция. Разрешилась без вмешательства, через 15 минут после рождения плода самостоятельно отделился и выделился послед. Кровопотеря—400 мл. Общая продолжительность родов—55 часов 45 минут. Артериальное давление после родов 110/60 мм. В послеродовом периоде была вторичная анемия. Выписалась на 10-й день после родов в удовлетворительном состоянии. Исследование функционального состояния свертывающей и фибринолитической систем крови произведено на 3-й день после родов (до назначения никотиновой кислоты) и на 7-й (после применения никотиновой кислоты).

1. 19/III 1966 г., 3-й день после родов: время свертывания крови—150 секунд (укорочено), толерантность плазмы к гепарину—240 секунд (повышена), протромбиновая активность крови—105% (незначительное повышение), концентрация фибриногена—400 мг% (незначительное увеличение), активность фибриназы—120% (повышена), толерантность фибринового сгустка к плазмину—180 минут (повышена), фибринолитическая активность крови—500 минут (снижена), количество кровяных пластинок—400 тыс./мм<sup>3</sup> (увеличено), индекс адгезивности кровяных пластинок—1,5 (повышен), агрегация кровяных пластинок—18 секунд (незначительно повышена).

2. 23/III 1966 г., 7-й день после родов: время свертывания крови—360 секунд (норма), толерантность плазмы к гепарину—450 секунд (норма), протромбиновая активность крови—90% (норма), концентрация фибриногена—310 мг% (норма), активность фибриназы—86% (норма), толерантность фибринового сгустка к плазмину—110 минут (норма), фибринолитическая активность крови—200 минут (повышена), количество кровяных пластинок—280 тыс./мм<sup>3</sup> (норма), индекс



адгезивности кровяных пластинок—1,2 (норма), агрегация кровяных пластинок—28 секунд (снижена).

Из данных, представленных в табл. 51, видно, что у рожениц с нефропатией II—III стадий после проведенного лечения никотиновой кислотой время свертывания крови удлинилось на 63%, толерантность плазмы к гепарину понизилась в 1,5 раза, протромбиновая активность—на 13%, концентрация фибриногена—на 34%, толерантность фибринового сгустка к плазмину—почти в два раза, количество кровяных пластинок—на 25%, индекс адгезивности—на 20%, способность к агрегации кровяных пластинок—на 47% по сравнению с данными, полученными до лечения. После лечения никотиновой кислотой фибринолитическая активность крови повысилась в среднем в два раза по сравнению с данными до лечения.

Таблица 51

Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови рожениц, страдавших нефропатией II—III стадий, до и после применения никотиновой кислоты

Лабораторные показатели	До применения никотиновой кислоты	После применения никотиновой кислоты
Время свертывания крови, с	176	287*
Толерантность плазмы к гепарину, с	285	452*
Протромбиновая активность, %	121	97*
Концентрация фибриногена, мг%	448	298*
Активность фибриназы, %	122	87*
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	211	115*
Фибринолитическая активность крови, мин	428	215*
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	415	310*
Индекс адгезивности кровяных пластинок	1,5	1,2*
Агрегация кровяных пластинок, с.	17	25*

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия по сравнению с данными до лечения.

Для иллюстрации приводим выписку из истории родов № 636/459.

Роженица М., 27 лет. Диагноз: беременность 40 недель, нефропатия III степени, первый период родов, раннее отхождение околоплодных вод. В анамнезе одни нормальные роды

и 3 искусственных аборта без осложнений. Настоящая беременность пятая. Первая половина беременности протекала без осложнений. Во второй — отеки нижних конечностей, а затем и всего тела. При поступлении общее состояние роженицы тяжелое. Отмечены сильные отеки всего тела. Артериальное давление 200/110 мм. Пульс—88 ударов в минуту. В моче—0,33% белка. По показаниям, на фоне родовой деятельности средней интенсивности, под эфирно-кислородным наркозом наложены полостные щипцы и извлечен живой доношенный плод. Через 20 минут после рождения плода началось кровотечение, в связи с чем произведено ручное отделение последа. Кровопотеря—350 мл. Общая продолжительность родов—5 часов. Артериальное давление—170/100 мм. Начиная с третьего дня после родов профилактически назначена никотиновая кислота. Исследование функционального состояния свертывающей и фибринолитической систем крови произведено на 3-й день после родов (до назначения никотиновой кислоты) и на 8-й (после применения никотиновой кислоты).

1. 16/IV 1966 г., 3-й день после родов: время свертывания крови — 120 секунд (укорочено), толерантность плазмы к гепарину — 225 секунд (повышена), протромбиновая активность крови — 116% (незначительно повышена), концентрация фибриногена — 488 мг% (увеличена), активность фибриназы — 126% (повышена), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 250 минут (значительно повышена), фибринолитическая активность крови — 460 минут (снижена), количество кровяных пластинок — 410 тыс./мм<sup>3</sup> (увеличено), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,6 (повышен), агрегация кровяных пластинок — 15 секунд (повышена).

2. 20/IV 1966 г., 8-й день после родов: время свертывания крови — 330 секунд (норма), толерантность плазмы к гепарину — 465 секунд (норма), протромбиновая активность крови — 100% (норма), концентрация фибриногена — 310 мг% (норма), активность фибриназы — 88% (норма), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 120 минут (норма), фибринолитическая активность крови — 200 минут (повышена), количество кровяных пластинок — 280 тыс./мм<sup>3</sup> (норма), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,3 (норма), агрегация кровяных пластинок — 24 секунды (норма).

