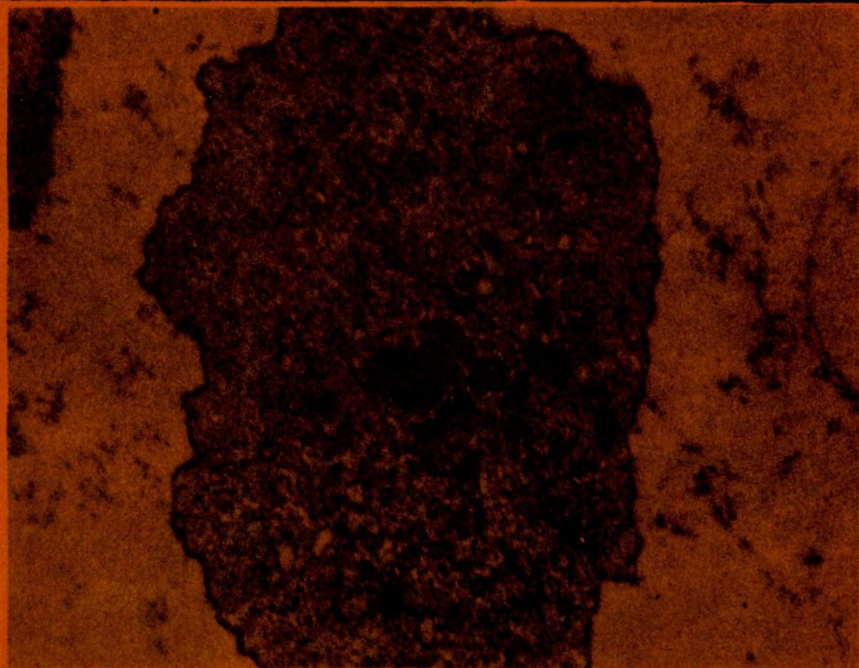


**В.Н.Серов,
А.Д.Макацария**

**ТРОМБОТИЧЕСКИЕ
И ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ
ОСЛОЖНЕНИЯ
В АКУШЕРСТВЕ**



**В.Н.Серов,
А.Д. Макацария**

**ТРОМБОТИЧЕСКИЕ
И ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ
ОСЛОЖНЕНИЯ
В АКУШЕРСТВЕ**



Москва «Медицина» 1987

ПРЕДИСЛОВИЕ

Одним из наиболее частых осложнений беременности и родов являются акушерские кровотечения. В зависимости от степени кровопотери, последствий для здоровья беременной или родильницы следует дифференцировать акушерские кровотечения на умеренные и массивные. Как правило, летальный исход возможен лишь при массивных кровотечениях. Как известно, последствия акушерских кровотечений зависят не только от объема потерянной крови, но и от исходного состояния здоровья женщины, от того фона, на котором развивается акушерское кровотечение.

При сравнении умеренных и массивных акушерских кровотечений обнаруживаются существенные различия. Если доминирующей причиной умеренных кровотечений служит гипотония матки, то при массивных кровотечениях она отмечается у трети больных. Массивные кровотечения возникают в основном в результате отслойки нормально расположенной плаценты, послешоковых кровотечений, предлежания плаценты, кровотечения при эмболии околоплодными водами, кровотечения на фоне врожденных и приобретенных нарушений гемостаза, тяжелых поздних токсикозов, инфекции, выраженной анемии.

Для массивных акушерских кровотечений характерно сочетание перечисленных выше акушерских осложнений с проявлениями геморрагического шока и нарушениями гемостаза. Исходя из этого, и следует проводить терапию. В лечении больной с массивным акушерским кровотечением должны принимать участие акушер-гинеколог и анестезиолог-реаниматолог. Должна быть обеспечена возможность мониторингового наблюдения за системой гемостаза, коллоидно-осмотическим состоянием, сердечно-сосудистой системой и дыханием.

Углубленное изучение системы гемостаза позволило понять диалектическое единство противоположных фаз одного процесса, который в зависимости от конкретных обстоятельств клинически проявляется либо кровоте-

нием, либо тромбозом. Такой методологический подход дал возможность разработать действенные меры профилактики и терапии этих состояний, а также пути ранней диагностики и прогнозирования. Следует подчеркнуть, что без диагностики фазы нарушения гемостаза трудно рассчитывать на успешное лечение коагулопатических кровотечений или тромбоэмболических осложнений. Нельзя не отметить важность нового подхода к диагностике и лечению массивных акушерских кровотечений, возникающих на фоне синдрома ДВС.

В предлагаемой вниманию читателя монографии рассмотрены вопросы, связанные с наследственными и приобретенными нарушениями гемостаза. При беременности и в родах эти нарушения могут стать «внезапной» причиной массивных геморрагий и тромбозов, в то время как ранняя диагностика позволяет выбрать оптимальную лечебную тактику. В последние 10—15 лет интенсивная терапия при акушерском геморрагическом шоке претерпела существенные изменения. На смену устаревшим односторонним представлениям о лечебной тактике (переливание больших объемов донорской крови) пришла доктрина многокомпонентной интенсивной терапии синдрома полиорганной недостаточности при шоке, основным компонентом которой является метод управляемой гемодилуции. Безопасность проведения гемодилуции и инфузионной терапии во многом зависят от мониторингового контроля за коллоидно-осмотическим состоянием.

Основная цель монографии — ознакомить акушеров-гинекологов с возможностями клинической диагностики тромбозов и геморрагий, с новыми теоретическими положениями, помогающими правильно трактовать данные гемостазиограмм, а также показать значение определения коллоидно-осмотического состояния и комплексной терапии при массивных кровотечениях, геморрагическом шоке и тромбоэмболических осложнениях.

Основу работы составляют результаты исследований и разработки новых методов лечения тромботических и геморрагических осложнений в акушерстве, проведенных на кафедре акушерства и гинекологии Московского медицинского стоматологического института и в лаборатории клинической гемостазиологии Всесоюзного научно-исследовательского центра по охране здоровья матери и ребенка Министерства здравоохранения СССР.

Авторы будут признательны за критические замечания и пожелания.

ВВЕДЕНИЕ

Тромботические и геморрагические осложнения — наиболее опасные проявления разнообразных заболеваний и во многом определяют исход любого заболевания. Кроме того, тромбозы микрососудов, обусловленные диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (синдром ДВС), оказывают существенное влияние на течение множества заболеваний, обуславливая их необычайную тяжесть, затяжной характер и резистентность к общепринятой терапии.

Разработка вопросов патогенеза, диагностики, терапии и профилактики синдрома ДВС позволила с принципиально новых позиций оценить стойкие нарушения микроциркуляции (ишемические явления и нарушения функций жизненно важных органов), а также тромбогеморрагические проявления, возникающие при осложненном течении беременности, родов и послеродового периода.

До недавнего времени диагноз синдрома ДВС был в основном патологоанатомическим, поскольку отсутствовали адекватные тесты его прижизненной диагностики. Развитие клинической гемостазиологии позволило внедрить в практику крупных клинических учреждений диагностику острых, подострых и хронических форм синдрома ДВС, основанную на оценке всех звеньев системы гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного, фибринолитического и звена ингибиторов свертывания крови и фибринолиза).

За последние годы значительно улучшилась диагностика наследственно обусловленных форм геморрагического диатеза. В связи с успехами заместительной терапии наследственных дефектов гемостаза и продлением жизни больных гемофилией увеличилось и общее число женщин — гетерозиготных носителей гена гемофилии А и В, что поставило ряд новых проблем перед службой акушерства, неонатологии и гинекологии и способствовало увеличению среди общего контингента больных высокого риска развития геморрагии.

В то же время общий прогресс в лечении экстрагенитальных заболеваний, терапии привычного невынашивания беременности, требующей длительной иммобилизации, а также усиление роли таких факторов, как беременность у лиц старше 35 лет, ожирение, явились причиной более высокого риска развития тромбозов и тромбоэмболий во время гестационного процесса.

Достижения современной биологии и медицины позволили не только выяснить тончайшие механизмы тромбообразования, но и патогенетически обосновать применение в акушерстве антикоагулянтов, антиагрегантов и компонентов крови (для заместительной терапии с учетом их влияния на плод).

akusher-lib.ru

ФИЗИОЛОГИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Морфологически тромбоциты представляют собой дискообразные безъядерные, клеточные элементы диаметром 2—3 и толщиной 0,8 мкм; их объем равен приблизительно 7 мкм³. Плазменная мембрана тромбоцита является двухслойной структурой, содержащей множество белков, из которых лучше всего изучены гликопротеины. Липиды мембраны играют важную роль в обмене простагландинов.

Продолжением плазменной мембраны является открытая каналикулярная система, связанная с поверхностью. На поперечном срезе она имеет вид каналов, идущих от поверхности внутрь тромбоцита, в которые секретируется содержимое внутриклеточных гранул. Различают плотные гранулы, α -гранулы и лизосомы. Плотные гранулы содержат и секретируют вещества с низкой молекулярной массой: ионы кальция, серотонин, АТФ, АДФ, пирофосфат. Альфа-гранулы содержат и выделяют ряд тромбоцитарных белков с высокой молекулярной массой: фактор 4 тромбоцитов, β -тромбоглобулин, белки, оказывающие митогенное, бактерицидное и вазоактивное влияние, а также гликопротеины — фибронектин и тромбоспондин. Лизосомные гранулы содержат и секретируют кислые гидролизы. Следует отметить, что в тромбоцитах нет ДНК и они обладают ограниченной способностью к синтезу белков.

Выделяющиеся в процессе реакции высвобождения компоненты гранул тромбоцитов оказывают ряд воздействий. АДФ вовлекает в процессе агрегации к субэндотелиальным структурам новые порции тромбоцитов. Серотонин вызывает спазм микрососудов и увеличивает проницаемость эндотелия. Антигепариновый фактор 4 нейтрализует антикоагулянтную активность гепарина. Бета-тромбоглобулин ингибирует синтез простаглицлина в эн-

дотелии и увеличивает образование тромбоцитарного тромба. Факторы роста тромбоцитов способствуют пролиферации клеток гладкой мышечной ткани в стенке артерии и принимают участие в атерогенезе. Что касается циклических эндоперекисей простагландинов и тромбоксана A_2 , то они способствуют необратимой агрегации тромбоцитов и еще более стимулируют реакцию высвобождения.

In vivo свертывание крови начинается тогда, когда нарушается стенка кровеносного сосуда и компоненты субэндотелия, к которым относятся коллаген, микрофибриллы и соединительнотканная перепонка, под эпителием соприкасаются с циркулирующей кровью. Это вызывает изменение дискообразной формы тромбоцитов на сферическую и прилипание их к субэндотелию при участии плазматического фактора Виллебранда [Баркаган З. С., 1983; Vermuyen J. et al., 1983; Rao A., Walsh P., 1983].

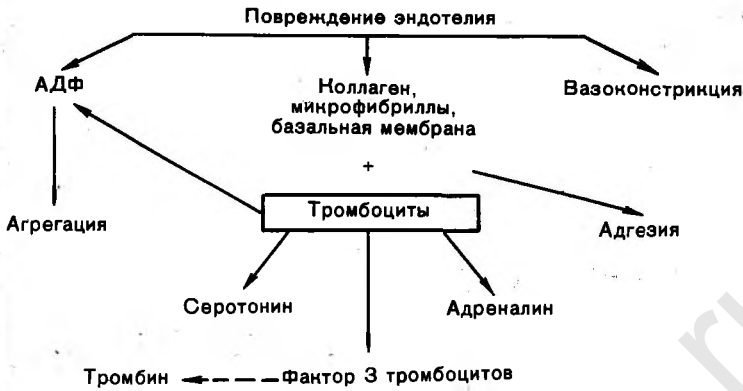
При этом тромбоциты выделяют вещества, хранящиеся в гранулах, такие, как АДФ, серотонин, которые принимают участие в аутокаталитическом механизме дальнейшей активации кровяных пластинок.

Последние реагируют на это агрегацией и образованием гемостатической пробки на участке поражения сосуда (схема 1). Мощными медиаторами агрегации тромбоцитов и спазма сосудов являются синтезируемые в тромбоцитах циклические эндоперекиси и тромбоксан A_2 . Их действию противостоит влияние простаноидов, синтезируемых в эндотелии, в частности простаглицлина, являющегося сильным ингибитором агрегации тромбоцитов и вазодилататором.

Одновременно с формированием тромбоцитарной пробки происходит образование фермента тромбина, который в низкой концентрации активизирует тромбоциты, а в высокой способствует внутрисосудистой конвенции фибриногена в фибрин.

Активация тромбоцитов и начальные этапы фундаментальной реакции тромбоцитов регулируются не только специфическими свойствами тромбоцитарной мембраны и концентрацией фактора Виллебранда, но и гемодинамическими факторами. Например, ток эритроцитов в сосудах вызывает радиальную диффузию тромбоцитов, что способствует частому их контакту со стенкой сосуда.

Адгезия тромбоцитов к стенкам сосуда зависит от отрывающей скорости кровотока. При высоких отрывающих скоростях адгезивность тромбоцитов увеличивается



при повышении гематокрита с 10 до 70%, что позволяет думать об определенной роли эритроцитов в тромбообразовании. Агрегация тромбоцитов также зависит от отрывающей скорости. При нормальных величинах гематокрита и низкой отрывающей скорости не наблюдается образования агрегатов тромбоцитов. По мере увеличения отрывающей скорости кровотока или повышения гематокрита способность к тромбообразованию резко увеличивается.

Важнейшим медиатором агрегации тромбоцитов является АДФ, источником которой служат поврежденные сосудистая стенка и эритроциты, а также эндотелиальные клетки и сами тромбоциты.

Стимуляция тромбоцитов с помощью АДФ вызывает изменение их формы, вслед за чем наблюдается связывание фибриногена с поверхностью тромбоцитов, зависящее от содержания ионов Ca^{2+} , что необходимо для обеспечения первой волны агрегации тромбоцитов, наблюдаемой при низкой концентрации АДФ. Вторая волна агрегации зависит от арахидонового «каскада»; она угнетается ацетилсалициловой кислотой и нестероидными противовоспалительными веществами, обладающими антипростагландинсинтетазным действием, в результате чего подавляется синтез тромбоксана A_2 .

Агрегация тромбоцитов вначале носит обратимый характер, после появления тромбина переходит в необратимую стадию, которая завершается разрушением мембран тромбоцитов и слиянием их в единую массу.

Высокая концентрация тромбина и коллагена вызывает агрегацию тромбоцитов даже в присутствии нестероидных противовоспалительных веществ или веществ, потребляющих АТФ. Тромбин и коллаген стимулируют фосфолипазы A_2 и C мембраны тромбоцитов, что способствует захватыванию из плазмы и высвобождению фосфолипидами тромбоцитов арахидоновой кислоты. Это является начальным моментом образования циклических эндоперекисей простагландинов и тромбоксана A_2 (схема 2). Свободная арахидоновая кислота становится субстратом для действия простагландинсинтетазы (циклооксигеназы) и липоксигеназы.

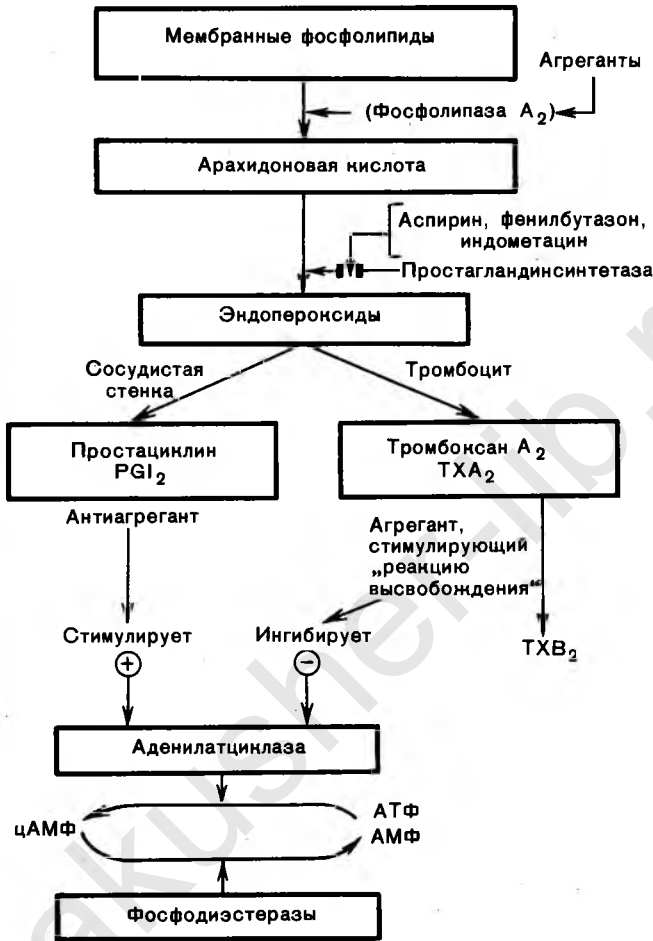
Простагландинсинтетаза катализирует трансформацию арахидоновой кислоты в два нестабильных соединения — циклические эндоперекиси простагландинов G_2 и H_2 , которые в дальнейшем трансформируются под действием тромбоксансинтетазы в лабильный тромбоксан A_2 и далее в стабильный тромбоксан B_2 . Существенное влияние на функциональное состояние тромбоцитов оказывают и другие простагландины, образующиеся из арахидоновой кислоты (D_2 , E_2 , $F_{2\alpha}$).

Тромбоксан A_2 обладает мощным агрегантным эффектом, мобилизуя ионы кальция, и ингибирует аденилатциклазу. Кроме того, ему присуще вазоконстрикторное действие, обусловленное способностью сокращать гладкомышечные волокна.

Эндоперекиси простагландинов формируются также в клетках эндотелия и гладкой мышечной ткани, превращаясь затем в неустойчивый простагландин I_2 или простаглицлин. В отличие от тромбоксана A_2 простагландин I_2 является мощным вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов. Этот эффект обусловлен способностью стимулировать аденилатциклазу и повышать уровень цАМФ в тромбоцитах. Простаглицлин участвует в регуляции кровотока; его повышенное поступление в кровь сопровождается гипотензией, уменьшением легочного сосудистого сопротивления. В отличие от других простагландинов, разрушающихся в легких, простаглицлин метаболизируется в печени [Мельников А. П., 1985; Falardeau P. et al., 1984].

В последние годы выдвинута гипотеза о существовании третьего пути агрегации тромбоцитов, осуществляемого медиатором агрегации тромбоцитов, получившим название «фактор, активирующий тромбоцит».

Таким образом, тромбоциты, включенные в первичный



гемостатический тромб, поддерживают спазм поврежденного участка сосуда в результате высвобождения АДФ, серотонина, адреналина, а также синтеза циклических эндоперексидов простагландинов и тромбосана А₂. Тромбин, образующийся в месте повреждения сосудистой стенки, резко усиливает агрегацию тромбоцитов, что способствует росту и уплотнению первичного тромбоцитарного тромба [Vermylen J. et al., 1983].

Образование тромбоцитарного сгустка и свертывание крови *in vivo* являются неразрывными процессами. Об этом свидетельствуют данные о взаимодействии между тромбоцитами и факторами свертывания крови.

Тромбоциты участвуют в свертывании крови с помощью ряда механизмов, включающих накопление и секрецию из α -гранул факторов свертывания крови (фактор V, фактор Виллебранда, фибриноген, высокомолекулярный кининоген, антигепариновый фактор).

Тромбоциты участвуют в протеолитической активации различных факторов свертывающей системы крови.

Активация протромбина опосредована через координирующее связывание фактора Ха и фактора Va с высокосродственными специфическими рецепторами мембраны тромбоцитов. Эти рецепторы к фактору Ха появляются после реакции высвобождения на поверхности тромбоцитов. Активность фактора Ха, связанного с тромбоцитами, в 50 000 раз выше активности Ха в плазме.

Кроме усиления взаимодействия коагуляционных факторов, тромбоциты могут служить пусковым моментом образования фибрина, непосредственно участвуя в активирующем влиянии на фактор XI в присутствии высокомолекулярного кининогена, минуя контактную фазу коагуляции.

В инактивации фактора Va, связанного с тромбоцитами, и предотвращении связывания фактора Ха и избыточном образовании тромбина важная роль отводится естественному антикоагулянту протеину С. Протеин С превращается в активную форму (серинпротеаза) с помощью тромбина и кофактора эндотелиальной клетки тромбомодулина.

Таким образом, мембрана тромбоцитов играет важную регулирующую роль в связывании, активации, стабилизации и защите плазматических факторов свертывания крови.

Совершенно независимое от агрегации тромбоцитов положение занимает феномен их агглютинации. Веществами, вызывающими агглютинацию тромбоцитов, являются протеин, связанный с бычьим фактором VIII, антибиотик ристоцитин в присутствии фактора VIII, противотромбоцитарные антитела и комплексы антиген — антитело, не связанные с тромбоцитами.

На схеме 3 изображены реакции тромбоцитов в норме и патологии и типы патологии функции тромбоцитов,

участие гликопротеины IIb и IIIa на поверхности тромбоцита и плазменный фактор-фибриноген. Секреция тромбоцитов в ответ на воздействие АДФ, адреналина и коллагена (в низкой концентрации) требует синтеза тромбосана A_2 из связанных с мембраной фосфолипидов и вызывает высвобождение содержимого гранул, включающего АТФ, АДФ, серотонин, тромбоцитарный фактор 4 и т. д. Секреция тромбоцитов может быть нарушена в отсутствие или при недостатке содержимого в гранулах (недостаточность пула накопления) либо при нарушении процесса образования тромбосана A_2 . Нарушения секреции могут иметь место в отсутствие какой-либо патологии этих двух механизмов (первичная патология секреции). Коагулянтная активность тромбоцитов влияет на активацию всех стадий внутреннего механизма коагуляции.

ПРОКОАГУЛЯНТНОЕ ЗВЕНО СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Прокоагулянтное звено системы гемостаза состоит из ряда белков-прокоагулянтов, или факторов свертывания крови, среди которых в наибольшем количестве определяется фактор I, образующий основную массу тромбоцитарно-фибринового тромба. Другие факторы свертывания крови присутствуют в микроскопических количествах.

В прокоагулянтное звено системы гемостаза включены факторы свертывания крови, обозначаемые римскими цифрами, согласно решению Международной комиссии по тромбозу и гемостазу (табл. 1).

Таблица 1

Факторы свертывания крови

Фактор	Наименование	Молекулярная масса	Концентрация плазмы, г на 1 л
I	Фибриноген	34 000	$3 \cdot 10^{-3}$
II	Протромбин	72 000	$200 \cdot 10^{-6}$
III	Тканевый фактор	220 000	0
IV	Ионы кальция	—	—
V	Проакцелерин (Ас-глобулин плазмы)	290 000	?
VI	Активатор V (Ас-глобулин сыворотки)	—	—
VII	Проконвертин	63 000	$2 \cdot 10^{-6}$
VIII	Антигемофильный фактор	?	?
IX	Фактор Кристмаса	55 400	$3-4 \cdot 10^{-6}$

Фактор	Наименование	Молекулярная масса	Концентрация плазмы, г на 1 л
X	Фактор Стюарта—Прауэра	55 000	$6-8 \cdot 10^{-6}$
XI	Плазменный предшественник тромбопластина	160 000	$7 \cdot 10^{-6}$
XII	Фактор Хагемана	90 000	$40 \cdot 10^{-6}$
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	320 000	—
	Прекалликреин (фактор Флетчера)	88 000	$25-40 \cdot 10^{-6}$
	Высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда—Фложе—Вильямса)	120 000— 160 000	$80 \cdot 10^{-6}$
	Протеин С	62 000	$5 \cdot 10^{-6}$
	Протеин S	69 000	?
	Фактор Виллебранда	$> 1\,500\,000$	$7 \cdot 10^{-6}$

Ниже представлена характеристика факторов свертывания крови, ингибиторов свертывания крови и компонентов фибринолитической системы [Artman K. et al., 1982].

1. Энзимы:

а) Сывороточные протеазы:

фактор II	}	Витамин К-зависимые факторы протромбинового комплекса
фактор VII		
факторы IX		

фактор X	}	Факторы контакта
фактор XI		
фактор XII		

плазменный калликреин	—
плазминоген	Фибринолитический энзим

б) Трансамидазы:

фактор XIII	—
-------------	---

2. Акселераторы:

фактор III	—
фактор V	—
фактор VIII	—

высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда—Фложе—Вильямса)	—
--------------------------------------------------------------------	---

3. Кофакторы:

фосфолипиды	—
ионы кальция (Ca ²⁺)	—

4. Субстраты:

фактор I	—
----------	---

5. Ингибиторы протеаз:

C ₁ -инактиватор	—
антитромбин III	—
α_2 -макроглобулин	—
α_1 -антитрипсин	—
α_1 -антиплазмин	—

По современным представлениям, активация белков-прокоагулянтов осуществляется в виде последовательных энзиматических превращений, происходящих таким образом, что каждый предшествующий фактор является активатором следующего (схема 4).

Трансформацией циркулирующего фибриногена в нерастворимый фибрин, образующий основную сеть тромба, заканчивается процесс свертывания крови. Биохимические реакции, ведущие к этому, могут характеризоваться «внутренним» и «внешним» механизмом активации фактора X.

Начальным моментом внутреннего пути свертывания крови является активация фактора XII, которая может происходить при помощи двух механизмов. К ним относится активация твердой фазы, которая происходит в результате контакта с большим количеством отрицательно заряженных поверхностей (стекло, каолин и др.).

Активация жидкой фазы может иметь место после протеолитического расщепления фактора XII, в результате чего образуются активные фрагменты молекулы. При частичной активации фактора XII наблюдаются лишь изменения конформации молекул фактора, что вызывает превращение прекалликреина (фактор Флетчера) в калликреин, который активирует значительные количества фактора XII, обуславливающего расщепление молекул и высвобождение фрагмента E, обладающего способностью активировать фактор XI, проактиватор плазминогена, а также фактор VII.

Установлено также, что для нормальной активации фактора XI под действием активированного фактора XII

необходимы дополнительно два плазменных фактора: фактор Фитцджеральда—Фложе—Вильямса и фактор Пассовый. Первый из них представляет собой высокомолекулярный кининоген, характер же фактора Пассовый не установлен. Активированный фактор XI вызывает превращение неактивного фактора IX в активную форму, а последний в свою очередь активирует фактор X в присутствии фактора VIII, тромбоцитарного фосфолиппротеина и ионов кальция [Кузник Б. И. и др., 1983].

Следует отметить, что активация фактора XII является ключевой не только в запуске свертывания крови; через кинины она осуществляет связь с фибринолитической системой, воспалительной реакцией, сокращением гладкой мускулатуры, вазодилатацией мелких сосудов, повышением сосудистой проницаемости, миграцией лейкоцитов и появлением боли. На схеме 5 представлены основные реакции, связанные с активацией фактора Хагемана.

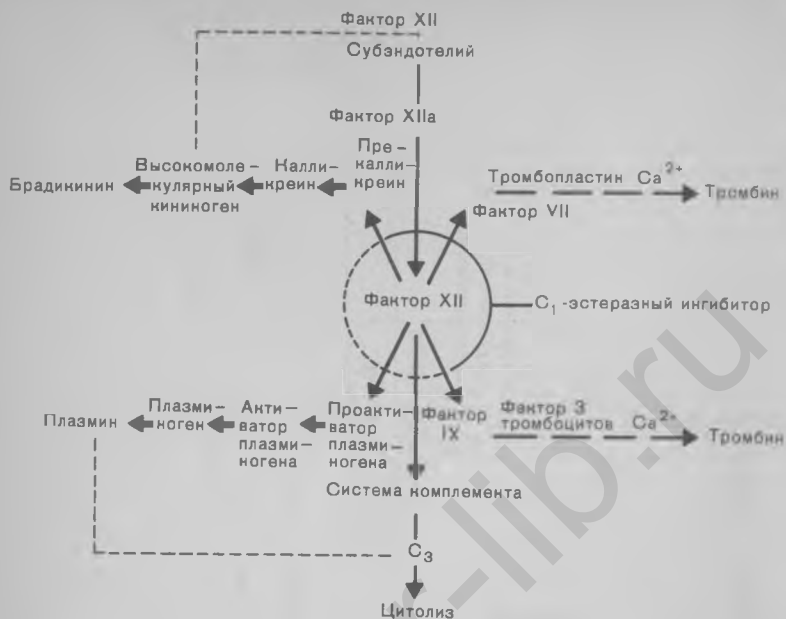
Образование «внешнего» активатора фактора X начинается с формирования комплекса между тканевым фактором (тканевый тромбопластин) и фактором VII, который в присутствии ионов кальция становится способным активировать фактор X.

Активированный фактор X, образовавшийся под действием «внутреннего» и «внешнего» активаторов, вызывает превращение протромбина в тромбин (в присутствии фактора V, фосфолипида и ионов кальция), а тромбин стимулирует превращение фибриногена в фибрин. Первые порции тромбина образуются в «плазматической атмосфере» тромбоцитов адсорбированием на их поверхности слоя плазменных белков, поскольку в ней содержатся все известные плазменные факторы свертывания крови и поскольку тромбоциты обладают каталитической и коагулянтной активностью и способностью предохранять активированные плазменные факторы от инактивации естественными ингибиторами.

Появившийся в «плазматической атмосфере» тромбозитов тромбин через аутокаталитические механизмы быстро обеспечивает рост «тромбоцитарной пробки» и быстрое увеличение концентрации тромбина в плазме. Это приводит к образованию фибрина в плазме и укреплению первичного гемостатического сгустка его нитями.

Внешний путь образования тромбина не затрагивает стадии внутреннего пути, предшествующие активации фактора X. По этому механизму свертывание крови вы-





зывается контактом плазмы с поврежденными *in vivo* клетками, в частности с эндотелиальными и субэндотелиальными структурами, либо с моноцитами, что позволяет предполагать локальную роль внешнего пути активации фактора X в образовании тромба.

Активные компоненты поврежденных клеток, тканевый тромбопластин, или тканевый фактор, образуют комплексы с ионами кальция и незначительным количеством белка плазмы — фактором VII. На этой стадии фактор VII активирует фактор X; последующие стадии внешнего и внутреннего пути аналогичны друг другу. Действие фактора VII усиливается за счет изменений, вызванных в его структуре тромбином, активированным формами факторов Стюарта, Кристмаса, Хагемана.

Следовательно, факторы, участвующие во внутреннем пути, ускоряют свертывание крови через внешний путь. И наоборот, комплекс фактора VII с тканевым тромбопластином может замещать активированный предшественник плазменного тромбопластина (фактор XI) в активации фактора Кристмаса.

Фибриноген представляет собой димерный белок,

каждая половина которого состоит из трех полипептидных цепей (A_α , B_β , γ). Тромбин отрывает небольшой полипептид (фибринопептид А), от каждой A_α -цепи и более медленно — другой полипептид (фибринопептид В) от каждой B_β -цепи.

Таким образом, появление в плазме свободного фибринопептида А свидетельствует о начавшемся распаде фибриногена (не обязательно внутрисосудистом). Отщепление от молекулы фибриногена фибринопептида А приводит к образованию мономеров фибрина. В конечном итоге агрегаты мономеров фибрина вызывают образование нерастворимого фибрина. Вначале они связываются слабой нековалентной связью, но вскоре соседние момеры соединяются ковалентно, что обеспечивает прочность фибриновых нитей. Эта реакция протекает в присутствии XIII фактора, ионов кальция и тромбина.

ЗВЕНО ИНГИБИТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА

К постоянно функционирующим основным ингибиторам свертывания крови (так называемым ингибиторам протеаз) и фибринолиза относятся антитромбин III, C_1 -инактиватор, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин, α_2 -антиплазмин, внутренний трипсиновый ингибитор и протеин С. Все ингибиторы свертывания крови относятся к белкам, поливалентны, обладают способностью ингибировать два или более факторов свертывания, фибринолиз и систему комплемента.

Наибольшей ингибирующей активностью по отношению к тромбину и активированным протеазам обладает антитромбин III, на долю которого приходится до 75—80% инактивируемых факторов свертывания крови [Баркаган З. С., 1980]. Существенно меньшей активностью обладают ингибитор немедленного действия α_2 -макроглобулин и ингибитор замедленного действия α_1 -антитрипсин. Свойства ингибировать процесс свертывания крови отчасти присущи и другим ингибиторам протеаз. C_1 -инактиватору и α_2 -антиплазмину, однако основную антикоагулянтную функцию в организме выполняет антитромбин III. Он относится к α_2 -гликопротеину и синтезируется в печени.

Действие антитромбина III заключается в связывании его с активированными факторами свертывания крови (серинпротеазы), в первую очередь с тромбином и активированным фактором Ха, которые при этом инактивируются.



вируются. В основе данного эффекта лежит взаимодействие аминокислоты аргинина с активным «сериновым» центром протеаз (факторы свертывания крови). Аналогичным инактивирующим действием антитромбин III обладает и по отношению к активированным факторам XIIa, XIa, IXa, калликреину, плазмину, трипсину и C₁-комплемента (схема 6), хотя ингибирующий эффект по отношению к плазмину, трипсину и C₁-комплемента, также имеющим сериновые центры, проявляется в незначительной мере [Кузник Б. И. и др., 1983]. Поскольку калликреин участвует в начальных этапах активации свертывания крови, а именно в активации факторов контакта по внутреннему пути свертывания, подавление его активности также рассматривается как один из противосвертывающих механизмов гемостаза. Фактор VII, участвующий в активации свертывания крови по «внешнему» пути, инактивируется антитромбином III только в присутствии гепарина; в естественных условиях антитромбин III в незначительной степени опосредованно (путем инактивации калликреина) препятствует активации фактора VII.

Согласно исследованиям В. Rage (1982), антитромбин III обладает свойством накапливаться на капиллярной стенке, где, образуя комплекс с гепарином, он совместно с простаглицлином и активаторами фибринолиза обеспечивает защиту эндотелия от тромбообразования. Его содержание в сыворотке крови составляет $0,29 \pm 0,02$ г/л и несколько ниже, чем в плазме, из-за утилизации во время тромбообразования. Активность анти-

тромбина III у здоровых людей колеблется в пределах 70—120%. Ее снижение до уровня менее 70% рассматривается как патологическое явление [Баркаган З. С., 1980]. Содержание антитромбина III уменьшается в III триместре беременности, при заболеваниях, протекающих с синдромом ДВС, и в старости.

Альфа-2-макроглобулин обладает способностью ингибировать плазмин, калликреин и тромбин. Альфа-2-макроглобулин присутствует в плазме крови взрослых лиц в концентрации от 1,3 до 3,35 г/л. Его уровень выше у детей, снижается с возрастом и вновь повышается в старости. Умеренное повышение уровня α_2 -макроглобулина наблюдается во время беременности у женщин, принимающих эстроген-гестагенные препараты. Концентрация α_2 -макроглобулина в плазме не меняется в ответ на повреждение тканей или воспаление.

Альфа-1-антитрипсин блокирует ряд серинпротеаз (трипсин, химотрипсин, плазмин, тромбин).

В. Cohen (1973) доказал наличие у α_1 -антитрипсина двух ингибиторных участков. Один из них является лизиновым или аргининовым остатком, который ингибирует трипсиновую группу протеаз, другой — остатком ароматической аминокислоты или лейцина, связывающих химотрипсиновую группу ферментов. В сыворотке крови лиц молодого возраста содержится в среднем 2,7 г/л α_1 -антитрипсина. Его концентрация возрастает в ответ на воспаление, а также во время эстроген-гестагенной терапии [Марченко Л. А., 1985].

C_1 -инактиватор, ранее описанный как ингибитор C_1 -эстеразы, в настоящее время известен способностью блокировать действие плазмина, калликреина и активацию факторов XIIa и XI. Имеются данные о том, что C_1 -инактиватор продуцируется в печени и содержится в сыворотке крови в концентрации 0,25 г/л. Снижение его уровня наблюдается в II и III триместрах беременности. Увеличение концентрации C_1 -инактиватора отмечено при гипертонии и остром инфаркте миокарда.

Протеин С относится к витамин-К-зависимым белкам и обладает способностью в присутствии тромбоцитов, фактора Ха и ионов кальция ингибировать гидролиз протромбина в тромбин.

Протеин С активируется комплексом тромбомодулина (специфические рецепторы к тромбину на эндотелии) с тромбином. Активный протеин С разрушает основные

кофакторы свертывания, VA и VIII факторы свертывания.

Таким образом, плазма крови человека обладает способностью ограничивать тромбообразование благодаря действию ингибиторов свертывания крови.

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

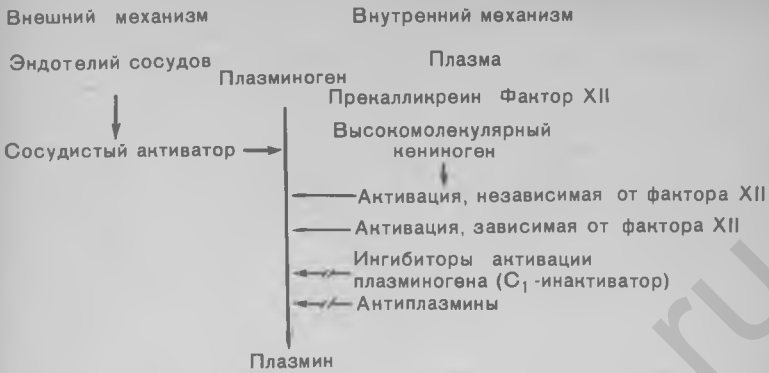
Фибринолитическое звено системы гемостаза обеспечивает регуляцию жидкого состояния крови и при необходимости лизис фибрина в кровяном сгустке.

В плазме содержится предшественник относительно неспецифической протеазы — плазмин, обладающий способностью воздействовать на различные субстраты, включая фибриноген, фибрин, антигеофильный фактор, проакцелерин и фактор Кристмаса [Андреев Г. В., 1979]. Плазмин усиливает прокоагулянтное действие фактора Хагемана с высвобождением ферментативно активного фрагмента последнего. Плазмин образуется из своего предшественника плазминогена различными путями (схема 7). Физиологическая активация по «внешнему» пути в основном определяется состоянием эндотелия сосудов его способностью выделять и синтезировать тканевые активаторы в ответ на минимальные раздражители.

Следует отметить, что активаторы фибринолиза обнаружены во всех тканях организма и биологических жидкостях, хотя свойства и происхождение их различны. Предполагается, что с этим связаны различие фибринолитической активности в тканях организма и зависимость ее от преимущественного влияния активаторов и ингибиторов, а также их содержания. Физиологические ингибиторы осуществляют нейтрализацию активаторов и активированных протеолитических ферментов фибринолитической системы.

Активация плазминогена по «внутреннему» пути происходит через калликреин плазмы, через «активированный» предшественник плазменного тромбопластина и в меньшей степени через активированный фактор Хагемана [Ogston D., 1984]. Превращение плазминогена в плазмин легко осуществляется на поверхности фибриновых сгустков.

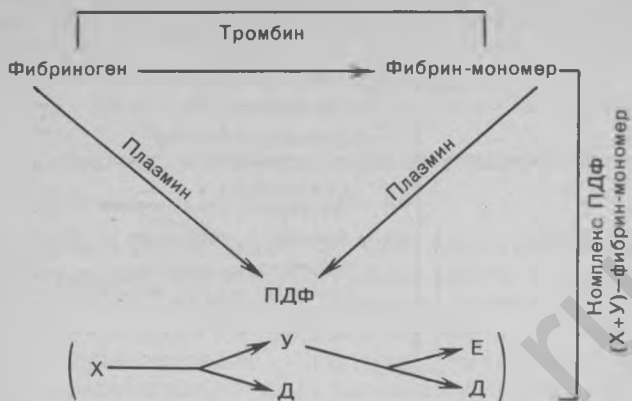
Фибринолиз может «запускаться» лизосомными про-



теазами, высвобождающимися из гранулоцитов. Так, тромбы, особенно артериального происхождения, богаты гранулоцитами, что может способствовать их растворению.

Благодаря сложной регуляции процессов активации и подавления фибринолиза в физиологических условиях происходят регуляция жидкого состояния крови в сосудах и удаление фибрина из кровотока, чем обеспечивается гомеостатический баланс между свертыванием крови и фибринолизом [Балуда В. П. и др., 1984]. По мнению В. П. Балуды (1981) и Д. М. Зубаирова (1978), в организме постоянно создаются условия для активации системы гемостаза и постоянно образуется некоторое количество фибрина даже в неповрежденных сосудах.

Постоянное образование в крови небольших количеств тромбина приводит к постоянному же формированию мономеров фибрина, которые полимеризуясь могут образовывать на стенке сосуда фибриновую пленку, принимающую участие в регуляции проницаемости эндотелия. Кроме того, соединяясь с фибриногеном, а возможно, и с продуктами распада фибрина и фибриногена (ПДФ), они могут образовывать растворимые комплексы, которые постоянно циркулируют в крови. Излишние и ставшие ненужными отложения фибрина (например, фибриновый сгусток через несколько дней после образования, фибрин в заживающих ранах, очагах воспаления и пр.) удаляются из крови путем растворения



плазмином — активным ферментом системы гемостаза. Усиленное фибринообразование приводит к вторичной активации фибринолитической системы, поэтому нередко при тромбозах и синдроме ДВС имеет место гиперфибринолиз.

В пользу гипотезы о перманентном внутрисосудистом свертывании крови свидетельствует наличие в крови здоровых людей в покое фибринопептида А, образующегося только при действии тромбина на фибриноген, активаторов плазминогена, а также ПДФ.

Согласно исследованиям последних лет [Ratpoff O. D., 1981; Espouf M. P., 1984], большое значение в системе гемостаза имеют процессы, связанные с переходом растворимого белка фибриногена в нерастворимый фибрин, составляющий основу тромбоцитарно-фибринового сгустка. Под действием тромбина от молекулы фибриногена отщепляются две пары фибринопептидов и молекулы мономера фибрина или растворимого фибрина. В дальнейшем мономеры фибрина соединяются между собой линейно; под действием ионов кальция и фибрин-стабилизирующего фактора происходит их поперечное соединение, что делает фибрин нерастворимым.