Родильница выписана на 13-й день после родов в удовлетворительном состоянии.

Из данных, представленных в табл. 52, видно, что у родильниц с пороками сердца после лечения никотиновой кислотой на 7—8 дни после родов время свертывания крови в среднем удлинилось на 62%, толерантность плазмы к гепарину понизилась в 1,5 раза, протромбиновая активность — на 10%, кон-

центрация фибриногена — на 29%, активность фибриназы — на 30%, толерантность фибринового сгустка к плазмину — на 37%. Фибринолитическая активность крови повысилась почти в два раза по сравнению с данными, полученными до лечения никотиновой кислотой.

Т а б л и ц а 52

Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови родильниц с пороками сердца до и после применения никотиновой кислоты

Лабораторные показатели	До применения никотиновой кислоты	После применения никотиновой кислоты
Время свертывания крови, с	196	318*
Толерантность плазмы к гепарину, с	303	482*
Протромбиновая активность крови, %	107	96*
Концентрация фибриногена, мг%	396	282*
Активность фибриназы, %	128	90*
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	180	114*
Фибринолитическая активность крови, мин	434	222*
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	462	317*
Индекс адгезивности кровяных пластинок	1,5	1,2*
Агрегация кровяных пластинок, с	16	25*

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия по отношению к данным до лечения.

Приводим выписку из истории родов № 899/295. Родильница Б., 37 лет. Диагноз: 1 беременность, 1 роды, комбинированный митральный порок сердца с преобладанием стеноза левого атриоventрикулярного отверстия в стадии компенсации, первый период родов. Анамнез: порок сердца с десятилетнего возраста после перенесенной скарлатины. Половая жизнь с 34 лет. Настоящая беременность первая, протекала без осложнений. При поступлении общее состояние роженицы удовлетворительное, пульс—80 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения, ритмичный. Артериальное давление—110/70 мм. Родовая деятельность средней интенсивности. С целью выключения второго периода родов произведена вакуум-экстракция. Извлечен живой, доношенный плод. Через 25 минут после рождения плода самостоятельно отделился и выделился послед. Началось гипотоническое кровотечение, в связи

с чем произведено ручное обследование полости матки и внутривенно введено 5 ед. окситоцина вместе с 20 мл 40%-ного раствора глюкозы. Кровопотеря достигла 550 мл. Перелито 750 мл одногруппной крови. В первые три дня после родов общее состояние родильницы удовлетворительное. Пульс — 88 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление 110/70 мм. На 5-й день после родов температура 37,2°, пульс — 120 ударов в минуту. Произведено исследование функционального состояния свертывающей и фибринолитической систем крови: время свертывания крови — 180 секунд (укорочено), толерантность плазмы к гепарину — 300 секунд (повышена), протромбиновая активность крови — 100% (норма), концентрация фибриногена — 400 мг % (незначительное увеличение), активность фибриназы — 122% (повышена), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 155 минут (незначительное повышение), фибринолитическая активность крови — 520 минут (снижена), количество кровяных пластинок — 620 тыс./мм<sup>3</sup> (значительное повышение), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,81 (значительно повышен), агрегация кровяных пластинок — 16 секунд (повышена). Назначена никотиновая кислота по 2 мл 1%-ного раствора два раза в день внутримышечно. На 6-й день после родов пульс 120—140 ударов в минуту. Назначены новокаинамид по 5 мл 10%-ного раствора внутримышечно, гепарин по 10 000 ед. внутримышечно. На 7-й день после родов пульс 130 ударов в минуту, а на 8-й день — 92 удара в минуту, состояние родильницы удовлетворительное. На 10-й день после родов состояние удовлетворительное, пульс — 82 удара в минуту. Исследовано функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови: время свертывания крови — 270 секунд (норма), толерантность плазмы к гепарину — 450 секунд (норма), протромбиновая активность крови — 100% (норма), концентрация фибриногена — 310 мг% (норма), активность фибриназы — 84% (норма), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 130 минут (норма), фибринолитическая активность крови — 320 минут (норма), количество кровяных пластинок — 380 тыс./мм<sup>3</sup> (норма), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,2 (норма), агрегация кровяных пластинок — 24 секунды (норма). Состояние родильницы улучшилось, выписана на 25-й день после родов в удовлетворительном состоянии.

Из данных, представленных в табл. 53, видно, что у родильниц, перенесших операцию кесарева сечения, после лечения никотиновой кислотой время свертывания крови удлинилось в среднем на 48%, толерантность плазмы к гепарину снизилась в среднем на 87%, протромбиновая активность — на 13%, концентрация фибриногена — на 34%, активность фибриназы — на 32%, толерантность фибринового сгустка к плазми-

ну — на 45%, фибринолитическая активность крови повысилась на 48% по сравнению с данными, полученными при исследовании крови на третий день после операции.

Таблица 53

**Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови родильниц, перенесших операцию кесарева сечения, до и после применения никотиновой кислоты**

Лабораторные показатели	До применения никотиновой кислоты	После применения никотиновой кислоты
Время свертывания крови, с	203	301*
Толерантность плазмы к гепарину, с	262	492*
Протромбиновая активность крови, %	108	94*
Концентрация фибриногена, мг%	435	290*
Активность фибриназы, %	133	90*
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	200	111*
Фибринолитическая активность крови, мин	440	228*
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	460	315*
Индекс адгезивности кровяных пластинок	1,5	1,2*
Агрегация кровяных пластинок, с	16	26*

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия по отношению к данным до лечения.

Данные о функциональном состоянии свертывающей и фибринолитической систем крови у родильниц с варикозным расширением вен нижних конечностей после применения никотиновой кислоты представлены в табл. 54. У родильниц с варикозным расширением вен нижних конечностей после применения никотиновой кислоты время свертывания крови удлинилось на 40%, толерантность плазмы к гепарину понизилась на 62%, протромбиновая активность — на 10%, концентрация фибриногена — на 28%, активность фибриназы — на 26%, толерантность фибринового сгустка к плазмину — на 39%, количество кровяных пластинок — на 26%, индекс адгезивности — на 13%, скорость наступления агрегации кровяных пластинок — на 44%, а фибринолитическая активность крови повысилась в среднем на 40% по сравнению с данными, полученными до лечения никотиновой кислотой.

Для иллюстрации приводим выписку из истории родов № 25/21. Беременная Д., 28 лет. Диагноз: беременность 32—33 недели, отягощенный акушерский анамнез, варикозное расширение вен нижних конечностей. В первой половине беременности были явления угрожающего выкидыша. В стационаре проведено лечение прогестероном и гамма-глобулином. Вторая половина беременности протекала без осложнений.

Таблица 54

Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови родильниц с варикозным расширением вен нижних конечностей до и после применения никотиновой кислоты

Лабораторные показатели	До применения никотиновой кислоты	После применения никотиновой кислоты
Время свертывания крови, с	192	267*
Толерантность плазмы к гепарину, с	350	569*
Протромбиновая активность крови, %	105	95*
Концентрация фибриногена, мг%	407	292*
Активность фибриназы, %	113	84*
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	181	111*
Фибринолитическая активность крови, мин.	400	240*
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	413	303*
Индекс адгезивности кровяных пластинок	1,4	1,2*
Агрегация кровяных пластинок, с	18	26*

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия по отношению к данным до применения никотиновой кислоты.

Госпитализирована заблаговременно до родов с целью сохранения беременности. До начала родовой деятельности находилась в отделении патологии беременности. 3. III 1966 г. разрешилась самостоятельно, живым доношенным плодом. Кровопотеря в родах — 300 мл. Коагулограмма от 6. III 1966 г., на 3-й день после родов: время свертывания крови — 300 секунд (повышена), толерантность плазмы к гепарину — 300 секунд (повышена), протромбиновая активность крови — 115% (незначительно повышена), концентрация фибриногена — 510 мг % (увеличена), активность фибриназы — 134% (повышена), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 260 минут (повышена), фибринолитическая активность кро-

ви — 420 минут (снижена), количество кровяных пластинок — 480 тыс./мм<sup>3</sup> (увеличено), индекс адгезивности кровяных пластинок — 16 секунд (повышен).

Исходя из данных коагулограммы, было назначено лечение никотиновой кислотой с третьего дня послеродового периода.

Коагулограмма от 11. III 1966 г.: время свертывания крови — 330 секунд (норма), протромбиновая активность крови — 84% (норма), толерантность плазмы к гепарину — 600 секунд (норма), концентрация фибриногена — 244 мг% (норма), активность фибриназы — 76% (снижена), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 100 минут (норма), фибринолитическая активность крови — 190 минут (увеличена), количество кровяных пластинок — 270 тыс./мм<sup>3</sup> (норма), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,2 (норма), агрегация кровяных пластинок — 27 секунд (незначительно понижена).

Родильница выписалась на 10-й день после родов в удовлетворительном состоянии.

Таблица 55

**Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови родильниц, у которых плод извлечен акушерскими щипцами, до и после применения никотиновой кислоты**

Лабораторные показатели	До применения никотиновой кислоты	После применения никотиновой кислоты
Время свертывания крови, с	209	310*
Толерантность плазмы к гепарину, с	315	455*
Протромбиновая активность крови, %	106	97*
Концентрация фибриногена, мг%	399	316*
Активность фибриназы, %	121	90*
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	172	120*
Фибринолитическая активность крови, мин	393	226*
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	407	318*
Индекс адгезивности кровяных пластинок	1,4	1,2*
Агрегация кровяных пластинок, с	18	25

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия по отношению к данным до лечения.

У родильниц после извлечения плода акушерскими щипцами под влиянием никотиновой кислоты (табл. 55) время свер-

ывания крови удлинилось в среднем на 50%, толерантность плазмы к гепарину снизилась на 44%, протромбиновая активность крови — на 8%, концентрация фибриногена — на 20%, активность фибриназы — на 26%, толерантность фибринового сгустка к плазмину — на 30%, количество кровяных пластинок — на 22%, индекс адгезивности — на 13%, скорость наступления агрегации — на 40%, а фибринолитическая активность крови в среднем повышалась на 42% по сравнению с величиной этих показателей до лечения никотиновой кислотой.