Плазмин, образующийся из плазминогена в процессе взаимодействия с фибрином и фибриногеном, отщепляет от них пептиды, образуя высокомолекулярные и низкомолекулярные ПДФ. Мономеры фибрина, взаимодействуя с ПДФ, а также с фибриногеном, образуют раство-

римые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) (схема 8 по G. Muller-Berghaus, 1973). Обнаружение этих комплексов свидетельствует о наличии в сосудистом русле активных белков системы гемостаза — тромбина и пламина [Макацария А. Д., 1985]. РКМФ и ПДФ обладают определенной биологической активностью, которая заключается в инактивации тромбина, увеличении вязкости крови, подавлении агрегационно-адгезивных свойств тромбоцитов, нарушении последовательности полимеризации сгустка фибрина [Muller-Berghaus G. et. al., 1983]. Кроме того, ПДФ способны изменять проницаемость сосудистой стенки, что приводит к выходу форменных элементов крови и белков плазмы за пределы сосудов и возникновению геморрагий [Баркаган З. С., 1980]. По данным К. Suzuki (1976), ПДФ способны провоцировать транссудацию белков плазмы в просвет альвеол и вызывать образование гиалиновых мембран и кровоизлияний.

Наиболее постоянными компонентами регуляции фибринолиза можно считать следующие ингибиторы: α_2 -макроглобулин — ингибитор немедленного действия, α_1 -антитрипсин — ингибитор замедленного действия, интер- α -трипсиновый ингибитор, C_1 -эстеразный ингибитор, анти-тромбин III, α_2 -антипламин, ингибитор фактора Хагемана, интерглобулин, а также высокомолекулярные и низкомолекулярные ингибиторы пламина сосудистой стенки.

В регуляции гемостаза важную роль играют эндотелиальные клетки, которые синтезируют простациклин, ингибитор необратимой агрегации тромбоцитов и АДФ-азу, способную разрушать АДФ — активатор агрегации тромбоцитов. Кроме того, клетки эндотелия принимают участие в регуляции фибринолиза и быстрой нейтрализации избыточного протеина С.

Большим вкладом в понимание значения гемостаза в физиологии и патологии явилась выдвинутая О. К. Гавриловым (1977) концепция о функциональной системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК). Система РАСК представляет собой диалектическое единство и борьбу двух противоположностей — свертывания и обеспечения жидкого состояния крови. Она может нормально функционировать лишь при условии единства всех ее компонентов.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ
ТЕЧЕНИИ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Состоянию системы гемостаза при физиологически протекающей беременности посвящено значительное число исследований. Интерес к данной проблеме обусловлен относительно высокой частотой тромботических и геморрагических осложнений, связанных с гестационным процессом.

Большинство исследователей отмечают, что, начиная со II триместра беременности, повышается активность прокоагулянтов и тромбоцитов, а также начинает снижаться антикоагулянтный потенциал крови [Макацария А. Д., 1981; Линников В. И., 1982; Силуянова Л. Л., 1982; Maki M. et al., 1983].

Результаты проведенного нами исследования системы гемостаза при физиологической беременности представлены в табл. 2. Они позволили установить, что во время

Таблица 2

Важнейшие показатели системы гемостаза во время беременности

Показатель системы гемостаза	Здоровые небеременные	Беременные		
		в I триместре	в конце II триместра	в конце III триместра
Фибриноген, г/л	$3,01 \pm 0,38$	$2,98 \pm 20,8$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$3,11 \pm 0,31$ ($p_{1-3} > 0,05$)	$4,95 \pm 0,62$ ($p_{1-4} < 0,05$)
АЧТВ, с	$41,5 \pm 3,8$	$39,2 \pm 4,1$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$36,5 \pm 2,1$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$34,1 \pm 2,5$ ($p_{1-4} < 0,05$)
АВР, с	$65,0 \pm 5,0$	$64,4 \pm 6,9$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$61,4 \pm 5,9$ ($p_{1-3} > 0,05$)	$51,1 \pm 4,8$ ($p_{1-4} < 0,05$)
Протромбиновый индекс, %	$85,5 \pm 3,4$	$89,3 \pm 4,5$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$95,4 \pm 5,3$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$108,8 \pm 3,3$ ($p_{1-4} < 0,05$)
Рептилазное время, с	$21,1 \pm 1,2$	$22,3 \pm 2,8$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$23,4 \pm 2,9$ ($p_{1-3} > 0,05$)	$24,3 \pm 3,5$ ($p_{1-4} < 0,05$)

Показатель системы гемостаза	Здоровые небеременные	Беременные		
		в I триместре	в конце II триместра	в конце III триместра
ПФД, мкг/мл	До 2,0	До 2,0	До 2,0	$5,7 \pm 0,9$ ($p_{1-4} > 0,01$)
Время лизиса эуглобулинового сгустка, с	$215,4 \pm 20,3$	$228,3 \pm 21,4$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$258,4 \pm 17,5$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$330,4 \pm 25,9$ ($p_{1-4} < 0,05$)
Плазминоген, г/л	$0,118 \pm 0,012$	$0,12 \pm 0,018$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$0,14 \pm 0,028$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$0,15 \pm 0,013$ ($p_{1-4} < 0,05$)
Антитромбин, III, г/л	$0,25 \pm 0,022$	$0,222 \pm 0,032$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$0,175 \pm 0,013$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$0,15 \pm 0,019$ ($p_{1-4} < 0,01$)
«г + к», тромбоэластограммы, мм	$24,3 \pm 3,5$	$22,1 \pm 4,1$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$19,3 \pm 3,8$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$17,1 \pm 2,1$ ($p_{1-4} < 0,05$)
«та» тромбоэластограммы, мм	$49,1 \pm 2,4$	$49,8 \pm 2,8$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$52,8 \pm 3,7$ ($p_{1-3} > 0,05$)	$55,2 \pm 2,4$ ($p_{1-4} < 0,05$)
ИТП · тромбоэластограммы, усл. ед.	$7,4 \pm 1,1$	$8,5 \pm 1,3$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$10,4 \pm 1,9$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$18,1 \pm 3,4$ ($p_{1-4} < 0,05$)
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	295 ± 32	$302 \pm 14,5$ ($p_{1-2} > 0,05$)	288 ± 12 ($p_{1-3} > 0,05$)	250 ± 14 ($p_{1-4} < 0,05$)
Адгезивность тромбоцитов, (%)	$45,4 \pm 7,3$	$49,9 \pm 6,9$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$52,9 \pm 8,5$ ($p_{1-3} > 0,05$)	$60,1 \pm 4,7$ ($p_{1-4} < 0,05$)
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ, %	$35,4 \pm 6,2$	$38,1 \pm 7,9$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$40,4 \pm 5,8$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$41,2 \pm 9,2$ ($p_{1-4} < 0,05$)
Агрегация тромбоцитов к коллагену (%)	$38,5 \pm 7,1$	$39,6 \pm 4,4$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$41,5 \pm 7,8$ ($p_{1-3} > 0,05$)	$44,8 \pm 8,1$ ($p_{1-4} < 0,05$)

нормально протекающей беременности с увеличением ее срока происходит значительное повышение содержания фибриногена в крови (более чем на 70% по сравнению с данными у здоровых небеременных и беременных женщин в I триместре). Это можно расценить как одно из проявлений повышенного кругооборота его в организме беременной.

Установлено укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) во II и особенно в III триместре беременности, что свидетельствует об увеличении содержания факторов внутреннего прокоагулянтного звена системы гемостаза, АЧТВ, как известно, характеризует активность факторов II, V, VIII, IX, X, XI и XII.

Увеличение протромбинового индекса к концу III триместра беременности указывает на повышение активности факторов коагуляции, от которых зависит внешний путь свертывания крови (факторы II, V, VII, X).

Увеличение параметров «та» и ИТП тромбоэластограммы в III триместре является результатом повышения структурных свойств сгустков крови. Последнее, по-видимому, обусловлено увеличением концентрации фибриногена и вязкости крови, несмотря на отмеченное уменьшение количества тромбоцитов и активности XIII фактора. Как известно, структурные свойства сгустка крови (параметры «та» и ИТП тромбоэластограммы) зависят в основном от уровня фибриногена, фактора XIII и количества тромбоцитов.

Выявленная нами более высокая частота положительных проб при постановке протаминсульфатного теста во II и III триместрах беременности указывает на незначительное повышение концентрации растворимого фибрина в крови у здоровых беременных. Это может быть следствием повышения у них активности тромбина и интенсификации реакции тромбин — фибриноген *in vivo*.

На умеренную интенсификацию процессов внутрисосудистого свертывания крови указывает и увеличение содержания ПДФ в сыворотке крови в конце беременности. Уровень ПДФ повышается в ответ как на интра-, так и на экстраваскулярное отложение фибрина. Вероятно, их высокий уровень во время беременности связан с незначительной активацией свертывания крови в маточно-плацентарном кровотоке.

Что касается удлинения времени лизиса эуглобулинового сгустка по мере увеличения срока беременности,

то оно является результатом уменьшения активности активаторов фибринолиза. Последнее, по-видимому, приводит и к увеличению содержания в плазме неактивного белка — субстрата фибринолитического звена системы гемостаза.

В последние годы некоторыми исследователями доказан факт ингибции фибринолиза экстрактом плаценты [Кузник Б. И. и др., 1983; Воппэг J., 1984].

При количественном определении нами обнаружено значительное увеличение содержания II, V, VIII, IX и X факторов в конце III триместра беременности (рис. 1). В этот срок на 40% уменьшается лишь концентрация фибринстабилизирующего фактора (рис. 2).

При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза установлено, что во время беременности агрегационная активность тромбоцитов практически не меняется; адгезивность же тромбоцитов (способность их прилипать к стенкам сосуда) незначительно возрастает.

Таким образом, анализ результатов исследований системы гемостаза у здоровых беременных показал, что по мере развития беременности постепенно нарастает потенциал свертывания крови, т. е. имеют место повышение скорости свертывания крови и усиление структурных свойств сгустка крови. Интенсификации процессов утилизации повышенных концентраций факторов свертывания крови не отмечено. Лишь в конце III триместра беременности повышается содержание ПДФ в сыворотке крови, что, по-видимому, обусловлено активацией свертывания крови в маточно-плацентарном кровотоке.

Представляет научный интерес зарегистрированное рядом исследователей явление холодовой активации фактора VII у беременных и у женщин, принимавших эстроген-гестагенные препараты. Показано, что активность фактора VII может возрастать в 10 раз, при выдерживании плазмы при низкой температуре в течение 20 ч.

Нами проведено также исследование некоторых важнейших показателей системы гемостаза при физиологических родах, операции кесарева сечения, в послеродовом и послеоперационном периодах.

На рис. 3 представлен показатель тромбоэластограммы «г + к», характеризующий процесс образования тромбопластина и тромбина. В конце беременности скорость свертывания крови повышается («г + к» = $17,1 \pm 2,11$ мм). После физиологических родов этот показатель постепенно нормализуется и к 9-му дню после родов приближает-

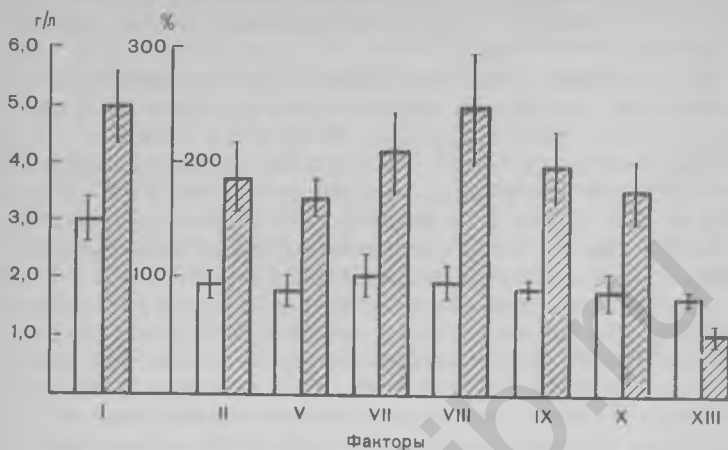


Рис. 1. Содержание важнейших факторов свертывания крови у здоровых небеременных и беременных (III триместр) женщин.

Светлые столбики — здоровые небеременные женщины, заштрихованные — здоровые женщины в конце III триместра беременности.

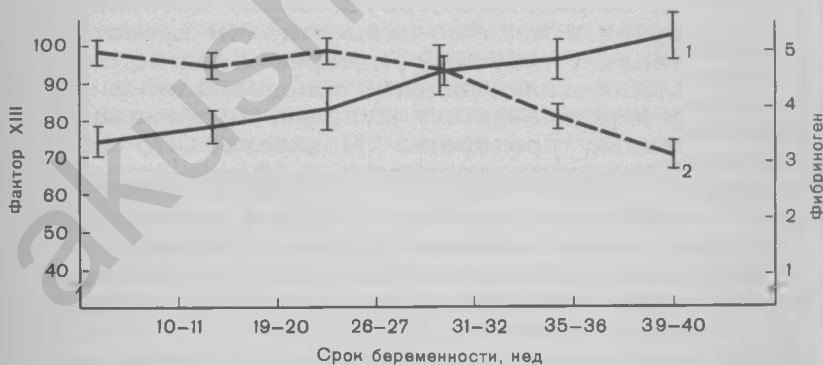


Рис. 2. Содержание фибриногена и фактора XIII во время беременности.

1 — содержание фибриногена (г/л); 2 — содержание фактора XIII (%).

ся к такому у здоровых небеременных женщин, составляя $24,5 \pm 3,8$ мм. После кесарева сечения в первые 5 дней отмечается дальнейшее ускорение свертывания крови (на 3-й день после операции «г+k» = $13,5 \pm 2,2$ мм, на 5-й — $8,9 \pm 1,5$ мм, на 7-й — $16,5 \pm 3,7$ и на 9-й — $22,1 \pm 3,5$). Таким образом, восстановление нормальной скорости свертывания крови начинается лишь к концу 1-й недели после операции.

На рис. 4 представлена динамика индекса тромбодинамического потенциала (ИТП) у тех же женщин. Как видно на рисунке, в III триместре беременности развивается структурная гиперкоагуляция (ИТП составляет $17,1 \pm 2,1$ усл. ед.). После физиологических родов величина ИТП постепенно уменьшается. В 1-й день после родов он равен $14,8 \pm 2,8$, на 3-й — $13,1 \pm 2,5$, на 5-й — $12,1 \pm 2,7$, на 7-й — $11,9 \pm 2,5$, на 9-й — $8,8 \pm 2,1$ усл. ед. Следовательно, после родов ИТП постепенно уменьшается, приближаясь в конце недели к значениям, характерным для небеременных здоровых женщин. После кесарева сечения ИТП увеличивается. В 1-й день он составляет $18,8 \pm 2,9$, на 3-й день — $24,8 \pm 2,7$, на 5-й день — $29,1 \pm 3,8$, на 7-й день — $22,6 \pm 2,3$, на 9-й день — $17,6 \pm 3,3$ усл. ед. Таким образом, лишь через 7 дней после операции отмечается тенденция к нормализации структурных свойств сгустка.

На рис. 5 представлена динамика содержания ПДФ в сыворотке крови при беременности и в зависимости от способа родоразрешения. Уже во время беременности (III триместр) их содержание увеличивается по сравнению со здоровыми небеременными женщинами. После физиологических родов содержание ПДФ несколько повышается в первые 5 дней, начиная с 7-го дня, имеет тенденцию к снижению (в 1-й день после родов $10,8 \pm 2,2$, на 3-й — $9,5 \pm 2,4$, на 5-й — $9,7 \pm 2,5$, на 7-й — $7,1 \pm 1,4$ мкг/мл).

После кесарева сечения уровень ПДФ продолжает повышаться, и только к концу 1-й недели намечается тенденция к его снижению. Так, в 1-й день после операции уровень ПДФ в сыворотке крови составляет $33,5 \pm 1,8$, на 3-й — $28,5 \pm 2,4$, на 5-й — $19,9 \pm 3,3$ и на 7-й — $15,5 \pm 2,9$ мкг/мл.

В табл. 3 представлен процент положительных результатов при постановке полуколичественных проб на содержание дериватов фибриногена в III триместре беременности, после родов и кесарева сечения.

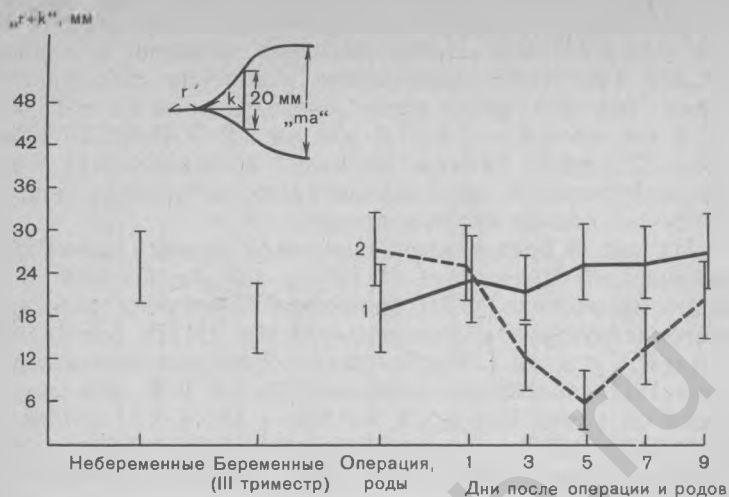


Рис. 3. Динамика тромбоэластографического показателя «r + k» при самопроизвольных родах (1) и после кесарева сечения (2).

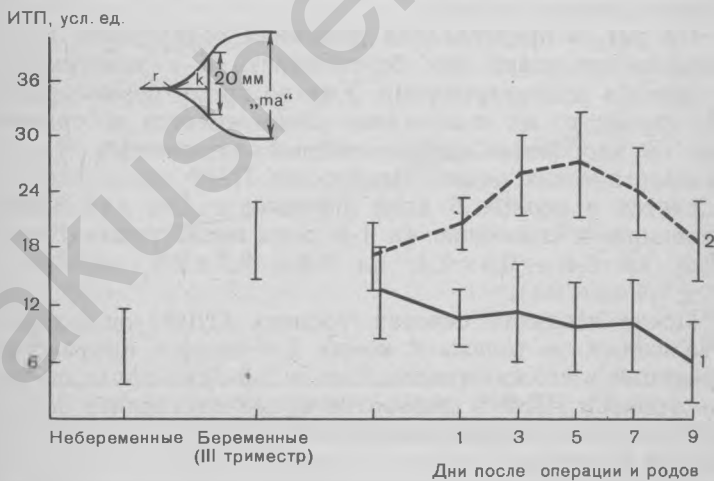


Рис. 4. Динамика изменения ИТП в зависимости от способа родоразрешения.

Обозначения те же, что и на рис. 3.

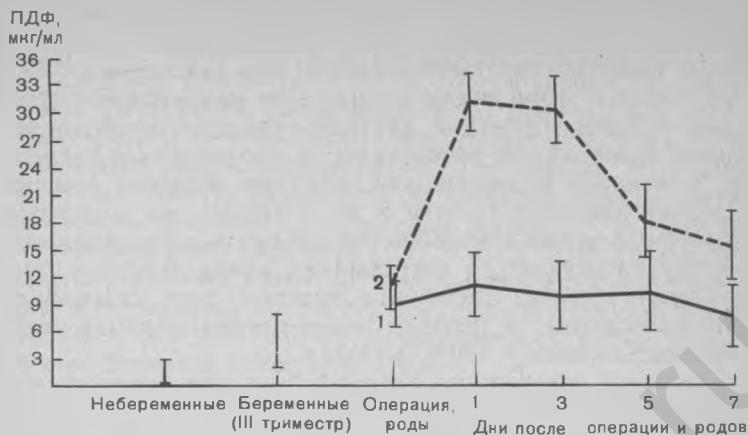


Рис. 5. Динамика содержания ДДФ в зависимости от способа родоразрешения.

Обозначения те же, что на рис. 3.

Таблица 3

Результаты тестов на содержание дериватов фибриногена

Время обследования	Процент положительных результатов			
	этаноловый тест (+)	протамин-сульфатный тест (2 ⁺)	латекс-тест (мкг/мл)	тест склеивания стафилококков (титр 1 : 16)
Беременность в конце III триместра	0	20	8	30
1-е сутки после:				
родов	0	80	80	50
кесарева сечения	12	100*	100*	100*
2-е сутки после:				
родов	0	70	70	40
кесарева сечения	8	100*	100*	100*
3-и сутки после:				
родов	0	55	40	30
кесарева сечения	15	100*	100*	100*

$p^* < 0,05$ (достоверность различия между женщинами, подвергшимися операции кесарева сечения и самостоятельно рожавшими женщинами).

Из таблицы видно, что во время беременности и особенно в первые часы после родов содержание дериватов фибриногена увеличивается, что свидетельствует о повышенной циркуляции в организме растворимого фибрина и интенсификации внутрисосудистого свертывания крови. Наибольшей интенсивности эти процессы достигают у женщин, подвергшихся операции кесарева сечения. Следует подчеркнуть, что 3 из 4 тестов, на которых в настоящее время основывается лабораторная диагностика внутрисосудистого свертывания крови (тесты с протамин-сульфатом, частицами латекса, тест склеивания стафилококков), в первые 3 дня после операции были положительными у 100% женщин.

Падение содержания антитромбина при беременности предшествует тромбообразованию и может рассматриваться как доклинический признак предтромботического состояния организма [Линников В. И., 1982]. Кроме того, об активации внутрисосудистого свертывания крови можно судить по измерению активности антитромбина III [Баркаган З. С., 1980; Scully M. F. et al., 1981; Maki M. et al., 1983].

Прокоагулянтное звено системы гемостаза у плодов и новорожденных подвергается значительным изменениям и перестройке в период внутриутробного развития и в постнатальном периоде. Снижение коагулянтной активности и содержания основных факторов свертывания крови, кроме V и VIII факторов, у здоровых доношенных новорожденных принято рассматривать как физиологический дефицит прокоагулянтов. Первые белки-прокоагулянты появляются у плода к 12-й неделе внутриутробного развития. Фибриноген впервые обнаруживается у эмбриона человека в 5 нед. К 18-й неделе внутриутробного развития его содержание составляет 0,9 г/л. К концу внутриутробного развития концентрация фибриногена у плода возрастает до 2—3 г/л [Ekelund H. et al., 1970; Legoux V. et al., 1974].

Окончательное становление системы гемостаза, в частности прокоагулянтного звена, к моменту рождения не заканчивается. У доношенных новорожденных снижена активность большинства факторов свертывания крови (II, VII, IX, X, XI, XII), прекалликреина и высокомолекулярного кининогена. В периоде постнатальной адаптации система гемостаза претерпевает значительные изменения, связанные с увеличением содержания и активности прокоагулянтов. Однако активность таких факто-

ров свертывания крови, как II, VII, IX и X, достигает величины, характерной для взрослых, через 2—12 мес [Chadd M. A., 1973; Gross S. J. et al., 1977]. Активность фактора XI увеличивается ко 2-му месяцу жизни, фактора XII — к 9—14-му дню, достигая значений, характерных для взрослых людей. По данным M. Andrew и соавт. (1981), активность XI фактора можно считать достаточной к концу 1-го месяца жизни.

Концентрация факторов II, IX, VII, X, XI и XII в период внутриутробного развития увеличивается пропорционально гестационному возрасту. Достижение оптимальной активности прокоагулянтов завершается в более поздние сроки развития новорожденных.

Физиологический дефицит прокоагулянтов, составляющих протромбиновый комплекс, ранее объясняли недостаточностью витамина К [Степанов Э. А., Ширяев Н. Д., 1981; Duvina P. L., 1980]. Однако существование только дефицита витамина К у новорожденных не объясняет причин снижения активности факторов свертывания крови. Вероятно, подобное состояние прокоагулянтного звена гемостаза следует рассматривать как физиологическое функционирование системы гемостаза в период внутриутробного развития и постнатальной адаптации.

Изучение свертывания крови в ранние сроки внутриутробного развития позволило обнаружить у плода увеличение глобальных показателей свертывания крови и снижение концентрации фибриногена [Ekelund H. et al., 1970]. В 12—24 нед активность факторов II, VII и X составила 20—23%, активность фактора IX — 14—40% [Holmberg L. et al., 1974]. Способность крови эмбриона человека к свертыванию появляется уже на 12-й неделе развития. Однако исследования в этот период развития плода весьма сложны и имеют ограниченное применение (например, для антенатальной диагностики гемофилии А).

Большой научно-практический интерес представляет изучение системы гемостаза у недоношенных детей, поскольку у них наиболее часто развиваются выраженные нарушения свертывания крови тромботически-геморрагического характера. Установлено, что у плодов увеличение коагулянтной активности крови при сроке внутриутробного развития 28—37 нед очень незначительно по сравнению с таковым к концу внутриутробного развития [Vasari J. и Padarné-Batonyi E., 1979].

Активность факторов XI и XII, а также прекалликрейна у новорожденных снижена; величина ее коррелирует со сроком внутриутробного развития [Andrew M. et al., 1981].

Несмотря на значительный дефицит прокоагулянтов у недоношенных новорожденных, при исследовании общей свертываемости обнаруживается достаточная гемостатическая активность крови. Многие исследователи отмечают, что клинический статус является определяющим в постнатальной адаптации и становлении гемостатической функции. Так, у детей с недостаточностью дыхания, септическими заболеваниями, гипотрофией, а также у детей, родившихся у матерей с осложненным течением беременности и родов, уровень факторов свертывания в крови может значительно уменьшаться, что часто является причиной геморрагических осложнений в неонатальном периоде [Черкезия Г. К., 1980; Seshardi R. S., Goodal K., 1980]. У здоровых доношенных новорожденных содержание фибриногена, факторов свертывания крови V и VIII существенно не отличается от аналогичных показателей, характерных для взрослых людей. На ранних этапах внутриутробного развития концентрация факторов свертывания крови V и VIII увеличивается пропорционально увеличению внутриутробного возраста плода, достигая максимума в 34—36 нед. При этом содержание VIII фактора более чем в $1\frac{1}{2}$ раза превышает его содержание у взрослых людей.

Установлено, что изменение активности прокоагулянтов в раннем неонатальном периоде происходит не только в сторону увеличения. У доношенных новорожденных в первые 3 сут, а у недоношенных в первые 4 сут наблюдается так называемая транзиторная коагулопатия. Причины развития и роль этого состояния в генезе нарушений свертывания крови у новорожденных не совсем ясны, тем более что не наблюдается удлинения времени свертывания цельной крови и времени кровотечения, а также показателей хронометрической коагуляции при тромбоэластографии.

M. Burstein (1954) было высказано предположение о существовании особого фетального фибриногена. В настоящее время описаны основные его отличия от фибриногена взрослых людей, такие, как разный электрический заряд, замедленная агрегация и сниженная абсорбция при оценке турбидиметрическим методом. Морфометрический анализ электронно-микроскопической карти-

ны показал, что нити фетального фибриногена тоньше и короче таковых у взрослого человека. Предполагают, что этим можно объяснить большую прозрачность и меньшую прочность фибриновых свертков крови новорожденных [Witt J., Tesch R., 1979]. Возможно особенности коагуляции крови в неонатальном периоде связаны с присутствием фетального фибриногена [Witte J., Muller K., 1970; Tesch R., et al., 1979].

Исследованиями, проведенными Barr R. D. (1978), показано, что многие биохимические параметры фибриногена плода совпадают с таковыми у больных с заболеваниями печени в период относительной нормализации ее функции. При этом происходит растормаживание генетического кода гепатоцитов, отвечающего за продукцию фибриногена, подобного фибриногену плода. Автор предполагает, что продукция особого фибриногена у плодов и новорожденных является физиологическим феноменом, отражающим становление функции печени в период внутриутробного развития и постнатальной адаптации.

Сниженную активность факторов свертывания крови многие исследователи рассматривают как физиологическое явление постнатальной адаптации. Минимальная активность протромбина у доношенных новорожденных наблюдается на 3-й день жизни, затем коагулянтная активность и содержание фактора II увеличиваются, достигая к концу 1-го года жизни уровня, характерного для взрослых людей. Интенсивность превращения протромбина в тромбин у новорожденных выше, чем у взрослых, что, возможно, частично компенсирует его дефицит.

Концентрация фибринстабилизирующего фактора (фактора XIII) у новорожденных до 10-х суток жизни почти в 2 раза меньше, чем у взрослых. У недоношенных детей уровень фактора XIII еще ниже, его содержание достигает величины, характерной для взрослых, к концу 3-й недели жизни. Роль фактора XIII в гемостазе заключается в осуществлении ковалентного связывания молекул фибрина. Несмотря на это, ретракция кровяного свертка не нарушена, поскольку для полноценной полимеризации фибрина достаточно минимального количества фибринстабилизирующего фактора. Нарушение полимеризации фибрина и формирования полноценного свертка у новорожденных может наблюдаться за счет активации свертывания крови и включения мономеров фиб-

рина и ПДФ в формирующийся сверток [Андреевко Г. В., 1979; Tagaki K. et al., 1979].

При исследовании звеньев системы гемостаза у здоровых доношенных новорожденных в момент рождения нами (А. Д. Макацария, А. Л. Мищенко) установлена низкая прокоагулянтная активность факторов II, VII, IX, X, XI и XII, а также прекалликреина, которая составляет 40—60% активности аналогичных факторов свертывания крови у взрослых людей. Наряду с этим выявлено низкое содержание антитромбина III (0,145 г/л) и плазминогена (0,106 г/л) и низкая их активность (соответственно 53 и 48%), которые отражают уменьшение антикоагулянтного и фибринолитического потенциала крови.

Агрегация тромбоцитов характеризуется уменьшением интенсивности вторичной агрегации, в среднем на 12%, снижением скорости наступления вторичной агрегации на 55%, увеличением интенсивности дезагрегации на 73%, а также удлинением латентного периода коллаген-агрегации на 46%, что свидетельствует о замедленном наступлении реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации тромбоцитов.

У недоношенных новорожденных без признаков дыхательной недостаточности в момент рождения имеет место более низкая, чем у доношенных, активность факторов свертывания VII, X, XI и XII, составляющая 30—50% активности аналогичных факторов у взрослых людей. Концентрация и активность антитромбина III меньше (соответственно на 52 и 50%). Агрегация тромбоцитов характеризуется более низкими показателями первичной и вторичной агрегации и замедлением реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации по сравнению со здоровыми доношенными плодами.

У здоровых доношенных и недоношенных новорожденных без признаков дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде к 5-м суткам жизни происходит существенное увеличение активности II, VII и X факторов (почти в 2 раза), активность антитромбина III увеличивается на 15—30% по сравнению с исходной.

Системы гемостаза матери и плода во время беременности функционируют относительно раздельно; плацента оказывает лишь опосредованное влияние на гемостаз матери и плода. На функцию спиральных артериол, посредством которых осуществляется кровоснабжение плаценты, воздействует система гемостаза материнского организма. Тромбоцитарное звено осуществляет регуля-

цию кровотока в спиральных артериолах путем взаимодействия тромбоксангенерирующей системы тромбоцитов и простаглицлингенерирующей системы эндотелия. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживаются отложение фибрина в интервилезном пространстве плаценты и в стенках спиральных артериол.

Местные процессы активации гемостаза в маточно-плацентарном кровотоке с интра- и экстравазальным отложением фибрина вызывают слабовыраженное потребление факторов свертывания крови. Не исключено, что увеличение содержания фибриногена и других факторов свертывания крови стимулируются их местным потреблением.

Повышение гемостатического потенциала во время беременности, вероятно, обеспечивает физиологический гемостаз при отделении плаценты, который вместе с сокращением гладких мышц останавливает истечение крови из сосудов плацентарной площадки.

Глава III

СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ (ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА)

В 1966 г. вышла в свет монография G. Selye «Тромбогеморрагические явления», где автор указал, что в 1858 г. знаменитый русский врач и ученый С. П. Боткин впервые в мире обратил внимание на внутрисосудистое свертывание крови в эксперименте.

В 1868 г. В. Наупуп наблюдал внутрисосудистое свертывание крови при внутривенном введении животным гемолизированных эритроцитов. В 1886 г. I. G. Wooldrige при введении тканевых экстрактов в эксперименте выделил начальную фазу, которую определил как «позитивную», характеризующуюся гиперкоагуляцией, и вторую фазу, «негативную», отличающуюся выраженным замедлением свертывания крови. J. Mellaby (1909), C. Guttman (1914), C. Mills (1921) показали, что вторичная гипокоагуляция, наблюдаемая при введении тканевых экстрактов животным, связана с возникновением гипофибриногемии.

Однако эти исследования были еще далеки от клиники; проводить какие-то аналогии с патологическими состояниями, встречающимися в клинической практике, было невозможно. Естественно, что J. B. De Lee (1901), описывая случай смертельного кровотечения при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, объяснил ее состоянием временной гемофилии. В 1919 г. G. Obata воспроизвел в эксперименте тромботические и геморрагические явления при внутривенной инъекции экстрактов плаценты.

В дальнейшем большинство этих работ было забыто. Лишь в 1947—1953 гг. Ch. L. Schneider и соавт. сделали первую попытку научно объяснить некоторые осложнения в акушерстве с позиции внутрисосудистого образования свертков крови и последующей ее несвертываемости.

В 1953 г. D. McKay и в 1954 г. Ch. L. Schneider предложили термин «синдром фибринирования», как патоморфологическую основу дальнейшего развития тромботических и геморрагических проявлений при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, эмболии околоплодными водами и эклампсии. С этого времени значительно возрос интерес клиницистов к данному синдрому. Многочисленные исследования способствовали более углубленному пониманию его патогенеза и роли при различной патологии человека.

Из существующих определений синдрома ДВС наиболее удачным нам представляется определение, данное одним из главных исследователей этой проблемы D, McKay (1973): «...диссеминированное внутрисосудистое свертывание охватывает много больше, чем простое формирование тромба или эмбола в микроциркуляторном русле. Это динамический, биологический процесс, который вовлекает множество химических субстанций и физиологических активаторов. Возникая в момент проникновения прокоагулянтного материала в циркулирующую кровь, оно прогрессирует до стадии агрегации тромбоцитов и формирования фибрина, которые могут приводить к образованию микротромбов в капиллярах, артериолах и венах различных органов. Внутрисосудистое свертывание часто сочетается с активацией фибринолитической системы, расщеплением фибрина и фибриногена, высвобождением продуктов их деградации. Этот процесс сопровождается сильной вазомоторной реакцией и не заканчивается до тех пор, пока коагуляционный

механизм и вазомоторный аппарат не нормализуются и последние ПДФ не будут удалены из крови».

Д. МакКау разработал концепцию о множественной причинности, приводящей в конечном итоге к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, считая его «промежуточным механизмом болезней», от выраженности которого зависят наиболее повреждающие организм эффекты болезней.

Участие синдрома ДВС общепризнано при многих осложнениях беременности, родов, послеродового и неонатального периодов. К ним относятся следующие патологические состояния: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами, эклампсия, преэклампсия, нефропатия беременных, длительная задержка мертвого плода в матке, гнойно-септические заболевания, истинное приращение плаценты, разрыв матки, беременность у женщин с ревматическими пороками сердца и нарушениями кровообращения, заболевания венозной системы у беременных, беременность у женщин с искусственными клапанами сердца, шок различной этиологии, длительно текущий шок, плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода, дыхательные расстройства у новорожденных, родовая травма новорожденных и сепсис новорожденных.

Механизмы развития синдрома ДВС при указанных заболеваниях различны. В одних случаях (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами, длительная задержка мертвого плода, септический шок) имеют место попадание в кровоток избыточного количества тромбопластических субстанций, повреждение эндотелия на значительном протяжении, а также присоединение в дальнейшем таких дополнительных мощных триггеров, поддерживающих внутрисосудистое свертывание, как легочная гипертензия, гипоксия, сердечно-сосудистая недостаточность [Репина М. А., 1985; Макацария А. Д., 1985; Graeff H., Kuhn W., 1980]. В других случаях (иммуноконфликтная беременность, переливание несовместимой крови) ведущей причиной развития ДВС является циркуляция комплексов антиген — антитело [Кузник Б. И., 1983; Gonmori H. et al., 1983; Muller-Berghaus G., Hasegawa H., 1983].

Помимо классифицирования заболеваний, основанного на определении главного механизма, приводящего к

развитию синдрома ДВС, целесообразно указать основные факторы, «запускающие» механизм свертывания крови. К ним относятся тканевый тромбопластин, бактериальные эндо- и экзотоксины, гемолизированные эритроциты, протеолитические энзимы, комплексы антиген — антитело, активированный комплемент, аноксия и аноксемия, свободные жирные кислоты, ацидоз, стимуляция α -адренорецепторов [Балуда В. П., 1983; Баркаган З. С., 1980; Colman R. W. et al., 1979].

По мнению D. S. Heene (1977), при каждом заболевании имеет место сочетание ряда факторов, в равной мере ответственных за возникновение синдрома ДВС.

Кроме того, необходимо иметь в виду, что особенно благоприятными условиями для развития синдрома ДВС являются блокада ретикулоэндотелиальной системы, ингибция фибринолиза и стаз крови, особенно в системе микроциркуляции [McKay D., 1983; Vick R. L., 1984].

Можно предполагать, что в клинической практике имеет место сочетанное действие множества триггеров, в равной мере ответственных за развитие синдрома ДВС, с чрезмерным потреблением плазматических факторов свертывания крови и тромбоцитов в микросгустки, которое и становится основной причиной как стойкого нарушения функции органов, так и универсальной кровоточивости.

Таким образом, внутрисосудистое свертывание крови встречается при большом числе заболеваний. Перечень причин, вызывающих развитие синдрома ДВС, позволяет предполагать, что он встречается в клинической практике значительно чаще, чем принято считать, и в дальнейшем будет распознаваться тем лучше, чем большее количество врачей будет с ним знакомо. Являясь всегда вторичным феноменом по отношению к заболеванию, при котором имеет место, синдром ДВС в свою очередь служит причиной развития множества симптомов и синдромов, сопутствующих данному заболеванию, в большой мере определяя клиническую картину основного патологического процесса.

Обобщая многочисленные исследования, посвященные синдрому ДВС, можно сделать вывод, что данный синдром — одно из проявлений реакции системы гемостаза на действие разнообразных патологических агентов. Сущность синдрома ДВС заключается в прижизненном образовании мельчайших тромбоцитарных и фибриновых свертков в системе микроциркуляции.

Активация внутрисосудистого свертывания крови приводит к высвобождению в кровоток биологически активных веществ (кинины, простагландины, серотонины, гистамин, аденилнуклеотиды, активаторы системы комплемента) из лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия сосудистого ложа. Это приводит к спазму сосудов, открытию артериовенозных шунтов, нарушению сосудистой проницаемости, депонированию крови в участках ткани [Raby C., 1974; Cash J. D., 1977].

Следствием указанных изменений являются выключение активного кровоснабжения тканей и мышц, обструкция афферентных клубочков почек, микротромбоз синусоидов печени и интракапиллярный тромбоз легких, что вызывает нарушение функций данных органов и дальнейшее снижение резистентности организма к действию патогенного агента.

Обструкция микроциркуляторного ложа жизненно важных органов обуславливает активацию защитно-приспособительных систем организма (ретикулоэндотелиальная система и фибринолиз), направленную на восстановление капиллярной перфузии. Кроме того, ухудшение условий существования и функционирования структур жизненно важных органов ведет к уменьшению их резервных возможностей вплоть до полного выпадения функций [Казначеев В. П., Дзидзинский, 1975; Larcap A. et al., 1978].

Терминология синдрома не является унифицированной. Различные исследователи в разных странах применяют термины «синдром ДВС, синдром дефибрирования», «коагулопатия потребления», «внутрисосудистое свертывание и фибринолиз», «тромбогеморрагический синдром».

Однако ни один из этих терминов не охватывает в полной мере сущности данного общебиологического процесса. Термин «синдром ДВС» наиболее полно и диалектически верно отображает сущность биологического процесса, поскольку тромбоцитарно-фибриновые тромбы представляют собой морфологический субстрат данного патологического процесса; возникающая же иногда кровоточивость является следствием повышенной скорости образования сгустков крови. «Синдром дефибрирования» — определение, которое характеризует только состояние гипо- или афибриногенемии, но не учитывает потребления других важнейших факторов свертывания крови. «Коагулопатия потребления» — лишь одна из фаз

(хотя весьма важная) динамического патологического процесса. «Внутрисосудистое свертывание» и «фибринолиз» — сравнительно недавно (1974 г.) введенные термины. Отмечено, что не всегда процессы свертывания и фибринолиза происходят параллельно. «Тромбогеморрагический синдром» — термин неудачный, ибо не всегда можно наблюдать клинически выраженные тромботические и геморрагические явления.

Синдром ДВС протекает в виде последовательных фаз. Первой является фаза гиперкоагуляции и гиперагрегации. Она характеризуется внутрисосудистой активацией факторов прокоагулянтного звена системы гемостаза, повышением функциональной активности тромбоцитов, появлением в крови повышенных концентраций тромбина, превращающего фибриноген в мономеры растворимого фибрина, утилизируемого клетками ретикулогистиоцитарной системы.

В дальнейшем при декомпенсации защитно-приспособительных систем организма и продолжающемся поступлении тромбопластиновых стимулов в сосудистой сети начинают организовываться тромбоцитарно-фибриновые свертки. На этом этапе в гемоциркуляции могут появиться признаки потребления плазматических факторов свертывания (коагулопатия потребления) и тромбоцитов (тромбоцитопатия потребления).

Одновременно происходит активация фибринолитического звена системы гемостаза, направленная на полноценное восстановление проходимости сосудистого русла органов и тканей посредством лизиса микросгустков фибрина. Иногда процесс активации фибринолитического звена системы гемостаза принимает генерализованный характер, в результате чего не только лизируются микросвертки фибрина, но и повреждаются факторы свертывания и фибриноген.

Таким образом, в первой фазе синдрома ДВС (при реальной гиперактивности системы гемостаза) в организме происходит массивное тромбообразование.