Таблица 56

**Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови родильниц, перенесших операцию вакуум-экстракции, до и после применения никотиновой кислоты**

Лабораторные показатели	До применения никотиновой кислоты	После применения никотиновой кислоты
Время свертывания крови, с	210	297*
Толерантность плазмы к гепарину, с	367	512*
Протромбиновая активность крови, %	104	92*
Концентрация фибриногена, мг%	371	300*
Активность фибриназы, %	107	89*
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	154	117*
Фибринолитическая активность крови, мин	362	236*
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	373	317*
Индекс адгезивности кровяных пластинок	1,3	1,2*
Агрегация кровяных пластинок, с	19	26*

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия по отношению к данным до применения никотиновой кислоты.

Из данных, представленных в табл. 56, видно, что у родильниц, перенесших операцию вакуум-экстракции, после применения никотиновой кислоты время свертывания крови удлинилось в среднем на 60%, толерантность плазмы к гепарину снизилась на 40%, протромбиновая активность крови — на 12%, концентрация фибриногена — на 19%, активность фибриназы — на 17%, толерантность фибринового сгустка к плазмину — на 24%, количество кровяных пластинок — на 8%, индекс адгезивности — на 8%, скорость наступления агрегации кровяных пластинок — на 37%, а фибринолитическая активность крови повышалась в среднем на 34% по сравнению с данными до лечения никотиновой кислотой.



Для иллюстрации приводим выписку из истории родов № 692/494.

Беременная П., 24 лет. Диагноз: беременность 32—33 недели, нефропатия I степени. Настоящая беременность первая. Первая половина протекала без осложнений, во второй половине — отеки нижних конечностей. В моче — следы белка. В связи с начинающейся интранатальной асфиксией плода роды закончены с помощью операции вакуум-экстракции. Кровопотеря в родах — 400 мл. Коагулограмма от 22. IV 1966 г., третий день после родов: время свертывания крови — 150 секунд (укорочено), толерантность плазмы к гепарину — 345 секунд (повышена), протромбиновая активность крови — 103% (норма), концентрация фибриногена — 400 мг% (незначительное увеличение), активность фибриназы — 110% (увеличена), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 200 минут (повышена), фибринолитическая активность крови — 410 минут (незначительно снижена), количество кровяных пластинок — 410 тыс./мм<sup>3</sup> (увеличено), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,3 (норма), агрегация кровяных пластинок — 18 секунд (незначительно повышена).

Показатели функционального состояния системы гемостаза после лечения никотиновой кислотой представлены в коагулограмме от 27. IV 1966 г., на восьмой день после родов: время свертывания крови — 330 секунд (норма), толерантность плазмы к гепарину — 570 секунд (норма), протромбиновая активность крови — 84% (норма), концентрация фибриногена — 310 мг% (норма), активность фибриназы — 90% (норма), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 120 минут (норма), фибринолитическая активность крови — 190 минут (повышена), количество кровяных пластинок — 320 тыс./мм<sup>3</sup> (норма), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,2 (норма), агрегация кровяных пластинок — 27 секунд (незначительно снижена).

Из данных, представленных в табл. 57, видно, что у родильниц, перенесших ручное обследование полости матки после применения в послеродовом периоде никотиновой кислоты, время свертывания крови удлинилось на 56%, толерантность плазмы к гепарину снизилась в среднем на 56%, протромбиновая активность крови — на 7%, концентрация фибриногена — на 14%, активность фибриназы — на 20%, толерантность фибринового сгустка к плазмину — на 35%, количество кровяных пластинок — на 28%, индекс адгезивности — на 14%, агрегация кровяных пластинок — на 70%, фибринолитическая активность крови повысилась в среднем на 50% по сравнению с величиной перечисленных показателей до лечения никотиновой кислотой.

Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови родильниц, перенесших ручное обследование полости матки, до и после применения никотиновой кислоты

Лабораторные показатели	До применения никотиновой кислоты	После применения никотиновой кислоты
Время свертывания крови, с	183	285*
Толерантность плазмы к гепарину, с	338	507*
Протромбиновая активность крови, %	103	95*
Концентрация фибриногена, мг %	337	290*
Активность фибриназы, %	108	86*
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	176	114*
Фибринолитическая активность крови, мин	391	195*
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	397	287*
Индекс адгезивности кровяных пластинок	1,4	1,2*
Агрегация кровяных пластинок, с	18	30*

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия по отношению к данным до введения никотиновой кислоты.

Для иллюстрации приводим выписку из истории родов № 823/596. Родильница Э., 20 лет. Диагноз: беременность 40 недель, первый период родов, крупный плод. Разрешилась самостоятельно, через 5 минут самостоятельно отделился и выделился послед, но развилось гипотоническое кровотечение, в связи с чем произведено ручное обследование полости матки. Кровопотеря составила 600 мл. Перелито 500 мл одноклассной крови. На третий день после родов сделана коагулограмма: время свертывания крови — 150 секунд (укорочено), толерантность плазмы к гепарину — 276 секунд (повышена), протромбиновая активность крови — 116% (незначительное повышение), концентрация фибриногена — 400 мг % (незначительное увеличение), активность фибриназы — 112% (повышена), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 270 минут (повышена), фибринолитическая активность крови — 480 минут (снижена), количество кровяных пластинок — 520 тыс./мм<sup>3</sup> (увеличено), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,5 (повышен), агрегация кровяных пластинок — 16 секунд (повышена). Исходя из данных коагулограммы, назначена никотиновая кислота. На восьмой день после родов (5 день

после лечения никотиновой кислотой) исследование системы гемостаза показало: время свертывания крови — 330 секунд (норма), толерантность плазмы к гепарину — 555 секунд (норма), протромбиновая активность крови — 100% (норма), концентрация фибриногена — 310 мг% (норма), активность фибриназы — 85% (норма), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 120 минут (норма), фибринолитическая активность крови — 180 минут (повышена), количество кровяных пластинок — 270 тыс./мм<sup>3</sup> (норма), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,2 (норма), агрегация кровяных пластинок — 29 секунд (незначительно снижена).

Таблица 58

Функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем крови родильниц, перенесших инструментальное обследование полости матки, до и после применения никотиновой кислоты

Лабораторные показатели	До применения никотиновой кислоты	После применения никотиновой кислоты
Время свертывания крови, с	200	230*
Толерантность плазмы к гепарину, с	341	488*
Протромбиновая активность, %	103	97*
Концентрация фибриногена, мг%	335	288*
Активность фибриназы, %	106	88*
Толерантность фибринового сгустка к плазмину, мин	161	105*
Фибринолитическая активность крови, мин	388	211*
Количество кровяных пластинок, тыс./мм <sup>3</sup>	375	294*
Индекс адгезивности кровяных пластинок	1,4	1,2*
Агрегация кровяных пластинок, с	19	27*

Примечание. Знаком «\*» обозначены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия по отношению к данным до введения никотиновой кислоты.

У родильниц, перенесших инструментальное обследование полости матки (табл. 58), после применения в послеродовом периоде никотиновой кислоты время свертывания крови удлинилось в среднем на 15%, толерантность плазмы к гепарину снизилась в среднем на 46%, протромбиновая активность крови — на 6%, концентрация фибриногена — на 14%, активность фибриназы — на 17%, толерантность фибринового сгустка к плазмину — на 35%, количество кровяных пластинок —

на 22%, индекс адгезивности — на 14%, агрегация кровяных пластинок — на 42%, фибринолитическая активность крови при этом повысилась в среднем на 45% по сравнению с данными, полученными при исследовании крови до назначения никотиновой кислоты.

Для иллюстрации приводим выписку из истории родов № 466/325. Родильница Б., 30 лет. Диагноз: беременность 40 недель отягощенный акушерский анамнез, крупный плод. Анамнестически две беременности закончились самопроизвольным выкидышем со сроком в 10 и в 12 недель беременности. В первой половине беременности — явления угрожающего выкидыша, лечилась стационарно витамином Е и прогестероном. Вторая половина беременности протекала без осложнений. При поступлении общее состояние роженицы удовлетворительное. Родовой деятельности нет. Проведена стимуляция окситоцином. Разрешилась самостоятельно живым плодом, после отделения последа началось гипотоническое кровотечение, в связи с чем произведено инструментальное обследование полости матки. Кровопотеря — 500 мл. Перелито 500 мл одногруппной крови. На третий день после родов произведен лабораторный контроль функционального состояния системы гемостаза: время свертывания крови — 180 секунд (укорочено), толерантность плазмы к гепарину — 375 секунд (повышена), протромбиновая активность крови — 110%, (незначительное повышение), концентрация фибриногена — 377 мг % (норма), активность фибриназы — 128% (повышена), толерантность фибринового сгустка к плазмину — 175 минут (повышена), фибринолитическая активность крови — 390 минут (незначительно снижена), количество кровяных пластинок — 330 тыс. мм<sup>3</sup> (норма), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,3 (норма), агрегация кровяных пластинок — 18 секунд (незначительно повышена).

На основании коагулограммы с четвертого дня назначена никотиновая кислота. На седьмой день после родов (3 день после лечения никотиновой кислотой) сделана повторная коагулограмма: время свертывания крови — 240 секунд (норма), толерантность плазмы к гепарину — 465 секунд (норма), протромбиновая активность крови — 100% (норма), концентрация фибриногена — 288 мг% (норма), активность фибриназы — 85% (норма), фибринолитическая активность крови — 190 минут (повышена), количество кровяных пластинок — 260 тыс./мм<sup>3</sup> (норма), индекс адгезивности кровяных пластинок — 1,1 (норма), агрегация кровяных пластинок — 29 секунд (незначительное снижение).

Таким образом, анализ данных о течении послеродового периода у родильниц позволяет сделать заключение, что назна-

чение никотиновой кислоты для профилактики тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде препятствует повышению склонности крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию: снижает агрегацию кровяных пластинок, повышает фибринолитическую активность крови, снижает толерантность фибринового сгустка к плазмину и активность фибриназы. При назначении никотиновой кислоты восстановление функционального состояния системы гемостаза в послеродовом периоде происходит значительно быстрее. Профилактическое применение никотиновой кислоты у рожениц с патологическим течением беременности и родов и значительной склонностью крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию в восемь раз сократило частоту тромбоэмболических осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно ли при неуклонной тенденции учащения тромбоэмболических осложнений не только не допускать роста, но и снизить частоту этого осложнения у больных, находящихся в стационаре или под постоянным наблюдением врача? Если да, то каким образом? Наш опыт профилактики тромбоэмболических осложнений в хирургии, акушерстве и гинекологии позволяет ответить на этот вопрос положительно. Основа успеха в борьбе с этим грозным осложнением — совершенствование службы профилактики тромбозов и кровотечений.