Во второй и третьей фазах (при потенциальной гиперактивности системы гемостаза) имеет место тенденция к геморрагии или явное кровотечение при наличии микросвертков фибрина в обширных пространствах микроциркуляции.

В клинической, в частности, в акушерской, практике, как показывает наш опыт, далеко не всегда можно четко разграничить фазы синдрома ДВС. При таких

формах акушерской патологии, как нефропатия беременных, ряд гнойно-септических заболеваний (послеродовой эндометрит, метрофлебит, сепсис), беременность у лиц с ревматическими пороками сердца и нарушением кровообращения I фаза синдрома длится довольно долго (дни и месяцы) и переходит в фазу коагулопатии и тромбоцитопатии потребления лишь в том случае, если патологический процесс прогрессирует и осложняется преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, эмболией околоплодными водами, тромбозом или акушерским кровотечением. В связи с этим мы считаем, что наряду с фазовостью течения синдрома (которая не всегда встречается) целесообразно различать клинические формы синдрома ДВС — острую, подострую и хроническую.

Клиническая диагностика ДВС не всегда возможна. Формирование клинической симптоматики болезни обусловлено не только синдромом ДВС, примером чего является большинство хронических и вялотекущих заболеваний. При острых и критических ситуациях, таких, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами, септический шок, сепсис, эклампсия, преэклампсия, тромбоэмболия легочной артерии, тяжелые родовые травмы новорожденных, дистресс-синдром новорожденных, синдром ДВС протекает в острой или подострой форме и зачастую определяет не только развитие самого заболевания, но и значительную часть клинических симптомов.

К клиническим симптомам острой и подострой форм синдрома ДВС могут быть отнесены: 1) геморрагические проявления (кожные петехиальные кровоизлияния в месте инъекции, в склеры глаз, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, профузные кровотечения из матки, желудочно-кишечного тракта); 2) тромботические проявления (некроз кожи в области кончика носа и мочки уха, внезапная ишемия конечностей, инфарктные пневмонии, тромбозы магистральных сосудов); 3) нарушения функции почек (олигурия и анурия); 4) нарушения функции центральной нервной системы (эйфория, отсутствие критической оценки окружающего, дезориентация и оглушенность вплоть до глубокого помрачения сознания и комы); 5) нарушение функции внешнего тканевого дыхания (одышка, акроцианоз, снижение артериализации крови и артериовенозной разницы по кис-

лороду); 6) внутрисосудистый (микроангиопатический) гемолиз.

Указанные выше симптомы расцениваются как поздние проявления синдрома ДВС и нередко свидетельствуют о необратимых изменениях в органах и тканях.

Клинические нарушения, обусловленные диссеминированным внутрисосудистым свертыванием при хроническом течении синдрома (нефропатия беременных, беременность у лиц с ревматическими пороками сердца и нарушением кровообращения и т. д.), могут оказаться нераспознанными ввиду огромной приспособляемости организма человека и большим функциональным резервом жизненно важных органов.

Клинически идентифицировать хронические формы синдрома без специальных исследований системы гемостаза очень трудно.

Клинические проявления, имеющие место при остро развивающемся и распространенном внутрисосудистом свертывании крови, и клинические проявления, характерные для медленного, малоинтенсивного внутрисосудистого свертывания крови, столь различны, что зачастую трудно представить себе общность их патогенетических механизмов.

При острой форме синдрома ДВС на первое место выходят явления гипотонии, выраженной кровоточивости, шока, степень которых прямо пропорциональна степени нарушения гемостатических механизмов вследствие потребления тромбоцитов и плазматических факторов свертывания крови в микросгустки, а также нарушения их функций фибринолитическими субстанциями. Резкая слабость, одышка обычно сочетаются с кровоточивостью десен, появлением кожных геморрагий, гематурией, кровохарканьем, тошнотой, рвотой, диарией, олигурией, анурией, судорогами, затемнением сознания [Larcan A. et al., 1981; McKay D., 1983]. Все это легко объяснить, если представить, что органами, наиболее часто поражаемыми синдромом ДВС, являются почки, легкие, мозг, надпочечники, гипофиз, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, печень, поджелудочная железа, кожа [Шевченко Е. А., и др., 1983; Kojima M. et al., 1983).

При хронической форме синдрома ДВС на первое место выступают нарушения функции отдельных органов.

Решающее значение в диагностике форм и фаз синдрома ДВС имеет исследование системы гемостаза.

Лабораторная диагностика ДВС основана на выявлении признаков потребления тромбоцитов и плазменных факторов свертывания крови, участвующих в образовании структуры сгустка крови, а также наличии в крови промежуточных продуктов превращения фибриногена в фибрин, что косвенно свидетельствует об усиленном тромбиногенезе и активации фибринолиза (за редким исключением, повышение фибринолитической активности — явление вторичное, поэтому активация фибринолиза служит косвенным доказательством предшествующей активации системы свертывания крови). Диагностическое значение придается также признакам гемолиза, обусловленного разрушением эритроцитов, участвующих в образовании сгустков крови, и повреждением циркулирующих эритроцитов при контакте их со свертками крови.

Наибольшие сдвиги в системе гемостаза отмечаются при острой форме синдрома ДВС (II и III фазы), для которой характерны признаки коагулопатии и тромбоцитопатии потребления, а также реактивного фибринолиза. Это выражается в уменьшении концентрации фибриногена и количества тромбоцитов, снижении активности ряда плазменных факторов свертывания крови (V, VIII, XIII и др.), появлении фибринопептида А, мономера фибрина РКФМ, уменьшении активности антитромбина III, увеличении содержания в сыворотке ПДФ, повышении содержания в плазме свободного гемоглобина и появлении фрагментированных и измененных эритроцитов.

Для этой формы синдрома ДВС характерны также увеличение концентрации в плазме тех компонентов, которые содержатся обычно в гранулах тромбоцитов (в частности, фактора 4 и β -тромбоглобулина), и уменьшение функциональной активности тромбоцитов. Эти изменения связаны с потреблением и разрушением наиболее активных тромбоцитов при образовании сгустков крови и угнетающим действием на циркулирующие тромбоциты некоторых ПДФ.

При острой форме синдрома ДВС наряду с коагулопатией и тромбоцитопатией потребления мы в большинстве случаев выявили признаки значительного потребления плазминогена — основного субстрата фибринолитического звена системы гемостаза. Клиническую фазу гиперфибринолиза (III фаза) мы не наблюдали. Потребление субстратов фибринолитического звена системы ге-

мостаза происходит параллельно потреблению основных факторов свертывания крови и тромбоцитов.

С теоретической точки зрения фазе коагулопатии и тромбоцитопатии потребления синдрома ДВС должна предшествовать фаза гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов, однако ее невозможно дифференцировать от тромбофилического состояния без ДВС. Только динамическое наблюдение за состоянием всех звеньев системы гемостаза помогает решить этот вопрос. Если в течение нескольких часов при соответствующей клинической картине гиперфункция тромбоцитов и гиперкоагуляция сменяются гипофункцией тромбоцитов и гипокоагуляцией, то можно считать, что тромбофилическое состояние являлось I фазой синдрома ДВС. Таким образом, тромбофилическое состояние не свидетельствует о наличии ДВС; скорее оно указывает на опасность его развития (как, впрочем, и тромбозов в сосудах среднего диаметра).

Таким образом, синдром ДВС может быть диагностирован на основании определения количества тромбоцитов, их функции, содержания в плазме компонентов, высвобождаемых из тромбоцитов, концентрации фибриногена, промежуточных продуктов превращения фибриногена в фибрин, активности ряда плазменных факторов свертывания крови, фибринолитической активности ПДФ, содержания в плазме свободного гемоглобина и мистоцитов (фрагментированные эритроциты).

Важно подчеркнуть, что в ряде случаев синдром ДВС протекает хронически, причем при компенсированной форме его количество тромбоцитов и их функциональная активность, а также концентрация и активность плазменных факторов свертывания крови не уменьшены в связи с адекватным ускорением образования тромбоцитов и факторов свертывания крови. Более того, для суперкомпенсированных форм хронически текущего синдрома ДВС характерны тромбоцитемия и гиперфибриногенемия. Важное диагностическое значение в этих случаях имеют результаты радиоиндикационных проб с мечеными тромбоцитами и фибриногеном, указывающие на ускорение катаболизма фибриногена и укорочение продолжительности жизни тромбоцитов в связи с их хроническим потреблением. В норме период полураспада фибриногена равен 3—5 ч, продолжительность жизни тромбоцитов — 7—10 дням. Наибольшее значение в диагностике хронической формы синдрома ДВС имеет выявление в плазме

промежуточных продуктов превращения фибриногена в фибрин — РКМФ, а также ПДФ.

В клинической практике для диагностики синдрома ДВС применяются следующие методы: 1) тромбоэластография (исследование цельной крови, цельной декальцинированной крови, плазмы, донорской плазмы и смеси обеих плазм — пробы переноса); 2) определение количества тромбоцитов (в плазме, богатой тромбоцитами); 3) исследование агрегации тромбоцитов (в плазме, богатой тромбоцитами); 4) определение концентрации фибриногена (в крови, плазме, богатой тромбоцитами); 5) определение АЧТВ, которое отражает взаимодействие частичного тромбопластина со всеми плазменными факторами свертывания крови (в плазме, бедной тромбоцитами); 6) определение активированного времени рекальцификации (АВР), характеризующего активность всех плазменных факторов свертывания крови и фактора 3 тромбоцитов (в плазме, богатой тромбоцитами); 7) определение протромбинового времени или индекса, который отражает взаимодействие добавленного полного тромбопластина с факторами I, II, V, X (в плазме, богатой или бедной тромбоцитами); 8) определение тромбинового времени, которое свидетельствует о взаимодействии добавленного тромбина с антитромбинами и фибриногеном исследуемой плазмы (в плазме, бедной тромбоцитами); 9) определение концентрации антитромбина III, характеризующей содержание естественного ингибитора свертывания крови и кофактора гепарина (в плазме, бедной тромбоцитами); 10) определение содержания в сыворотке ПДФ; 11) выявление РКМФ — этаноловая и протаминсульфатная пробы (в плазме, бедной тромбоцитами); 12) исследование фибринолитической активности и свободного гемоглобина (в плазме, бедной тромбоцитами); 13) определение фрагментированных эритроцитов.

При анализе тромбоэластограмм у больных с острой и подострой формой синдрома ДВС обращают внимание на признаки гипокоагуляции исследуемой плазмы (удлинение «г + к», уменьшение «та» и ИТП) и гиперкоагуляции смеси исследуемой и нормальной плазмы (изменения противоположного характера). Гипокоагуляция исследуемой плазмы связана с потреблением тромбоцитов и ряда факторов свертывания крови. Гиперкоагуляция смеси исследуемой и донорской плазмы обусловлена тем, что эта смесь содержит следовые количества

тромбина, приносимые плазмой, что и приводит к развитию коагулопатии потребления, которая вызывает более быстрое образование сгустков из компонентов, содержащихся в нормальном количестве в донорской плазме.

При острой форме синдрома ДВС количество тромбоцитов уменьшается до $150 \cdot 10^9$ /л, концентрация фибриногена — до 1,50 г/л и менее. АЧТВ и АВР удлиняются соответственно до 50 и 80 с и более (норма 30—40 и 60—70 с), что связано с потреблением ряда плазменных факторов свертывания крови (прежде всего I, V, VIII), а также антитромбиновым и антиполимеразным действием некоторых ПДФ.

У больных с острой и подострой формами синдрома ДВС протромбиновое время также удлиняется (протромбиновый индекс 50% и ниже), что связано с потреблением тромбоцитов и факторов свертывания (I, II, V), а также описанным выше действием ПДФ. При острой форме синдрома ДВС удлиняется тромбиновое время по сравнению с нормальными показателями более чем на 10 с, что обусловлено уменьшением концентрации фибриногена, а также антитромбиновым и антиполимеразным действием некоторых ПДФ.

При исследовании агрегации тромбоцитов с основными биологическими стимуляторами — аденозиндифосфатом (АДФ), коллагеном, адреналином — у больных с острой и подострой формами синдрома ДВС обнаруживается выраженная гипоагрегация тромбоцитов. Она является следствием уменьшения количества тромбоцитов и транзиторной гипофункции, обусловленной воздействием на тромбоциты тромбина, АДФ, адреналина, простагландинов и других стимуляторов агрегации, вызывающих дегрануляцию тромбоцитов.

Применив принцип пробы переноса Раби, но с использованием агрегометра и стимуляторов агрегации (АДФ, коллаген), мы (А. Д. Макацария, А. Я. Смоляницкий) установили, что при синдроме ДВС и массивных тромбозах наблюдается также скрытая потенциальная гиперагрегация тромбоцитов. По аналогии с потенциальной гиперкоагуляцией при этом явлении подразумевается состояние гипоагрегации тромбоцитов, которое маскирует гиперагрегацию, т. е. повышенное количество стимуляторов агрегации. Действие этих стимуляторов в плазме больного не проявляется потому, что под влиянием предшествующего воздействия активаторов тромбоциты оказываются измененными, а действие стимуляторов

проявляется не сразу после добавления нормальных тромбоцитов. Сущность метода состоит в сравнении максимальной агрегации тромбоцитов в смеси равных объемов однокрупной плазмы донора и больного с аналогичным показателем плазмы здорового донора. При соотношении более единицы фиксируют наличие потенциальной агрегации тромбоцитов. Этот факт показывает, что в части случаев заместительная терапия синдрома ДВС препаратами крови должна сопровождаться введением ингибиторов агрегации тромбоцитов. Принцип пробы переноса можно использовать при определении времени свертывания цельной крови, АЧТВ и АВР.

Если при постановке этих коагулологических тестов время свертывания крови, АЧТВ и АВР смеси равных объемов однокрупной крови (плазмы) больного и крови здорового донора короче не только времени свертывания крови, больного, но и времени свертывания крови здорового, то это указывает на наличие у больного потенциальной гиперкоагуляции — одного из кардинальных признаков острой формы синдрома ДВС. Выявление потенциальной гиперактивности системы гемостаза свидетельствует о приобретенном характере гипокоагуляции и необходимости введения гепарина и (или) антиагрегантов при заместительной терапии с целью блокирования действия активного тромбопластина и тромбина на вводимые факторы свертывания крови и тромбоциты.

При диагностике синдрома ДВС важное значение придается выпадению положительных проб на гелеобразование с этанолом и протамина сульфатом. При синдроме ДВС в крови появляются промежуточные продукты превращения фибриногена в фибрин, которые образуют фибриноподобный гель в присутствии перечисленных веществ (так называемое явление паракоагуляции). В норме концентрация этих продуктов настолько мала, что этанол и протамина сульфат не вызывают образования геля (отрицательная проба). Концентрация продуктов деградации фибрина и фибриногена при синдроме ДВС превышает 10 мкг/мл (при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, эмболии околоплодными водами, септическом шоке, эклампсии более 10 мкг/мл), что связано со вторичной активацией при ДВС фибринолитической системы и появлением в крови плазмина в концентрации, значительно превышающей нормальную. Нередко это приводит к расщеплению не только фибрина и фибрино-

гена, но и других факторов свертывания крови (например, V и VIII).

Для быстрой диагностики вторичного гиперфибринолиза одним из оптимальных является тромбоэластографический метод определения спонтанной и активированной фибринолитической активности крови больного (для гиперфибринолиза характерна тромбоэластограмма, имеющая вид веретена). Еще быстрее можно определить фибринолиз в крови больного, используя следующую пробу. К нативной крови здорового лица и смеси нативной крови больного и здорового добавляют тромбин и наблюдают за растворением уже образовавшихся сгустков. При наличии высокого фибринолиза сверток крови, образовавшийся в смеси крови больного и здорового, растворяется на глазах, тогда как сверток крови здорового человека не растворяется в течение многих часов. Возможно, следует больше внимания уделять методам определения активированного фибринолиза (индуцированный реальный гиперфибринолиз) и потенциального гиперфибринолиза с применением стимуляторов фибринолиза.

Теоретически наиболее быстро можно поставить следующую пробу. К крови здорового и смеси крови здорового и больного добавляют тромбин, а после образования свертков крови — активатор фибринолиза и наблюдают за растворением сгустка. Более быстрое образование сгустка в смеси свидетельствует о гиперкоагуляции крови больного, а более быстрое растворение сгустка, образовавшегося из смеси крови здорового и больного, о гиперфибринолизе.

Специфическим проявлением синдрома ДВС служит микроангиопатическая гемолитическая тромботическая анемия, признаки которой наблюдаются при всех формах этого синдрома. Сущность ее заключается в отложении в микрососудах прочных нитей фибрина, которые повреждают строму эритроцитов и затрудняют прохождение последних по капиллярам. В результате этого происходят ускоренное разрушение эритроцитов, снижение осмотической резистентности, насыщение плазмы свободным гемоглобином и билирубином.

Один из наиболее ранних признаков возникновения и развития синдрома ДВС — прогрессирующее снижение содержания антитромбина III. Являясь основным физиологическим ингибитором свертывания крови, антитромбин III реагирует на любую активацию прокоагулянт-

ного звена системы гемостаза. Наиболее выражен данный процесс у больных с синдромом ДВС в стадии коагулопатии потребления. Это позволяет объяснить неэффективность применения гепарина в наших ситуациях без одновременного введения концентрата антитромбина III или свежей донорской крови или свежезамороженной плазмы, содержащих антитромбин III (в консервированной крови антитромбина III нет).

Несмотря на высокую информативность отдельных методов диагностики синдрома ДВС, наиболее полная информация может быть получена при комплексном их проведении и сопоставлении с результатами клинического исследования, а правильная оценка гемостазиологических показателей возможна лишь при понимании патофизиологии синдрома ДВС при различных заболеваниях.

Глава IV

ПОЗДНИЙ ТОКСИКОЗ БЕРЕМЕННЫХ И СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

Интенсивное изучение роли синдрома ДВС при позднем токсикозе беременных было начато с 1953 г. после опубликования работ F. W. Page (1953) и D. McKay et al. (1953), некоторые были посвящены выяснению роли распространенного фибринирования в патогенезе эклампсии — тяжелейшего осложнения поздних токсикозов. В то время авторы высказывали предположение, что диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови является основной причиной симптомокомплексов, возникающих при эклампсии. При патологическом исследовании женщин, умерших от эклампсии, в микрососудах почек и головного мозга были обнаружены фибриновые тромбы.

В последующие два десятилетия данному аспекту эклампсии уделяли мало внимания. По-видимому, это было обусловлено тем, что патогенез тяжелых форм позднего токсикоза беременных до последнего времени не связывали с расстройствами системы гемостаза, так как к последним относили лишь явные геморрагические диатезы, которые сравнительно редки при преэклампсии

и эклампсии. Известно, что при нефропатии беременных клиническую симптоматику обуславливает в основном гипоксия жизненно важных органов. Не преуменьшая роли генерализованного спазма артериол в возникновении гипоксии, следует особо остановиться на работах, посвященных значению образования тромбоцитарно-фибриновых микросвертков в сосудистом ложе капиллярно-трофических структур. Отмечено, что обратимый характер нарушений микроциркуляции существенно зависит от распространенности и дальнейшей эволюции микротромбов [Stalker A. L., 1976; McKay D., 1982].

Важность повреждения капиллярно-трофических структур объясняется тем, что трофическая функция данных структур состоит в обеспечении оптимальной среды для нормального функционирования органов и тканей [Казначеев В. П., Дзидзинский А. А., 1975]. Таким образом, нарушения транскапиллярного обмена являются следствием нарастающей блокады микроциркуляции.

С учетом этих изменений становится понятным происхождение органных повреждений при тяжелых формах позднего токсикоза. Наибольший интерес представляют изменения в жизненно важных органах. По данным патологоанатомического исследования больных, погибших от эклампсии, одним из наиболее часто повреждаемых органов является печень, в синусоидах которой обнаруживают большое количество фибриновых микротромбов и кровоизлияния под фиброзной оболочкой [Hardaway R., 1974; Kojima M. et al., 1979; Weinstein L., 1982]. Характерны увеличение объема печени, некротические изменения паренхимы, коагуляционный некроз периферии органа, надрывы серозной капсулы, малокровие сосудов.

При тяжелых формах позднего токсикоза нарушается гемостатическая функция почек. Морфологическому исследованию почек при эклампсии посвящено много фундаментальных трудов [Яковлев В. Г., 1980; Beker W. et al., 1953; Sheehan H. L., 1976; Kojima M. et al., 1976; Previato G., 1979).

Установлено, что при эклампсии происходит окклюзия гломерул, их приводящих и отводящих артерий фибриновыми свертками, набухание эндотелиальных клеток вплоть до обструкции просвета [Thomson J. M. et al., 1973; Lopez-Llera M. et al., 1976, и др.].

Электронно-микроскопические исследования показывают, что в протоплазме эндотелия наблюдаются вакуолизация и образование электронно-плотных частиц. Иммунофлюоресцентным методом установлена идентичность электронно-плотных участков цитоплазмы новообразованным нитям фибрина. Отмечено, что часто поражаются прекапиллярные артериолы почек; в них наблюдается тромбоз с последующим кровоизлиянием [Pontonnier G., Lagerce J. C., 1972; Broughton F., 1981]. В корковом веществе почек также обнаруживаются мелкоклеточные кровоизлияния [Page F. W. et al., 1972; McKay D., 1981].

Кроме того, присутствие в крови высокомолекулярных полимеров белковой природы может приводить к феномену серозного воспаления, являющемуся основой дальнейших морфологических изменений тканей. Экспериментальные данные [Müller-Berghaus G. et al., 1973] свидетельствуют о том, что инфузия РКМФ и ПДФ даже в условиях гепаринизации вызывает окклюзию почечных гломерул этими комплексами. Такие нарушения приводят к изменению фильтрации, реабсорбции и секреции веществ почкой, что является одной из причин дальнейшего развития кардинальных симптомов нефропатии беременных [Beller F., Schid E. H., 1977].

Двусторонний некроз коры почек, осложняющий иногда течение тяжелых форм нефропатии, является классическим морфологическим подтверждением существования синдрома ДВС при данном патологическом процессе.

При морфологическом исследовании легких умерших больных с тяжелой формой позднего токсикоза микротромбы в сосудистом русле обнаружены не всеми авторами. Так Н. L. Sheehan и Т. В Lynch (1973) отрицают микротромбоз капилляров легкого, как характерную морфологическую картину эклампсии беременных и родильниц. Однако результаты сканирования легких свидетельствует о возможности обструкции капилляров легкого микротромбами [Hayat I., 1976].

Теоретические данные о ДВС в значительной мере стимулировали всестороннее исследование микроциркуляции у больных с тяжелыми формами нефропатии. Значительные изменения у них были найдены в микрососудах мозга. Описано частое возникновение тромбоцитарных, фибриновых, смешанных микротромбов, сочетающихся с паренхиматозными кровоизлияниями в мозговое ве-

шество, инфарктным размягчением мягкой мозговой оболочки и иногда внутрижелудочковыми кровоизлияниями [Макацария А. Д., 1981; Lopez-Llera M. et al., 1976; Robson J. S., 1977]. Эти изменения позволяют объяснить развитие клинических симптомов, характерных для эклампсии: приступов судорог, явлений «менингизма», мозговой комы и внезапную смерть [Berger C. et al., 1973]. Отмечено сравнительно частое поражение передней доли гипофиза у больных, умерших от эклампсии. Морфологически в тканях гипофиза обнаруживают тромбоз сосудов, отечность, участки кровоизлияний на периферии железы и другие изменения [McKay D., 1972].

Специфических для преэклампсии и эклампсии морфологических изменений в области прикрепления плаценты к децидуальной оболочке не существует. Однако одной из характерных особенностей изменений плаценты у больных с тяжелыми формами позднего токсикоза беременных являются ишемический, тромботический и склеротический процесс [Gruenwald P., 1975].

Активирование процессов внутрисосудистого свертывания крови, имеющие место при тяжелых формах токсикоза, при наличии интервиллезного пространства огромной площади (11—15 м²), очень сложной конфигурации, малого объема (150 см³), а также прерывистого кровотока в пространстве, покрытом активно функционирующим синцитиотрофобластом, служит основной причиной интервиллезного тромбоза [Page F. W. et al., 1972; Gruenwald P., 1975; Barthels M., Riedel H., 1981].

Фибриноидный материал происходит из тромбов, образующихся в материнском кровотоке [Moe N., Abildgaard H., 1969]. Синцитиотрофобласт при этом играет роль сосудистого эндотелия; в месте малейшего повреждения целостности синцитиотрофобласта происходит тромбозирование. Клетки синцитиотрофобласта отличаются от клеток сосудистого эндотелия отсутствием активатора профибринолиза, что затрудняет лизис тромбов [Moe N., Abildgaard H., 1969; Vonpar J., 1978]. Тромбоз может происходить и при неповрежденном синцитиотрофобласте в результате гиперкоагуляции и стаза крови. При этом в синцитиотрофобласте наступают вторичные ишемические дегенеративные изменения.

При электронной микроскопии установлена и другая принципиальная возможность появления фибриноидного материала в межворсинчатых пространствах — первоначальное возникновение фибриноидных нитей в клетках

цитотрофобласта [Gruenwald P., 1975; Fox H., 1975; Bekker W. S., 1975]. Однако роль интервиллезного тромбоза в развитии гипоксии плода при нефропатии беременных требует дальнейшего изучения. Остаются неясными и причинно-следственные отношения интервиллезного тромбоза и плацентарного кровотока.

Морфологические особенности плаценты женщин, страдающих нефропатией, характеризуются гиперплазией цитотрофобласта, утолщением цитотрофобластической мембраны и рассматриваются как результат гипоксии и ишемии органа, обусловленных спазмом и тромбозом сосудов [Vonnag J., 1978]. В плацентах женщин, у которых беременность протекала с гипертензионным синдромом, чаще выявляется облитерирующий эндартериит плодовых сосудов ворсин [Beller F. K., Schmid E. H., 1977].

Работы F. S. Kim и соавт. (1976), J. Vonnag (1978) показали, что большей специфичностью отличаются морфологические изменения внутриматочных сосудов — частей спиральных артерий матки, не подвергающихся влиянию трофобласта. Авторы считают гиперпластический артериосклероз маточных частей спиральных артерий патогномичным для эссенциальной гипертонии, а острый атероз — для преэклампсии. В дальнейшем происходят острый фибриноидный некроз сосудистой стенки с лимфоцитарной и моноцитарной инфильтрацией стенки поврежденной артерии, обструкция просвета сосуда тромбом, некротическими массами, отечными стенками. Эти изменения вместе с гиперплазией цитотрофобласта, облитерирующим эндартериитом плодовых сосудов ворсин с последующим фиброзом ворсин, избыточным образованием синцитиальных узлов и резко выраженным фибриноидным некрозом ворсин составляют комплекс морфологических изменений плаценты при нефропатии [Vassali P. et al., 1963; Page F. W. et al., 1972; Vonnag J., 1978]. Следует отметить, что истинные инфаркты плаценты встречаются в 2 раза, а ретроплацентарная гематома в 8 раз чаще, чем при нормальной беременности [Foidart J. U., Lambotte R., 1978].

Таким образом, морфологические изменения почек, печени, легких, мозга, плаценты у женщин, страдающих преэклампсией и эклампсией, напоминают изменения в органах при кровотечении, септическом шоке и являются морфологическим субстратом синдрома ДВС.

Среди гемостазиологических признаков синдрома

ДВС при преэклампсии и эклампсии важное место занимает микроангиопатическая анемия, обнаруженная впервые при коагулопатиях во время беременности. Причины, вызывающие это состояние, разнообразны. Общим при этом является патологический процесс, характеризующийся наличием фибриновых свертков в артериолах, капиллярах и венах. Предполагается, что в основе микроангиопатического гемолиза лежит механическое разрушение эритроцитов в частично или полностью закупоренных терминальных сосудах [Pritchard J. A. et al., 1954]. М. С. Вrain и соавт. (1962, 1979) обратили внимание на одновременное образование фибриновых свертков, повышение содержания свободного гемоглобина, гемолиза, анизо- и пойкилоцитоза эритроцитов и повышение содержания ПДФ при синдроме ДВС. Следует подчеркнуть, что микроангиопатический гемолиз является следствием синдрома ДВС.

Характерными гемостазиологическими симптомами синдрома являются тромбоцитопения и изменение содержания некоторых дериватов фибриногена (фибрина) в крови. К ним относятся мономеры фибрина, образующиеся под действием тромбина на фибриноген, а также ПДФ, возникающие при воздействии плазмينا на фибриноген и фибрин [Weenink et al., 1985].

Нами проведено клиническое и гемостазиологическое обследование 167 беременных с различными формами позднего токсикоза.

Эклампсия у 5 из 7 находившихся под нашим наблюдением больных развилась во время родов, у 2 — после родов. У всех больных ей предшествовала нефропатия. У 17 из 20 больных с тяжелой формой токсикоза при его развитии во II — начале III триместра беременности отмечалась выраженная фетоплацентарная недостаточность, сопровождавшаяся задержкой развития плода.

При возникновении тяжелой формы токсикоза в середине и конце III триместра задержка развития плода с помощью клинических методов определена у 8 из 20 больных. У 8 больных плод погиб внутриутробно. У большинства этих больных отмечено раннее появление токсикоза, упорное его течение, рефрактерность к общепринятой терапии.

У одной больной приступ эклампсии, возникший на фоне тяжелой нефропатии беременных, повторился в послеоперационном периоде и осложнился постэклампсической комой, при которой наступила смерть.

Важнейшие показатели системы гемостаза у больных с поздним токсикозом беременных (III триместр)

Показатель	Здоровые беременные	Больные с поздним токсикозом беременных				
		водянка	нефропатия			
			легкая форма	форма средней тяжести	тяжелая форма	эклампсия
Фибриноген, г/л	0,049 ± 0,006	0,049 ± 0,003 ($p_{1-2} > 0,05$)	0,064 ± 0,002 ($p_{1-3} < 0,05$)	0,062 ± 0,002 ($p_{1-4} < 0,05$)	0,063 ± 0,18 ($p_{1-5} < 0,05$)	0,016 ± 0,002 ($p_{1-6} < 0,05$)
АЧТВ, с	34,1 ± 2,5	35,3 ± 1,7 ($p_{1-2} > 0,05$)	32,2 ± 1,6 ($p_{1-3} < 0,05$)	30,1 ± 1,4 ($p_{1-4} < 0,05$)	29,1 ± 1,9 ($p_{1-5} < 0,05$)	52,1 ± 4,8 ($p_{1-6} < 0,01$)
АВР, с	51,1 ± 4,8	50,4 ± 3,1 ($p_{1-2} > 0,05$)	48,1 ± 3,4 ($p_{1-3} > 0,05$)	44,7 ± 2,6 ($p_{1-4} < 0,05$)	41,3 ± 3,5 ($p_{1-5} < 0,05$)	78,5 ± 5,9 ($p_{1-6} < 0,01$)
Протромбиновый индекс, %	108,8 ± 3,3	107,7 ± 2,6 ($p_{1-2} > 0,05$)	108,1 ± 4,1 ($p_{1-3} > 0,05$)	108,4 ± 4,1 ($p_{1-4} > 0,05$)	110,4 ± 4,8 ($p_{1-5} > 0,05$)	101,4 ± 3,7 ($p_{1-6} > 0,05$)
ПДФ (X+Y+D+E), мкг/мл	5,7 ± 0,9	8,8 ± 2,1 ($p_{1-2} > 0,05$)	16,7 ± 0,8 ($p_{1-3} > 0,01$)	31,3 ± 5,4 ($p_{1-4} > 0,001$)	68,3 ± 10,1 ($p_{1-5} > 0,001$)	98,8 ± 4,1 ($p_{1-6} > 0,001$)
Антитромбин III, г/л	0,159 ± 0,019	0,141 ± 0,007 ($p_{1-2} > 0,05$)	0,130 ± 0,005 ($p_{1-3} < 0,01$)	0,121 ± 0,008 ($p_{1-4} < 0,05$)	0,101 ± 0,011 ($p_{1-5} < 0,05$)	0,084 ± 0,007 ($p_{1-6} < 0,01$)
Плазминоген, г/л	0,156 ± 0,013	0,161 ± 0,014 ($p_{1-2} > 0,05$)	0,140 ± 0,008 ($p_{1-3} < 0,05$)	0,132 ± 0,007 ($p_{1-4} < 0,05$)	0,112 ± 0,009 ($p_{1-5} < 0,05$)	0,098 ± 0,012 ($p_{1-6} < 0,01$)

Показатель	Здоровые беременные	Больные с поздним токсикозом беременных				
		водянка	нефропатия			
			легкая форма	форма средней тяжести	тяжелая форма	эклампсия
Время лизиса эритроцитарного сгустка, мин	330,4±25,9	345,8±18,7 ($p_{1-2} > 0,05$)	310,5±15,5 ($p_{1-3} < 0,05$)	300,6±17,6 ($p_{1-4} < 0,05$)	295,8±15,9 ($p_{1-5} < 0,05$)	228,8±28,5 ($p_{1-6} > 0,05$)
«г + к» тромбоэластограммы, мм	17,1±2,1	16,8±2,7 ($p_{1-2} > 0,05$)	14,3±1,8 ($p_{1-3} < 0,05$)	13,8±0,9 ($p_{1-4} < 0,05$)	11,3±1,8 ($p_{1-5} < 0,05$)	36,2±4,8 ($p_{1-6} < 0,01$)
«та» тромбоэластограммы, мм	55,2±2,4	54,8±3,1 ($p_{1-2} > 0,05$)	56,6±4,3 ($p_{1-3} < 0,05$)	60,8±1,7 ($p_{1-4} < 0,05$)	61,3±1,9 ($p_{1-5} < 0,05$)	35,1±5,7 ($p_{1-6} < 0,01$)
ИТП тромбоэластограммы, усл. ед.	15,1±3,4	15,2±2,1 ($p_{1-2} > 0,05$)	16,6±2,3 ($p_{1-3} > 0,05$)	29,8±2,7 ($p_{1-4} < 0,05$)	33,7±3,1 ($p_{1-5} < 0,01$)	2,1±0,6 ($p_{1-6} < 0,001$)
ПДФ (X + Y), титр разведения	1 : 8	от 1 : 8 до 1 : 32 ($p_{1-2} < 0,05$)	От 1 : 16 до 1 : 64 ($p_{1-3} < 0,001$)	От 1 : 128 до 1 : 256 ($p_{1-4} < 0,001$)	От 1 : 512 до 1 : 1024 ($p_{1-5} < 0,001$)	От 1 : 512 до 1 : 1024 ($p_{1-6} < 0,001$)

У 19 больных с тяжелыми формами токсикоза было досрочно произведено родоразрешение в связи с упорным течением заболевания, не поддававшегося терапии. У 10 больных родоразрешение осуществлено абдоминальным путем с помощью кесарева сечения. У 13 больных в послеродовом периоде имело место гипотоническое кровотечение. У 2 больных с нефропатией средней тяжести сразу после поступления в стационар произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. В одном случае плод удалось спасти благодаря своевременно произведенной операции при частичной отслойке нормально расположенной плаценты, в другом отслойка плаценты была полной и антенатальная гибель плода произошла мгновенно. У обеих больных возникло коагулопатическое кровотечение. Произведены экстирпация матки и массивная трансфузия жидкостей и крови с добавлением антикоагулянтов.

Нами изучены также некоторые важнейшие показатели системы гемостаза у 20 новорожденных, родившихся у матерей с тяжелой формой нефропатии. Средняя масса тела детей составляла $2520,8 \pm 310,4$ г, рост $50,9 \pm 1,6$ см. Все дети были доношенными, но отмечалась задержка развития. У 5 из 20 детей отмечены признаки дыхательных расстройств; у 2 из них развился дистресс-синдром с выраженной дыхательной недостаточностью.

Важнейшие показатели системы гемостаза у больных с поздним токсикозом беременных представлены в табл. 4,5 и 6.

Из таблиц видно, что по мере увеличения тяжести позднего токсикоза повышается потенциал свертывания крови. Это выражается в нарастающей гиперфибриногенемии у больных с водянкой и нефропатией. Одновременно повышается активность плазменных факторов свертывания крови, на что указывает укорочение АЧТВ, характеризующего активность факторов «внутреннего» пути свертывания крови (I, II, V, VII, IX, X, XI, XII), а также калликреин-кининовой системы. Аналогичные закономерности отмечены при определении АВР, характеризующего внутренний путь свертывания крови и активного фактора 3 тромбоцитов. Наряду с активацией прокоагулянтного звена системы гемостаза происходит уменьшение содержания антитромбина III, характеризующего общий антикоагулянтный потенциал крови.

Уменьшение содержания плазминогена по мере на-

Таблица 5

Процент отклонений от нормы по данным срочных тестов исследования РКМФ и ПДФ у больных с нефропатией в III триместре беременности

Тест	Здоровые беременные	Больные с поздним токсикозом беременных					
		водянка	нефропатия				
			легкая форма	форма средней тяжести	тяжелая форма	эклампсия	
РКМФ	Этаноловый тест по Годалу и Абильтгаорду (положительный)	0	0	5	20	20	0
	Протаминсульфатный тест по Неверовскому и Гуревичу ($>1^{++++}$)	20	30	100 ($>2^+ - 3^+$)	100 ($>2^{++++}$)	100 ($>2^{++++}$)	100 ($>3^{++}$)
ПДФ: X+Y	Тест склеивания стафилококков (титр разведения $>1:8$)	0	30 (1:8—1:32)	100 (1:16—1:64)	100 (1:128— 1:256)	100 (1:512— 1:1024)	100 (1:512— 1:1024)
X+Y+D+E	Латекс-тест (>10 мкг/мл)	0	30 (10—40)	100 (10—40)	100 (10—40)	100 (40)	100 (40)

Функциональные свойства тромбоцитов у больных с поздним токсикозом беременных (III триместр)

Показатель	Здоровые беременные	Больные с поздним токсикозом беременных				
		водянка	нефропатия			
			легкая форма	форма средней тяжести	тяжелая форма	эклампсия
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	250 ± 14	255 ± 12 ($p_{1-2} > 0,05$)	$234 \pm 11,2$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$205 \pm 13,2$ ($p_{1-4} < 0,05$)	$175 \pm 11,8$ ($p_{1-5} < 0,01$)	69 ± 85 ($p_{1-6} < 0,001$)
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ: t_m , с:						
$1 \cdot 10^{-1}$ моль	$156,4 \pm 6,8$	$141,3 \pm 5,1$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$130,5 \pm 7,3$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$121,5 \pm 8,8$ ($p_{1-4} < 0,05$)	$115,5 \pm 9,8$ ($p_{1-5} < 0,05$)	—
$1 \cdot 10^{-5}$ моль	$48,8 \pm 2,4$	$40,1 \pm 3,5$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$36,1 \pm 2,3$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$28,8 \pm 3,9$ ($p_{1-4} < 0,05$)	$30,9 \pm 4,1$ ($p_{1-5} < 0,05$)	—
L_a , градусы:						
$1 \cdot 10^{-3}$ моль	$68,2 \pm 0,7$	$75,5 \pm 1,2$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$77,8 \pm 3,3$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$80,5 \pm 5,1$ ($p_{1-4} < 0,05$)	$82,3 \pm 6,3$ ($p_{1-5} < 0,05$)	—
$1 \cdot 10^{-5}$ моль	$65,0 \pm 1,2$	$70,1 \pm 2,7$ ($p_{1-2} > 0,05$)	$73,4 \pm 3,7$ ($p_{1-3} > 0,05$)	$76,5 \pm 4,1$ ($p_{1-4} > 0,05$)	$79,5 \pm 8,1$ ($p_{1-5} < 0,05$)	—
L_p , градусы:						
$1 \cdot 10^{-5}$ моль	$32,3 \pm 0,9$	$35,6 \pm 1,4$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$31,3 \pm 4,5$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$28,5 \pm 4,7$ ($p_{1-4} < 0,05$)	$26,7 \pm 3,8$ ($p_{1-5} < 0,05$)	—

Показатель	Здоровые беременные	Больные с поздним токсикозом беременных				
		водянка	нефропатия			
			легкая форма	форма средней тяжести	тяжелая форма	эклампсия
$T_m, \%$:						
$1 \cdot 10^{-4}$ моль	$42,2 \pm 9,2$	$54,5 \pm 3,2$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$56,7 \pm 4,1$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$65,8 \pm 3,9$ ($p_{1-4} < 0,05$)	$71,3 \pm 7,8$ ($p_{1-5} < 0,05$)	$10,5 \pm 2,1$ ($p_{1-6} < 0,001$)
$1 \cdot 10^{-5}$ моль	$16,2 \pm 0,8$	$18,9 \pm 1,2$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$22,8 \pm 2,9$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$24,2 \pm 1,7$ ($p_{1-4} < 0,05$)	$24,9 \pm 1,9$ ($p_{1-5} < 0,05$)	
Агрегация тромбоцитов при стимуляции коллагеном:						
$t_{лат.}, с$	$72,3 \pm 3,4$	$64,3 \pm 4,5$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$62,3 \pm 4,5$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$53,3 \pm 4,8$ ($p_{1-4} < 0,05$)	$41,5 \pm 6,1$ ($p_{1-5} < 0,05$)	—
$L_n, \text{градусы}$	$69,8 \pm 2,2$	$74,9 \pm 3,1$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$78,3 \pm 3,7$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$81,5 \pm 3,9$ ($p_{1-4} < 0,05$)	$82,3 \pm 5,7$ ($p_{1-5} < 0,05$)	—
$T_m, \%$	$44,8 \pm 8,1$	$55,9 \pm 3,1$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$61,5 \pm 4,7$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$67,9 \pm 6,1$ ($p_{1-4} < 0,05$)	$78,1 \pm 5,7$ ($p_{1-5} < 0,05$)	$7,8 \pm 0,7$ ($p_{1-6} < 0,001$)
Адгезивность тромбоцитов, %	$60,1 \pm 4,7$	$68,3 \pm 2,8$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$67,5 \pm 2,8$ ($p_{1-3} < 0,05$)	$73,3 \pm 4,1$ ($p_{1-4} < 0,05$)	$75,5 \pm 9,2$ ($p_{1-4} < 0,05$)	

растания патологического процесса свидетельствует о постепенном истощении запасов эндогенного плазминогена. Оценка общей свертываемости на тромбозластографе показала уменьшение параметра «г + к» тромбозластограммы, характеризующего скорость свертывания крови, включая контактную фазу активации процесса тромбопластина, тромбина и фибринообразования. По мере нарастания тяжести нефропатии беременных усиливаются структурные свойства свертка крови, о чем свидетельствует увеличение параметра «та» и ИТП тромбозластограммы..