В настоящее время убедительно доказано, что организация специализированной медицинской помощи в Советском Союзе больным инфарктом миокарда, особенно в течение первых часов и дней его возникновения, всегда представляющих наибольшую опасность для больных, сыграла несомненную роль в снижении летальности от инфаркта миокарда (Е. И. Чазов). Совершенствование «службы профилактики тромбозов и кровотечений» также, несомненно, будет способствовать снижению случаев тромбоэмболических осложнений, в частности, в хирургических, акушерских и гинекологических клиниках.

Служба профилактики тромбозов и кровотечений, основной целью которой является профилактика тромбоэмболических осложнений и кровотечений и лечение больных с указанной патологией, — неотъемлемая часть службы реанимаций и реабилитации больного.

### *Задачи службы профилактики тромбозов и кровотечений*

1. Выявление тромбоопасных больных, факторов риска возникновения тромбоэмболических осложнений в процессе обследования и подготовки больных к тому или иному виду лечения в зависимости от заболевания, выявление этих факторов у беременных, рожениц, в процессе лечения больных,

в послеоперационном и послеродовом периоде, особенно при патологической беременности и родах.

2. Профилактика тромбоэмболических осложнений.

3. Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при возникновении тромбоэмболических осложнений.

4. Профилактика кровотечений в послеродовом и послеоперационном периодах, а также при заболеваниях, сопровождающихся геморрагическим синдромом.

Выявление повышенной склонности крови к внутрисосудистому тромбообразованию, факторов риска возникновения тромбоза на всех этапах ведения больного или беременной женщины — это большая половина в комплексе профилактических мероприятий и в успехе профилактики тромбоэмболических осложнений. О тромбогенном потенциале крови можно судить только по анализу венозной крови; капиллярная кровь для этих целей непригодна.

До сих пор, несмотря на ряд критических замечаний и выступлений, определение протромбинового показателя нередко является почти единственным лабораторным методом определения функционального состояния системы гемостаза. Многочисленными исследованиями установлено, что свертываемость крови может быть ускоренной или замедленной, при нормальном протромбиновом показателе, и нормальной или ускоренной — при его снижении до определенных пределов. Необходимо помнить, что метод определения протромбиновой активности крови не выявляет усиленной тенденции крови к тромбообразованию и поэтому может дезориентировать врача при решении вопроса о назначении антикоагулянтной терапии. Совершенно не обосновано изолированное определение протромбинового показателя без одновременного определения времени свертывания крови или толерантности плазмы к гепарину у больных перед операцией или у рожениц перед родами для суждения о свертываемости крови пациента. У многих больных перед операцией протромбиновый показатель бывает нормальным, а свертываемость крови может быть ускоренной или замедленной. Метод определения протромбинового показателя пригоден лишь для контроля лечения больных антикоагулянтами непрямого действия.

Отказ от взятия венозной крови, необоснованный страх перед возникновением тромба в результате венопункции делает врача слепым и не позволяет выявить у больного повышение склонности крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию. Венопункция и исследование венозной крови могут сделать для больного значительно больше в смысле профилактики тромбоза и его последствий, чем отказ от этой манипуляции и страх. Однако, говоря о необходимости исследования венозной крови при выяснении вопроса о повы-

шении тромбогенного потенциала, необходимо еще раз подчеркнуть, что из всех существующих методов нет ни одного, который бы указывал на то, что у данного пациента возникает тромбоз. Исследование функционального состояния системы гемостаза выявляет изменение тромбогенного потенциала, который может быть повышен, а тромбоз при этом может не произойти. Однако последнее не означает, что при наличии повышенного тромбогенного потенциала можно не проводить профилактику.

Патологический тромбоз — это сложный многокомпонентный процесс, в котором нарушение функционального состояния системы гемостаза имеет большое значение. Если в послеоперационном и послеродовом периодах, в случае активации процесса свертывания крови, внутрисосудистое тромбообразование не всегда присходит, то частичное внутрисосудистое свертывание с отложением фибрина в сосудах с замедленным кровотоком или значительное рассеянное внутрисосудистое свертывание крови, которое может вести к расстройству кровообращения во многих сосудистых областях, расстройству микроциркуляции и, как следствие этого, — необратимому повреждению клеток, наблюдается при многих видах оперативных вмешательств, особенно массивных, патологических, а иногда нормальных родах, что при несвоевременном проведении профилактических мероприятий может привести в первом случае к флеботромбозу, а во втором — к тромбгеморрагическому синдрому и (или) нарушению функций паренхиматозных органов.

Проведение специфической и неспецифической целенаправленной профилактики — вторая половина успеха в предупреждении тромбозов и эмболий в послеоперационном и послеродовом периоде, а также при других заболеваниях и состояниях организма.

Неспецифическую профилактику тромбоземболических осложнений необходимо проводить всем оперируемым больным и родильницам, начиная с предоперационной и предродовой подготовки, в процессе операции и родов, в послеоперационном и послеродовом периодах.

Целевая профилактика послеоперационных и послеродовых тромботических осложнений основана на выявлении из общего числа оперированных больных и родильниц, особенно с патологическим течением беременности и родов, лиц с повышенной склонностью крови к внутрисосудистому свертыванию и угрозой тромбоза и, следовательно, целенаправленном проведении специфической профилактики.

Специфическая профилактика основана на методах, предупреждающих повышение свертываемости крови и ведущих



к регулируемой гипокоагуляции и методах, активирующих фибринолитическую систему крови.

Профилактика антикоагулянтами должна осуществляться при обязательном определении чувствительности пациента к препарату, учете факторов, усиливающих или снижающих действие антикоагулянтов на протяжении всего курса лечения, подборе индивидуальной дозировки в зависимости от чувствительности к препарату, учете определенных противопоказаний, под постоянным контролем, по крайней мере, минимума показателей: свертываемости крови и протромбинового показателя при назначении антикоагулянтов непрямого действия, свертываемости крови и содержания свободного гепарина при введении гепарина, поддержании гипокоагуляции крови в такой степени, чтобы обеспечить противотромботическое действие, принятии всех предосторожностей, чтобы при эффективной дозе антикоагулянта избежать риска возникновения кровотечений, обязательном наличии в арсенале средств, купирующих кровотечение, антидотов антикоагулянтов и при появлении кровотечений обеспечить быстрое восстановление функционального состояния системы гемостаза и остановку кровотечений. Гепарин имеет определенные преимущества перед антикоагулянтами непрямого действия как при профилактике, так и терапии тромбоэмболических осложнений.

Поддержание фибринолитической активности крови на высоком уровне в послеоперационном и послеродовом периодах имеет большое значение в профилактике тромбозов и эмболий. Стрептокиназа и урокиназа в профилактике тромбоэмболических осложнений не применяются, о чем говорилось выше. Наш опыт и анализ литературы показывают, что никотиновая кислота обладает способностью активировать фибринолиз, снижать толерантность фибринового сгустка к плазмину, активность XIII фактора, агрегацию и адгезивность тромбоцитов, является хорошим противотромботическим средством. Применение никотиновой кислоты изолированно или в комбинации с гепарином в значительной степени снижает частоту тромбоэмболических осложнений в хирургии и акушерстве.

---

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Абдуллаев М. М. Изменение показателей свертывающей и фибринолитической активности крови при оперативных вмешательствах.— «Азерб. мед. ж.», 1961, 2, 26—30.

Атанасов Н., Доновски Л., Илиев К. Профилактика и лечение тромбозомболичните усложнения при урологично болни.— «Хирургия» (София), 1968, 2, 127—133.

Андреевко Г. В. Фибринолиз. Химия и физиология процесса. Клиническое применение фибринолизина. М., 1967.

Балуда В. П. Современные представления о патогенезе внутрисосудистого тромбообразования.— «Пат. физиология», 1963, 1, 6—13.

Блинов Н. И., Трубачев В. И. Тромбозы и эмболии в послеоперационном периоде, их профилактика и лечение.— «Вестн. хирургии», 1968, 3, 30—38.

Вихерт А. М., Чазов Е. И. Патогенез инфаркта миокарда.— «Кардиология». М., 1971, т. 2, № 10, с. 26—41.

Грицюк А. И. О фибринолитической терапии внутрисосудистого тромбоза (обзор литературы).— «Гер. арх.», 1967, 39, 5, 12—19.

Грицюк А. И. Фибринолитическая система крови человека и методы ее лабораторного исследования. Киев, «Здоров'е», 1969.

Грицюк А. И. Тромбозы и эмболии при ревматизме. Киев, «Здоров'е», 1973.

Гусейнов Ч. С. Физиология и патология тромбоцитов. М., «Медицина», 1971.

Дедкова Е. М., Лукомский Г. И. Профилактика послеоперационных тромбозомболий. М., 1969.

Довгялло Г. Х., Крыжановский В. Л. Система гемостаза в норме и патологии. Минск, «Беларусь», 1973.

Дудко Н. С., Безверхий В. Д. О частоте тромбозомболических осложнений по материалам патологоанатомических вскрытий.— «Сов. мед.», 1962, 12, 3—8.

Зубаиров Д. М. О ценности некоторых лабораторных тестов для диагностики угрожающего тромбоза.— «Каз. мед. журн.», 1960, 2, 74—76.

Зубаиров Д. М. Свертываемость крови. Казань, 1966.

Кальченко И. И., Лыс П. В., Рябый П. А. Нарушение гемостаза при раке и язве желудка и 12-перстной кишки. Киев, «Здоров'е», 1974.

Козинер В. Б., Федоров Н. А. Механизм действия полиглюкина. М., «Медицина», 1974.

Космынина Л. И. Гемокоагуляция у больных множественным полипозом кишечника при малигнизации полипов.— В кн.: Очерки практической гемостазиологии. Куйбышев, 1971.

Кудряшов Б. А. О физиологическом принципе регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. — В кн.: Вопросы нервно-гуморальной регуляции процесса свертывания крови в условиях нормы и патологии. Чита, 1971, 68—72.

Кудряшов Б. А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М., «Медицина», 1975.

Кузник Б. И., Скипетров В. П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз, тромбоз. М., «Медицина», 1974.

Ловачева Б. А. Тромбоэмболические осложнения в акушерско-гинекологической практике. (Учебное пособие). М., 1973.

Лукомский Г. И., Дедкова Е. М., Сеферовский Л. Е. Профилактика тромбоэмболических осложнений после радикальных операций на легких. — «Хирургия», 1967, 2. 51—54.