При оценке полуколичественных тестов для определения РКМФ и ПДФ (см. табл. 5) обнаружено достоверное повышение частоты их отклонения от нормы у больных с нефропатией. Положительные этаноловый и протаминсульфатный тесты позволили выявить высокую концентрацию растворимых комплексов мономеров фибрина, которые образуются при воздействии патологически активного тромбина на фибриноген. Выявление РКМФ в крови прямо указывает на наличие патологически активного тромбина и синдрома ДВС. При точном количественном определении ПДФ обнаружено 3-кратное его увеличение при легкой форме нефропатии, 6- и 12-кратное соответственно при средней тяжести и тяжелой формах. ПДФ образуются в кровотоке при воздействии плазмينا на комплекс фибриноген—фибрин и косвенно указывают на наличие синдрома ДВС.

Изучение функциональных свойств тромбоцитов беременных с поздним токсикозом показало, что изменения адгезивно-агрегационных свойств кровяных пластинок предшествуют вовлечению прокоагулянтного звена системы гемостаза в процесс развития синдрома ДВС. Это наблюдалось, в частности, у больных с водянкой беременных, у которых при повышении агрегационных свойств тромбоцитов не были выявлены достоверные изменения плазменных факторов свертывания крови. По мере нарастания тяжести токсикоза происходила одновременная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза. При крайней степени выраженности токсикоза (у больных с эклампсией) активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза была настолько выражена (как по масштабам, так и по тяжести), что приводила к гипокоагуляции и гипоагрегации в периферической крови. Показатели системы гемостаза характеризовались

падением уровня фибриногена, тромбоцитов, удлинением АЧТВ и АВР, увеличением параметра «г+k» тромбоэластограммы, резким снижением активности антитромбина III и значительным повышением дериватов фибриногена и фибрина (РКМФ, ПДФ).

Описанная гемостазиологическая картина указывала на развитие коагулопатии потребления. Помимо последней, у больных с эклампсией обнаружена тромбоцитопатия потребления. Это положение было подтверждено нами при проведении пробы переноса на агрегометре по способу, разработанному А. Д. Макацария и А. Я. Смоляницким (1979), а также результатами радиоиммунологического определения тромбоцитарного звена (β -тромбоглобулин).

У всех больных с поздним токсикозом беременных выявлена микроангиопатическая гемолитическая анемия, признаком которой было повышение свободного гемоглобина плазмы. Сущность данного феномена заключается в отложении в микрососудах нитей фибрина, которые могут нарушать строму эритроцитов и препятствовать прохождению последних по капиллярам. Происходящее при этом ускоренное разрушение эритроцитов приводит к насыщению плазмы свободным гемоглобином и билирубином.

При изучении особенностей конъюнктивальной микроциркуляции у больных с водянкой беременных отмечен стазированный (у 10 из 20) и шунтированный кровоток с единичными (у 8 из 20) или множественными шунтами (у 2 из 20). Внутрисосудистые агрегаты определялись в капиллярах и венах у 12 из 20 больных. Соотношение диаметров артериолы и соответствующей вены у 10 больных составляло 1:3 и у 10 больных — 1:4.

В группе больных с легкой формой нефропатии женщины определялся стазированный кровоток (у 2 из 20) либо кровоток с множественными шунтами (у 18 из 20). Замедление кровотока наблюдалось как в венах, так и в капиллярах и артериолах. Характерными были фрагментация и стазирование кровотока у всех больных с легкой формой нефропатии беременных. В капиллярах, венах и артериолах отмечались внутрисосудистые агрегаты эритроцитов. У 5 из 20 больных данной группы была частично нарушена перфузия концевых капилляров. Редуцированный капиллярный кровоток на этих участках характеризовался значительным увеличением количества

функционирующих артериоло-венулярных шунтов и преобладанием непитающего кровотока.

У больных с нефропатией средней тяжести отличительной особенностью конъюнктивальной микроциркуляции было наличие стазированного и шунтирующего кровотока с множественными шунтами. У всех больных была в той или иной степени выражена внутрисосудистая агрегация эритроцитов с единичными или множественными микротромбами. У 40% больных обнаружено частичное и у 20% полное нарушение перфузии концевых капилляров на значительном протяжении. На этих участках преобладал непитающий кровоток. Соотношение диаметров артериолы и вены составляло 1:5 или 1:6.

У больных с тяжелой формой нефропатии при исследовании сосудов бульбарной конъюнктивы в артериолах, венах и капиллярах обнаружено большое количество агрегатов из эритроцитов, которые приводили к частой закупорке суженных артериол. При этом ток крови становился едва видимым, а ткани над измененными артериолами — отечными. Значительно замедлялся кровоток в венах и капиллярах; в некоторых полях зрения отмечались длительные стазы.

Таким образом, гемостазиологическая картина степени выраженности синдрома ДВС находилась в полном соответствии с данными, выявленными с помощью биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы. Обнаруженные нарушения кровотока, появление артериовенозных шунтов, внутрисосудистых агрегатов эритроцитов, микротромбов, снижение перфузии капилляров, нарушение перфузии концевых капилляров, периваскулярный отек, участки геморрагии являются как бы прижизненными морфологическими признаками синдрома ДВС.

При определении важнейших показателей у новорожденных, матери которых страдали нефропатией в форме средней тяжести и тяжелой выявлена активация системы гемостаза и текущего синдрома ДВС. Об этом свидетельствовал высокий уровень ПДФ (более 20 мкг/мл), сочетающийся с гиперфибриногенемией (более 3,5 г/л) и снижением концентрации антитромбина III в плазме (ниже 45%). Важнейшей причиной данного явления был, вероятно, микротромбоз спиральных артерий.

Исследования убедительно показали, что у больных с поздним токсикозом беременных сразу же после появления первых признаков его происходит постоянная

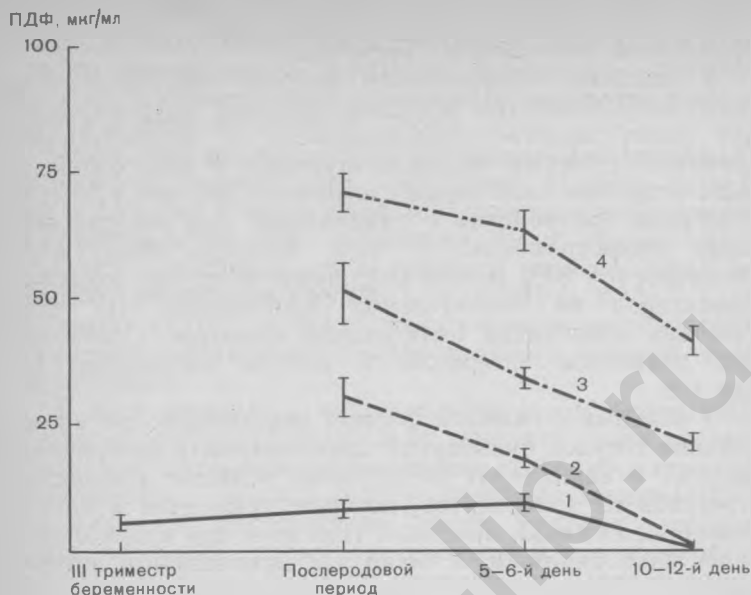


Рис. 6. Динамика содержания ПДФ у родильниц, перенесших нефропатию во время беременности.

1 — здоровые беременные; 2 — легкая форма нефропатии; 3 — нефропатия средней тяжести; 4 — тяжелая форма нефропатии.

активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза с развитием исподволь хронически текущего синдрома ДВС. Длительное течение синдрома ДВС у больных, вероятно, является одной из главных причин интервиллезного тромбоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока и возникновения фетоплацентарной недостаточности.

Исследование системы гемостаза в послеродовом периоде позволило объективно судить о степени восстановления родильниц, перенесших поздний токсикоз беременных. Установлено, что на 3-и сутки после родов уровень ПДФ у родильниц, перенесших во время беременности нефропатии различной степени тяжести, значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе женщин (рис. 6). На 5—6-е сутки после родов выявлена тенденция к незначительному снижению концентрации ПДФ в сыворотке крови у всех родильниц, страдавших нефропатией во время беременности; однако

она продолжает значительно превосходить аналогичный показатель у здоровых родильниц контрольной группы. На 10—12-е сутки после родов концентрация ПДФ у родильниц, перенесших ранее легкую форму нефропатии, была ниже 2 мкг/мл, что практически не отличалось от данных в контрольной группе. У родильниц, перенесших во время беременности средней тяжести и тяжелую форму нефропатии, на 10—12-е сутки после родов уровень ПДФ продолжал оставаться высоким и значительно превышал таковой у здоровых родильниц.

Приводим данные клинического наблюдения больной эклампсией.

Больная М., 35 лет, поступила в родильный дом с диагнозом: беременность 36 нед, головное предлежание, тяжелая форма нефропатии беременных. Одутловатость лица, отеки на нижних конечностях и передней брюшной стенке. АД 180/100—170/100 мм рт. ст.¹, протеинурия 5%. Больная не предъявляла жалоб на головную боль, однако испытывала чувство тяжести в затылке. Сердцебиение плода было ритмичным, слегка приглушенным, 130 в минуту.

Исследование системы гемостаза в момент поступления в стационар: концентрация фибриногена 650 г/л, количество тромбоцитов $190 \cdot 10^9$ /л, АЧТВ 29 с, АВР 40 с, тест с протамин-сульфатом 377, уровень ПДФ 98 мкг/мл, интенсивность агрегации тромбоцитов T_m при АДФ-агрегации ($1 \cdot 10^{-3}$) составила 73%, при коллагенагрегации 75%. Проведенное исследование позволило определить, что у данной больной имело место выраженное диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, которое носило хронический характер. Обнаружены также высокие уровни термостабильной щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. При бульбарной капилляроскопии отмечены спазмирование и запустевание артериол, значительное уменьшение количества функционирующих сосудов, особенно капилляров, наличие большого количества внутрисосудистых агрегатов эритроцитов.

Начата комплексная интенсивная терапия, которая включала транквилизирующие и седативные средства (дроперидол, седуксен), диуретики (лазикс), гипотензивные препараты, глюкозоновокаиновую смесь. В течение 6 дней лечение оказалось неэффективным. В связи с упорным тяжелым течением нефропатии на протяжении 2 дней создавался гормональный фон, на котором внезапно возник приступ эклампсии. Он был купирован, но состояние продолжало оставаться тяжелым, произведено кесарево сечение. Извлечен живой мальчик с массой тела 2088 г, ростом 51 см. Патологической кровопотери не было. После операции были продолжены лечебные мероприятия.

Исследование состояния системы гемостаза: концентрация фибриногена 4,7 г/л, АЧТВ 30 с, протромбиновый индекс 100%, этаноловый тест положительный, тест с протамин сульфатом 3⁺⁺⁺. Уровень ПДФ 103 мкг/мл, количество тромбоцитов $120 \cdot 10^9$ /л. Спустя 1 сут после операции возник приступ эклампсии и состояние постэклампсической комы. Больная скончалась.

В состоянии постэклампсической комы произведено исследование системы гемостаза. Обнаружено значительное падение уровня фибриногена, удлинение АЧТВ до 50 с, тест с этанолом был отрицательным,

¹ В системе СИ 1 мм рт. ст. равен 0,1333 кПа.

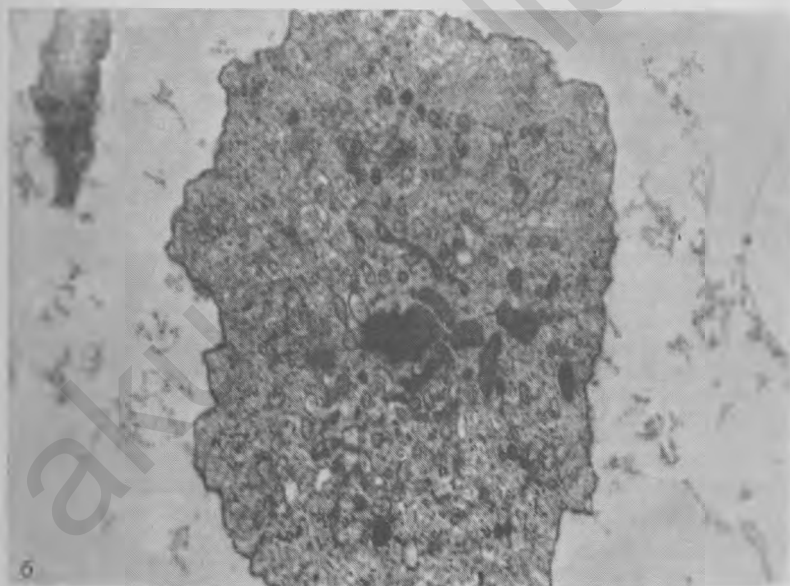
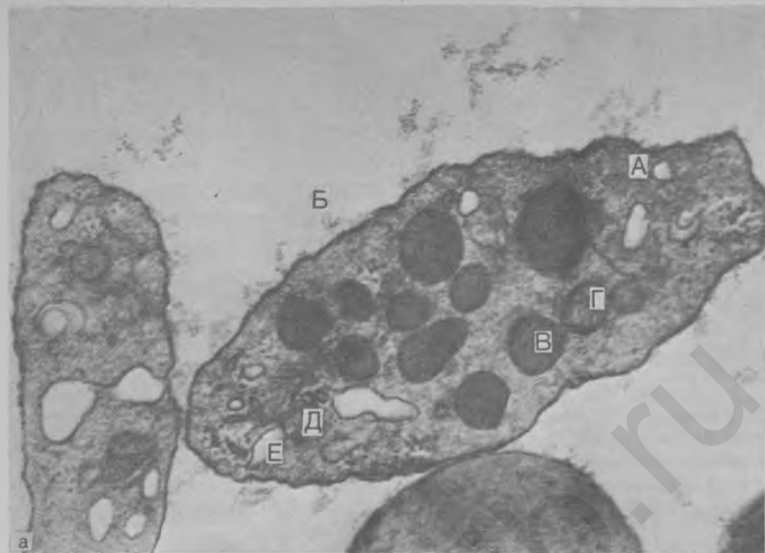


Рис. 7. Электронно-микроскопическая картина тромбоцита при нормальной беременности и позднем токсикозе. $\times 40\ 000$.

а — нормальный тромбоцит здоровой беременной в 39—40 нед. Дисковидная форма, гиалоплазма (А), окруженная трехслойной мембраной (Б). В гранулере расположены α -гранулы (В) и плотные гранулы (Г). Видны также гранулы гликогена (Д) и вакуоли (Е); б — дегенеративная форма тромбоцита в результате агрегации и выхода биологически активных веществ у больной М. с постэклампсической комой.



Рис. 8. Динамика количества тромбоцитов (1), ПДФ (2), термостабильной лактатдегидрогеназы (3) и щелочной фосфатазы (4) у больной М.

тест с протамина сульфатом — положительным во втором разведении, уровень ПДФ 100 мкг/мл, количество тромбоцитов $40 \cdot 10^9/l$, агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ и коллагеном не наблюдалась. Однако при постановке пробы переноса выявлены потенциальная гиперагрегация и потенциальная гиперактивность всей системы гемостаза. Произведено электронно-микроскопическое исследование тромбоцитов, которое подтвердило участие тромбоцитарного звена системы гемостаза в патологическом процессе (рис. 7).

Одним из признаков неэффективности интенсивной терапии нефропатии явились стойко высокий уровень ПДФ, падение количества тромбоцитов, что указывало на дальнейшую интенсификацию процесса внутрисосудистого свертывания крови (рис. 8). Помимо этого, нарастали явления анаэробного гликолиза и нарушение маточно-плацентарного кровотока, о чем свидетельствовал высокий уровень лактатдегидрогеназы и термостабильной щелочной фосфатазы.

При морфологическом исследовании в печени обнаружены мелкие некрозы в центре долек, окруженные небольшим количеством нейтрофильных лейкоцитов. Иммунологически в синусоидах, прилежащих к некротическим участкам, найдены депозиты комплекса «фибриноген — фибрин». В почках обнаружена картина, соответствующая мембранозно-пролиферативному гломерулонефриту, при «котором иммунологически выявлены депозиты комплекса «фибриноген — фибрин» как на базальных мембранах гломерулярных капилляров, так и в просвете капсулы клубочка. В легких отмечалось резкое полнокровие, мелкие сосуды были с явлениями плазморрагий и очагами фибриноидных изменений; иммуногистохимически выявлена фиксация комплекса «фибриноген — фибрин» в просвете отдельных альвеол и стенках мелких сосудов (рис. 9).

Таким образом, морфологическое исследование позволило выявить внутрисосудистую коагуляцию в микроциркуляторном русле жизненно

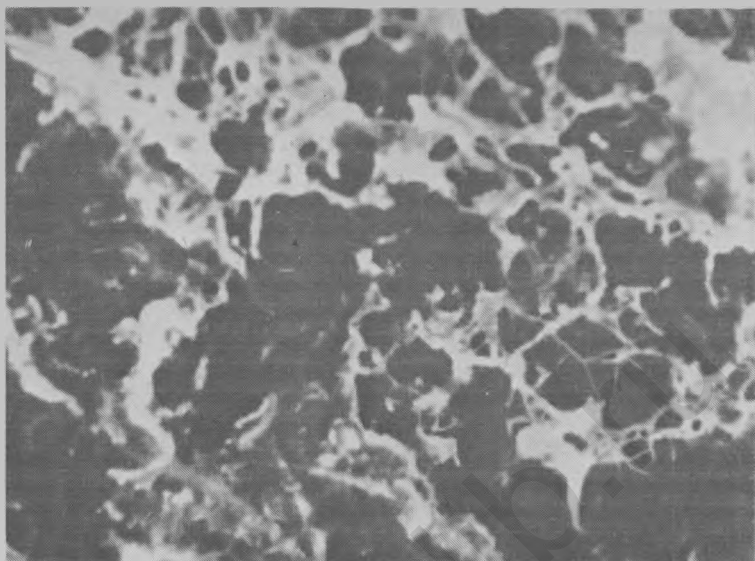


Рис. 9. Фибрин в просвете альвеол легких и в мелких сосудах межальвеолярных перегородок у больной М. с постэклампсической комой. Обработка люминесцирующей сывороткой против человеческого фибриногена. $\times 250$.

важных органов, проявляющуюся очагами фибриноидного изменения стенок сосудов и фиксацией комплекса «фибриноген — фибрин» в просвете капилляров.

Этот клинический пример наглядно демонстрирует роль синдрома ДВС в патогенезе развития тяжелой формы позднего токсикоза беременных и его исходе.

Таким образом, анализ литературы и собственные исследования свидетельствуют о том, что у больных с тяжелыми формами позднего токсикоза происходят выраженные нарушения в системе гемостаза, укладывающиеся в классическую картину синдрома ДВС. Сопоставление клинических и морфологических признаков заболевания с гемостатическими позволяет утверждать, что в патогенезе гипоксических проявлений тяжелой формы позднего токсикоза синдрому ДВС принадлежит важное место.

Выявление синдрома ДВС у больных с поздним токсикозом беременных явилось патогенетическим обоснованием для включения противотромботических препаратов (антикоагулянты) в комплекс лечебных мероприятий. Препаратом выбора при беременности является

гепарин, поскольку он, имея высокую молекулярную массу, не проникает через плаценту и, следовательно, не вызывает повреждения системы гемостаза у плода и новорожденных [Макацария А. Д., 1985].

Гепаринотерапия применена у 20 больных с легкой формой нефропатии, у 20 — с формой средней тяжести и у 20 — с тяжелой формой. Она явилась составной частью общепринятого лечения позднего токсикоза.

У всех больных выявлены фаза синдрома ДВС и реакция гиперкоагуляции, на которую указывали следующие параметры гемостазиограммы:

- 1) гиперфибриногенемия (более 4,50 г/л);
- 2) хроническая гиперкоагуляция (АЧТВ менее 35 с, АВР менее 50 с, «г + к» менее 17 мм);
- 3) структурная гиперкоагуляция содержания фибриногена более 4,50 г/л, количество тромбоцитов $350 \cdot 10^9$ /л, уровень факторов II, VIII, V, X выше 140%, показатель тромбоэластограммы «та» более 55 мм, ИТП более 15 усл. ед.;
- 4) гиперактивность тромбоцитарного звена системы гемостаза (агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ и коллагеном более 50%);
- 5) увеличение концентраций дериватов фибриногена РКМФ и ПДФ в плазме и сыворотке.

Мы применяли натриевую и кальциевую соли гепарина. В тех случаях, когда наблюдалась реальная гиперкоагуляция, были использованы два режима: подкожные инъекции препарата и постоянная внутривенная инфузия.

При подкожных инъекциях соблюдали следующие условия. На основании степени изменения гемостазиограммы выбирали суточную дозу препарата (30 000—80 000 ЕД). Делали пробную инъекцию 7500—10 000 ЕД гепарина в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки и оценивали общую реакцию больной. Через 5 ч после первой инъекции одним из выбранных способов оценивали состояние гипокоагуляции на фоне гепаринотерапии. При этом мы стремились к удлинению в $2-2^{1/2}$ раза АЧТВ, АВР, хронометрической коагуляции, «г + к» и снижению ИТП до 3—5 усл. ед.

Для контроля при гепаринотерапии определяли показатели свертывания крови (время свертывания цельной крови, время активированного свертывания крови, время рекальцификации, АЧТВ, тромбиновое время, активность ингибитора фактора Ха, производили титрование прота-

мина сульфатом, тромбоэластографию (показатели «г+k», ИТП — проба переноса по Раби).

В отсутствие аллергической реакции (абсолютное противопоказание к продолжению гепаринотерапии) и при достаточной гипокоагуляции с интервалом в 6 ч вводили остаток суточной дозы (в 3 приема). При недостаточной гипокоагуляции режим меняли: вместо 7500 ЕД 4 раза в сутки (всего 30 000 ЕД) назначали 10 000 ЕД 4 раза в сутки, т.е. 40 000 ЕД, или еще более увеличивали дозу. Через 2 сут вновь проводили контроль лечения гепарином с целью предотвращения кровотечения на фоне гепаринотерапии. Продолжительность лечения гепарином зависела от основного заболевания (2—5 нед). Критерием для снижения дозы явилась изо- или гипокоагуляция, выявленная при исследовании после прекращения биологического действия предыдущей дозы гепарина.

Подкожный режим гепаринотерапии применялся нами спустя 12 ч после родов у всех больных, перенесших поздний токсикоз в тяжелой форме и форме средней тяжести. Доза вводимого препарата была профилактической (10 000—15 000 ЕД в сутки по 5000 ЕД через 8 или 12 ч в течение 6 дней). Этот метод не требовал специально лабораторного контроля. Основанием для назначения гепарина в малых дозах явилась его способность предотвращать активацию X фактора.

Контролируемая гепаринотерапия ни в одном случае не осложнилась геморрагией. При легкой форме нефропатии она способствовала регрессу патологического процесса в 100% случаев. При нефропатии средней тяжести клинический эффект гепаринотерапии отмечен в 70%, при тяжелой форме — в 30% случаев. Гепаринотерапия была неэффективна в случае позднего обращения больных в стационар и длительного течения заболевания до начала лечения.

Гепаринотерапия была эффективной при раннем выявлении и своевременном лечении позднего токсикоза беременных. Следует отметить, что мы не наблюдали ни одного случая геморрагии и у новорожденных, матери которых длительное время получали гепарин. Систему гемостаза исследовали у 10 детей сразу после рождения (кровь брали из вены пуповины). Ни биологической, ни химической гепаринемии не обнаружено. АЧТВ составило 88 ± 7 с, «г+k» тромбоэластограммы — 31 ± 4 мм, ИТП — 15 ± 2 усл. ед., что свидетельствует об отсутствии транс-

плацентарного перехода гепарина. Оценка возможности химической гепаринемии с помощью титрования протамина сульфата также показала отсутствие циркуляции экзогенного гепарина в организме новорожденных, матери которых получали этот препарат.

Таким образом, у больных с поздним токсикозом беременных по мере увеличения тяжести осложнения нарастают влияния внутрисосудистого свертывания крови. У больных с водянкой беременных развитие синдрома ДВС происходит исключительно за счет активации тромбоцитарного звена системы гемостаза. У больных с нефропатией в механизме развития синдрома ДВС принимают участие как клеточные, так и плазменные компоненты свертывания крови. Морфологическим прижизненным подтверждением наличия синдрома ДВС являются различной выраженности нарушения кровотока в сосудах бульбарной конъюнктивы, артериовенозные шунты, внутрисосудистые агрегаты эритроцитов, микротромбы, нарушение перфузии капилляров и участки геморагии.

У родильниц, перенесших во время беременности нефропатию в форме средней тяжести и тяжелой, к 10—12-му дню послеродового периода не происходит нормализации нарушенного состояния системы гемостаза. В этот период высокие уровни ПДФ (более 15 % мкг/мл), а также свободного гемоглобина плазмы (более 15 %) указывают как на еще сохраняющийся синдром ДВС, так и на неполную реабилитацию родильниц. У детей, родившихся у женщин с нефропатией средней тяжести и при тяжелом ее течении, при исследовании системы гемостаза отмечаются признаки хронической формы синдрома ДВС.

Беременным с водянкой и легкой формой нефропатии наряду с антиагрегантами показано введение мини-доз гепарина (5000 ЕД 2—3 раза в сутки) в течение 12—14 дней. Подобная доза не подлежит специальному лабораторному контролю, способствует повышению эффективности лечения основного заболевания и профилактике нарастающих признаков синдрома ДВС.

Больным с нефропатией, протекающей в форме средней тяжести и тяжелой, показано контролируемое применение гепарина в лечебных дозах (20 000—40 000 ЕД в сутки) в течение 8—10 дней. В случае регресса заболевания рекомендуется подкожное введение профилактических доз (10 000 ЕД в сутки) в течение 5—7 дней.

Больным с презклампсией и эклампсией целесообразно внутривенное капельное введение гепарина с реополиглюкином или 5 % раствором глюкозы в течение 48—72 ч из расчета 1000—15 000 ЕД в час. В последующие 10—12 дней гепаринотерапию осуществляют путем подкожного введения лечебных доз препарата. Возобновление лечения показано через 4—8 ч после родоразрешения (профилактические дозы в течение 7—10 дней).

Методом контроля адекватности дозировки гепарина является время свертывания цельной крови, «г + к», ИПТ тромбоэластограммы. Доза считается адекватной при двукратном удлинении времени, свертывания цельной крови и параметра «г + к» тромбоэластограммы, уменьшении ИТП до 3—5 усл. ед. спустя 4 ч после подкожного введения и до 15 мин после внутривенного введения препарата. Курс лечения гепарином продолжается 2—5 нед. При возникновении родовой деятельности, а также при необходимости операции кесарева сечения введение гепарина следует временно прекратить. После операции препарат вновь назначают по 5000 ЕД 2—3 раза в сутки всем роженицам, перенесшим нефропатию, преэклампсию и эклампсию.

Противопоказаниями к гепаринотерапии являются предлежание плаценты (в течение 8—12 ч после родов), аллергическая непереносимость препарата, гемофилия и др.

Глава V

СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ И СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК

Изучению и установлению взаимообусловленности тяжелых форм гнойно-септических заболеваний, в частности септического шока, и синдрома ДВС во многом способствовало наличие экспериментальной модели — феномена Санарелли — Швартцмана, ставшего впоследствии и классической экспериментальной моделью синдрома ДВС.

Септический шок — тяжелейший клинический синдром, развивающийся в организме человека на фоне сепсиса и эндотоксемии и характеризующийся неполно-

ценной перфузией системы микроциркуляции жизненно важных органов. Состояние сепсиса и эндотоксемии может наблюдаться при развитии инфекции, вызванной как грамположительной и грамотрицательной микрофлорой, так и простейшими, риккетсиями, грибами, патогенное действие которых на организм приводит к нарушению нейровегетативных механизмов регуляции сосудистого тонуса, нарушению микроциркуляции адекватной тканевой перфузии.

По данным различных авторов, частота септического шока колеблется от 3 до 15 % по отношению ко всем больным с послеродовыми и послеабортными септическими заболеваниями [Савельев В. С., 1982; Kuhn W., 1977; Beller F. K., 1985]. Статистические показатели во многом зависят от правового регулирования вопросов прерывания беременности в той или иной стране и местонахождения клиники (большой или провинциальный город, контингент больных). Кроме того, следует учесть, что знакомство акушеров-гинекологов с септическим шоком недостаточно, в связи с чем у некоторой части больных диагноз этой патологии, по-видимому, не ставится.

По данным Н. Seneca и J. P. Grant (1976), на 233 039 больных, госпитализированных в 1968—1973 гг., показатель летальности при септических процессах, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, составил 16,8%, грамположительными — 4,4%. Наблюдение за меньшим числом больных, более однородным контингентом обследуемых (тяжелые хирургические больные, женщины с осложненным течением беременности, родов аборт, оперативных вмешательств) позволяет выявить значительно большую летальность, чем обычно публикуемые цифры.

По-видимому, анализировать летальность при септическом шоке следует дифференцированно, в зависимости от контингента больных, у которых этот клинический симптомокомплекс развивается на фоне основного септического процесса. Так, среди лиц, бывших здоровыми до возникновения септического процесса, смертность от септического шока составляет 23%, среди ослабленных больных — 62%, в группе тяжелобольных (перитонит, лейкопения) — 88% [Kuhn W., Graeff H., 1977].

Среди заболеваний и клинических состояний, наиболее часто осложняющихся септическим шоком, следует выделить септический аборт, хориоамнионит, мастит, перитонит после кесарева сечения. Фоном, благоприятствующим развитию септического шока, являются осложненное те-

чение беременности, обусловленное поздним токсикозом, невынашиванием беременности, экстрагенитальными заболеваниями (заболевания почек, печени, сердца, легких), преждевременные роды, геморрагический синдром, наличие врожденных или приобретенных иммунологических дефектов и др. (Collins C. G., 1970).

В общей клинической практике повышение частоты септического шока объясняется и некоторыми успехами медицины — появлением мощных гормональных и иммунодепрессивных препаратов, продлением жизни больных раком, диабетом, увеличением возраста госпитализированных пациентов, повышением частоты применения инвазивных методов (внутривенные катетеры, катетер Фоли, ингаляционное оборудование).

Частота септического шока находится в тесной зависимости от возбудителя септического процесса. В последние 20—25 лет с внедрением в клиническую практику антибиотиков и сульфаниламидных препаратов возросло число случаев сепсиса, вызванного антибиотикоустойчивыми штаммами стафилококков и грамотрицательной флорой. Наиболее часто возбудителями гнойно-септических заболеваний, на фоне которых возникает септический шок, являются продуцирующие эндотоксин грамотрицательные микроорганизмы (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* и *Serratia*), а также грамотрицательные анаэробы (*Bacteroides*). Септический шок может развиваться и на фоне сепсиса, вызванного грамположительной флорой (*Staphylococcus*, *epidermidis*, *Pneumococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*). Активным началом в этих случаях являются компоненты оболочки грамположительных бактерий.

Эндотоксины являются составной частью внешней стенки мембраны грамотрицательных бактерий, представляют собой полисахариды с молекулярной массой $1-10 \times 10^{-6}$ и вместе с фосфолипидами и протейнами образуют внешнюю оболочку клеточной стенки [Elin R. J., et al., 1976]. Эндотоксины становятся биологически активными лишь после гибели микроорганизмов. Очевидно, при этом происходит деструкция клеточной стенки и разрыв соединений между фосфолипидами, полисахаридами и протейнами. При химическом анализе эндотоксинов R. Westphal (1975) нашел комплекс, состоящий примерно наполовину из полисахарида, на 15—20% — из белка, а также из приблизительно одинакового количества липида А и липида В.

Отмечено, что эндотоксины одного и того же штамма при различных методах фракционирования и очистки могут иметь неодинаковый состав. Наиболее биологически активным компонентом эндотоксина большинство исследователей считают липид А. Эндотоксины обладают высокой видоспецифичностью, что резко влияет на биологическую активность, которая определяется на каком-либо одном виде лабораторных животных.

В 1894 г. G. Sanarelli впервые обратил внимание на качественно различную реакцию организма в ответ на введение двух одинаковых доз тифоидного токсина с интервалом в 24 ч. Первая инъекция не вызывала видимых значительных повреждений организма животного, тогда как вторая приводила к его гибели. Дальнейшие исследования, проведенные автором (1916—1924 гг.), позволили разработать модель патологической реакции, при которой две внутривенные инъекции сублетальных доз токсинов вибриона холеры и *E. coli*, сделанные с интервалом в 24 ч, вызывали тяжелый шок с кровоизлиянием во внутренние органы и отслойкой эпителия этих органов (мочевой пузырь, желчный пузырь, кишечник). G. Schwartzman в 1928 г., используя фильтрат культуры *V. typhosis* с первой внутрикожной и второй внутривенной инъекциями с интервалом в 24 ч, описал выраженную местную реакцию в месте внутрикожной инъекции, при которой возникли геморрагический некроз, деструкция стенки сосудов и местное кровоизлияние. Первая внутривенная инъекция сублетальных доз эндотоксина с последующей второй аналогичной инъекцией через 24 ч воспроизводит феномен генерализованной реакции Санарелли — Шварцманна, при которой наблюдаются универсально выраженные некротические и геморрагические повреждения органов и тканей (в первую очередь почек, печени, легких, слизистых оболочек, гипофиза, кожи).

Несмотря на интенсивные исследования генерализованной реакции Санарелли — Шварцманна, многие интимные механизмы ее остаются загадкой. В экспериментальных и клинических работах подчеркиваются тесная взаимосвязь и взаимообусловленность септического шока, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, участия калликреин-кининовой системы, генерализованной реакции Санарелли—Шварцмана.

Известно, что ДВС возникает при взаимодействии эндотоксина с лейкоцитами, тромбоцитами, внешней и внутренней системами активации прокоагулянтного звена

системы гемостаза, фибринолитической системой, системой комплемента, кининовой системой, катехоламинами и глюкокортикоидами, α -адренорецепторами, клетками ретикулоэндотелиальной системы [McKay D., 1973]. Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о повреждении эндотелия сосудов при септическом шоке или экспериментальной эндотоксемии. Эндотелий претерпевает вакуолизацию и лизис, возникает субэндотелиальный отек, происходит десквамация клеток, наблюдается прямое токсическое влияние эндотоксина на эндотелий [Spret A. et al., 1971].

В токсическом воздействии эндотоксина на эндотелий не последняя роль принадлежит и сокращению гладкомышечных элементов стенки сосуда под действием мукополисахаридов. При этом наблюдаются обнажение подлежащей базальной мембраны и отслойка целых клеточных пластов. Разрушение эндотелия сосудов способствует активации внешнего прокоагулянтного звена системы гемостаза за счет выброса тканевого тромбопластина и активации системы комплемента [Navigator J. et al., 1977]. Попадая в кровяное русло, эндотоксин вызывает количественное и качественное изменение лейкоцитов. В начале отмечается лейкопения (в основном за счет падения содержания нейтрофилов), которая в дальнейшем сменяется лейкоцитозом (вследствие нейтрофилии) и замедлением хемотаксиса лейкоцитов под влиянием эндотоксина [Territo J., Golde J., 1976; Richman A. et al., 1980]. F. Niemetz et al., (1971) отмечают, что эндотоксин придает лейкоцитам высокую прокоагулянтную активность. Введение лейкоцитов и их фракций, обработанных эндотоксином, вызывает синдром ДВС [Sakuragawa N. et al., 1976]. При этом контакте происходит освобождение биологически активных веществ из лизосом лейкоцитов. Таким образом, лейкоциты являются важным звеном реализации биологического эффекта эндотоксина в организме.

Биологический эффект эндотоксина определяется также его взаимодействием с факторами системы гемостаза. Так, при эндотоксемии наблюдается тромбоцитопения [Cash J. D., 1977]. Оказалось, что тромбоциты имеют на всей поверхности специфические рецепторы, на которые воздействуют молекулы эндотоксина, вызывая избирательное освобождение серотонина и тромбоцитарного фосфолипида — фактора 3 тромбоцитов [Navigator J. et al., 1977]. Помимо прямого действия эндотоксина на

мембрану тромбоцитов, существует опосредованное влияние, обусловленное взаимодействием эндотоксина с системой иммуноглобулинов и комплемента. Эндотоксин может активировать XII фактор гемостаза как непосредственно, так и путем обнажения коллагеновых структур. Таким образом, активируется внутреннее прокоагулянтное звено системы гемостаза. В отношении активации внешнего прокоагулянтного звена доказано, что эндотоксин не способен непосредственно активировать VII фактор системы гемостаза, однако при использовании тромбоцитарных факторов активируется внешний каскад гемокоагуляции.

Необходимо подчеркнуть важность взаимодействия эндотоксина с системой комплемента, так как его биологическое действие в значительной мере связано с активацией этой системы. Активированный комплемент сам по себе «запускает» биологические реакции: он вызывает лейкопению, повреждение мембраны тромбоцитов, выделение фактора 3 тромбоцитов и последующее возникновение синдрома ДВС [Matsud M., Aoki A., 1974], гемолиз эритроцитов и выделение в кровоток весьма активного эритроцитарного тромбопластина. Кроме того, компоненты активированной системы C_{3a} — C_{5a} (анафилатоксины) действуют на тучные клетки и способствуют выходу гистамина, серотонина и других вазоактивных веществ [McKay D., 1973]. Наличие в кровотоке мономеров фибрина и ПДФ изменяет условия формирования сгустка крови. Возникающий при этом феномен дефектной полимеризации вызывает высокую антитромбиновую активность, ингибирует функцию тромбоцитов, что ухудшает реологические свойства крови, стимулирует высокую фагоцитарную активность клеток ретикулоэндотелиальной системы и синтез фибриногена в печени.

Эндотоксин обладает также способностью увеличивать сосудистую проницаемость, активировать калликреиновую систему [Maki M., 1983]. Он вызывает и стимуляцию α -адренорецепторов, в результате чего происходит спазм артериол [Nachman R. L., 1971]. Действуя на надпочечники, эндотоксин стимулирует выброс катехоламинов и глюкокортикоидов. Взаимодействуя с клетками ретикулоэндотелиальной системы, он нарушает их способность фагоцитировать и подвергать метаболизму захваченные из кровотока вещества [Knioppel R., 1984, и др.].

Для полноценного ответа организма на введение эндотоксина в виде генерализованной реакции Санарел-

ли — Швартцманна необходимо определенное функциональное состояние указанных выше систем. Так, экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что лейкопения, тромбоцитопения, блокада α -рецепторов, активное состояние клеток ретикулоэндотелиальной системы препятствуют воспроизведению генерализованной реакции Санарелли — Швартцманна. Отмечено более легкое течение шока у животных, которым производили декомплементацию или почти полную инактивацию системы комплемента [Müller-Berghaus G., Hasegawa H., 1983, Naplan J. H., 1983].

Введение летальной дозы эндотоксина (200—500 мкг/кг) путем постоянной перфузии обычно вызывает смерть через 2—24 ч от необратимого шока с геморрагическим отеком легких и образованием рассеянных фибриновых тромбов во внутренних органах [Wander Merwe J. A., 1979]. При этом отложение фибрина в клубочках почек наблюдается менее чем в 10 % случаев, не являясь, таким образом, специфичным ответом организма на введение летальной дозы эндотоксина. В данном случае причиной смерти животных служит сердечная недостаточность.

При воспроизводстве классической реакции Санарелли — Швартцманна вслед за введением первой сублетальной дозы эндотоксина происходит резкое падение количества тромбоцитов, содержания фибриногена, факторов V, VII, VIII, XII, XIII, появляются производные фибриногена в виде фибринопептидов, растворимых комплексов мономеров фибрина [Sharp A. A., 1983].

Таким образом, после первой инъекции сублетальной дозы эндотоксина в организме имеют место относительная тромбоцитопения, лейкопения с последующим лейкоцитозом и гипофибриногемия, сменяющаяся гиперфибриногемией, снижением содержания других прокоагулянтов, истощением системы фибринолиза за счет уменьшения содержания активатора фибринолизина и профибринолизина, а также блокадой ретикулоэндотелиальной системы и возросшей чувствительностью гладкой мускулатуры артериол к катехоламинам. Указанные явления составляют сущность подготовительной фазы генерализованной реакции Санарелли — Швартцманна. Вторая внутривенная инъекция эндотоксина действует на те же системы организма, но в условиях блокады ретикулоэндотелиальной системы, активации фактора XII и системы комплемента, повреждения лейкоцитов и эндотелия, по-

вышения функции коркового и мозгового слоев надпочечников [Вопото А., Мисого J., 1979].

Именно эти условия вызывают качественно отличную реакцию организма. Повторная активация внешнего и внутреннего звена системы гемостаза приводит к отложению фибриновых тромбов во всех внутренних органах, что на фоне снижения функциональной активности фибринолитической и ретикулоэндотелиальной систем обуславливает стойкий тромбоз русла микроциркуляции почек, легких печени и мозга [Cavanagh D. et al., 1982].

Вторая инъекция эндотоксина вызывает дальнейшее усиление выброса катехоламинов и глюкокортикоидов, что в условиях сенсбилизации гладкой мускулатуры к катехоламинам ведет к выраженному и длительному спазму артериол клубочков почек [Ggaeff H., 1984].

Сочетание данного процесса с микротромбозом и снижением фибринолиза ведет к массивному тромбозированию клубочков и двустороннему симметричному некрозу почек — патогномоничному признаку генерализованной реакции Санарелли — Швартцманна.