Маркосян А. А. Физиология свертывания крови. М., 1966.

Маркосян А. А. Онтогенез системы свертывания крови. Л., 1968.

Мачабели М. С. Теория свертывания крови. Тбилиси, 1960.

Мачабели М. С. Вопросы клинической коагулологии. Тбилиси, 1962.

Мачабели М. С. Коагулопатические синдромы. М., «Медицина», 1970.

Михайлов В. П., Терехова А. А. Тромбоэмболическая болезнь в акушерстве и гинекологии. — «Акуш. и гinek.», 1957, 5, 58—77.

Ойвин И. А. О значении фибринолитической системы крови в патогенезе тромбообразования. — «Пробл. гемат.», 1962, 7, 12. 40—42.

Ойвин И. А., Чекалина С. И. Epreuve fonctionnelle d'exploration de la coagulation et de la fibrinolyse. *Hemostase*, 1964, 4, 387—392.

Павловский Д. П. Применение антикоагулянтов в хирургии. Киев. «Здоров'є», 1967.

Павловский Д. П. Свертывание крови в хирургии. Киев, «Здоров'є», 1973.

Панченко В. М. Свертывающая и противосвертывающая система в патогенезе и лечении внутрисосудистых тромбозов. М., 1967.

Савельев В. С., Думне Э. П., Шестаков В. А., Полушина Т. В., Ильин В. Н., Бурыкина И. А., Александрова Н. П., Данилова Л. М., Думне А. И. Экспериментально-клиническая оценка антитромботических свойств полиглюкина и реополиглюкина при лечении больших острым венозным тромбозом. — «Пробл. гематол.», 1974, № 4, с. 7—13.

Сергеев П. В., Сейфулла Р. Д., Майский А. И. Физико-химические механизмы и гормональная регуляция свертывания крови. М., «Наука», 1974.

Сидорина Ф. И. Тромбофлебит конечностей. М., 1967.

Скипетров В. П., Кузник Б. И. Акушерский тромбгеморрагический синдром. Иркутск, 1973.

Трегубенко А. И. Тромбозы и эмболии в хирургии. Киев, «Здоров'є», 1972.

Фишман Л. Г. Тромбофлебит как синдром скрыто протекающего злокачественного тромбообразования. — «Хирургия», 1962, 12, 63—65.

Филатов А. Н., Котовщикова Н. А. Свертывающая система крови в клинической практике. Л., 1963.

Хрущева Е. А., Титова М. И. Система гемостаза при хирургических заболеваниях сердца, сосудов и легких. М., «Медицина», 1974.

Чазов Е. И. Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней. Москва—Варшава, 1966.

Чекалина С. И. Влияние курсового лечения никотинатом натрия на фибринолиз и свертываемость крови у больных атеросклерозом. — «Кардиология», 1966, 2, 78—81.

Becker J. Post-operative venous thrombosis. A clinical and experimental study with special reference to early diagnosis, prophylaxis, course and some haematological findings. *Acta chirurgica. Scand., Suppl.*, 431, umea, 1972.

Бобек К., Чсеплак В. Профилактика тромбоземболической болезни венозного происхождения. — «Клин. мед.», 1964, 2, 55—63.

Clark W. B., Prescott R. J., Mac Gregor A. B., Ruckley C. V. Pneumatic compression of the calf and postoperative deepvein thrombosis. *Lancet*, 1974, July 6, p. 5—7.

Hellem A., O wren P. The mechanism of the hemostatic function of blood platelet. *Acta haematol.*, 1964, 31, 4, 230—238.

Hjalmar J. Postoperative thromboembolism and its prevention with 500 ml dextran given during operation. With a special study of the venous flow pattern in the lower extremities. Stockholm, 1972.

Holemans R. Enhancing the fibrinolytic activity of the Blood by vasoactive drugs. *Med. Exp.*, 1963, 9, 5—12.

Kakkar V. V. Subcutaneous heparin. *Lancet*, Sept 28, 1974, p. 785. Human blood Coagulation, haemostasis and thrombosis. Ed. by R. Biggs, London, 1972.

McCarthy T. G., Mc Queen J., Johnstone F. D., Weston J., Campbell S. A. comparison of low-dose subcutaneous heparin and intravenous dextran 70 in the prophylaxis of deep venous thrombosis after gynaecological surgery. *J. Obstet. and Gynaecol. Brit. Commonw.* 1974, 81, № 6, 486—491.

Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. М., «Медицина», 1974.

Roberts V. C., Cotton Z. T. Prophylaxis for postoperative venous thrombosis. *Lancet*, 1947, v. 2, № 7891, p. 1272.

Stamm H. Das typische Bild der geburtshilflichen und gynakologischen Thromboembolie. *Bill. Gynaec.*, 1964, 28, 113—130.

Stamm H. Prophylaxe and therapy of thrombosis in obstetrics. *Thrombos. Diathes. haemor. Suppl.* 5, 1961, 137—150.

Weiner M., Redisch W., Steele J. M. Occurrence of fibrinolytic activity following administration of nicotinic acid., *Proc. Soc. Exptl. Biol.*, 1959, 98, 755—759.

Zukschwerdt Z. Thrombose und Embolie. *Laugenbecks Arch. Klin. Chir.*, Kongressbericht, 1965, 313, 20—32.

---