Изменение реактивности животного можно вызывать не только первой инъекцией эндотоксина. В эксперименте она может быть заменена введением торотраста, трепанового синего, кортизона, что вызывает блокаду ретикулоэндотелиальной системы и, по-видимому, угнетение фибринолиза. Следует особо отметить, что предварительное угнетение фибринолиза Σ -аминокапроновой кислотой также заменяет подготавливающую инъекцию эндотоксина.

Беременным животным для воспроизводства генерализованной реакции Санарелли — Швартцманна достаточно одной разрешающей инъекции эндотоксина. Если подготавливающая инъекция проведена эндотоксином, разрешающая инъекция может быть заменена введением Σ -аминокапроновой кислоты, полимеров. Данная реакция может быть предотвращена назначением препаратов, оказывающих антитромбиновое действие. К ним относятся гепарин, препараты, снижающие количество тромбоцитов (антисыворотка, яды змей) и подавляющие их функциональную активность (антиагреганты). Реакцию можно предотвратить и путем подавления α -адренергической стимуляции (адреналэктомия, симпатэктомия, применение α -адреноблокаторов) или активации фибринолитической системы [Van der Merwe J. A., 1979].

Таким образом, при генерализованной реакции Санарелли — Швартцманна две внутривенные инъекции субле-

тальных доз эндотоксина провоцируют в организме два эпизода быстрого диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что и является определяющим в современной трактовке данной реакции.

При изучении состояния системы гемостаза у больных с септическим шоком нами обнаружена различная степень выраженности синдрома ДВС. Наиболее характерным было значительное увеличение концентрации РКМФ и ПДФ с выраженным снижением уровня антитромбина III. При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных выявлены тромбоцитопения различной степени выраженности, агрегация тромбоцитов и значительное повышение содержания β -тромбоглобулина.

Согласно данным, полученным М. И. Кузиным и соавт. (1979), у всех больных с септическим шоком выявлена либо фаза гиперкоагуляции, либо фаза коагулопатии потребления синдрома ДВС, а также его волнообразное течение в процессе развития синдрома. Вместе с тем у больных с септическим шоком отмечены наличие не только разных фаз синдрома ДВС, но и различных путей активации системы гемостаза. Так, обнаружена характерная для всех больных активация тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Нами установлено, что гипоагрегация тромбоцитов, имеющая место у части больных с септическим шоком, является результатом чрезмерной активации тромбоцитарного звена системы гемостаза и возникновения тромбоцитопатии потребления.

Для развернутой клинико-лабораторной картины острой формы синдрома ДВС в акушерской практике при септическом шоке, характеризующемся прогрессирующим клиническим симптомам заболевания (кома, коллапс, олигоанурия, печеночная недостаточность, появление кровоточивости на фоне предшествующей гиперкоагуляции), характерно падение уровня фибриногена, удлинение времени свертывания крови, времени рекальцификации плазмы, протромбинового времени, появление в сосудистом русле повышенных концентраций РКМФ и ПДФ и развитие микрогемолита. Как отмечалось выше, падение уровня фибриногена — важнейшее проявление острой или подострой формы синдрома ДВС. При хронических формах синдрома, когда усиленная продукция фибриногена компенсирует или превышает его «потребление», уровень белка может быть нормальным или повышенным.

При исследовании системы гемостаза у больных септическим шоком мы обнаружили либо I фазу синдрома ДВС — реальную гиперкоагуляцию в сочетании с резко выраженными признаками интенсификации внутрисосудистого свертывания крови, либо II фазу синдрома — фазу коагулопатии потребления.

При постановке полуколичественных тестов на содержание дериватов фибриногена независимо от фазы синдрома в 100% случаев обнаружено увеличение содержания РКМФ и ПДФ, что свидетельствует о произошедших реакциях тромбин — фибриноген и плазмин — фибрин — фибриноген.

Кроме того, у всех больных обнаружено почти двукратное уменьшение содержания антитромбина III в плазме, что может быть объяснено интенсивной утилизацией его как наиболее активного естественного ингибитора ряда активированных факторов свертывания. При радиомунологическом определении тромбоцитарного белка β -тромбоглобулина, содержащегося в α -гранулах типа I, выявлено повышение его содержания почти в 9 раз, что может быть объяснено стимуляцией реакции высвобождения тромбоцитов и их разрушением. При точном количественном определении уровня ПДФ обнаружено увеличение их концентрации в сыворотке крови почти в 40 раз по сравнению с нормой. Это указывает на масштабы внутрисосудистого свертывания крови у больных с септическим шоком.

Таким образом, у всех больных с септическим шоком был выявлен синдром ДВС различной степени выраженности вплоть до коагулопатии потребления.

Кроме потенциальной гиперкоагуляции, мы обнаружили явление потенциальной гиперагрегации тромбоцитов. Это состояние подразумевает состояние гипоагрегации тромбоцитов в сочетании с увеличением в плазме концентрации стимуляторов агрегации. На рис. 10 видно, что агрегация тромбоцитов в плазме крови больной с септическим шоком почти отсутствует. В смеси же равных объемов плазм донора и больного интенсивность агрегации тромбоцитов больше, чем в плазме донора. Это обусловлено воздействием биологических стимуляторов агрегации (адреналин, аденозиндифосфат, серотонин, простагландины), высвободившихся из разрушенных в процессе массивной внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. Разрушение и дегрануляция тромбоцитов подтверждалась данными электронно-микроскопического исследования их (рис. 11).

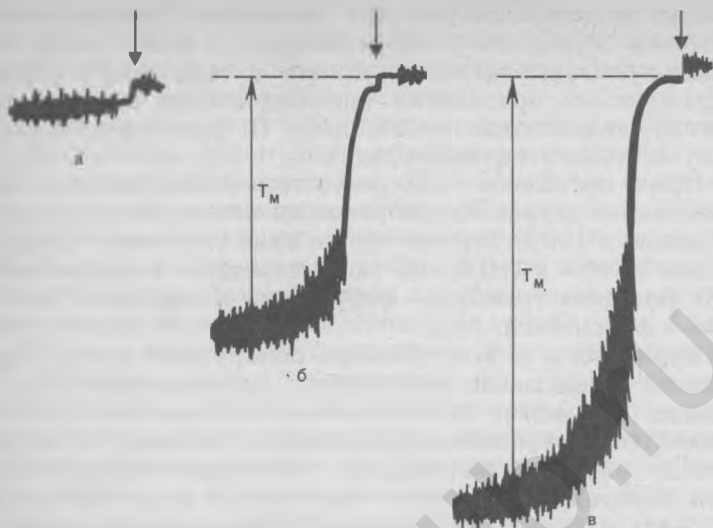


Рис. 10. Агрегатограмма при септическом шоке. Проба переноса с применением агремера и АДФ в конечной концентрации $1,6 \cdot 10^{-1}$ моль. а — плазма больной; б — плазма здорового человека; в — смесь плазм больной и здорового человека. T_m — интенсивность максимальной агрегации.

Обнаружение потенциальной гиперагрегации тромбоцитов наряду с потенциальной гиперкоагуляцией, выявляемой пробой Раби, дает возможность судить о всех механизмах, ответственных за развитие ДВС при септическом шоке.

Имеются основания считать, что септический шок протекает с гиперактивацией всей системы гемостаза (как прокоагулянтного, так и тромбоцитарного звена). Эти данные позволяют ставить вопрос о целесообразности избирательного применения различных противотромботических препаратов для профилактики и лечения септического шока [Макацария А. Д., Мельников А. П., 1979].

Таким образом, на основании результатов экспериментального и клинического изучения патогенеза септического шока можно считать, что основными триггерными механизмами возникновения синдрома ДВС при септическом шоке являются активация фактора XII, повреждение эндотелия сосудов эндо- и экзотоксинами с выделением тканевого тромбопластина, взаимодействие их с тромбоцитами, агрегация последних, высвобождение АДФ, серотонина, гистамина, факторов 3 и 4 тромбоцитов, гемолиз

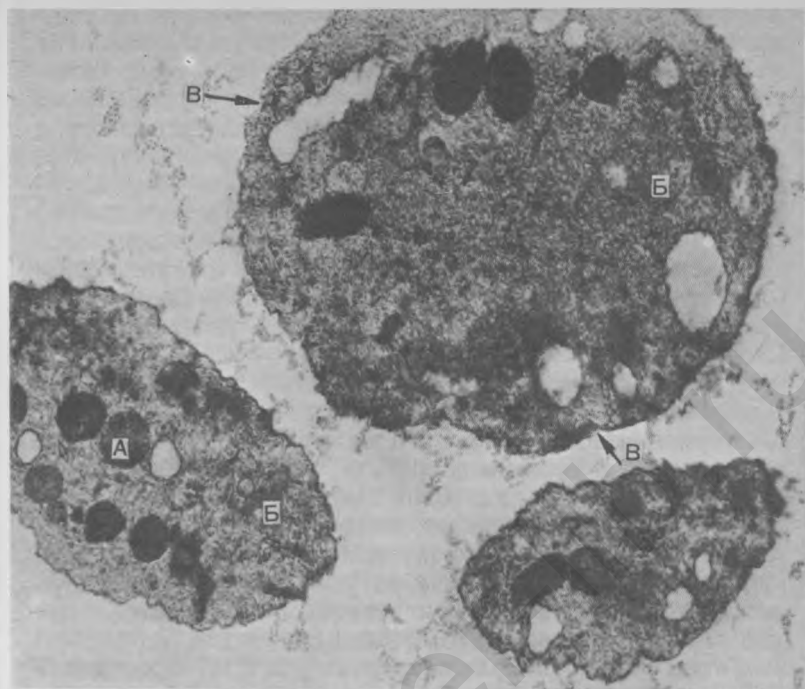


Рис. 11. Тромбоцит больной П., 29 лет. Диагноз: септический шок после инфицированного аборта. Видны единичные гранулы (А), просветленная гиалоплазма (Б) и нарушенная мембрана (В).

эритроцитов и высвобождение эритроцитарного тромбопластина, воздействие эндотоксина на систему комплемента и калликреин-кининову систему. В этом комплексном процессе участвуют различные сочетания указанных факторов, в том числе подавление фибринолиза. При возникновении септического шока усугублению ДВС способствуют стаз, особенно в системе микроциркуляции, ацидоз и повышение вязкости крови [Graeff H., Kuhn W., 1980; Knipper R. A. et al., 1984].

Эндотоксин действует на клеточно-гуморальные системы, поддерживающие постоянство внутренней среды организма, и вызывает выделение биологически активных веществ, приводящих к определенному симптомокомплексу, лежащему в основе патогенеза септического шока и связанному в первую очередь с изменением условий микроциркуляции в жизненно важных органах (почках, печени, легких).

Эндотоксин вызывает альтерацию клеток эндотелия сосудов и гепариноцитов, а также циркулирующих лейкоцитов и тромбоцитов. Это приводит к слущиванию клеток эндотелия сосудов, обнажению базальной мембраны, выделению из гепариноцитов гистамина и серотонина, агрегации и разрушению лейкоцитов с высвобождением в просвет сосудов протеолитических ферментов из лизосом поврежденных лейкоцитов. При агрегации и реакции освобождения тромбоцитов в просвет сосудов выделяются биологически активные вещества, основными из которых являются серотонин и фактор 3 тромбоцитов, обладающий выраженной прокоагулянтной активностью [Richman A. et al., 1980; Rao P. S., 1982].

Патогенное действие эндотоксина на гуморальные звенья гемостаза выражается в активации фактора XII — триггерного фактора коагуляции внутреннего прокоагулянтного звена системы гемостаза, а затем и фибринолитического ее звена, кининовой системы, системы комплемента за счет комплекса эндотоксина с иммунными антителами. Активирование факторов системы комплемента приводит к дальнейшему выбросу катехоламинов из тучных клеток (действие анафилатоксинов) и прогрессирующей агрегации тромбоцитов [Kambayashi J. et al., 1983].

Таким образом, на ранних этапах действия эндотоксина на организм преобладают два феномена: 1) нарушение правильного распределения кровотока в капиллярах за счет дистонии артериол вследствие чрезмерного выброса веществ, влияющих на сосудистый тонус; 2) спазм артериол, их паралитическое расширение, открытие артериовенозных шунтов и сброс в них части крови в зависимости от преобладания рецепторов в данной сосудистой области. Кроме того, образуются мельчайшие фибриновые, тромбоцитарные и смешанные микротромбы, происходит увеличение вязкости крови за счет возникновения мономеров фибрина в кровотоке и явлений эритроцитарного штамма, что еще более ухудшает условия капиллярной перфузии. В этих условиях доставка кислорода и питательных веществ в клетки и удаление токсических продуктов метаболизма, а также поддержание постоянства pH в клетках нарушаются [Добровольский В. И. и др., 1984; Глушченко И. В., 1985].

Неадекватность капиллярной перфузии вызывает включение компенсаторно-приспособительных механизмов. Возникает рефлекторная стимуляция тучных клеток, ответственных за нормализацию кровотока в капиллярах,

активируется фибринолиз в клетках эндотелия сосудов, находящихся в контакте с тромбом, что вызывает последующий лизис тромба и восстановление проходимости сосуда. Кроме того, активируются клетки ретикулоэндотелиальной системы, выполняющие функции фагоцитоза бактерий, детоксикации токсических продуктов, поглощения из кровотока мономеров фибрина и других дериватов фибриногена; буферные системы организма поглощают избыток водородных ионов. При длительной эндотоксемии наступают декомпенсация и срыв указанных систем гомеостаза, что обуславливает дальнейшее ухудшение условий функционирования клеток тканей организма.

Блокада микроциркуляции вызывает необходимость перехода на анаэробный гликолиз — заведомо неэкономный путь обеспечения энергетических потребностей большинства тканей человеческого организма. Она ведет к депонированию крови в выключенных из циркуляции участках тканей, роста метаболического ацидоза, резкому увеличению проницаемости клеточных мембран, спазму и микротромбозу капилляров почечных клубочков с повреждением их функции вплоть до анурии, плазматическому отеку, гипоксии, жировой дегенерации и некрозу центральной части печеночных долек, массовой обструкции фибринотромбоцитарными тромбами капилляров легочной артерии, отеку внутриальвеолярной перегородки, открытию артериовенозных шунтов в легочной циркуляции, появлению участков геморрагического пропитывания легочной ткани. Прогрессируют также изменения системы гемостаза вплоть до клинически выраженных тромбоцитарных, геморрагических и ишемических повреждений. Эти изменения служат патофизиологической основой клинических проявлений септического шока.

В определенном проценте случаев диагностика септического шока основывается на динамике клинических симптомов заболевания. Это связано с определенными трудностями получения гемокультуры, подтверждающей септическое состояние, сравнительной редкостью получения положительного результата исследования. Разработанная в последние два десятилетия диагностика эндотоксемии с помощью лизата амебоцитов мечехвоста не получила широкого распространения. Основным клиническим критерием диагностики септического шока является внезапное падение артериального давления без внешней кровопотери и признаков внутривенного кровотечения.

Диагноз шока должен ставиться на основании данных

тщательного анализа клинических и лабораторных проявлений бактериемии, несмотря на возможный отрицательный результат гемокультуры. По сводным данным [Kpirpel A. et al., 1984, и др.], к клиническим проявлениям бактериемии относятся повышение температуры тела, гипотония (снижение систологического артериального давления ниже 70 мм рт. ст); дыхательные расстройства вплоть до выраженной дыхательной недостаточности: нарушение сознания, олигурия (суточный диурез менее 500 мл) и азотемия, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диаррея, желтуха), геморрагический диатез, снижение массы тела.

У 115 больных, находившихся под нашим наблюдением, развитие септического состояния сопровождалось ухудшением общего состояния, гектическим повышением температуры тела, прогрессированием воспалительных изменений в области первичного очага инфекции, повышением уровня лейкоцитов крови с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (до миелоцитов), тахикардией и одышкой.

Критический анализ полученных данных позволяет утверждать, что клиническая картина шока во многом определялась нарушениями микроциркуляции, обусловленными синдромом ДВС. Наблюдались бледность, акроцианоз кожных покровов, олигурия и нарушение функции печени, дыхательная недостаточность (у всех больных), нарушения сознания (у 50%), клинически выраженный гемолиз (у 13%) и геморрагический диатез (у 94%). Последний проявлялся желудочно-кишечными и носовыми кровотечениями, подкожными геморрагиями, кровоизлияниями в склеры глаз и метроррагией. Независимо от причин шока проявления его носили крайне тяжелый характер и отодвигали на задний план симптомы заболевания, послужившего источником его развития.

Первым проявлением шока у больных, как правило, был озноб, сопровождающийся гипертермией до 39—40°C с последующим относительным снижением температуры тела до субнормальной или нормальной. В большинстве случаев наряду с этим появлялись парестезии, жесточайшие мышечные боли, которые резко усиливались даже при прикосновении постельного белья. В первые же часы обращало на себя внимание изменение психики больных: возникшие вначале возбуждение и чувство беспокойства через 4—6 ч сменялись безразличием к окружающему, некритическим отношением к своему состоянию. В первые часы шока багрово-красный цвет кожных покровов резко

контрастировал с цианотичной окраской губ, ногтевого ложа и кончиков пальцев. Через 6—12 ч на коже появлялись высыпания геморрагического характера. Обычно они локализовались на губах и носе, реже на других областях тела, носили герпетический характер; нередко наблюдалась отслойка эпидермиса. Артериальное давление у половины больных было низким (40—60/20—0 мм рт. ст.). У остальных больных, несмотря на отсутствие явной гипотензии, имелись все признаки септического шока и неадекватной капиллярной перфузии, что вело к дисфункции или полному выпадению функции жизненно важных органов.

Диагностика септического шока основывается на оценке клинических проявлений патологического процесса и данных дополнительных методов исследования (биохимических, электрофизиологических, функциональных).

Первое, на что должно быть обращено внимание, — это заболевания и клинические состояния, на фоне которых наиболее часто развивается септический шок. К ним относятся послеродовые и послеабортные септические заболевания, хориоамнионит, перитонит после оперативных вмешательств на тазовых органах, пиелонефрит, септический эндокардит, мастит, диабет. Кроме того, необходимо помнить о возможности возникновения септического шока при применении больших доз антибиотиков, которые способны вызвать распад большого количества микроорганизмов с высвобождением из последних эндотоксина.

Для своевременной диагностики септического шока мы считаем крайне важным проведение следующих мероприятий: 1) измерение ректальной температуры минимум 4 раза в сутки (особенно после озноба) для сопоставления с температурой тела в подмышечной области; 2) посевы мочи и крови (особенно во время озноба) и выявление возбудителя в канале шейки матки; 3) ежечасный контроль диуреза; 4) контроль артериального давления, характера пульса, центрального венозного давления; 5) определение кислотно-основного состояния крови и насыщения тканей кислородом; 6) подсчет количества тромбоцитов и определение содержания фибриногена и мономеров фибрина (растворимый фибрин).

Основной целью перечисленных мероприятий является установление ранних (начальных) проявлений септического шока. Мы считаем, что только ранняя его диагностика и своевременная терапия позволяют предотвратить необратимые изменения в органах.

Как было указано выше, клинические проявления септического шока зависят от типа инфекции, тяжести основного заболевания, продолжительности шокового состояния и лечебных мероприятий.

При септическом шоке чрезвычайно важно оценить кровоснабжение периферических сосудов, а также психический статус больной. Холодные, синюшные конечности и коматозное состояние септической больной указывают на наличие септического шока и плохой прогноз. Может наблюдаться гипердинамическая стадия шока, когда, несмотря на гипотонию, кожа конечностей остается теплой, а диурез достаточным. Врач может не обратить внимания на продромальные, субклинические симптомы септического шока. Одним из объективных симптомов неадекватного кровоснабжения жизненно важных органов, характерных для септического шока, является нарушение функции почек, проявляющееся олигурией (выделение до 20 мл мочи в час).

При диагностике шока часто полагаются на показатель артериального давления, определяемого на плечевой артерии. Однако необходимо учитывать, что состояние неадекватной капиллярной перфузии, ведущей к дисфункции или полному выпадению функции жизненно важных органов, может наблюдаться и при нормальном артериальном давлении. Таким образом, основным является состояние капиллярного кровотока, недостаточность которого ведет к гипоксии тканей и накоплению клеточных шлаков.

Врача должны насторожить ригидность затылочных мышц и сильная боль у больной сепсисом. Нередко недооценка данного состояния может явиться причиной диагностической ошибки. В нашей практике был случай, когда в период эпидемии гриппа подобный симптом у больной с инфицированным абортom был недооценен. Вскоре у нее развилась классическая картина септического шока.

В диагностике септического шока крайне важное место занимает оценка функции легких. Как указывалось ранее, блокада легочного кровотока тромбоцитарно-фибриновыми агрегатами, интерстициальный и альвеолярный отек, а также сосудистый спазм являются решающими факторами развития легочной недостаточности. При прогрессировании данного патологического процесса развивается внутриальвеолярная экссудация с покрытием альвеолярного эндотелия гиалиновыми мембранами (Багдатьян В. Е. и др., 1982).

Клинически путем перкуссии или аускультации не всег-

да удается выявить описанные выше патологические изменения. Большую диагностическую ценность в этом случае приобретают определение частоты дыхания (наблюдается тахипноэ) и анализ газового состава крови (метаболический ацидоз). Рентгенологически во всех отделах легкого обнаруживаются облаковидные затемнения, являющиеся показателем интерстициального отека легких.

Нередко на первый план при септическом шоке выступают явления острой сердечной недостаточности, главным проявлением которой служит гипотония или коллапс. Последний обусловлен, как правило, депонированием крови на периферии, уменьшением венозного возврата, снижением сердечного дебита, уменьшением сердечного выброса [Гельфанд Б. Р. и др., 1982]. Первыми симптомами прогрессирующей сердечной недостаточности являются увеличение печени и болезненность ее при пальпации.

Клиническая диагностика септического шока неотделима от диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Его проявления можно условно подразделить на выраженные, указывающие на нарушение состояния системы гемостаза при данном патологическом процессе, и скрытые (непрямые), судить о которых приходится по клиническим признакам нарушения или выпадения функций отдельных органов и систем.

Несомненными клиническими признаками синдрома ДВС при септическом шоке являются кровоточивость в одном или нескольких местах (в месте уколов, из матки, из поврежденных при операции тканей), наличие пурпуры, кровоподтеков. Геморрагический некроз кожи лица, синюшность кожи рук, ног, носа, щек и ушей также развиваются в результате диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Поражения мозга могут проявляться нарушением сознания, развитием комы, поражения легких — одышкой, нарушением газообмена, кожи — пурпурой, кровоподтеками, почек — олигурией или анурией, мышц — сильными болями.

Важнейшей клинической особенностью синдрома ДВС может быть необъяснимое развитие клинической картины шока без явного тяжелого кровотечения. Следует помнить, что шок при этом развивается в результате повреждения тромбоцитов, активации кининов, влияния ПДФ и депонирования крови или плазмы в системе воротной вены, спланхической системе, пораженной ткани и серозных полостях.

Точная диагностика патологического внутрисосудисто-

го свертывания крови возможна лишь при своевременном лабораторном исследовании состояния системы гемостаза. Важное значение имеет время диагностики (выявления) синдрома ДВС. При последнем характер нарушений непрерывно меняется, и в отличие от наследственных изменений свертываемости крови они могут успеть исчезнуть к моменту взятия крови для исследования. В связи с этим результаты анализа должны оцениваться в связи с клинической ситуацией. На однократное исследование или, что еще хуже, на оценку одного показателя полагаться нельзя.

Необходим минимальный набор тестов, позволяющих судить о состоянии основных звеньев системы гемостаза. Важно с помощью лабораторных тестов определить и характер перемен со времени улучшения или ухудшения состояния больной, с большой степенью достоверности прогнозировать патологический процесс. При этом исследование должны быть выполнены по возможности быстро, а результаты их оценены для правильной коррекции медикаментозной терапии и тактики ведения больной. Методы исследования, дающие результаты через 12—24 ч, не имеют практической ценности.

Непосредственной причиной летального исхода при септическом шоке являются остро развивающаяся печеночная и легочная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, а также тромбозы внутренних органов.

При патологоанатомическом исследовании женщин, умерших от септического шока, обнаруживаются местные изменения в родовых путях и жизненно важных органах. Изменения в родовых путях нередко обусловлены травматическими повреждениями при внебольничных вмешательствах (криминальный аборт), недавним выкидышем и гнойно-септическим процессом в матке. Обычно при вскрытии обнаруживают атоничную матку с дряблыми стенками, зияющими сосудами, полость которой значительно расширена и содержит почти всегда большей или меньшей величины свертки крови и участки некротизированной плаценты [Каньшина Н. Ф., Павленок Ю. М., 1982].

Если смерть наступает до отделения плаценты, то макро- и микроскопически при морфологическом исследовании легко выявить признаки септического процесса в плаценте и матке. Детское место при этом имеет вид вареного мяса и резкий гнилостный запах. При микроскопическом исследовании в плаценте или ее остатках

определяются очаги некроза, содержащие многочисленные бактерии. В месте плацентарной площадки находят кровоизлияния и некрозы поверхностных отделов мышцы матки. В ее сосудистом русле имеются множественные тромбоцитарно-фибриновые тромбы [Каньшина Н. Ф., 1982].

Патоморфологические изменения внутренних органов характеризуются наличием большого количества тромбоцитарно-фибриновых тромбов в русле микроциркуляции почек, печени, легких, надпочечников, гипофиза, желудочно-кишечного тракта, сочетающихся с многочисленными участками кровоизлияний [Kojima M. et al., 1978]. Необходимо отметить, что при обычном морфологическом исследовании некротического материала можно не выявить прямых признаков микротромбоза у больных, умерших от септического шока. Только иммуноморфологические исследования с высокой степенью достоверности позволяют диагностировать тромбоз в системе микроциркуляции. Так, при применении этого метода мы обнаружили отложение фибрина в микрососудах печени и почек (рис. 12). Большой интерес могло бы представить исследование отложений фибрина в микрососудах биопсийного материала, однако его трудно осуществить ввиду тяжелого состояния больных с септическим шоком. Возможно, что эти морфологические изменения в органах (аденогипофиз, надпочечники, диэнцефальная область, почки и др.) могут явиться причиной нередко развивающегося синдрома Шихена, синдрома Уотерхауса—Фридериксена, послеродового ожирения, острой и хронической почечной недостаточности.

Указанные выше морфологические изменения, как правило, сочетаются с переполнением кровью венозной системы, депонированием ее в спланхической системе и в системе воротной вены. Кровоизлияния имеют мелкопятнистый характер, наблюдаются преимущественно в коже, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, миокарде, легких, почках, яичниках. Наиболее постоянно они возникают в коре надпочечников и стволовом отделе головного мозга.

Тромбы в синусоидах печени представляют собой тонкие нити фибрина длиной от 20 до 40 мкм и одинаково повреждают обе доли. Тромбоз часто распространяется в воротную и печеночные вены. D. McKay и соавт. (1973) считают специфичным морфологическим признаком септического шока диффузное равномерное распре-



Рис. 12. Множественные тромбы в просвете капилляров клубочков почек при септическом шоке. Обработка люминесцирующей сывроткой против фибриногена человека. $\times 250$.

деление тромбов во всей печеночной ткани. По нашим данным [Макацария А. Д., 1981], тромбозы и геморрагии выявляются также в поджелудочной железе и селезенке. Иногда при патологоанатомическом исследовании в брюшной полости обнаруживалась жидкая кровь, однако источник кровоизлияния в брюшную полость установить не удалось.

Морфологические изменения при септическом шоке в значительной степени зависят от длительности септического процесса, возраста больной, продолжительности течения септического шока, характера лечебных мероприятий.

Таким образом, морфологические изменения жизненно важных органов при септическом шоке характеризуются множественными участками тромбозов в системе микроциркуляции, участками геморрагий различной величины и инфарктами. Неадекватная капиллярная перфузия при септическом шоке, обуславливающая выпадение функций или дисфункцию различных органов,

является следствием участия диссеминированного внутрисосудистого свертывания в патологическом процессе.

Основным доказательством наличия внутрисосудистого свертывания служит тромбоз в системе микроциркуляции. У 38 больных с септическим шоком, развившимся на фоне инфицированного аборта или осложненного послеродового периода, мы применили контролируемую гепаринотерапию. Она была неременной составляющей частью комплексного лечения данного контингента больных, включающего удаление или санацию источника инфекции, массивную комбинированную антибактериальную терапию, коррекцию водно-электролитных расстройств, применение инфузионных и трансфузионных средств, компонентов крови, сердечных и сосудистых препаратов.

Детальное исследование системы гемостаза начинали до противотромботической терапии при поступлении больных в клинику. Обнаруживалась либо хроническая, либо подострая форма синдрома ДВС. Хроническая форма характеризовалась гиперфибриногенемией (более 5,20 г/л) и хронометрической гиперкоагуляцией, зависящей от активации внешнего и (или) внутреннего путей свертывания крови. Об этом судили по укорочению АИТВ (менее 25 с при норме 30—40 с), АВР (менее 45 с при норме 60—70 с), показателю «г + к» тромбоэластограммы менее 17 мм (норма 20—27 мм). Учитывали структурную гиперкоагуляцию, зависящую от количества и качества субстратов (в основном фибриногена и тромбоцитов), составляющих сгусток и определяющих его эволюцию. Ее выявляли при гиперфибриногенемии, повышении содержания факторов II, VIII, V и X (более 150%), показателя «та» тромбоэластограммы (более 55 мм) и ИТП (более чем до 20 усл. ед.). Принимали во внимание гиперактивность тромбоцитарного звена системы гемостаза при оценке стимуляции агрегации тромбоцитов различными концентрациями АДФ и коллагеном, повышение концентрации в плазме и сыворотке дериватов фибриногена, РКМФ и ПДФ, которые указывают на возрастание концентрации плазмина и тромбина в крови.

Для подострой формы синдрома ДВС с признаками коагулопатии потребления характерны гиперфибриногенемия, хронометрическая и структурная гипокоагуляция в сочетании с повышением концентрации РКМФ и ПДФ;

она подтверждалась положительной пробой переноса по Раби на тромбоэластографе.

В отсутствие аллергической реакции на пробную инъекцию гепарина и при достаточной степени гипокоагуляции остаточную суточную дозу гепарина вводили с интервалом 4—6 ч (4—6 приемов). Если же степень гипокоагуляции была недостаточной, то увеличивали частоту введения или дозу препарата. Необходимо отметить, что у всех больных с бактериальным шоком и острой почечной недостаточностью в связи с потреблением кофактора гепарина антитромбина III гепаринотерапию сочетали с дробным введением (150—200 мл через день) свежей донорской крови или нативной плазмы, особенно при подострой форме синдрома ДВС, когда уровень антитромбина III падал до $0,098 \pm 0,008$ г/л (у больных с хронической формой синдрома он составлял $0,123 \pm \pm 0,014$ г/л при норме $0,258 \pm 0,022$ г/л). При подострой форме синдрома ДВС у больных с септическим шоком переливание свежей донорской крови и плазмы являлось и заместительной терапией в связи с массивным потреблением факторов свертывания крови и тромбоцитов.

При лечении больных с бактериальным шоком мы избегали применения консервированной крови, хранившейся более 4—5 дней, ввиду разрушения тромбоцитов, а также отсутствия в ней антитромбина III и важнейших факторов свертывания крови. Контроль гепаринотерапии осуществляли каждые 2—3 сут с целью поддержания адекватной дозы препарата и предотвращения геморрагических осложнений на фоне лечения.

Дозу гепарина уменьшали при улучшении общего состояния, восстановлении функциональных способностей почек, нормализации функции легких, а также при изо- и гипокоагуляции, определяемых при лабораторном контроле системы гемостаза после прекращения биологического действия предыдущей дозы гепарина.

Внутривенную инфузию гепарина применяли при подострой форме синдрома ДВС у больных с бактериальным шоком и острой почечной недостаточностью. Кроме того, внутривенная инфузия гепарина произведена у 7 больных с бактериальным шоком на фоне хронической формы синдрома ДВС ввиду тяжелого течения шока и необходимости строгого соблюдения дозы гепарина. Пробная доза составляла 5000 ЕД при введении 800—1000 ЕД в час. Доза для дальнейшего введения гепарина зависела от данных контроля спустя 30 мин—1 ч после

инъекции. Продолжительность внутривенной инфузии не превышала 72 ч, после чего препарат вводили подкожно.

Контроль гепаринотерапии при подострой форме синдрома ДВС при наличии коагулопатии потребления осуществляли с помощью пробы переноса по Раби, поскольку ни один другой показатель не позволял дифференцировать гипокоагуляцию, обусловленную коагулопатией потребления, и гипокоагуляцию, вызванную гепаринотерапией. При подострой форме синдрома ДВС и коагулопатии потребления проба переноса, основанная на сравнении показателя «г» тромбозластограммы плазмы больного и тромбозластограммы смеси равных объемов плазмы больного и донора, была меньше 1; при адекватной гепаринотерапии этот показатель колебался в пределах 1—2. В тех случаях, когда больным с бактериальным шоком производили лапаротомию и экстирпацию матки, гепаринизацию прекращали лишь в момент операции. Для нейтрализации экзогенного гепарина протамина сульфат не применяли.

Гепаринотерапию возобновляли спустя 6—8 ч после окончания операции. Антикоагулянтный и противотромботический эффект гепарина все эти дни потенцировался одновременным назначением декстранов.

Следует отметить, что ни у одной больной данной группы не наблюдалось противопоказаний к применению гепарина (врожденные дефекты системы гемостаза, аллергия к препарату, чрезмерно выраженная гипертензия, дефекты или сомнения в хирургическом гемостазе, первые 6—8 ч послеоперационного периода). Описанные ранее в литературе побочные действия гепаринотерапии в виде остеопороза, алопеции, тяжелых аллергических реакций нами не наблюдались, вероятно, в связи с использованием современных высокоочищенных форм препарата. Как правило, на фоне одновременного применения в комплексном лечении больных с бактериальным шоком и острой почечной недостаточностью реополиглокина, эуфиллина, компламина отмечалось усиление антикоагулянтного действия гепаринотерапии. Применение этих препаратов, обладающих антиагрегантным свойством, значительно повышало эффективность противотромботической терапии.

Помимо контроля гепаринотерапии и оценки общего состояния больных, на фоне лечения объективно оценивали влияние гепарина на степень выраженности внутрисосудистого свертывания крови, определяя содержание

ПДФ и антитромбина III до и после лечения. Так, содержание ПДФ до лечения было равно $115,8 \pm 10,3$, после лечения — $8,1 \pm 1,2$ мкг/мл (норма до 2 мкг/мл), содержание антитромбина III соответственно $0,103 \pm 0,015$ и $0,203 \pm 0,031$ г/л (норма $0,258 \pm 0,022$ г/л). Эти данные указывают на явную тенденцию к нормализации показателей ПДФ и антитромбина III при клиническом выздоровлении больных, перенесших бактериальный шок и острую почечную недостаточность.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение контролируемого применения фармакологически активных доз гепарина в комплексное лечение больных с бактериальным шоком и острой почечной недостаточностью не сопровождается увеличением количества геморрагических осложнений. Кровотечения не явились причиной смерти ни одной больной. Следует особо подчеркнуть, что контролируемая гепаринотерапия позволила предупредить развитие макротромбозов как осложнения тяжелейшего септического процесса, абсцедирующих пневмоний и септических эмболий, частота которых, по данным литературы, составляет около 30%.

Глава VI

ЭМБОЛИЯ ОКОЛОПЛОДНЫМИ ВОДАМИ, ШОК И НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА

Эмболия околоплодными водами является одной из наиболее опасных причин шока и выраженных нарушений гемостаза в акушерской практике.

Заболевание впервые было описано J. R. Meyer в 1926 г., когда он при вскрытии обнаружил органические вещества плодового происхождения в сосудах легких у внезапно умершей во время родов молодой женщины. В 1941 г. P. E. Steiner и C. C. Lushbaugh обобщили 8 случаев смерти от эмболии околоплодными водами и выделили заболевание как самостоятельную нозологическую единицу.

Частота этого осложнения колеблется от 1:14 000 до 1:37 000 [Graeff H., Kuhn W., 1980; Hugo R. et al., 1984; Killam A., 1985]. Следует отметить, что до последнего времени установление четкого диагноза эмболии около-

плодными водами основывалось на патологоанатомическом обнаружении составных частей околоплодной жидкости в капиллярах легких матери.

Можно предположить, что частота этой патологии еще больше, но в сомнительных случаях при гипотонии матки и выраженных нарушениях свертываемости крови не всегда можно определить составные части околоплодных вод и подтвердить диагноз эмболии околоплодными водами. Вероятно, тщательная критическая оценка родового акта, анализ характерной клинической картины и патофизиологических нарушений, присущих данному патологическому процессу, имеют важное практическое значение при диагностике и лечении этого опасного осложнения.

В типичных случаях эмболия околоплодными водами развивается остро, обычно в I или II периоде родов, значительно реже — в последовом и раннем послеродовом периодах. Проникновение околоплодных вод в кровоток матери сопровождается зябкостью, ознобом, повышенной потливостью, возбуждением, кашлем, рвотой, судорогами. После этого развиваются главные симптомы, к которым относятся загрудинные боли, цианоз, острая сердечно-сосудистая недостаточность, кровотечения и кровотоочивость, кома.

Шоковое состояние может закончиться остановкой сердечной деятельности и дыхания. Признаки легочного сердца с застоем в правом сердце и значительным повышением центрального венозного давления, клинически проявляющееся набухание шейных вен указывают на застой крови в малом круге кровообращения. Он является результатом обтурации артериальных легочных сосудов околоплодными водами и их составными частями с последующей легочной гипертензией, острым легочным сердцем и возможной правожелудочковой недостаточностью. Следствием же недостаточного наполнения левого желудочка могут быть снижение минутного объема сердца и развитие кардиогенного шока [Barrows J. J., 1982; Meier P. R., Bowers W. A., 1983].

Если больным удастся пережить острую фазу шока, то в течение последующих 30 мин, а в редких случаях даже спустя 8—9 ч развивается тяжелое нарушение гемостаза с коагулопатией и тромбоцитопатией потребления, которое клинически выражается в несвертываемости крови. Нарушения свертывания крови особенно проявляются после опорожнения матки. Одновременно

часто возникают гипотония и атония матки. Геморрагический диатез на этом этапе характеризуется кровоточивостью из десен, из мест пункций, петехиальными кровоизлияниями. В большинстве случаев больные умирают в течение 2—4 ч на фоне необратимых изменений, обусловленных комбинацией кардиогенного и геморрагического шока.

Патогенез патофизиологических нарушений, вызванных эмболией околоплодными водами, объясняется как механической блокадой легочных сосудов эмболами, так и анафилактической реакцией на плотные органические вещества, взвешенные в околоплодных водах. Совокупность механических и спастических процессов вызывает острое уменьшение притока крови к левому сердцу и снижение сердечного выброса, ведущего к периферическому сосудистому коллапсу, внезапное развитие легочной гипертензии, острого легочного сердца и правожелудочковой недостаточности; аноксемию, обусловленную резким нарушением вентиляционно-перфузионных взаимоотношений, которое является непосредственной причиной цианоза, судорог, обморочного состояния [Courtney L. D., 1974; Beller F. et al., 1976; Craeff H., Hafter R., 1982; Cruikshank D. P., 1983].

Основными признаками возникновения острой формы синдрома ДВС при эмболии околоплодными водами являются сердечно-сосудистая недостаточность, шок, гипоксия, а также прямое тромбопластическое влияние околоплодных вод на систему гемостаза. При этом происходят внутрисосудистая активация клеточных и плазменных факторов свертывания крови, быстрое образование в большом количестве тромбина и внутрисосудистая конверсия фибриногена в фибрин. Распространенное микрофибрирование обширного микроциркуляторного русла в жизненно важных органах усугубляет неадекватную капиллярную перфузию, тканевую гипоксию и состояние шока, чрезмерное как по темпу, так и по масштабам расходования факторов свертывания крови. Резкое отставание синтеза новых факторов над их потреблением вызывает острую гипокоагуляцию.

Нарушению способности крови к свертыванию способствует также значительное повышение содержания ПДФ в крови, образующихся в ответ на внутрисосудистое свертывание крови в процессе репаративного фибринолиза. В высоких концентрациях ПДФ способны нарушать последовательность полимеризации фибринового

сгустка, оказывать антитромбиновое действие и подавлять агрегационно-адгезивные свойства тромбоцитов. При наличии открытой раневой поверхности (после родоразрешения через естественные родовые пути или после операции кесарева сечения) синдром ДВС, коагулопатия и тромбоцитопатия потребления могут стать основными причинами массового кровотечения, шока и гибели больной.

Пути проникновения околоплодных вод в кровоток матери обычно удается установить лишь при тщательной аутопсии. Наиболее часто входными воротами являются плацентарная площадка, что бывает при разрыве матки, предлежании плаценты, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты и в тех случаях, когда при кесаревом сечении разрез проходит по общему краевому синусу плаценты. Разрыв эндоцервикальных вен в условиях преждевременного или раннего излития околоплодных вод и дискоординированной родовой деятельности может стать фактором повышенного риска эмболизации.

К факторам, предрасполагающим к возникновению эмболии околоплодными водами, следует отнести бурную родовую деятельность, чрезмерную стимуляцию сократительной деятельности матки окситотическими веществами, наличие мекония в околоплодных водах, амниоцентез, многоплодную беременность, внутриутробную смерть плода.

Эмболию околоплодными водами необходимо дифференцировать от разрыва матки, тромбоемболии легочной артерии, эклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, шока вследствие кровотечения, синдрома Мендельсона, инфаркта миокарда, септического шока, лекарственной идиосинкразии, цереброваскулярных нарушений, жировой и воздушной эмболии.

Лишь тщательный анализ клинической картины и объективная хронологическая оценка патофизиологических нарушений позволяют поставить правильный диагноз и оценить клиническую ситуацию. В этом могут помочь дополнительные исследования — электрокардиография, рентгенологическое исследование грудной клетки, динамическая оценка изменений в системе гемостаза [Hugo R. et al., 1984].

На ЭКГ обычно выявляются признаки резко выраженной синусовой тахикардии, гипоксии миокарда и

острого легочного сердца. При рентгенологическом исследовании сразу или спустя несколько часов после эмболии околоплодными водами обнаруживается картина интерстициального сливного отека, который выявляется в виде «бабочки» с уплотнением по всей прикорневой зоне и просветлением рисунка по периферии. В случае успешного лечения эмболии околоплодными водами отмечаются значительная динамичность изменений и быстрое их исчезновение.

Важным диагностическим мероприятием, без которого немыслима эффективная интенсивная терапия эмболии околоплодными водами, является исследование системы гемостаза.

Если его удается произвести при первых клинических признаках эмболии, то, как правило, обнаруживаются явления реальной гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов и I фазы синдрома ДВС. Время свертывания крови по Ли—Уайту либо укорочено (менее 5 мин), либо находится в пределах нормы (5—10 мин). Уровень фибриногена значительно повышен (более 4,5 г/л), АЧТВ укорочено. В этот период обычно бывают положительными качественные пробы на выявление высокой концентрации РКМФ, что указывает на возникновение синдрома ДВС и угрозу его прогрессирования. Одновременно повышается содержание ПДФ. Использование теста склеивания стафилококков позволяет определить чрезмерно высокое содержание высокомолекулярных фрагментов ПДФ (X, Y), а теста ингибиции гемоглютинации — и низкомолекулярных ПДФ (D, E). В начальной фазе эмболии околоплодными водами падает содержание антитромбина III и повышается реактивность тромбоцитов. На тромбоэластограмме определяются признаки хронометрической (укорочение «г+k») и структурной (увеличение «та» и ИТП) гиперкоагуляции.

Следует отметить, что при эмболии околоплодными водами синдром ДВС носит сверхострый характер и обнаружение его I фазы не всегда возможно ввиду взрывного характера активации свертывания крови и быстрого наступления гипокоагуляции.

Еще до появления клинических признаков геморрагического диатеза при явлениях циркуляторного коллапса, шока и даже спустя некоторое время после их купирования в системе гемостаза возникают явления гипокоагуляции, обусловленной коагулопатией и тромбоцито-

патией потребления. Характерными ее признаками являются резко выраженная гипофибриногенемия и тромбоцитопения, удлинение АЧТВ, удлинение времени свертывания цельной крови, обусловленные массивным потреблением в микросгустки клеточных и плазменных факторов свертывания крови. На тромбоэластограмме в этих случаях определяется резко выраженная хронометрическая (увеличение «г+k») и структурная (уменьшение «та» и ИТП) гипокоагуляция, зачастую фиксируется просто прямая линия, свидетельствующая об абсолютной несвертываемости крови.

В подобных ситуациях только проведение пробы переноса по Раби на тромбоэластографе позволяет установить коагулопатию потребления. Метод воспроизводится с помощью сравнения показателя «г» плазмы здорового донора и смеси разных частей плазмы здорового донора и исследуемой больной с эмболией околоплодными водами.

Результат считается положительным при соотношении «г» смеси плазмы больной и донора: «г» плазмы донора менее единицы.

Сущность метода состоит в том, что в плазму больной с дефицитом основных субстратов свертывания крови с плазмой донора приносятся недостающие субстраты свертывания крови, в результате чего реализуется повышенный потенциал свертывания плазмы больной. Таким образом, устанавливается потенциальная гиперкоагуляция и доказывается приобретенный в результате синдрома ДВС характер гипокоагуляции.

Кроме изменений в плазменном компоненте свертывания крови, аналогичные процессы свойственны и клеточному — тромбоцитарному звену системы гемостаза. Применяв тот же принцип пробы переноса на агрегометре, мы (А. Д. Макацария и А. Я. Смоляницкий) установили, что у больных с эмболией околоплодными водами наблюдается скрытая гиперагрегация тромбоцитов. Под этим подразумевается состояние гипоагрегации тромбоцитов, которое маскирует гиперагрегацию, т. е. наличие в повышенном количестве стимуляторов агрегации (в том числе АДФ, адреналина, фактора 4 тромбоцитов и тромбина). Действие этих стимуляторов агрегации в плазме крови не может проявиться ввиду того, что под влиянием предшествующего мощного воздействия этих активаторов тромбоциты оказываются измененными.

Действие стимуляторов агрегации проявляется сразу

же после того, как к исследуемым добавляют нормальные тромбоциты.

Практически при соотношении $T_{ма}$ (% максимальной агрегации в смеси плазмы донора и больной): T_m (% максимальной агрегации в плазме донора) 1,4 фиксируется потенциальная агрегация тромбоцитов. Это имеет крайне важное практическое значение, поскольку при явлениях потенциальной гиперкоагуляции и гиперагрегации должен ставиться вопрос о целесообразности включения гепарина и антиагрегантов в комплекс лечения.

В фазе коагулопатии потребления и тромбоцитопатии потребления определяется также резкое падение содержания антитромбина III, пламиногена, уровень ПДФ превышает 300 мкг/мл при норме до 2 мкг/мл. Все это свидетельствует о масштабах микросвертывания, блокады микроциркуляции и повреждении жизненно важных органов.

В настоящее время имеются указания на ингибиторное влияние ПДФ на сократительную деятельность матки. Это позволяет предполагать взаимосвязь между выраженностью синдрома ДВС и гипотонией матки, нередко возникающей при эмболии околоплодными водами [Макацария А. Д., 1985; Hugo R. et al., 1984].

Особенно важно подчеркнуть, что прогрессирование синдрома ДВС до возникновения коагулопатии и тромбоцитопатии потребления предшествует геморрагическому диатезу. Это прямо указывает на то, что генез кровотечений и кровоточивости при эмболии околоплодными водами обусловлен синдромом ДВС.

Причиной универсальной кровоточивости и массивных кровотечений может стать и чрезмерная активация фибринолитического звена системы гемостаза, в результате чего лизируются не только возникающие внутрисосудистые свертки фибрина, но и циркулирующие факторы свертывания.

Таким образом, при эмболии околоплодными водами изменения в системе гемостаза претерпевают определенные фазовые изменения.

Последовательно возникают тромбофилическое состояние, I фаза гиперкоагуляции и гиперагрегации синдрома ДВС, II фаза коагулопатии и тромбоцитопатии потребления и иногда III фаза гиперфибринолиза синдрома ДВС.

В I фазе синдрома ДВС у больных с эмболией околоплодными водами происходит массивное внутрисосудистое тромбообразование, во II и III фазах имеет место кровоточивость или явное кровотечение при наличии агрегатов тромбоцитов и микросвертков фибрина в обширных участках микроциркуляции.

Эффективность лечения эмболии околоплодными водами во многом зависит от раннего начала и комплексного его характера. Оно должно основываться на тщательном учете данных клинико-лабораторного обследования и мониторингового контроля за основными функциями организма больной.

К числу параметров, подлежащих мониторинговому контролю у больных с эмболией околоплодными водами, относится определение артериального и центрального венозного давления, почасовой продукции мочи, гематокрита, гемоглобина, основных показателей гемостаза, объема циркулирующей крови (ОЦК), минутного объема крови (МОК), минутного объема сердца (МОС), общего периферического сопротивления, градиента кислорода, кислотно-основного состояния крови.

Ранняя терапия эмболии околоплодными водами заключается в борьбе с дыхательной недостаточностью, купировании шоковых явлений, предупреждении и лечении геморрагических осложнений.

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость использования в комплексе мер по борьбе с дыхательной недостаточностью оксигенотерапии детального исследования в динамике газового состава крови, кислотно-основного состояния с одновременным решением вопроса об интубации больных и переводе их на искусственную вентиляцию легких с созданием положительного давления на выдохе (Duff P. et al., 1983).

Показанием к интубации являются: 1) снижение жизненной емкости легких (менее 15 мл/кг); 2) снижение силы вдоха (ниже 25 мм рт. ст.), 3) снижение парциального давления кислорода (менее 70 мм рт. ст.) при дыхании маской с кислородом; 4) повышение градиента напряжения кислорода альвеола—артериола (более 350 мм рт. ст. при дыхании 100% кислородом); 5) увеличение вентиляции мертвого пространства (коэффициент V_D/V_T выше 0,6).

Инфузионная терапия занимает одно из ведущих мест в комплексе лечебных мероприятий и включает в себя применение электролитных растворов, плазмозамещаю-

ших препаратов (предпочтительно низкомолекулярных декстранов типа реополиглокина), поляризующей смеси (глюкоза, хлорид калия, инсулин), нативной и консервированной плазмы, раствора альбумина. Одновременно показаны спазмолитики (но-шпа, папаверин, компламин, эуфиллин), сердечные препараты (кордиамин, камфора, сульфокамфокаин, коргликон) стероидные гормоны (преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон). Гидрокортизон или преднизолон необходимо вводить в мегадозе внутривенно (1000 мг гидрокортизона, 300—400 мг преднизолона).

Показания к гемотрансфузии при эмболии околоплодными водами возникают довольно часто при сочетании гипотонического и коагулопатического кровотечений. Основанием к назначению гемотрансфузии служит гематокрит менее 25—30%. Предпочтительно переливание свежей донорской (теплой) крови. Дискуссионным остается вопрос об использовании венозного доступа при этом синдроме. Несмотря на явные преимущества катетеризации подключичной вены [возможность забора крови, измерения центрального венозного давления (ЦВД), большая скорость инфузии], в последние годы ведущие исследователи рекомендуют катетеризацию периферических вен, как менее опасную в условиях нарушения гемостаза.

На ранних стадиях шока, до появления кровоточивости и кровотечений, показано применение гепарина внутривенно капельно в дозе 500—700 ЕД в час. Гепарин можно вводить с реополиглокином (в этом случае антикоагулянтный и противотромботический эффекты потенцируются) или с глюкозой.

При эмболии околоплодными водами, так же как и при других акушерских критических состояниях, подкожное введение этого препарата неэффективно ввиду трудности управления его биологическим действием. При присоединении геморрагических осложнений, обусловленных прогрессированием синдрома ДВС и возникновением коагулопатии и тромбоцитопатии потребления, показаны удаление основного источника кровотечения — матки (экстирпация) и одновременное адекватное восполнение израсходованных факторов свертывания крови.

Учитывая резкий дефицит тромбоцитов, фибриногена, факторов VIII, V, VII, X, XIII, антитромбина III, плазминогена и др., следует применять свежую донорскую или

свежецитратную кровь, свежемороженную плазму, содержащие большинство указанных факторов.

До окончания операции и в первые 3—4 ч после нее гепарин не следует применять ввиду опасности усугубления геморрагии из открытой раневой поверхности. В послеоперационном периоде, особенно на фоне гемотрансфузии, показано внутривенное капельное (500 ЕД в час) или подкожное (5000 ЕД 4 раза в сутки в течение 10 дней) введение, если шоковые явления купированы.

Эффект гепарина усиливается при одновременном применении спазмолитиков и низкомолекулярных декстранов, что требует лабораторного контроля его действия. При очень тяжелом нарушении свертываемости крови степень геморрагического диатеза может определяться и резко выраженным протеолизом, в связи с чем может возникнуть вопрос о назначении трасилола или контрикала то 250 000—500 000 ЕД внутривенно одномоментно и 100 000—200 000 ЕД в час в виде инфузии в течение последующего часа.

Использование синтетических антифибринолитиков типа Σ -аминокапроновой кислоты при этом противопоказано ввиду опасности стабилизации внутрисосудистых тромбов и прогрессирования нарушения микроциркуляции и шока.

Если удается купировать острую фазу шока и нарушения гемостаза, то необходимо уделить особое внимание профилактике острой почечной недостаточности, послеоперационных гнойно-септических осложнений, расстройства мозгового кровообращения.

При эмболии околоплодными водами летальный исход наблюдается в 80% случаев, внутриутробная гибель плода — в 60% случаев [Theiss W. et al., 1984].

При вскрытии больных, умерших от эмболии околоплодными водами, обычно обнаруживают расширение правого желудочка сердца, отек легких, альвеолярные кровоизлияния и мелкую эмболию плотными частицами околоплодных вод. Гистологически эмболы представляют собой чешуйки эпителия кожи плода, эмбриональные пушковые волосы, жировые составные части и первородную смазку меконий и слизистые вещества из желудочно-кишечного тракта плода.

Специфическим морфологическим признаком синдрома ДВС является обнаружение участков кровоизлияний и тромбоцитарно-фибриновых тромбов в микрососудах легких, почек, печени.

Следует признать, что диагностика эмболии зачастую необоснованно запаздывает. Такие формы акушерской патологии, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, разрывы матки, сопровождаются эмболией околоплодными водами значительно чаще, чем это диагностируется морфологически и тем более клинически. Использование современных инвазивных инструментальных методов обследования беременной (амниоцентез, амниоскопия) также сопряжено с риском развития эмболии околоплодными водами. Особо следует помнить об опасности попадания в кровь околоплодных вод и их составных частей во время оперативного родоразрешения.

Глава VII

АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Акушерские кровотечения продолжают оставаться серьезной проблемой, так как среди причин материнской летальности они составляют 20—25% [Репина М. А. и др., 1985; Herbert W., Cefalo R., 1984]. Для их профилактики сделано многое. Разработаны представления о группах высокого риска развития кровотечений у беременных, совершенствуются методы ведения родов, широко применяется профилактическое введение окситотических веществ в III периоде родов, получили дальнейшее развитие организационные мероприятия по оказанию экстренной помощи в родовспомогательных стационарах. Эти меры позволили снизить общее число акушерских кровотечений, но полностью предотвратить неблагоприятный исход беременности и родов при них все еще не удалось.

Многие акушеры-гинекологи считают основными причинами неудачных исходов лечения дефекты организационного характера и недостаточную квалификацию медицинского персонала. Нет сомнения в том, что эти причины имеют определенное значение. Однако немаловажную роль играют закономерности, мало известные широкому кругу врачей, заключающиеся в особой природе массивных акушерских кровотечений. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что только массивные

акушерские кровотечения представляют собой реальную опасность для жизни больной, заставляет ученых и практических врачей разрабатывать целенаправленные профилактические и лечебные меры при подобного рода акушерских кровотечениях. Нередко создается такое положение, когда среди многочисленных случаев акушерских кровотечений врач не может выявить наиболее опасные и тем самым лишается возможности провести действенные профилактические мероприятия.

Особенно наглядно это иллюстрируется результатами общепринятой профилактики гипотонических маточных кровотечений применением окситотических веществ, что привело к уменьшению частоты гипотонических маточных кровотечений в раннем послеродовом периоде. Однако подобная профилактика не может оказать влияния на течение патологического процесса при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, предлежании плаценты, кровотечениях, возникающих после коллапса или шока, при патологии последового периода. В результате широкого применения окситотических веществ уменьшился удельный вес гипотонических кровотечений, но увеличилось число массивных акушерских кровотечений от других причин. Несмотря на это, большинство практических врачей продолжают считать акушерские кровотечения преимущественно гипотоническими.

Продолжают выделять кровотечения, возникающие вследствие нарушений гемостаза, в то время как любая массивная кровопотеря сопровождается нарушениями свертывания крови. Более того, в ряде случаев нарушения гемостаза еще до массивного кровотечения создают благоприятную почву для его возникновения. Следует иметь в виду, что каждое массивное акушерское кровотечение ведет к развитию геморрагического шока. Акушеру-гинекологу и анестезиологу-реаниматологу особенно важно знать особенности геморрагического акушерского шока, так как им вместе часто приходится бороться не с акушерскими кровотечениями в «чистом» виде, а с кровотечениями, сопровождающимися геморрагическим шоком и нарушениями гемостаза.

Попытка свести акушерскую тактику к оперативному вмешательству при гипотонии матки и восполнению кровопотери при геморрагическом шоке несостоятельна, поскольку нередко не дает должного результата вследствие осложнений шока и нарушений гемостаза.

Понятие «массивные акушерские кровотечения» в

определенной мере условно, так как под этим подразумевается не только величина кровопотери (1000—1200 мл и более), но и присоединение к кровотечению той или иной фазы акушерского шока и нередко нарушений гемостаза. Кроме того, массивное акушерское кровотечение характеризуется определенной акушерской ситуацией, создающей патологический фон и являющейся чаще всего причиной самой кровопотери.

До сих пор ведущей причиной акушерских кровотечений принято считать нарушения сократительной способности матки — гипотонию и атонию ее. Однако известно, что массивные акушерские кровотечения наблюдаются не только при гипотонии матки, но и при других патологических состояниях, в частности при отслойке нормально расположенной плаценты, после эмболии околоплодными водами, коллапса или шока во время родов, при наследственной или приобретенной патологии гемостаза. Статистический анализ показывает, что гипотония матки значительно реже вызывает массивные акушерские кровотечения, чем указанные выше причины. Практического врача необходимо научить не только правильно вести борьбу с гипотонией матки, но и распознавать другие причины массивных акушерских кровотечений.

Прежде чем начать интенсивную терапию при массивном акушерском кровотечении, врач должен в первую очередь выяснить его причину, определить стадию акушерского шока и фазу острой формы синдрома ДВС, т. е. поставить правильный диагноз акушерского кровотечения. Лишь после подобной комплексной оценки можно разработать правильную лечебную тактику. Особенно важно знать профилактические и лечебные мероприятия, направленные на предупреждение выраженного геморрагического шока, с последствиями которого акушеры без активного вмешательства анестезиологов-реаниматологов справиться не могут. Учитывая особую опасность геморрагического шока, его сложный патогенез, вовлечение в патологический процесс ряда органов и систем, интенсивную терапию, его следует осуществлять совместно акушером и реаниматологом.

Массивные акушерские кровотечения всегда осложняются нарушением гемостаза, в связи с чем выделять коагулопатические кровотечения в особую группу нецелесообразно. В акушерстве бытует мнение о том, что нарушения гемостаза возникают преимущественно на фоне уже развившегося кровотечения, т. е. имеют «вто-

ричный» генез, как при гипотонических кровотечениях. Однако при многих патологических состояниях нарушения в системе гемостаза отмечаются еще до развития кровотечения. Так, острая форма синдрома ДВС с потреблением факторов свертывания крови и дальнейшим возникновением маточного кровотечения может развиваться при эмболии околоплодными водами, бактериальном и анафилактическом шоке, осложнениях во время интубации, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты и ряде других патологических состояний [Серов В. Н., Маркин С. А., 1985; Макацария А. Д., 1985; Sher G., Satland B. E., 1985].

Подобный же характер кровотечения имеют при предшествующем хроническом диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, в частности при длительном и тяжелом токсикозе, сердечной недостаточности, хронической инфекции, антенатальной гибели плода. Особую группу составляют кровотечения на фоне наследственных и врожденных дефектов гемостаза. Особенно опасны кровотечения при болезни и синдроме Виллебранда. Таким образом, нарушения гемостаза не только могут быть «вторичными», но и предшествовать маточному кровотечению.

При кровопотере более 1000-1200 мл кровотечение всегда следует рассматривать как массивное и иметь в виду, что оно, как правило, сопровождается нарушением гемостаза, а также начальными и нередко выраженными явлениями геморрагического шока.

Под нашим наблюдением находились две группы больных с акушерскими кровотечениями. Первая группа состояла из 156 беременных, рожениц и родильниц, у которых во время родов наблюдалось массивное маточное кровотечение (2000—4000 мл) с геморрагическим шоком. Во вторую группу входило 142 женщины с кровопотерей от 500 до 1000 мл.

В первой группе причинами кровотечения были отслойка нормально расположенной плаценты (30%), предлежание плаценты (20%), патология последового периода (18%), гипо- и атония матки в раннем послеродовом периоде (27%), кесарево сечение (2%), разрыв матки (2%). «Послешоковые» кровотечения имели место у 2% больных.

Во второй группе доминирующей причиной кровотечения была гипотония матки (75%). Кроме того, наблюдались патология плаценты (18%), отслойка нормально

расположенной плаценты (3%), предлежание ее (4%). Таким образом, в половине случаев при массивном акушерском кровотечении была выявлена патология плаценты (ее отслойка и предлежание) и лишь в $1/3$ случаев гипо- и атония матки. При немассивных акушерских кровотечениях доминирующей причиной была гипотония матки; патология расположения и отделения плаценты встречалась относительно редко.

У всех больных с массивной кровопотерей диагностированы геморрагический шок и нарушения гемостаза. У нескольких больных можно было предполагать (доказать это удалось у 2 из них) наличие врожденных или генетически обусловленных нарушений гемостаза по типу болезни Виллебрандта.

Анализ наших наблюдений позволяет считать, что распространенная в настоящее время профилактика акушерских кровотечений не может быть в достаточной мере эффективной. Она направлена на предупреждение гипотонических кровотечений, в то время как наиболее опасные массивные кровопотери возникают в меньшей степени от гипотонии матки, в большей — по другим причинам. В связи с этим необходимо совершенствовать акушерскую тактику при отслойке нормально расположенной плаценты и ее предлежании, так как эти патологические состояния наиболее часто осложняются массивными акушерскими кровотечениями и синдромом ДВС.

Врачи-акушеры достаточно легко справляются с умеренной кровопотерей, поскольку она не осложняется геморрагическим шоком и нарушениями гемостаза.

Что касается угрожающего или развившегося массивного кровотечения, то интенсивную терапию необходимо осуществлять с участием анестезиолога-реаниматолога, тем более что проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), коррекции коллоидно-осмотического состояния и почечной недостаточности, профилактика и лечение отека легких являются прерогативой последнего.

Следует подчеркнуть, что неблагоприятные исходы при акушерских кровотечениях связаны не с самим кровотечением, а с геморрагическим шоком и рядом других причин. С нашей точки зрения, такая постановка вопроса делает очевидной основную задачу акушера — предупреждение массивной кровопотери.

При изучении качества диспансеризации беременных установлено, что $18 \pm 3,7\%$ женщин, у которых имело

место массивное кровотечение, были взяты на диспансерный учет после 20 нед беременности; менее 4 раз посетили женскую консультацию $11 \pm 3\%$, не были у врача ни разу — $10 \pm 2,9\%$ беременных. Следовательно, около 40% женщин наблюдались в амбулаторных условиях недостаточно качественно. В группе женщин с умеренным акушерским кровотечением некачественное амбулаторное наблюдение имело место лишь в 16% случаев, в основном при позднем взятии на диспансерный учет.

В связи с акушерской и экстрагенитальной патологией в группе женщин с массивными акушерскими кровотечениями нуждались в стационарном лечении $70 \pm 4,4\%$, с умеренным кровотечением — $27 \pm 4,3\%$ беременных. Госпитализация перед родами была показана соответственно $86 \pm 3,3$ и $13 \pm 2,3\%$ женщин. Тактические ошибки ведения беременности и родов, обусловленные в основном поздней госпитализацией в связи с высоким риском акушерского кровотечения, отмечены соответственно у 51 и 4,8 и $4 \pm 1,9\%$ беременных.

Существенные различия выявлены и при анализе данных акушерского и гинекологического анамнеза у женщин с массивным акушерским кровотечением. Позднее наступление менархе отмечено у $11 \pm 3\%$, обильные менструации — у $17 \pm 3,6\%$ больных. От 3 до 12 аборт в анамнезе было у $33 \pm 4,5\%$ женщин, 3 и более родов — у $28 \pm 4,2\%$, рождение крупных детей в анамнезе (масса тела более 4 кг) имело место у $14 \pm 3,3\%$, мертворождение — у $5 \pm 1,1\%$, кесарево сечение — у $7 \pm 1,5\%$ женщин. Ранний токсикоз в анамнезе отмечен у $11 \pm 3\%$, поздний — у $10 \pm 2,9\%$ беременных. При умеренной кровопотере позднее наступление менархе выявлено в 2 раза реже, обильные менструации были лишь у $2 \pm 1,4\%$ больных. Аборты в анамнезе были у $9 \pm 2,8\%$, более 3 родов — у $6 \pm 2,8\%$ женщин (соответственно в $3\frac{1}{2}$ и $4\frac{1}{2}$ раза меньше, чем в группе с массивным кровотечением). Рождение крупных детей отмечено в 3 раза, мертворождение — в 5 раз реже, чем у женщин с массивными акушерскими кровотечениями.

Кесарево сечение женщинам с умеренной кровопотерей ранее не производилось. Ранний токсикоз в анамнезе встретился в 3 раза, поздний — в 9 раз реже.

Определенные различия в изученных группах выявлены при анализе возраста и антропометрических данных больных. При массивных кровотечениях в возрасте 30 лет и старше было $50 \pm 4,8\%$ женщин, рост 154 см и менее

отмечен у $27 \pm 4,3\%$, избыточная масса тела (на 20 кг и более) — у $35 \pm 4,5\%$ женщин. При умеренном кровотечении больных в возрасте 30 лет и старше было в 3 раза, женщин низкого роста — в 5 раз, с избыточной массой тела — в $1\frac{1}{2}$ раза меньше.

Значительные различия отмечено и при анализе течения данной беременности. При массивном кровотечении токсикоз первой половины беременности наблюдался у $24 \pm 4,3\%$, поздний токсикоз — у $53 \pm 5,1\%$ женщин. Гипертензия имела место у $13 \pm 3,4\%$, анемия — у $31 \pm 4,7\%$ больных. Угрожающий выкидыш был у $23 \pm 4,3\%$, кровянистые выделения из половых путей после 20 нед беременности — у $21 \pm 4,1\%$ больных. Экстрагенитальные заболевания во время беременности диагностированы у $16 \pm 3,0\%$ женщин.

У женщин с умеренным кровотечением течение данной беременности существенно отличалось от такового у больных с массивным кровотечением. Так, токсикоз первой половины беременности встретился в 2 раза, второй половины беременности — в $3\frac{1}{2}$ раза, гипертензия в 10 раз, анемия — в 2 раза реже. Кровянистых выделений во второй половине беременности не было. Частота экстрагенитальных заболеваний была такой же.

Определенное значение при анализе причин массивных акушерских кровотечений следует придавать некоторым объективным данным, зарегистрированным при поступлении беременных в стационар. При массивной кровопотере перенесенная беременность диагностирована у $17 \pm 3,6\%$, многоводие — у $14 \pm 1,8\%$ женщин. Кровянистые выделения из родовых путей зарегистрированы у $32 \pm 4,5\%$, кровопотеря более 500 мл — у $15 \pm 3,4\%$ больных. Тяжелое состояние и состояние средней тяжести при поступлении в стационар выявлено у $29 \pm 3,8\%$ беременных, с нарушениями сознания поступило 12% женщин.

Таким образом, значительное число беременных, у которых в дальнейшем развилось массивное акушерское кровотечение, поступили в акушерский стационар в тяжелом состоянии. Напомним, что более 80% женщин этой группы следовало госпитализировать заранее в связи с высоким риском родов.

У большинства женщин, поступивших в тяжелом состоянии, диагностирована острая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты или ее предлежание.

У женщин с умеренной кровопотерей переносимая беременность выявлена в 5 раз, многоводие — в $3\frac{1}{2}$ раза реже. В тяжелом состоянии и в состоянии средней тяжести в акушерский стационар не поступила ни одна женщина.

Что касается течения родов, то оно также имело особенности. При массивных акушерских кровотечениях слабость родовой деятельности выявлена у $20\pm 3,8\%$, дискоординация родовой деятельности — у $10\pm 2,9\%$, раннее или дородовое излитие вод — у $43\pm 4,8\%$, длительный III период родов (более 30 мин) — у $76\pm 3,2\%$ рожениц. Значительно чаще роды заканчивались оперативным путем. Так, кесарево сечение проведено у $24\pm 4,1\%$, влагалищные акушерские операции — у 9% больных.

У женщин с умеренным кровотечением слабость родовой деятельности диагностирована в 3 раза, дискоординация схваток — в 5 раз, раннее или дородовое излитие вод — в 2 раза реже, чем при массивной кровопотере. Длительное течение III периода родов не наблюдалось. Значительно реже проводились и акушерские операции. Кесарево сечение выполнено в 10 раз, другие акушерские операции — в 6 раз реже.

Определенный интерес представляет анализ необходимости и своевременности оперативных вмешательств во время родов и в послеродовом периоде у 3 групп больных. Первую группу составили женщины с массивным кровотечением и неблагоприятным исходом (больные погибли от геморрагического шока на фоне массивной кровопотери), вторую — больные с массивным кровотечением, которые в результате лечения выздоровели, третью — больные с умеренным кровотечением.

В первой группе влагалищные акушерские операции были необходимы 12% женщин; своевременно операции произведены у 6%, несвоевременно — у 6% рожениц. Во второй группе операции необходимо было произвести у 5% больных; все они были выполнены своевременно. В третьей группе необходимость в акушерских операциях возникла лишь у 1% женщин; все они были сделаны своевременно.

Кесарево сечение в группе с летальным исходом было показано по ретроспективной экспертной оценке у $42\pm 4,7\%$ женщин. Своевременно его произвели у 14%, несвоевременно — у 28% больных. В группе женщин с массивной кровопотерей и благоприятным исходом

необходимость в абдоминальном родоразрешении имела место у $43 \pm 5,8\%$. Оно выполнено своевременно у всех женщин.

Необходимость в хирургическом вмешательстве в виде экстирпации или ампутации матки в первой группе возникла у 94% больных. Операция произведена своевременно лишь в 17% , с опозданием — в 77% случаев.

Таким образом, структура массивных акушерских кровотечений или причины их возникновения не соответствуют укоренившимся представлениям об акушерских кровотечениях вообще. Если умеренные акушерские кровотечения возникают, как правило, в результате нарушений сократительной деятельности матки, то массивные кровотечения развиваются наиболее часто при отслойке или предлежании плаценты. Реже они наблюдаются при гипотонии матки, после коллапса или шока, а также при мертвом плоде и нарушениях гемостаза еще до начала кровотечения.

Определяя понятие «массивные акушерские кровотечения», следует еще раз отметить, что они развиваются при определенной акушерской ситуации, о которой сказано выше. По объему они превышают 1200 мл, сопровождаются нарушениями гемостаза, геморрагическим шоком и чаще всего возникают на осложненном фоне (экстрагенитальные заболевания, поздний токсикоз, коллаптоидные и шоковые состояния и др.).

Принимая во внимание особенности массивных акушерских кровотечений, можно считать, что общепринятая профилактика кровотечений окситотическими препаратами во многих случаях не может быть эффективной. Это не означает, что от нее нужно отказаться, однако рассчитывать только на профилактику окситотическими веществами ошибочно.

Анализ особенностей массивных акушерских кровотечений свидетельствует о необходимости разработки дифференцированной тактики, так как правильная терапия, в частности своевременное хирургическое вмешательство, дают эффект, достаточный в отношении сохранения жизни и здоровья больных. Хирургическая остановка кровотечения эффективна и при акушерских кровотечениях, сопровождающихся нарушениями гемостаза.

Основной задачей акушера при кровотечении является борьба с ним до возникновения геморрагического шока, так как изменения макро- и микроциркуляции в процессе последнего вовлекают в патологический про-

цесс важнейшие системы организма, нарушают гомеостаз. В этой ситуации приходится не бороться с кровотечением, а проводить системные реанимационные мероприятия для поддержания жизненно важных функций организма. Без участия анестезиолога проводить эффективную терапию при геморрагическом шоке трудно.

Таким образом, следует различать терапевтическую тактику при акушерских кровотечениях и геморрагическом шоке. При кровотечении главной задачей является его остановка, при шоке — поддержание на достаточном уровне жизненно важных функций женщины, предотвращение развития необратимых изменений в органах и проведение реабилитации функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, эндокринной систем.

В связи с этим в данном разделе мы остановимся на акушерской тактике при потенциально массивных кровотечениях и не будем рассматривать вопросы профилактики, клинического течения и диагностики.

Предлежание плаценты является одним из видов акушерской патологии, угрожающих здоровью и жизни женщины из-за возможного развития массивного акушерского кровотечения. Его частота колеблется от 0,2 до 0,8% [Персианинов Л. С., Расстригин Н. Н., 1981].

Факторами, предрасполагающими к предлежанию плаценты, являются морфологические, воспалительно-дегенеративные изменения эндометрия и нервно-мышечного аппарата матки у женщин с отягощенным акушерским анамнезом.

Многие авторы указывают на преобладание среди женщин с предлежанием плаценты повторнородящих, у которых в анамнезе отмечаются невынашивание, воспалительные заболевания, внутриматочные вмешательства, осложнения в последовом и раннем послеродовом периодах при предыдущих родах. Однако не исключена вероятность нарушения плацентации у молодых первобеременных в связи со снижением протеолитических свойств зиготы.

По нашим данным, патологический фон при предлежании плаценты отмечен у 9 из 10 больных. Этот факт следует принимать во внимание, так как всеми авторами отмечается повышенная чувствительность к кровопотере женщин с этой патологией [Бакшеев Н.С., 1965; Репина М.А., 1985]. Многие связывают повышен-

ную чувствительность к кровопотере с повторяющимися кровянистыми выделениями, однако состояние больных нельзя объяснить только кровопотерей, так как у подавляющего их числа она незначительна по объему. В то же время гиповолемия и анемия постепенно развиваются у каждой второй больной.

Для предлежания плаценты характерны повторяющиеся, не сопровождающиеся болью кровотечения, которые чаще всего появляются в 28—32 нед беременности. Каждая пятая женщина с предлежанием плаценты отмечает кровянистые выделения в ранние сроки беременности (16—28 нед), когда они расцениваются как симптом позднего выкидыша. Кровотечение всегда является наружным, без образования ретроплацентарной гематомы. Состояние женщины и плода соответствует объему кровопотери. Риск массивного кровотечения связан не только с повторяющимися кровопотерями, но и с тем патологическим фоном, который имеет место у больных с предлежанием плаценты. Опыт показывает, что наибольшую опасность при этой патологии представляют нарушение сократительной деятельности матки и вторичное изменение гемостаза. Нарушения сократительной способности матки обусловлены не только гипотонией, но и внутриматочной эмболией, попаданием в кровяное русло матки элементов околоплодных вод и последующим развитием гипотонии, трудно поддающейся воздействию окситотических веществ.

При наличии маточных кровотечений во время беременности, особенно после 26—28 нед, необходимо произвести ультразвуковое сканирование, с помощью которого диагноз предлежания плаценты устанавливается с большой точностью. Следует иметь в виду возможность «миграции» плаценты с увеличением срока беременности. При невозможности провести ультразвуковую диагностику следует тщательно проанализировать клинические проявления, в частности характерный симптом — повторяющиеся кровянистые выделения без болевых приступов. При влагалищном исследовании диагноз с достаточной достоверностью можно установить лишь при начавшейся родовой деятельности или при доношенной беременности. Нельзя отступать от известного правила: при кровянистых выделениях во второй половине беременности больная круглосуточно должна находиться под наблюдением в отделении патологии беременности родовспомогательного стационара, где при развитии крово-

течения можно оказать квалифицированную помощь. При установленном предлежании плаценты необходимо ликвидировать анемию дробными переливаниями крови, применением антианемической терапии, глюкокортикоидных препаратов. Гиповолемическое состояние следует корригировать с учетом коллоидно-осмотических изменений. В. М. Садаускас (1985) с успехом применил при предлежании плаценты наложение швов на шейку матки в различные сроки беременности (от 16 до 36 нед). Фиксация истмико-цервикального отдела, возможность миграции предлежащей плаценты, применение токолитиков дают высокий эффект пролонгирования беременности и значительно снижают частоту кровотечений.

Акушерская тактика во многом определяется тем, что беременная с установленным диагнозом предлежания плаценты должна находиться в стационаре до родоразрешения. Полное предлежание плаценты, установленное с помощью ультразвукового сканирования, является абсолютным показанием к кесареву сечению до начала кровотечения. При наличии кровотечения акушерская тактика определяется в первую очередь объемом кровопотери. В стационаре выжидательная тактика при неполном предлежании плаценты во время беременности с применением токолитических и спазмолитических средств профилактикой внутриутробной гипоксии плода допустима до суммарной кровопотери 250 мл.

Родоразрешение через естественные пути допустимо при кровопотере не более 250 мл, при неполном предлежании плаценты, хорошей родовой деятельности и достаточной степени раскрытия маточного зева (5—6 см), дающей возможность определить форму предлежания и произвести амниотомию.

В случае обнаружения полного предлежания плаценты при открытии маточного зева не менее 5—6 см вне зависимости от степени кровотечения (или даже в отсутствие его) показано кесарево сечение.

Кровотечение в объеме, превышающем 250 мл во время беременности, родов при неполном предлежании и в случае отсутствия условий для быстрого родоразрешения, а также при полном предлежании у женщины, доставленной с кровотечением, является экстренным показанием к кесареву сечению.

После родоразрешения опасность массивной кровопотери и возникновения геморрагического шока не исчезают. При родоразрешении через естественные родовые

пути может наблюдаться кровотечение в связи с гипотонией матки, обусловленной расположением плаценты в нижнем сегменте или попаданием в сосуды матки элементов околоплодных вод. Исходя из этого, после неэффективной операции ручного обследования послеродовой матки, применения осторожного наружно-внутреннего массажа матки и использования внутривенного введения окситоцина, следует перейти к хирургическому вмешательству в объеме экстирпации матки.

При эффективном ручном обследовании, наружно-внутреннем массаже и введении окситоцина можно продолжать консервативную терапию и наблюдение, а при необходимости следует проводить борьбу с геморрагическим шоком.

Наиболее частой ошибкой является представление о ведущей гипотонии матки в развитии послеродового кровотечения, в то время как его причиной может быть не гипотония, а другая патология матки, при которой сократительная способность органа нарушена необратимо или более глубоко, чем при гипотонии. Причинами кровотечения могут быть внутриматочная эмболия и нарушение нервно-мышечного аппарата матки. Таким образом, остается в силе известное положение: в борьбе с акушерским кровотечением не следует возвращаться к одним и тем же методам его остановки, если они оказались недостаточно эффективными. В полной мере данное положение справедливо в отношении кровотечения после ликвидации предлежания плаценты, т. е. после родоразрешения. При неэффективности мероприятий по борьбе с гипотонией необходимо без промедления решать вопрос об оперативном лечении — удалении матки.

Массивное кровотечение может развиваться в процессе выполнения кесарева сечения у больной с предлежанием плаценты. В этом случае с целью уменьшения кровопотери следует клеммировать магистральные сосуды и произвести надвлагалищную ампутацию матки. Показаниями к ее экстирпации являются сочетание предлежания и истинного приращения плаценты, а также прогрессирующая массивная кровопотеря (более 1500 мл).

Кровотечение, возникшее через 2—3 ч после кесарева сечения, следует рассматривать как коагулопатическое. В связи с этим консервативные способы его остановки следует ограничить наружным массажем матки и внутривенным введением окситоцина. Если эффект отсутствует,

то необходимо произвести релaparотомию и экстирпацию матки.

Особую опасность возникновения массивных акушерских кровотечений представляет острая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Ее частота не превышает 0,3—0,5% по отношению ко всем беременным [Стрижаков А.Н. и др., 1985; Sher G., Statland B., 19885]. Однако массивные кровотечения, приводящие к летальному исходу, в 30% случаев обусловлены именно этой формой патологии. Следовательно, при отслойке плаценты особое значение приобретает оптимальная акушерская тактика, которую нельзя считать окончательно установленной.

Факторами, предрасполагающими к развитию отслойки плаценты, являются заболевания, в патогенезе которых существенную роль играет повышенная проницаемость и ломкость капилляров (поздний токсикоз, заболевания почек, гипертоническая болезнь, инфекционно-аллергические васкулиты). Значительно меньшую роль играют морфологические изменения стенки матки и механические факторы [Стрижаков А. Н. и др., 1985].

Есть основания полагать, что в основе пускового механизма преждевременной отслойки плаценты лежит иммунологический конфликт между материнскими и плодовыми тканями, в результате которого наступает реакция отторжения [Talbert L. M., Blatt P. M., 1979]. Исходя из возможности иммунологического кризиса, можно объяснить преждевременную отслойку у молодых, практически здоровых первобеременных. По нашим данным, из 104 беременных с отслойкой нормально расположенной плаценты у $36,5 \pm 4,1\%$ выявлен поздний токсикоз, у $18,2 \pm 3\%$ — пиелонефрит, у $15,3 \pm 0,86\%$ — гипертоническая болезнь, у $29,8 \pm 3,22\%$ беременных патологии не обнаружено.

При отслойке плаценты возникший экстравазат и выделяющиеся в процессе разрушения клеток биогенные амины и тромбопластины «запускают» механизмы изменений в микроциркуляторном отделе сосудистого бассейна матки и в системе гемостаза. Вследствие быстро наступающих коагулопатических расстройств, а при закрытых гематомах ретроплацентарного пространства в связи с травматическим повреждением нервно-мышечного аппарата по типу синдрома сдавления геморрагический шок при преждевременной отслойке нормаль-

но расположенной планценты протекает особенно тяжело и требует максимально быстрого принятия тактических решений.

Клиническая симптоматика складывается из нескольких важнейших признаков. К ним относятся болевой синдром, внутреннее или наружно-внутреннее кровотечение, локальные изменения в матке, нарушение сердечной деятельности плода, при неполной отслойке — гибель плода.

Острые боли мы наблюдали у 70% больных; остальные женщины также отмечали боли, но последние не поминали родовую деятельность и болезненные нерегулярные схватки. Болевой синдром имеет место практически у каждой женщины с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Всегда можно определить признаки внутреннего или наружно-внутреннего кровотечения, при котором общее состояние не соответствует степени наружного кровотечения. Тахикардия, снижение артериального давления, бледность кожных покровов, одышка косвенно указывают на нарастающие признаки геморрагического шока.

Локальная болезненность при пальпации матки у всех больных с тотальной отслойкой плаценты отмечается с большой постоянностью. Рано проявляются симптомы прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода и быстро наступает его гибель. При дифференциальной диагностике следует иметь в виду предлежание плаценты и разрыв матки. При предлежании плаценты наружное кровотечение адекватно отражается на состоянии женщины, болевой синдром отсутствует, состояние плода нарушается лишь при массивной кровопотере, осложненной шоком [Herbert W. N., Cefalo R. C., 1984]. Для разрыва матки типичны наличие родовой деятельности, клинически узкого таза или патологии самой матки вследствие перенесенных операций или аномалий развития.

Определенного внимания заслуживает синдром сдавления нижней полой вены, при котором клиническая картина коллапса может быть принята за преждевременную отслойку плаценты. Отсутствие предрасполагающих факторов, болевого синдрома, локальных изменений в матке и быстрое улучшение состояния больной и плода при перемене положения помогают установить правильный диагноз.

Факторами, способствующими возникновению острой формы синдрома ДВС и несвертываемости крови при

преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, являются маточно-плацентарная апоплексия, повреждение эндотелия сосудов на значительном протяжении, попадание тромбопластических тканевых субстанций в материнский кровоток, а при сопутствующей эмболии околоплодными водами — прямое активирующее влияние околоплодных вод и органических веществ плода на систему гемостаза, легочная гипертензия, гипоксемия, обусловленная нарушением перфузионно-вентиляционных взаимоотношений, острая сердечно-сосудистая недостаточность. Учитывая, что преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты почти всегда сочетается с проникновением околоплодных вод в сосудистое русло матери, можно предположить, что в клинической практике имеет место сочетанное действие множества триггеров, в равной мере ответственных за развитие острой формы синдрома ДВС. Последний сопровождается чрезмерным потреблением плазматических факторов свертывания крови и тромбоцитов в микросгустки, что и является основной причиной развития как стойкого нарушения функций органов, так и универсальной кровоточивости.

Патогенез нарушений, приводящих к коагулопатическому кровотечению, представлен на схеме 9. Непосредственные гемостазиологические причины кровоточивости и кровотечений начинаются с изолированного или сочетанного повреждения компонентов гемостаза. Как правило, первичным звеном, вовлекаемым в процесс массивного внутрисосудистого свертывания, является агрегация тромбоцитов, приводящая к потреблению наиболее активных тромбоцитов в микросвертки, следствием чего могут быть тромбоцитопения и тромбоцитопатия. Это влечет за собой резкое нарушение микроциркуляторного гемостаза, связанного с полным или частичным отсутствием клеточных механизмов остановки кровотечения.

Центральным механизмом, лежащим в генезе кровоточивости при острой форме синдрома ДВС в акушерской практике, является включение плазматических факторов свертывания крови, в том числе фибриногена, в микротромбы. Активизация плазматических факторов, свойственная различным длительно текущим заболеваниями, осложняющим течение гестационного процесса, влечет за собой потребление основного естественного антикоагулянта крови антитромбина III и значительное

Патогенез кровотоочивости при острой форме синдрома ДВС



снижение его активности. При нарушении защитных (противотромботических) механизмов гемостаза продолжающееся воздействие активирующих гемостаз триггеров может приводить к массивному и неуправляемому потреблению всех плазматических факторов свертывания крови. Это обуславливает состояние полной несвертываемости крови в сочетании с блокадой микроциркуляции, нарушением транскapиллярного обмена, гипоксией жизненно важных органов и геморрагией.

Активация факторов свертывания крови и микротромбоз приводят к репаративному фибринолизу, направленному на восстановление проходимости сосудистого канала органов и тканей посредством лизиса микротромбов фибрина. При этом процесс активации фибринолиз принимает, как правило, генерализованный характер, в результате чего не только лизируются микротромбы, но и повреждаются циркулирующие факторы свертывания крови, что еще больше усугубляет коагулопатию.

Нарушению гемостаза, особенно при наличии открытой раневой поверхности, способствует и значительное повышение концентрации ПДФ, образующихся при активации фибринолиза в ответ на внутрисосудистое свертывание крови. Высокие концентрации ПДФ способны оказывать антитромбиновое действие, нарушать последовательность полимеризации фибринового сгустка и ингибировать агрегационно-адгезивные свойства тромбоцитов. Помимо прямого влияния на свертывание крови, циркуляция повышенных концентраций ПДФ приводит к блокированию сократительной деятельности и гладкой мускулатуры, что может быть причиной гипотонии матки, рефрактерной к воздействию эндо- и экзогенных окситотических веществ [Малофеев М., 1984; Sher G., 1983].

Таким образом, причины, лежащие в основе кровоточивости при острой форме синдрома ДВС, действуют одновременно, что и обуславливает универсальный характер геморрагического синдрома.

Расстройства системы гемостаза могут быть также следствием акушерских кровотечений при гипотонии матки, повреждении крупных сосудов при разрыве мягких тканей промежности, разрыве матки и пр. Массивная и быстрая кровопотеря при этом сопряжена с потерей фибриногена, тромбоцитов, факторов свертывания крови и нарушением фибринолиза, что приводит к тяжелой гипокоагуляции и несвертываемости крови. При этом, как и при коагулопатии потребления, возникают тромбоцитопения, дефицит факторов свертывания крови и их ингибиторов, что усугубляет последствия гипотонических кровотечений. Однако если при коагулопатии потребления имеют место гипертромбинемия и потенциальная гиперактивность гемостаза (потенциальные гиперкоагуляция и гиперагрегация), то в случаях коагулопатии вследствие массивной кровопотери отмечаются реальные гипокоагуляция и гипагрегация. Эти состояния можно дифференцировать с помощью проб переноса на тромбоэластографе и агрегометре. Уточнение генеза коагулопатии имеет важнейшее практическое значение для определения тактики ведения больных и решения вопроса о необходимости применения противотромботической терапии в комплексе лечебных мероприятий.

Неспецифические общепатологические нарушения, возникающие при острой форме синдрома ДВС, обуславливают клинические проявления, в основе которых лежат недостаточность периферического и органного кровообращения, глубокие нарушения вследствие микротромбоза жизненно важных органов (почки, печень, легкие, центральная нервная система), а также кровоточивость вследствие коагулопатии и тромбоцитопатии потребления.

Наш опыт позволяет считать, что для объективной оценки клинической картины заболевания, сопровождающегося развитием острой формы синдрома ДВС, необходим динамический контроль за системой гемостаза. Наибольшее значение при этом имеет выявление смены гиперили изокоагуляции гипокоагуляцией, показателем которой является резкое падение количества тромбоцитов, фибриногена и отдельных факторов свертывания крови (II, V, VII, VIII, XIII). Определение содержания какого-либо одного фактора свертывания крови нецелесообразно, по-

скольку при ДВС потребляются одновременно несколько факторов, что и обуславливает тяжелейший характер кровоточивости и осложняет прогноз [Макацария А. Д., 1985].

Надежным показателем острого дефицита факторов свертывания крови являются прямая линия на тромбоэластограмме, внезапное уменьшение протромбинового индекса, удлинение АЧТВ.

Наибольшее значение в диагностике острого синдрома ДВС имеет определение прямых признаков гипертромбинемии посредством обнаружения растворимых комплексов мономеров фибрина. Используемые с этой целью этаноловый и протаминсульфатный тесты позволяют воспроизвести феномен паракоагуляции мономеров фибрина при недостаточном (не менее 1,8 г/л) содержании фибриногена. Гипофибриногенемия, возникающая при острой форме синдрома ДВС, часто ограничивает диагностические возможности этих двух тестов: положительные результаты всегда свидетельствуют о массивном внутрисосудистом свертывании крови, однако отрицательные еще не являются показателями его отсутствия, поэтому анализы необходимо проводить и в дальнейшем.

Косвенным методом оценки внутрисосудистой гипертромбинемии является определение концентрации ПДФ в крови. При острой форме синдрома ДВС преобладают высокомолекулярные фрагменты ПДФ (X и Y), выявляемые с помощью теста склеивания стафилококков, при хронической форме — низкомолекулярные фрагменты (D и E), определяемые иммунологическим способом. Концентрация ПДФ достоверно отражает масштабы внутрисосудистого свертывания крови и при острой форме синдрома ДВС составляет 200 мгк/мл и более. Одним из наиболее характерных гемостазиологических признаков острой формы синдрома ДВС и коагулопатии потребления является резкое (до 20—30%) падение содержания антитромбина III. При значительном снижении уровня этого антикоагулянта он не способен активировать факторы прокоагулянтного звена системы гемостаза (II, V, VIII, IX, XI, XII), а гепаринотерапия неэффективна.

Наиболее точным подтверждением того, что несвертываемость крови обусловлена массивным и быстрым потреблением факторов свертывания крови в микротромбы, являются результаты проб переноса на тромбоэластографе и агрегометре.

При обычном анализе тромбоэластограмм выявляются

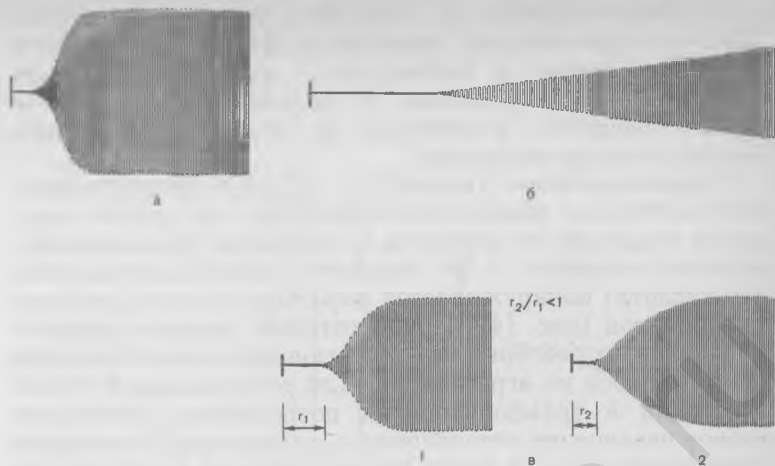


Рис. 13. Данные тромбозластографии при синдроме ДВС.

а — хроническая форма, хронометрическая и структурная гиперкоагуляция; б — острая форма, хронометрическая и структурная гипоккоагуляция; в — проба переноса, потенциальная гиперкоагуляция: 1 — плазма донора, 2 — смесь плазмы донора и больного.

признаки гипоккоагуляции исследуемой плазмы; увеличение показателя «г + к», уменьшение «та» и ИТП, признаки гиперкоагуляции смеси исследуемой и донорской плазмы, т. е. изменения противоположного характера (рис. 13). Гипоккоагуляция исследуемой плазмы связана с потреблением тромбоцитов и ряда факторов свертывания крови, а гиперкоагуляция — с тем, что семь равных объемов исследуемой и донорской плазмы содержит избыточное количество тромбина, приносимое исследуемой плазмой. Это вызывает более быстрое образование сгустков из компонентов, содержащихся в нормальном количестве в донорской плазме. В тех случаях, когда соотношение $r_2 : r_1$ менее 1, проба переноса считается положительной и указывает на то, что кровоточивость обусловлена коагулопатией потребления. Отрицательная проба переноса, при которой соотношение $r_2 : r_1$ превышает 1, в отсутствие назначения антикоагулянтов свидетельствует о том, что в основе несвертываемости лежат другие причины (гипотоническое кровотечение, повреждение крупных сосудов или скрытые наследственные дефекты гемостаза). Следует отметить, что метод тромбозластографии обеспечивает биологическую преемственность исследований, поскольку позволяет диагностировать хронометрическую и структур-

ную гиперкоагуляцию и хроническую форму синдрома ДВС при заболеваниях, являющихся фоном для развития острых состояний в акушерстве и сопровождающихся коагулопатией потребления. В дальнейшем этот метод может обеспечить и контроль за необходимой в этих случаях гепаринотерапией.

Тромбоцитопения (менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопатия потребления являются причиной того, что при исследовании агрегации тромбоцитов с основными биологическими стимуляторами (АДФ, коллаген, тромбин, арахидоновая кислота) обнаруживается выраженная гипоагрегация тромбоцитов (рис. 14). Приобретенный характер тромбоцитопатии потребления можно установить при проведении проб переноса на агрегометре. Для потенциальной гиперагрегации и тромбоцитопатии потребления характерно резкое увеличение интенсивности максимальной агрегации тромбоцитов (T_m) в смеси равных объемов однокрупной плазмы донора и больной.

Проба считается положительной при соотношении T_m смеси плазмы донора и больной: T_m плазмы донора более 2. Это означает, что гипоагрегация тромбоцитов маскирует гиперагрегацию, т. е. наличие в крови повышенного количества стимуляторов агрегации. Действие стимуляторов агрегации в плазме крови больной не проявляется потому, что под влиянием предшествующего воздействия активаторов тромбоциты изменяются. Однако добавление к исследуемой плазме нормальных тромбоцитов сразу же позволяет выявить циркуляцию в крови повышенного количества стимуляторов агрегации. Наличие потенциальной гиперагрегации тромбоцитов показывает, что заместительная терапия препаратами крови должна сопровождаться введением ингибиторов агрегации тромбоцитов.

Важно подчеркнуть, что изменения в тромбоцитарном звене гемостаза в процессе развития тромбоцитопатии потребления имеют такую же последовательность, что и изменения плазматических факторов в процессе развития коагулопатии потребления.

Реальная гиперагрегация и хроническая форма ДВС, свойственные осложненному течению беременности, сменяются тромбоцитопатией потребления и потенциальной гиперагрегацией тромбоцитов, в частности при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты и эмболии околоплодными водами. Отрицательная проба переноса на агрегометре в тех случаях, когда антиагреганты не назначались, указывает на то, что гипофункция

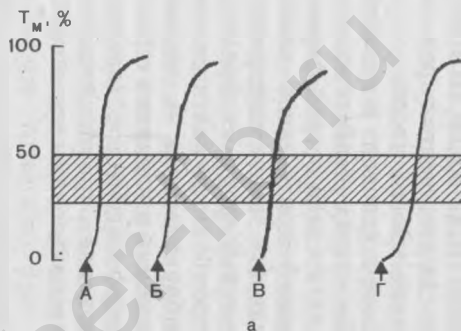
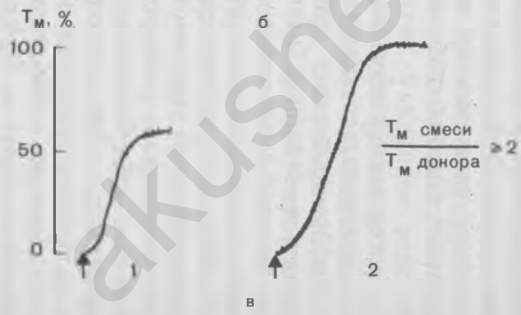
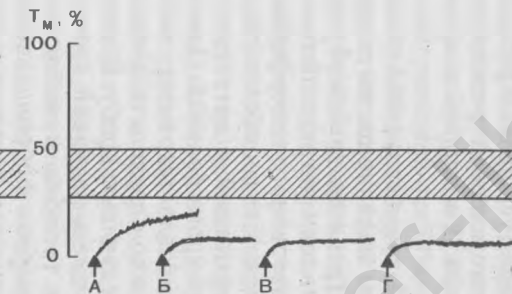


Рис. 14. Агрегация тромбоцитов у больных с синдромом ДВС.

а — хроническая форма, реальная гипер-агрегация тромбоцитов; б — острая форма, гипоагрегация тромбоцитов: А — АДФ, Б — коллаген, В — адреналин, Г — арахидоновая кислота; в — проба переноса, потенциальная гипер-агрегация тромбоцитов: 1 — плазма донора, 2 — смесь плазмы донора и больной.



и гипоагрегация тромбоцитов являются реальными и не обусловлены тромбоцитопатией потребления.

Простым и общедоступным методом диагностики острых форм синдрома ДВС является обнаружение признаков микрогемолиза. Он возникает как следствие повреждения стромы эритроцитов при отложении в микрососудах нитей фибрина. В результате происходит ускоренное разрушение эритроцитов, снижение их осмотической резистентности и насыщение плазмы свободным гемоглобином и билирубином.

Для микроангиопатической тромботической гемолитической анемии патогномичны наличие шипо- и щитообразно деформированных эритроцитов, высокий уровень свободного гемоглобина, активация ретикулоцитов.

При быстрой диагностике вторичного гиперфибринолиза одним из оптимальных является тромбозластографический метод определения спонтанной и активированной фибринолитической активности крови больной. Для гиперфибринолиза характерна тромбозластограмма, имеющая вид веретена. Еще быстрее можно определить фибринолиз в крови больной, используя следующую пробу. В нативную кровь здорового человека и в смесь нативной крови больного и здорового добавляют тромбин и наблюдают за растворением свертков. При высоком фибринолизе сверток крови, образовавшийся в смеси крови больного и здорового, растворяется сразу же, тогда как сверток крови здорового не растворяется в течение многих часов.

Следует отметить, что даже в условиях специализированной клиники при наличии современной гемостазиологической службы срочная диагностика острой формы синдрома ДВС, обуславливающей критическое состояние, представляет серьезные трудности. Такие информативные методы диагностики хронических форм синдрома ДВС, как определение фактора 4 тромбоцитов (антигепаринового), β -тромбоглобулина, фибринопептида А, малонового диальдегида, активности тромбина и пламина с помощью хромогенных субстратов, морфологическое (электронно-микроскопическое) исследование тромбоцитов, ввиду трудоемкости не могут быть использованы при острой форме синдрома ДВС.

Для неспецифических гемостазиологических сдвигов, наблюдаемых в организме беременных в зависимости от характера течения беременности, характерны четкие закономерности. При физиологическом течении гестационного процесса, вероятно, в связи с развитием маточно-

плацентарного кровообращения, местного интра- и экстра-вазального отложения фибрина и общего увеличения объема крови приблизительно на 1500 мл, содержание факторов свертывания крови возрастает до 150—200% без признаков внутрисосудистой гипертромбинемии. В случае осложненного течения беременности, обусловленного поздним токсикозом, экстрагенитальной патологией или септическими процессами, как правило, возникает хроническая форма синдрома ДВС с реальной гиперкоагуляцией и гиперагрегацией тромбоцитов. Указанные заболевания служат основным патогенетическим фоном для развития большинства осложнений в родах, протекающих уже с острой формой синдрома ДВС, коагулопатией и тромбоцитопатией потребления. Наилучшей профилактикой коагулопатических кровотечений в родах можно считать успешное лечение тех осложнений беременности, которые протекают с хронической формой синдрома ДВС.

Принципы терапии при коагулопатических кровотечениях во время родов заключаются в активной тактике по отношению к главному источнику геморрагии — матке, купировании шока и его последствий, восстановлении гемостаза, а конкретные лечебные мероприятия в значительной степени зависят от акушерской ситуации. В случае продолжающегося и некупируемого коагулопатического кровотечения, вызванного как преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, так и эмболией околоплодными водами, показано срочное удаление матки (экстирпация) при одновременной интенсивной терапии шока, включающей восполнение израсходованных факторов свертывания крови.

Чревосечение и экстирпация матки оказывают дальнейшее повреждающее действие на гемостаз, но являются необходимой вынужденной мерой, применяемой по жизненным показаниям.

Безусловно, перспективным для остановки профузных коагулопатических кровотечений представляется успешно используемый в последние годы в отдельных случаях метод эмболизации сосудов малого таза. Однако он осуществим лишь при наличии специализированной ангиологической службы, что возможно при расположении акушерских стационаров на базе крупных многопрофильных больниц (Brown B. J. et al., 1979; Pais S. O. et al., 1980).

На фоне кровотечения и дефекта коагуляции следует применять свежую донорскую или свежечитратную кровь, а также тромбоцитную массу, которые содержат недостаю-

щие факторы свертывания крови, их ингибиторы и компоненты фибринолитической системы, а также тромбоциты (табл. 7 и 8).

Инфузия консервированной крови давности более 5 дней неэффективна для лечения расстройств гемостаза, поскольку не содержит ни одного фактора свертывания крови в достаточном объеме, а разрушенные и активированные тромбоциты могут стать причиной тромбоцитопе-

Т а б л и ц а 7

Некоторые препараты крови, используемые для гемостаза

Компонент	Наличие факторов свертывания	Сохранность факторов свертывания
Свежая цельная кровь	Все факторы	2—3 сут
Свежезамороженная плазма	Все факторы, кроме тромбоцитов	12 мес при -40°C 6 мес при -20°C
Сухая плазма	Все факторы, кроме тромбоцитов	До 8 лет
Тромбоцитарная масса	Жизнеспособные тромбоциты	2—3 сут
Криопреципитат	Фибриноген, факторы VIII и XIII	12 мес при -40°C 6 мес при -20°C

Т а б л и ц а 8

Период полураспада факторов свертывания крови и концентрация, достаточная для гемостаза

Фактор свертывания крови	Период полураспада переливаемого фактора, г	Концентрация в плазме, обеспечивающая гемостаз, % нормы
I	96	80—100
II	72	40
V	15	10—15
VII	4—6	5—10
VIII	12—15	20—40
Фактор Виллебранда	18—19	30—40
IX	20	20—40
X	48	10—20
XI	72	—
XII	—	—
XIII	144	1—5
Тромбоциты	144—192	10

нии и дальнейших микроциркуляторных расстройств. Практикуемое переливание фибриногена с целью возмещения его дефицита обуславливает высокий риск заражения вирусным гепатитом (1 г фибриногена готовится из крови 500 доноров). Кроме того, в процессе острого синдрома ДВС потребляется не только фибриноген, но и другие факторы свертывания крови.

В комплексе мероприятий, направленных на снятие гиповолемического шока, возникающего при коагулопатическом шоке, важное место занимает инфузионная терапия. Она включает применение электролитных растворов, плазмозаменяющих препаратов (реополиглюкин), поляризующей смеси (глюкоза, хлорид калия, инсулин), раствора альбумина. Для предотвращения агрегации тромбоцитов необходимо использовать антиагреганты (но-шпа, папаверин, компламин, эуфиллин), аналептические средства, действующие на центральную нервную систему (кордиамин, камфора, сульфокамфокаин) и сердечные гликозиды (коргликон). Глюкокортикоидные препараты необходимо вводить внутривенно (гидрокортизон до 1000 мг, преднизолон до 400 мг). При инфузионной терапии в условиях коагулопатии и тромбоцитопатии потребления катетеризация подключичной вены представляет серьезную опасность, поэтому предпочтительнее катетеризация периферических вен. Синдром ДВС, вызывающий коагулопатию и тромбоцитопатию потребления, может за счет интракапиллярного тромбоза легких усугубить дыхательную недостаточность, в связи с чем может возникнуть необходимость перевода больной на управляемое дыхание (Watson P., 1980; Williams L. E. 1980).

Одним из наиболее сложных вопросов терапии критических состояний продолжает оставаться вопрос о применении гепарина. При наличии открытой раневой поверхности и продолжающемся коагулопатическом кровотечении введение гепарина противопоказано, поскольку к кровотечению, обусловленному острой формой синдрома ДВС, может присоединиться кровотечение из зияющих сосудов, усиленное гепарином. Только спустя 3—4 ч после операции при уверенности в хирургическом гемостазе показано применение гепарина в комплексе противошоковых и лечебных мероприятий при синдроме ДВС. Гепарин вводят внутривенно капельно (500 ЕД в час), особенно на фоне гемотрансфузии, в течение 5—6 дней. Антикоагулянтный эффект гепарина усиливается при одновременном применении реополиглюкина и антиагрегантов.

При контроле за гепаринотерапией ориентируются на время свертывания цельной крови (по Ли — Уайту), АЧТВ, АВР, параметры тромбоэластограммы («г + k», ИТП), а также пробу переноса. При тяжелых нарушениях свертываемости крови о степени геморрагического диатеза можно судить и по резчайшему протеолизу, поэтому может возникнуть вопрос о назначении трасилола в дозе до 250 000 ЕД внутривенно одномоментно (медленно) или в виде инфузии по 100 000 ЕД в час в течение последующего часа.

Применение синтетических антифибринолитиков типа ϵ -аминокапроновой кислоты противопоказано из-за опасности стабилизации внутрисосудистых тромбов и прогрессирования нарушений микроциркуляции.

Акушерская тактика при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты должна быть направлена на предупреждение акушерского геморрагического шока, протекающего при данной патологии особенно тяжело вследствие выраженных гемостазиологических изменений, с большим постоянством возникающих при отслойке плаценты. Ошибочная акушерская тактика заключается в первую очередь в необоснованной задержке родоразрешения, обусловленной чрезмерно выжидательной тактикой ведения родов.

Тотальная или прогрессирующая отслойка плаценты, даже если она возникает в 34—36 нед беременности, сопровождается развитием родовой деятельности, в связи с чем появляется надежда на самостоятельное родоразрешение. Однако родовая деятельность развивается длительное время (более 3—4 ч), достаточное для того, чтобы нарушения гемостаза приняли очень выраженную форму.

Наиболее ярким клиническим проявлением нарушений гемостаза у больных с тотальной острой отслойкой плаценты является геморрагическое пропитывание мышцы матки кровью (матка Кувелера). В результате механического повреждения мышцы вследствие пропитывания кровью, а в основном вследствие блокады сократительного белка матки продуктами деградации фибриногена возникают атоническое состояние матки и тяжелые массивные акушерские кровотечения, причиной которых является и гипотония и нарушение гемостаза. Помочь больной при таком кровотечении крайне трудно, в связи с чем основным в акушерской тактике является предупреждение нарушений гемостаза при отслойке плаценты. Отсюда вытекает важное правило: при установленном диагнозе преждевремен-

ной отслойки нормально расположенной плаценты женщина должна быть родоразрешена по жизненным показаниям в течение 1 ч. Выбор способа родоразрешения зависит в первую очередь от степени тяжести состояния больной и времени возникновения отслойки, значительно реже — от состояния родовых путей.

К факторам риска геморрагического шока при преждевременной отслойке плаценты должно быть отнесено время, прошедшее с начала отслойки. Объективными критериями степени тяжести геморрагического шока при этом, кроме параметров, характеризующих состояние больной, являются мертвый плод и матка Кувелера.

Если отслойка плаценты наступила во время беременности и женщина доставлена в стационар с мертвым плодом, то следует иметь в виду возможность нарушения гемостаза и наличия матки Кувелера. В связи с этим следует предпочесть родоразрешение путем кесарева сечения.

К особенностям кесарева сечения при преждевременной отслойке плаценты следует отнести необходимость тщательного осмотра всей матки с целью исключения матки Кувелера, наличие которой является показанием для ее экстирпации. В отдельных случаях при небольших участках имбибиции допустимо ограничиться надвлагалищной ампутацией матки с дренированием брюшной полости.

При преждевременной отслойке плаценты у беременной в условиях стационара или у роженицы в I периоде родов показано экстренное кесарево сечение с предварительной амниотомией. При отслойке, наступившей в конце I или во II периоде родов, при наличии условий для быстрого родоразрешения через естественные родовые пути допустимо применение вакуум-экстракции, акушерских щипцов, извлечение плода за тазовый конец, при поперечном положении второго плода из двойни — акушерский поворот с экстракцией плода. При наличии мертвого плода показана краниотомия. Во всех случаях с целью быстрого опорожнения матки необходимо произвести ручное отделение плаценты.

Если у женщины с острой отслойкой плаценты в раннем послеродовом периоде возникает кровотечение, то наиболее вероятно, что оно имеет коагулопатический характер. Если имеется гипотония, то она носит необратимый характер, поскольку возможно возникновение феномена матки Кувелера, а также ингибирование сократительной деятельности гладких мышц матки продуктами распада фибрина

и фибриногена. Следовательно, консервативные мероприятия почти всегда неэффективны. При этом допустимо ручное обследование послеродовой матки, а при его неэффективности — оперативная остановка кровотечения (экстирпация матки). Если кровотечение возникает после кесарева сечения, произведенного по поводу отслойки плаценты, показаны релапаротомия и экстирпация матки. В том и другом случае с целью сохранения матки возможна эмболизация маточных сосудов.

КРОВОТЕЧЕНИЯ В ПОСЛЕДОВОМ И РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДАХ

На течение III периода родов и характер сократительной деятельности матки в раннем послеродовом периоде влияет ряд факторов. Нарушение одного из них или нескольких влечет за собой повышенную кровопотерю.

Ряд специалистов, занимающихся акушерскими кровотечениями [Бакшеев Н. А., 1965; Ходжаева Р. Х., 1984; Репина М. А., 1985, и др]. считают ведущей причиной акушерских кровотечений гипотоническое состояние матки в раннем послеродовом периоде.

Выше мы отмечали, что акушерские кровотечения следует делить на массивные и немассивные. Мы считаем, что при каждом массивном кровотечении имеется нарушение гемостаза, причем не только вторичное в результате кровопотери, но и вследствие патологического процесса, предшествовавшего кровотечению (острая отслойка плаценты, тяжелый токсикоз, состояние после шока, эмболия околоплодными водами и др.). Акушерские кровотечения с самого начала носят характер коагулопатических и чаще всего бывают массивными. При указанных выше патологических состояниях кровотечение в большей степени зависит от нарушений гемостаза, чем от гипотонии матки. Однако следует обратить внимание на то, что при некоторых патологических состояниях, возникающих непосредственно в процессе родов, может развиваться не только гипотония матки, но и ее атоническое состояние.

Атония матки может возникать при внутриматочной эмболии околоплодными водами. Попадание околоплодных вод в сосуды матки нередко без клинической картины общей эмболии обуславливает блокаду сократительной деятельности матки, которую не удается ликвидировать утеротоническими средствами, и все консервативные мероприятия при таком патологическом состоянии обре-

ны на неудачу. Нечто подобное наблюдается при матке Кувелера, когда макроскопически видно геморрагическое пропитывание мышцы матки. В то же время ясно, что при развитии подобного состояния, но не столь ярко выраженного, вполне возможно наступление блокады сократительной деятельности матки и ее атонического состояния. Нечто подобное наблюдается при ее блокаде ПДФ у больных с нарушением гемостаза еще до акушерского кровотечения. Мы рекомендуем обратить внимание на работы Л. А. Суслопарова (1979), развившего положение о нарушении внутриматочного гемостаза, нередко являющегося причиной акушерских кровотечений.

В практическом и научном отношении важно учитывать, что гипотония матки может быть обусловлена не только местными, но в ряде случаев и общими причинами (нарушения гемостаза, внутриматочная эмболия, блокада сократительной деятельности и матки продуктами, образующимися при острым или хроническом нарушении гемостаза).

Мы считаем очень важным положение о возможности развития в процессе беременности и родов феномена «шоковой матки» [Слепых А. С., 1980; Маркин С. А., 1985].

При выраженной гиповолемии, как при токсикозе беременных, нарушении микроциркуляции в маточно-плацентарном комплексе у больных с хронической и острой формой ДВС, некоторых экстрагенитальных заболеваниях, протекающих с сосудистым компонентом; хориоамнионите, острой отслойке нормально расположенной плаценты, острой гипоксии вследствие геморрагического шока или шока другой этиологии (септический, болевой, анафилактический), может возникать состояние, которое следует определить как «шоковую матку». В первую очередь осложнением подобного состояния является нарушение сократительной деятельности матки; при легких степенях — ее гипотония, при более тяжелых — атония.

Следовательно, рассматривая тактику акушера при гипотонических кровотечениях, не следует забывать о таких состояниях, которые труднообратимы, причем эффект утеротонических средств при подобных патологических состояниях минимальный. При безуспешности применения утеротонических веществ и методов консервативной остановки кровотечения надо иметь в виду возможность развития «шоковой матки», единственным способом лечения которой является оперативное удаление пораженного органа.

В научном отношении нам кажется не слишком целесообразным разрабатывать новые дополнительные методы борьбы с гипотоническими состояниями матки без учета феномена «шоковой матки». Перспективным представляется метод остановки кровотечения путем эмболизации маточных сосудов. По-видимому, восстановление метаболических процессов в матке в послеродовом периоде происходит при минимальной перфузии, что показано в работах специалистов, занимавшихся обоснованием перевязки маточных сосудов при акушерских кровотечениях как самостоятельного метода остановки кровотечения.

Нельзя не подчеркнуть, что при нарушении гемостаза при коагулопатии вторично может развиваться гипотония матки. Другими словами, гипотония может стать причиной массивного кровотечения, но и само кровотечение, обусловленное нарушением гемостаза, может осложниться гипотонией. Мы считаем данное положение очень важным, так как профилактические мероприятия и лечебная тактика не могут быть рассчитаны только на гипотоническое состояние или только на нарушения гемостаза. При массивных акушерских кровотечениях общий и местный (маточный) гемостаз не может оставаться неизменным.

В свете высказанных положений следует критически отнестись к некоторым рекомендациям при коагулопатических кровотечениях с целью корригировать гемостаз без оперативного лечения. Наиболее четко ошибочная акушерская тактика иногда проявляется при кровотечении на фоне эмболии околоплодными водами. Кровотечение, возникающее в последовом и раннем послеродовом периодах, рассматривается как следствие нарушения гемостаза. Предпринимаются попытки коррекции гемостаза без удаления источника кровотечения — послеродовой матки. Подобная тактика, как правило, обречена на неудачу.

Объем физиологической кровопотери (до 250 мл) соответствует количеству крови, содержащейся в межворсинчатых пространствах, не отражается на общем состоянии родильницы и не требует включения компенсаторных механизмов организма. При пограничной кровопотере (от 250 до 400 мл) следует произвести ее перерасчет по отношению к массе тела для определения индивидуального ее значения. Кровопотеря, не превышающая 0,5% массы тела, как правило, переносится без осложнений. Кровопотерю более 400 мл принято оценивать как патологическую, при которой включаются механизмы компенсации — возникает умеренный спазм периферических сосудов и ауто-

гемодилюция. В зависимости от адаптационных возможностей патологическая кровопотеря (в пределах до 1200 мл) может быть хорошо и быстро компенсирована и не проявиться наступлением геморрагического шока, при котором в организме роженицы возникают сложные и многообразные изменения. Однако в ряде случаев при наличии неблагоприятных изменений до начала кровотечения механизмы компенсации очень быстро истощаются; в результате нарастающего несоответствия объема циркулирующей крови емкости сосудистого русла появляются признаки декомпенсированной кровопотери, т. е. геморрагического шока.

К факторам, определяющим индивидуальную реакцию на кровопотерю, относятся анемия, поздний токсикоз беременных, гиповолемия, хроническая гипоксия, хроническое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, врожденные дефекты системы гемостаза, осложненный родовой акт (болевогой, анафилактический, септический шок, чрезмерное утомление), некоторые экстрагенитальные заболевания (пороки сердца с сердечной недостаточностью, инфекционная желтуха др.).

Таким образом, понятия патологической и декомпенсированной кровопотери не равнозначны. Немассивная кровопотеря в связи с индивидуальной реакцией может оказаться патологической и декомпенсированной, в то время как массивная кровопотеря иногда может быть компенсированной. Вследствие этого трудно руководствоваться только объемом кровопотери. В связи с тем что реакция на кровопотерю не всегда предсказуема, возникает сомнение, в точном учете ее при акушерском кровотечении. Однако следует придерживаться правила: массивная кровопотеря всегда сопровождается развитием геморрагического шока, немассивная кровопотеря может стать причиной геморрагического шока при наличии неблагоприятных факторов.

Акушерская тактика в III периоде родов достаточно хорошо разработана. Одним из главных является принцип бережного активно-выжидательного ведения родов. Показаны катетеризация мочевого пузыря и профилактическое введение утеротонических средств. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием роженицы и признаками отделения плаценты. Не рекомендуется производить массаж матки, потягивание за пуповину, выжимание последа, если отсутствуют признаки отделения плаценты.

Течение III периода родов зависит от места прикрепле-

ния плаценты, глубины врастания ворсин, течения беременности, I и II периодов родов. Кровотечение может быть обусловлено нарушением процесса отделения плаценты, реже — выделения последа. Единственным способом остановки кровотечения является опорожнение матки. Выбор метода зависит от наличия или отсутствия признаков отделения плаценты. При наличии последних применяют наружные приемы выделения последа, а в отсутствие их показана операция ручного отделения плаценты и выделения последа под наркозом. При безуспешности ручного отделения плаценты в случае ее истинного приращения следует отказаться от дальнейших насильственных попыток отслоения и приступить к чревосечению и надвлагалищной ампутации матки.

В раннем послеродовом периоде кровотечение может приобрести массивный характер и стать причиной неблагоприятного исхода родов. Родовой стресс снижает компенсаторные резервы. Возможна неадекватная реакция на кровопотерю, не сразу удается определить причину кровотечения, иногда необоснованно применяются одни и те же методы остановки кровотечения и с опозданием выполняется оперативное вмешательство.

Причинами гипотонии матки могут быть задержка частей плаценты, истощение нервно-мышечного аппарата, блокада сократительного белка матки продуктами деградации фибриногена при нарушении гемостаза, внутриматочной эмболии околоплодными водами, нейроэндокринной недостаточности.

Действия врача при кровотечении в раннем послеродовом периоде определяется в первую очередь объемом кровопотери. При потере свыше 250 мл (но не более 400 мл) производят наружный массаж матки и вводят сокращающие средства. При продолжающемся кровотечении необходимо осуществить внутреннее обследование послеродовой матки, удалить задержавшиеся части последа и производить наружно-внутренний массаж матки до полной остановки кровотечения. При сократившейся матке и продолжающемся кровотечении показан осмотр мягких родовых путей с целью обнаружения и ушивания разрывов. Особое внимание должно быть уделено определению степени разрыва шейки матки. При переходе разрыва шейки матки на нижний сегмент следует отказаться от попытки его ушивания и немедленно приступить к чревосечению и экстирпации матки. В отсутствие поврежденных родовых путей и остатков плаценты в матке у ро-

дильицы с продолжающимся кровотечением, объем которого достиг 1000 мл, показаны чревосечение и над-влагалищная ампутация матки.

С целью уменьшения кровопотери в промежутке между ручным обследованием и началом чревосечения допустимо наложение клемм на параметрии, что в некоторых случаях может быть эффективно. При безуспешной консервативной тактике необходима оперативная остановка кровотечения — экстирпация или ампутация матки.

Мы считаем нецелесообразным применять в раннем послеродовом периоде многочисленные методы остановки кровотечения, рассчитанные на восстановление сократительной деятельности матки. Если перечисленные мероприятия оказались безуспешными, можно считать, что гипотония имеет сложный генез и единственным способом прекращения кровотечения следует признать оперативный (удаление матки). В дальнейшем при кровотечении в раннем послеродовом периоде, видимо, найдет применение эмболизация сосудов матки.

ПОСЛЕШОКОВЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Среди массивных акушерских кровотечений определенное место занимают послешоковые кровотечения, возникающие после шока или коллапса. Они обусловлены нарушениями гемостаза и не всегда связаны с осложнениями родового акта. Практически важно, что после любого коллапса, гипоксического состояния, шока может последовать массивное кровотечение, к которому следует подготовиться. Наиболее вероятно кровотечение после эмболии околоплодными водами, на фоне кислотно-аспирационного синдрома, синдрома сдавления нижней полой вены, после анафилактического, инфекционно-токсического и болевого шока.

Эмболия околоплодными водами сопровождается проникновением вод в сосудистое русло матери. При массивной эмболии наблюдается шок с тяжелыми дыхательными расстройствами и острой сердечно-сосудистой недостаточностью, в ряде случаев заканчивающийся смертью. Чаще эмболия связана с проникновением небольшого количества околоплодных вод, тромбопластин которых «запускает» механизм синдрома ДВС. К моменту рождения ребенка развивается стадия коагулопатии и тромбоцитопатии потребления или гиперфибринолиза. В послеродовом и раннем послеродовом периодах возможно

массивное акушерское кровотечение. При таком кровотечении нарушен не только гемостаз, но нередко сократительная способность матки. В связи с этим следует помнить, что при коагулопатическом кровотечении основу акушерской тактики составляет оперативное лечение с экстирпацией матки, так как попытки только корригировать гемостаз безуспешны.

Синдром сдавления нижней полой вены возникает остро в положении женщины на спине. В результате резкого снижения венозного возврата развивается типичная картина коллапса. Чаще коллапс очень кратковременный, и при перемене положения тела состояние беременной быстро улучшается. Иногда течение коллапса может быть пролонгированным: прогрессирует снижение ударного объема, ОЦК, развиваются микроциркуляторные расстройства, гипоксия, нарушаются реологические свойства крови, возникает синдром ДВС с последующим возможным кровотечением в раннем послеродовом периоде.

Кислотно-аспирационный синдром является тяжелым осложнением наркоза у беременных в связи с замедлением пассажа содержимого желудка, высоким внутрибрюшным давлением, снижением тонуса кардиального сфинктера и активности пищеводно-желудочного угла. Аспирация в легкие желудочного содержимого опасна не только тем, что является механическим препятствием дыханию, но и немедленно возникающим ларинго- и бронхиолоспазмом, рефлекторными расстройствами сердечно-сосудистой системы, вплоть до остановки сердца. В связи с гипоксией быстро присоединяются нарушения реологических свойств крови, ведущие к гиповолемии, метаболическому ацидозу, синдрому ДВС, который может стать причиной кровотечения.

Из многообразных причин анафилактического шока преобладают лекарственные средства. В результате аллергической реакции возникает быстрое разрушение плазмочитов с высвобождением сосудистоактивных веществ, что влечет за собой развитие тяжелых дыхательных и сосудистых расстройств (повреждение капилляров, тканевый отек, потеря плазмы, снижение онкотического давления плазмы и ОЦК, гиповолемия, микроциркуляторные нарушения, синдром ДВС). Цепь патологических изменений может привести к акушерскому кровотечению. Несмотря на то что кровотечение имеет коагулологический характер, при оказании помощи потребуется хирур-

гическое вмешательство — удаление матки с одновременной коррекцией гемостаза. Наличие плацентарной площадки с большим числом зияющих сосудов не позволяет рассчитывать на остановку кровотечения только путем коррекции гемостаза. Однако после удаления матки и лигирования магистральных сосудов удается справиться с нарушениями свертываемости крови.

Инфекционно-токсический (септический) шок во время беременности и родов возникает редко, являясь тяжелой формой послеродовых заболеваний. В редких случаях при длительном безводном промежутке и хориоамнионите септический шок может развиваться в процессе родового акта. Патогномичными симптомами, предшествующими развитию септического шока, являются нарушение сознания (неадекватность поведения), легочная недостаточность и значительное повышение температуры тела. В патогенезе септического шока важную роль играют тяжелые расстройства микроциркуляции и адекватной перфузии тканей, гипоксия, метаболические нарушения, гиповолемия, синдром ДВС.

Болевой (травматический) шок может развиваться в результате чрезмерно болезненных схваток, травматического повреждения родовых путей; особенно часто он возникает при разрыве матки. К шоку могут вести акушерские манипуляции, проводившиеся без достаточного обезболивания. В патогенезе болевого шока преобладают снижение объема циркулирующей крови, синдром малого выброса, нарушения микроциркуляции, легочного газообмена, гипоксия, метаболические расстройства, синдром ДВС.

Послешоковые кровотечения почти всегда носят вторично-отсроченный характер и обуславливают высокую степень риска развития массивного кровотечения и геморрагического шока. Интенсивная комплексная терапия основного заболевания может предотвратить послешоковое кровотечение. При развившемся кровотечении единственным способом спасения больной является удаление матки.

Лечение массивных акушерских кровотечений проводят акушер и специалист по интенсивной терапии. Основная цель — борьба с геморрагическим шоком и его последствиями.

АКУШЕРСКИЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ШОК

ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ И РАЗРЕШАЮЩИЕ ФАКТОРЫ АКУШЕРСКОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ШОКА

Нормально протекающая беременность вызывает функциональную перестройку органов и систем в организме женщины, направленную, в частности, на адаптацию к предстоящей кровопотере в родах. Это проявляется возрастанием объема циркулирующей плазмы на 45—40%, гипердинамической ответной реакцией центральной гемодинамики (увеличение сердечного выброса и ударного объема). Наряду с приспособительными изменениями гемодинамики повышается коагуляционный потенциал крови, что, в частности, проявляется возрастанием содержания фибриногена с 3,5 до 5,5 г/л к концу беременности.

Однако адаптационные механизмы далеко не всегда могут быть задействованы в полной мере, что связано прежде всего с преморбидным фоном. По нашему мнению, одним из главных механизмов, предрасполагающих к геморрагическому шоку, является существование исходной гиповолемии.

Гиповолемия беременных встречается достаточно часто. Она наблюдается при раннем и позднем токсикозе, многоводии и многоплодной беременности, гипервентиляционном синдроме, сосудистых аллергических поражениях, заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой, диабете, воспалительных заболеваниях почек, диффузном бронхите, недостаточности кровообращения и т. д.

Кроме того, возможно развитие вторичной (ятрогенной) гиповолемии под влиянием неадекватного использования диуретиков, ганглиоблокаторов (управляемая гипотония), во время перидуральной анестезии и т. д. При вторичной гиповолемии сниженный венозный возврат обусловлен сдавлением беременной маткой нижней полой вены и депонированием крови в венозной сети малого таза (синдром нижней полой вены).

На фоне исходной гиповолемии кратковременная гипоксия, развитие которой возможно в процессе родов, и такие осложнения наркоза, как апноэ, даже при незна-

чительной внешней кровопотере приводит к геморрагическому шоку.

Известно, что гиповолемия нередко сочетается с пусковыми факторами нарушений гемостаза, а иногда сама служит таким фактором. Следовательно, исходную первичную или вторичную гиповолемию у акушерских больных можно считать одним из основных факторов риска, благодаря которому даже умеренная внешняя кровопотеря клинически проявляется геморрагическим шоком или быстро трансформируется в коагулопатическое кровотечение.

Было бы неправильным оставить без внимания группу причин, которые можно объединить понятием ятрогенных предрасполагающих факторов, исходя из того, что геморрагический шок чаще всего является следствием несвоевременно возмещенной кровопотери или кровезамещения, проводимого с тактическими ошибками. На первое место выступают ошибки в проведении инфузионно-трансфузионной терапии — несвоевременное начало инфузии, недостаточный темп и объем вводимых растворов, неправильный выбор качественного и количественного состава растворов. Второе место по частоте занимают ошибки коррекции гемостаза. Они связаны с отсутствием адекватных методик исследования, неумением правильно интерпретировать имеющиеся данные, что в конечном итоге приводит к необоснованному избыточному назначению гипер- или гипокоагулянтов. Немаловажное значение имеют и разнообразные тактические ошибки, главными из которых являются недооценка степени тяжести больной, неправильный или длительный выбор средств и методов окончательной остановки кровотечения. К сожалению, методы современной интенсивной терапии вызывают ряд таких осложнений, которые не только усугубляют состояние больных, но и могут стать непосредственной причиной их смерти (гидро-, пневмо- и гемоторакс как следствие пункции и катетеризации подключичной вены, рвота и аспирация при интубации и др.).

Переходя к описанию вопросов диагностики и лечения синдрома массивной кровопотери и геморрагического шока, следует оговорить значение некоторых терминов, поскольку свободное применение их порождает путаницу не только в понятиях, но и в действиях.

Острая кровопотеря — быстрая безвозвратная потеря крови организмом в результате механических

(повреждение сосудов) или гематологических (врожденные или приобретенные нарушения гемостаза) причин.

В акушерстве к этим причинам относятся преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, гипо- и атония матки, разрыв матки, эмболия околоплодными водами, аномалии послеродового и раннего послеродового периодов.

Синдром массивной кровопотери, как правило, развивается на патологическом преморбидном фоне (гиповолемия беременных, врожденные и приобретенные нарушения гемостаза), нарушающем компенсаторные механизмы адаптации при объеме внешней кровопотери более 1200 мл (или более 40% должного ОЦК) и клинически характеризуется множественным поражением жизненно важных систем и органов (мозг, печень, легкие). В связи с этим синдром массивной кровопотери самостоятельно не может быть компенсирован и требует комплексной (не только корригирующей, но и заместительной) интенсивной терапии.

В отсутствие адекватной и своевременной терапии синдром массивной кровопотери быстро переходит в геморрагический шок.

В литературе с давних пор дискутируется вопрос о содержании понятия «шок». Необходимо подчеркнуть, что, во-первых, «шок» — понятие не только описательное, но и собирательное (слишком разные по этиологии и патогенезу синдромы мы стремимся объединить в рамки, именуемые шоком). Во-вторых, термин «шок» является прежде всего клиническим термином. Им пользуются для того, чтобы охарактеризовать экстремальное состояние организма, возникающее в ответ на чрезвычайное по силе или продолжительности воздействие, проявляющееся комплексом патологических сдвигов в деятельности таких физиологических систем, как центральная нервная система, эндокринные органы, система кровообращения, дыхательная система и т. д.

Таким образом, шок — синдром неспецифический. По сути дела он лишь указывает на крайнюю опасность и критичность ситуации, в которой находится больной в данный момент, и на необходимость проведения энергичных лечебных мероприятий, т. е. интенсивной терапии или реанимации.

Геморрагический шок — клиническая категория для обозначения критических состояний, связан-

ных с острой кровопотерей, в результате которой развивается кризис макро- и микроциркуляции. Для акушерского геморрагического шока характерным является быстрое присоединение тяжелых расстройств гемостаза, проявлением которых является коагулопатическое кровотечение.

ПАТОГЕНЕЗ АКУШЕРСКОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ШОКА

Как известно, при острой кровопотере в результате снижения ОЦК, венозного возврата и сердечного выброса происходит активация симпатико-адреналовой системы, что приводит к спазму истинных резистивных и емкостных сосудов, в первую очередь артериол и прекапиллярных сфинктеров в различных органах, исключая мозг и сердце. Развивается компенсаторная централизация кровообращения, направленная на улучшение перфузии жизненно важных органов (мозг, сердце). Одновременно происходит переход жидкости в сосудистое русло (аутогемодилюция) на фоне сниженного гидростатического давления.

Согласно последним данным, при шоке гипоталамический рилизинг-гормон увеличивает выделение из гипофиза пропиеокортина, который в свою очередь формирует АКТГ и β -эндорфин, а последний ингибирует влияние простагландинов (особенно E_1) и катехоламинов на циркуляцию.

Повышение секреции антидиуретического гормона (АДГ) и альдостерона увеличивает реабсорбцию воды и натрия в почечных канальцах при интактной гломерулярной фильтрации. ОЦК при этом может несколько увеличиваться. Снижение сердечного выброса в результате кардиодепрессивного действия «шоковых» субстанций — эндорфинов, энкефалинов, катехоламинов — приводит к компенсаторному повышению сосудистого сопротивления в ряде органов и тканей.

Вследствие снижения МОК, нарушений регионарного кровотока (кризис макроциркуляции) наступают выраженные расстройства микроциркуляции. Существует два типа реакции микроциркуляции на кровопотерю. Реакция первого типа наблюдается в органах, не являющихся жизненно важными, и характеризуется быстрым прогрессирующим падением кровотока до нуля без стабилизации на субнормальном уровне. Иными словами, компенсаторная фаза кровообращения в этих органах отсутствует.

Реакция второго типа происходит в жизненно важных органах. Через 30—60 мин после начального ухудшения кровотока в ответ на кровопотерю наступает фаза компенсации и кровоток устанавливается на субнормальном уровне вплоть до вступления шока в терминальную фазу развития.

Рефлекторный механизм указанных реакций начинается с афферентных нейронов, включающихся в рефлекс с барорецепторов, стимулируемых снижением среднего артериального и пульсового давления. Затем включаются рефлексы с хеморецепторов, стимулируемых снижением локального кровотока и изменением регионарного Pa_{O_2} и $Paco_2$. Если сердечный выброс продолжает снижаться, то возникает стойкий спазм артериол, предназначенных для централизации кровотока в капиллярах (функциональная единица микроциркуляции состоит из артериолы, вены, артериовенозного анастомоза). Это влечет за собой изменение реологических свойств крови — агрегацию форменных элементов и сдвиг-фермонов.

В следующей фазе шока расстройства микроциркуляции приводят к прекращению кровотока в сосудах обмена. Развивается ишемия ткани, перфузируемой данным капилляром. Нарастает концентрация кислых метаболитов, активных полипептидов, функцией которых является восстановление кровотока в капилляре. В результате сдвига происходит расслоение потоков плазмы и форменных элементов. Вместе с плазмой в систему общей циркуляции происходит сброс кислых метаболитов и агрегированных полипептидов в высокой концентрации.

В дальнейшем на агрегатах эритроцитов оседает фибрин, который растворяется фибринолитической системой. Взамен растворенного фибрина осаждаются новые, и возникают условия для развития синдрома коагулопатии по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Агрегаты эритроцитов, обволакиваемые белковыми и другими веществами плазмы, скапливаются в капилляре и выключают эту функциональную единицу из общего кровотока — наступает секвестрация. При секвестрации крови в большом числе капилляронов значительные ее количества выключаются из кровотока, сокращая тем самым эффективный ОЦК.

Следующий этап реологических расстройств — генерализованное поражение системы микроциркуляции. Мозг и миокард включаются в эту реакцию в последнюю

очередь, тогда как печень, почки, гипофиз страдают значительно раньше.

Более раннее поражение органов-мишеней объясняется существованием в них воротной системы капилляров низкого давления. Именно поэтому снижение общей гемодинамики (сокращение перфузии) сказывается на них в первую очередь. При прогрессирующем снижении ОЦК в результате роста секвестрации крови и длительного артериолоспазма, направленного на централизацию кровотока, поражение микроциркуляции становится генерализованным и самостоятельно прекратиться не может. В этой стадии нарушения обмена протекают уже по типу анаэробного гликолиза вследствие декомпенсации гипоксии. Одновременно возникают нарушения водно-электролитного обмена: внеклеточная гиперкалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия за счет перехода клеточного иона калия в сосудистое русло, а ионов натрия и кальция из внеклеточной среды в клетки. Градиент калий/натрий в клетках уменьшается до 1,5, градиент калий плазмы/калий клетки увеличивается до 1/13,7, что указывает на деполяризацию мембраны клеток и ухудшение их функции. В связи с этим происходит угнетение функции миокарда, снижается его реактивность на симпатическую стимуляцию, нарастает вторичная гиповолемия, усугубляются нарушения системы микроциркуляции, уменьшается концентрация кислой фосфатазы в клетках, что свидетельствует о дестабилизации клеток. Ацидоз увеличивает проницаемость мембран, возрастает трансудация жидкости из сосудистого русла, вследствие чего эффективный ОЦК сокращается еще больше.

Таким образом, после массивной кровопотери при отсутствии своевременной коррекции происходит тотальное поражение макро- и микроциркуляции, нарушение всех видов метаболизма, расстройства деятельности ферментативных систем.

Для описания многочисленных нарушений, возникающих вследствие острой массивной кровопотери, введено понятие о синдроме множественной органной недостаточности — синдром «шокового» легкого (респираторный дистресс-синдром взрослых), печени, почки, мозга.

Мы считаем, что на стадии поражения микроциркуляции целесообразно включить в синдром органной недостаточности понятие «шоковая плацента», которая в последующем ведет к развитию синдрома «шоковой матки». Известно, что при общей величине маточного кровотока,

равного 500—750 мл/мин, при физиологически протекающей беременности примерно $1/2$ — $1/4$ его (в среднем 150—200 мл/мин) не участвует в газообмене, так как шунтируется через обходные анастомозы в миометрии (миометрический шунт) и в плаценте со стороны плода, которые расположены за пределами активной зоны обмена (параплацентарный шунт).

В нормальных условиях перфузионный резерв плаценты, т. е. объем крови, сбрасываемый по миометрическим шунтам, до известной степени охраняет газообмен между фетальной и материнской кровью от суточных колебаний кровообращения в организмах матери и плода. По мере нарушения микроциркуляции происходит изменение плацентарного кровотока: обширное микроциркуляторное русло плаценты забивается как проходящими из тканевых систем микроциркуляции, так и образующимися в самой плаценте агрегатами. В результате блокады перфузионный резерв плаценты сокращается, что ведет к снижению фетоплацентарного кровотока и гипоксии плода.

Вследствие ишемии плаценты активные метаболиты и повреждающие факторы (депрессивные агенты) вызывают отек интерстиция матки, нарушение ее сократительной способности. В дальнейшем присоединяются структурные повреждения миометрия, основу которых составляет вначале отек миоцита (нарушение функции натрий-калиевого и кальциевого мембранных насосов), а затем его деструкция.

Перечисленные факты согласуются с данными гистологических исследований, которые приводят А. С. Слепых и соавт. (1979). Они обнаружили, что при гипотоническом кровотоке характерным для всех без исключения препаратов матки было отечное набухание мышечных волокон и отечное разрыхление межзачаточной ткани. Кроме того, отечное набухание мышечной ткани и стромы часто наблюдали при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

Наиболее характерным клиническим признаком «шоковой матки» является отсутствие сократимости в ответ на введение утеротонических препаратов (окситоцин, простагландины). Финальной стадией синдрома «шоковой матки» является матка Кувелера.

Кислородная недостаточность является прямым следствием постгеморрагической гиповолемии, нередко определяющим исход синдрома массивной кровопотери.

В связи с этим своевременная коррекция гипоксии, позволяющая поддерживать P_{O_2} в клетках на уровнях, при которых серьезно не нарушаются процессы биоэнергетики, служит необходимым условием успешного проведения интенсивной терапии у данной категории больных.

Как известно, напряжение кислорода в клетке зависит от двух факторов: количества его, доставляемого в единицу времени к клеткам, и интенсивности их аэробного метаболизма. Гипоксия возможна либо в результате нарушения доставки кислорода при неизменном его потреблении, либо вследствие повышения скорости утилизации, когда транспорт кислорода к клеткам отстает от их метаболических нужд.

Результатом несоответствия потребности клетки в кислороде и его доставкой, как и несоответствие потребности клетки в кислороде и его утилизации, является развитие энергетической недостаточности клетки. В первом случае энергетическая недостаточность является следствием дефицита кислорода в клетке, во втором — недостатка субстрата окисления или ингибирования дыхательных ферментов митохондрии при нормальном или даже повышенном содержании в ней кислорода.

Энергетическая недостаточность клетки — универсальный исход практически всех форм ее патологии. Существование организма невозможно без постоянного поступления в него из окружающей среды энергии, кислорода, пластических материалов, воды, электролитов, витаминов. Особенностью живых систем, являющихся системами открытыми, является то, что они получают энергии больше, чем ее выделяют.

Далеко зашедшая энергетическая недостаточность, как правило, приводит к гибели клетки, поскольку для сохранения структуры живой материи и ее функциональной активности требуется постоянный приток энергии извне даже в том случае, когда организм находится в состоянии покоя. Энергетический обмен, т. е. обмен энергией между организмом и окружающей средой, а также между различными частями организма, зависит не только от потребности организма в энергии. Он во многом регламентируется возможностями освобождения, накопления и использования свободной энергии. Последнее обеспечивается непрерывным обменом веществ (пищевых субстратов и кислорода) между организмом и внешней средой.

Освобождение энергии в организме — многоступенчатый процесс, включающий четыре основных этапа.

1. Гидролитическое расщепление полимеров (углеводы, жиры, белки), в том числе эндогенных, на мономеры (моносахариды, жирные кислоты, глицерин, аминокислоты). Энергетическая ценность этого этапа невелика, так как при нем высвобождается только 0,1% всей энергии и то в виде тепла.

2. Превращение мономеров в такие низкомолекулярные вещества, как пировиноградная кислота и ацетил-КоА, служащий основным «энергетическим топливом» для цикла Кребса. На этом этапе освобождается $\frac{1}{3}$ всей энергии, заключенной в пище, причем около 60% ее рассеивается в виде тепла.

3. Окисление ацетил-КоА и других субстратов (трикарбоновые кислоты типа фумаровой, яблочной, щавелевоуксусной и т. п.) в цикле Кребса, где в результате дегидрирования и декарбоксилирования происходят высвобождение водорода (4 пары атомов на 1 молекулу уксусной кислоты) и образование углекислоты (2 молекулы). Однако свободной энергии в цикле Кребса, являющимся по сути дела общим завершающим этапом катаболизма всех углеродсодержащих соединений, практически не выделяется.

4. Окислительное фосфорилирование, благодаря которому энергия атомов водорода (его электрона) путем ряда последовательно происходящих в «дыхательной цепи» митохондрий окислительно-восстановительных реакций аккумулируется в макроэргических связях АТФ и других фосфорсодержащих соединений (уридин-, гуанидин-, цитидинтрифосфат). На последнем этапе выделяется вся энергия пищевых веществ, подвергшихся полному катаболическому превращению, причем почти половина ее — в виде тепла.

Следовательно, сущностью биоэнергетики является процесс превращения химической энергии поступающих в клетку органических веществ пищи в различные формы физиологически полезной энергии (механическая, химическая, тепловая, электрическая).

Энергетический обмен организма тесно связан с потреблением кислорода. Окисление водорода кислородом воздуха является важнейшей реакцией, обеспечивающей основные процессы жизнедеятельности организма. Эта реакция происходит постепенно благодаря наличию каскадной системы транспорта электронов (ферменты-пере-

носчики дыхательной цепи митохондрия). Выделяющаяся при этом энергия депонируется в макроэргических соединениях типа АТФ и др.

Гипоксию нужно трактовать как следствие неадекватного по сравнению с энергетическими нуждами клеток поступления к ним кислорода. В организме существует четкая корреляция между поступлением и утилизацией кислорода в тканях. В обычных условиях увеличение его потребления тканью невозможно без протекающего с некоторой гиперкомпенсацией повышения его доставки. Что же касается значительного возрастания интенсивности аэробного метаболизма, то, во-первых, при существовании нормальных компенсаторно-приспособительных реакций при этом должен синхронно увеличиваться (до определенного предела) и транспорт кислорода, во-вторых, в отсутствие адекватной реакции систем его доставки столь значительное повышение обмена и на длительный срок как единственная причина снижения клеточного P_{O_2} в клинических условиях встречается относительно редко, в частности при тяжелой мышечной нагрузке, гиперфункции щитовидной железы и др.

В связи с тем что аэробные возможности организма определяются в основном уровнем доставки кислорода, ведущей причиной развития гипоксии у больных следует считать нарушение его транспорта к тканям. Иными словами, гипоксия — это неспособность кислород-транспортной системы организма обеспечить адекватную метаболическим потребностям тканей скорость доставки O_2 к клеткам в покое (декомпенсированная форма) и при нагрузке (компенсированная форма).

Следовательно, гипоксия может быть результатом: 1) уменьшения поступления кислорода в кровь; 2) уменьшения способности крови транспортировать кислород; 3) уменьшения скорости перфузии тканей нормально оксигенированной кровью; 4) нарушения транспорта кислорода из тканевого капилляра в интерстициальное пространство и в клетку.

Таким образом, в основе гипоксии лежит неспособность кислород-транспортной системы организма (аппарат внешнего дыхания, красные форменные элементы крови, сердечно-сосудистая система) в полной мере осуществлять свою функцию. Однако и при выполнении функциональной системой ее основной задачи критериями недостаточности должно являться также то, каким путем достигнут этот результат, насколько экономична

работа системы, каковы ее резервные возможности [Каиаев Н. Н., 1978]. В связи с этим к гипоксии следует отнести и те состояния, при которых доставка кислорода к клеткам остается адекватной их потребности (соответствует данному функциональному состоянию клетки), но достигается это за счет чрезмерного напряжения функции кислород-транспортной системы организма. Подобная нагрузка на систему доставки кислорода ведет к резкому снижению адаптационных возможностей организма, уменьшая его приспособляемость к условиям, требующим усиления работы всей системы транспорта кислорода к клеткам.

«Гипоксия» — термин прежде всего патофизиологический, но в последнее время ему придают широкое клиническое значение. В клинике под гипоксическим синдромом обычно понимают не сам факт падения P_{O_2} в различных средах организма, в комплекс вначале функциональных, затем структурных изменений в органах и тканях, развивающихся под влиянием снижения артериального и тканевого P_{O_2} .

Клиническая картина гипоксии представляет собой совокупность непосредственных воздействий самого гипоксического фактора (цианоз, дисфункция в результате снижения тканевого P_{O_2} отдельных органов и систем, прежде всего головного мозга и миокарда), вторично возникающих при этом нарушений метаболизма (лактацидоз), вентиляции (гипер- или гипокапния) и развивающихся компенсаторных реакций: гиперфункции различных звеньев кислород-транспортной системы организма (ее следствием является тахипноэ, эритроцитоз) и централизации кровотока, которая в острых случаях проявляется повышением артериального давления, бледностью и похолоданием кожных покровов, олигурией. В отсутствие декомпенсации клиника гипоксического синдрома в основном определяется рефлекторными и гуморальными «адаптивными» сдвигами, нередко также ведущими к нарушению гомеостаза. Последние во многом обусловлены компенсаторно-приспособительными реакциями, включение которых происходит рефлекторным путем благодаря влиянию изменяющегося при этом химического состава артериальной крови на дыхательный и сердечно-сосудистый центры, а также симпатико-адреналовую систему. Подобное влияние в основном осуществляется через периферические (артериальные гломусы) и центральные (медуллярные) хеморецепторы и направ-

лено прежде всего на мобилизацию различных звеньев кислород-транспортной системы организма в аварийной [Меерсон Ф. З., 1973] стадии адаптации к гипоксии. При этом рецепторные клетки каротидных и аортальных клубочков чувствительны не только к снижению P_{O_2} омывающей их артериальной крови, но и к уменьшению скорости кровотока через них.

Основную роль в аварийной адаптации к гипоксии обычно играет увеличение объема тканевого кровотока (возрастание МОС, снижение периферического сосудистого сопротивления, улучшение капилляризации жизненно важных органов), а также уменьшение сродства гемоглобина к кислороду в тканевом капилляре. Компенсаторные возможности гипервентиляции в физиологических условиях во много раз превосходят возможности системы кровообращения и лимитируются ими. Кроме того, в связи с развивающейся при этом гипокапнией эффект гипервентиляции может быть невысок.

В отсутствие адекватного (в соответствии со снижением капиллярного P_{O_2}) увеличения общего или органного кровотока повреждающий эффект гипоксии наблюдается и при достаточно высокой величине содержания кислорода в артериальной крови. Ухудшение течения гипоксии отмечается также во всех случаях, когда интенсивность обменных процессов в организме возрастает.

Следовательно, сочетание сниженного содержания кислорода в артериальной крови с любыми факторами, нарушающими его доставку в тканевый капилляр и клетку или повышающими активность метаболизма, в прогностическом отношении может быть крайне неблагоприятным.

Традиционное представление о том, что при гипоксии наблюдается гармоническое становление адаптационных реакций на различных уровнях (системном, тканевом, клеточном), требует критического отношения. Так, при острой гипоксии и в начальном периоде адаптации к хронической, несмотря на сниженное поступление кислорода к тканям, потребность в нем возрастает. Основанием для такого утверждения является не только интенсификация функций дыхания и кровообращения, влекущая за собой рост потребления кислорода из-за дополнительных затрат энергии на работу дыхательных и сердечной мышц, но и увеличение уровня катехоламинов в крови, приводящее к повышению метаболической потребности в кислороде многих тканей. Поэтому даже относительно небольшое

снижение доставки кислорода к тканям, увеличение потребности организма в нем может привести к выраженной кислородной недостаточности.

В зависимости от этапа, на котором нарушается доставка кислорода к клеткам, и характера изменения кислородных параметров крови С. Н. Ефуни и В. А. Шпектор (1981) различают следующие патогенетические формы гипоксии: артериально-гипоосмическую, гемическую, гемодинамическую, периферическую шунтирования и смешанную.

Возникающая в результате массивной кровопотери кислородная недостаточность — типичный пример смешанной формы гипоксии. Ее ведущими факторами служат гиповолемический (гемодинамический) компонент (он в основном и определяет возможности компенсации данной формы гипоксии), а также гемический компонент, т. е. снижение концентрации циркулирующего гемоглобина.

Снижение кислородной емкости при острой кровопотере имеет три источника: 1) абсолютную (безвозвратную) потерю части циркулирующих эритроцитов; 2) патологическое депонирование (секвестрация) эритроцитов в застойных капиллярах; 3) разведение крови в результате аутогемодилюции.

Одним из главных механизмов компенсации сниженного ОЦК, как уже указывалось, является возникающий под влиянием резко усилившегося выброса катехоламинов спазм периферических сосудов. Основное назначение системной периферической вазоконстрикции — удержать на безопасном уровне перфузионное артериальное давление, эффективный ОЦК и сердечный выброс.

В то же время следует помнить, что резкое сужение системного артериального русла вызывает повышение периферического сосудистого сопротивления, увеличение постнагрузки на миокард левого желудочка и кислородной «цены» кровообращения (у здорового человека при относительном покое миокард утилизирует около 1% кислорода, потребляемого всем организмом). Это особенно опасно при уже измененной сердечной мышце. Увеличение сопротивления работы сердца (оно возрастает в $1\frac{1}{2}$ —2 раза и более) приводит к тому, что левый желудочек не может больше перекачивать весь объем крови, поступающий из малого круга. Следствием недостаточного сердечного выброса является еще больший спазм периферических артериол, в итоге вызывающий перерас-

пределение достаточно больших объемов крови в систему легочной артерии. Возникает порочный круг, ведущий к образованию так называемого остаточного объема крови в легких. Депонирование крови в малом круге кровообращения обуславливает подъем гидростатического давления в сосудах легких и развитие его интерстициального отека, резко ухудшающего как газообмен через альвеоло-капиллярную мембрану, так и вентиляцию.

Тахипноэ, обусловленное возбуждением артериальных хемо- и барорецепторов, еще больше ухудшает функцию аппарата внешнего дыхания. Тахипноэ сопровождается гипокапнией, что в свою очередь ухудшает гемодинамику (прежде всего церебральную), снижением эффективности легочной вентиляции (доля альвеолярной вентиляции при гипервентиляции может упасть с 70 до 30% минутного объема дыхания — МО) и повышением нагрузки на дыхательную мускулатуру, а следовательно, ростом кислородной «цены» дыхания. Уменьшение вследствие малого сердечного выброса перфузии легочных капилляров ведет к увеличению альвеолярного мертвого пространства (отношение вентиляция/кровоток возрастает и в результате того, что у подобных больных альвеолярная вентиляция во много раз превосходит объем легочно-капиллярного кровотока) и снижению легочного дебита кислорода, т. е. количества его, поступающего в единицу времени в капилляры малого круга.

Усугубление неравномерности вентиляционно-перфузионных отношений в различных отделах легкого при этом может вызвать развитие тяжелой декомпенсированной дыхательной недостаточности и выраженной артериальной гипоксемии на фоне снижения концентрации циркулирующего гемоглобина и падения его насыщения кислородом. Кривая диссоциация оксигемоглобина смещается вправо, коэффициент утилизации кислорода увеличивается и артериовенозная разница по кислороду, без того резко возросшая в результате гемодинамических нарушений, увеличивается еще больше. Наиболее тяжело протекает дыхательная недостаточность в послеоперационном и особенно в послереанимационном периодах, когда существенно увеличивается потребность тканей в кислороде, а работа по обеспечению дыхания является слишком большой нагрузкой для организма.

Таким образом, массивная геморрагия — это не только гемодинамическая (гиповолемическая), но и гемическая формы гипоксии. При острой и быстрой кровопотере

нарушается также функция аппарата внешнего дыхания, следствием чего является возникновение артериально-гипоксемической гипоксии, и в результате максимальной периферической вазоконстрикции происходит открытие артериовенозных анастомозов со сбросом артериальной крови непосредственно в венозную систему (гипоксия периферического шунтирования). Одновременно при этом повышается потребность организма в кислороде (возрастает кислородная «цена» кровообращения, дыхания, а также метаболическая активность других тканей и органов, связанных с усилением транспорта кислорода).

Анемическая гипоксия обычно переносится легче, чем остальные формы кислородной недостаточности, в частности гемодинамическая гипоксия. Объяснение более благоприятного течения гемической гипоксии следует искать в том, что в физиологических условиях содержание кислорода в крови человека в 5—8 раз превышает потребность в нем тканей. В связи с этим уменьшение кислородной емкости крови в результате кровопотери не имеет решающего значения для организма. В клинической практике известны случаи выживания больных при падении концентрации гемоглобина до 30 и даже 20 г/л и уменьшении числа эритроцитов до $0,6 \cdot 10^{12}$ г/л. Следовательно, сама по себе анемия относительно редко является непосредственной угрозой для жизни больного, особенно при сохранении достаточно высокого адаптационного резерва системы кровообращения.

Запас «прочности» кислород-транспортной системы таков, что для газообмена в легких и тканях и поддержания жизни достаточно трети имеющегося в норме гемоглобина крови. По данным А. М. Филатова и Ф. В. Балюзeka (1972), снижение концентрации гемоглобина до 90 г/л, т. е. на $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ исходного уровня, практически не вызывает серьезных нарушений доставки кислорода к тканям. Однако при острой кровопотере во время беременности необходимо стремиться к быстрому восстановлению у матери не только ОЦК, но и кислородной емкости ее крови, так как в противном случае, несмотря на восстановление необходимого уровня перфузионного давления, может развиваться выраженная гипоксия плода. Повышение кислородной емкости материнской крови может происходить в результате гемотрансфузии, а также при проведении оксигенотерапии, в том числе в условиях ИВЛ и гипербарии.

ДИАГНОСТИКА АКУШЕРСКОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ШОКА

Внезапность и обильность кровотечений во время беременности и родов, а также часто возникающие трудности остановки кровотечения обуславливают специфику акушерских кровотечений, часто заканчивающихся акушерским геморрагическим шоком. Для практического врача прежде всего необходимы доступные и четкие критерии, позволяющие судить о том, в каких случаях массивная кровопотеря переходит в геморрагический шок, т. е. когда сравнительно легко обратимая ситуация декомпенсируется и эта декомпенсация начинает приближаться к необратимой, что связано с тяжелыми поражениями систем микроциркуляции и свертывания крови.

О геморрагическом шоке клиницист думает только тогда, когда клинические проявления централизации кровотока, т. е. признаки нарушения периферического, а также ренального кровообращения (бледность и похолодание кожных покровов, спавшиеся поверхностные вены, олигурия) сочетаются с достаточно выраженной и стойкой артериальной гипотензией, которую не удается быстро компенсировать даже при переливании адекватного кровопотере количества жидкости.

Как показывает клинический опыт, «чисто» клиническая диагностика шока часто оказывается запоздалой. Необходимо признать, что: 1) повсеместно применяемая профилактика акушерских кровотечений требует критической оценки. Она эффективна только у тех «больных», которые фактически являются здоровыми и необоснованно получили дополнительную дозу утеротоников. У истинных больных с описанным нами синдромом «шоковой матки» обычно применение утеротонических средств неэффективно и лишь отсрочивает экстренное оперативное вмешательство; 2) выделение так называемых групп риска является хорошим методологическим приемом, но, к сожалению, мало что дает для практики. Видимо, уместно считать, что любая женщина с учетом описанных предрасполагающих факторов угрожаема по возможности развития геморрагического шока.

Отсюда следует, что прогнозирование и диагностика геморрагического шока должны быть многофакторными.

В настоящее время многочисленные исследования дали возможность практическому врачу предполагать объем кровопотери (табл. 9).

Предполагаемый объем кровопотери при осложненном течении беременности и родов.

1. Разрыв трубы при внематочной беременности обычно сопровождается минимальной кровопотерей 500 мл, однако кровопотеря может достигать 2000 мл.

2. Предлежание плаценты независимо от ее расположения всегда угрожает массивным и внезапным кровотечением в объеме 1000—2000 мл с быстрым присоединением симптомов геморрагического шока. Следует учитывать, что у этих больных резко снижены компенсаторные резервы и толерантность к кровопотере.

3. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — классический пример несоответствия объема внешней кровопотери и тяжести состояния женщины, скорости нарастания геморрагического шока. Это объясняется тем, что объем кровопотери имеет три составляющих: внешнюю кровопотерю через родовые пути, кровопотерю в область гематомы (500—1500 мл), «внутреннюю» кровопотерю за счет механизмов депонирования и секвестрации, что в общей сложности составляет от 600 до 2500 мл.

4. При выкидыше или криминальном аборте кровопотеря может составлять 750—1500 мл и привести к геморрагическому шоку, особенно на фоне присоединения инфекционного процесса. При криминальном аборте клиническая картина может затушевываться септическим шоком.

5. При разрыве матки по рубцу кровотечение может быть незначительным (до 200 мл), а клиническую картину шока обуславливает болевая реакция. Может произойти и массивная кровопотеря (500—2000 мл) в течение нескольких минут или нескольких часов. Однако при этом следует учитывать, что шок вызван не только и не столько кровопотерей, сколько одновременным действием нескольких взаимосвязанных факторов (боль, травма шокогенных зон, кровопотеря, гипоксия и т. д.).

6. Гипотония матки сопровождается быстрым и обильным кровотечением (800—2500 мл) с быстрым нарастанием клинических признаков геморрагического шока, особенно при исходном позднем токсикозе.

7. Травмы мягких тканей вызывают кровотечения разной интенсивности в зависимости от обширности повреждения. Чаще всего кровотечение наблюдается при разрыве шейки матки или свода влагалища с поврежде-

Предполагаемый объем кровопотери при акушерских вмешательствах

Роды и характер вмешательства	Кровопотеря, мл
Физиологические роды	100—350
Операция наложения акушерских щипцов	150—450
Ушивание обширного разрыва влагалища	300—500
Ручное отделение плаценты	300—800
Выскабливание полости матки	250—500
Рождение мертвого плода	200—1500
Кесарево сечение	600—1500

нием маточной артерии или крупных венозных сосудов. При этом кровопотеря может превышать 1500 мл.

8. При врожденных и приобретенных нарушениях свертывания крови имеется риск развития профузного кровотечения (более 1500 мл) во время родов и в послеродовом периоде. Его следует ожидать: а) у женщин с врожденной патологией системы гемостаза; б) у женщин с антенатальной гибелью плода; в) после эмболии околоплодными водами или шока (болевого, анафилактического, септического и т. д.).

9. Не следует забывать, что проводимое для остановки кровотечения оперативное вмешательство тоже сопровождается кровопотерей. Объем ее возрастает при позднем вмешательстве и технических трудностях и может достигать 3000—5000 мл при экстирпации матки на фоне гипотонии. Повторное кесарево сечение, как правило, сопровождается кровопотерей от 1000 до 2000 мл при имеющихся технических трудностях.

Объем кровопотери можно определить по плотности крови и гематокриту.

Плотность крови, кг/мл	Гематокрит, г/л	Объем кровопотери, мл
1057—1054	0,44—0,40	До 500
1053—1050	0,38—0,32	1000
1049—1044	0,30—0,22	1500
Менее 1044	Менее 0,22	Более 1500

Ценные сведения может дать измерение ЦВД. Величина ЦВД зависит от величины объема крови (табл. 10), тонуса сосудов и сердечной деятельности, особенно работы правого желудочка. В норме ЦВД колеблется от

Степень гиповолемии и величины ЦВД

Степень гиповолемии	ЦВД, кПа (мм вод. ст.)		
	0,294—0,588 (30—60)	0,598—1,186 (61—120— норма)	1,19—1,57 (121—160)
I	—	20	4
II	24	12	—
III	148	—	—
Всего больных	172	22	4

0,588 кПа (60 мм вод. ст.) до 1,18 кПа (120 мм вод. ст.).

Как видно из табл. 10, у больных с гиповолемией III степени отмечается значительное снижение ЦВД, которое наступает раньше, чем уменьшение систолического артериального давления.

Для оценки тяжести состояния больных можно использовать шоковый индекс — отношение частоты сердечных сокращений (ЧСС) к величине систолического артериального давления. В норме при ЧСС 60 в минуту и систолическом давлении 120 мм рт. ст. этот показатель равен 0,5—0,54. При кровопотере, равной 20—30% ОЦК, ЧСС 100 в минуту и систолическом артериальном давлении 100 мм рт. ст. шоковый индекс составляет 1. При кровопотере, достигающей 30—50% ОЦК, ЧСС 120 в минуту и систолическом давлении 80 мм рт. ст. шоковый индекс равен 1,5.

Клинически по степени тяжести различают три стадии геморрагического шока [Рябов Г. А., 1979].

Компенсированный геморрагический шок (I стадия) обусловлен большей или меньшей потерей объема крови, которая компенсируется изменениями сердечно-сосудистой деятельности функционального характера. Сознание больной обычно сохранено. Кожные покровы бледные, конечности холодные. Обращают на себя внимание спавшиеся подкожные вены на руках, которые становятся нитевидными. Пульс слабого наполнения. Артериальное давление, несмотря на сниженный сердечный выброс, остается на прежнем уровне, а в отдельных случаях даже повышается. Важным симптомом шока является олигурия — количество выделяемой мочи снижается наполовину или более (при норме 1—1,2 мл/мин).

В связи с уменьшением венозного возврата ЦВД снижается (норма 80—120 мм вод. ст.).

Декомпенсированный обратимый геморрагический шок (II стадия) характеризуется расстройством кровообращения, при которых спазм периферических сосудов, а следовательно, высокое периферическое сопротивление уже не в состоянии компенсировать малый сердечный выброс, что приводит к падению систолического артериального давления, а следовательно, снижается и эффективное перфузионное давление. На первый план выступает артериальная гипотония как кардинальный симптом, свидетельствующий о расстройстве гемодинамики и невозможности ее компенсации за счет централизации кровообращения, аутогемодилюция, МОК за счет возрастания ЧСС и т. д.

Необратимый геморрагический шок (III стадия). В патогенезе необратимого шока основную роль играют капилляростаз, плазморрагия, агрегация эритроцитов и крайнее ухудшение органного кровотока, декомпенсированная гипоксия, метаболический ацидоз. Систолическое артериальное давление падает ниже 60 мм рт. ст., присоединяются расстройства сознания, олигоанурия (табл. 11).

Таблица 11

Клиническая симптоматика различных стадий геморрагического шока

Состояние	Клинические симптомы	Кровопотеря	
		величина, %	объем, мл
Норма	Отсутствуют. АД нормальное	10	450—550
Стадия шока: I	Умеренная тахикардия. Гипотония слабо выражена, либо отсутствует. Снижение ЦВД. Умеренная одышка. Похолодание конечностей	15—20	700—1200
II	ЧСС 120—140 в минуту, низкое пульсовое АД (систолическое ниже 100 мм рт. ст.), низкое ЦВД. Бледность, цианоз, холодный пот, олигурия	25—45	1300—1500
III	Гипотония: АД менее 60 мм рт. ст. свыше 12 ч. ЧСС более 140 в минуту. Сознание отсутствует. Анурия	Более 50	Более 2000

Для ранней диагностики геморрагического шока рекомендуется осуществлять мониторинг контроль, т. е. непрерывное наблюдение за жизненно важными функциями больной для раннего выявления отклонений и предупреждения развития осложнений (табл. 12).

По нашему мнению, в этот необходимый комплекс экспресс-диагностики степени тяжести шока следует включать такой доступный клинический показатель, как скорость и длительность восстановления устойчивой гемодинамики и адекватного диуреза в ответ на дозированную объемную нагрузку. Он в определенной мере отражает индивидуальные компенсаторные возможности конкретной больной.

Если выявляется нестабильность артериального и центрального венозного давления и их снижение при прекращении или замедлении темпа вливаний, ЧСС постоянно составляет более 130 в минуту, величина гематокрита менее 0,28%, коллоидно-осмотическое давление ниже 16 мм рт. ст., почасовой диурез становится менее 25 мл, то следует немедленно приступить к оперативной остановке кровотечения.

При диагностике геморрагического шока следует иметь в виду также следующие обстоятельства. Анализ влияния равной кровопотери на женщин с различным преморбидным фоном дает основание считать, что в акушерстве величина кровопотери, взятая изолированно, далеко не всегда может служить критерием тяжести геморрагического шока, а также не должна рассматриваться как единственная причина, определяющая его тяжесть.

При геморрагическом шоке равное значение приобретают скорость возмещения кровопотери и скорость проведения оперативного вмешательства, выполняемого для окончательной остановки кровотечения. Именно поэтому справедливо считается, что геморрагический шок является следствием кровопотери, которую либо не успели возместить, либо возмещали с опозданием и тактическими ошибками.

Нельзя ориентироваться только на величину артериального давления. Наш опыт показывает, что нередко больные, особенно доставляемые бригадой скорой помощи, имеют нормальные значения артериального давления, хотя по совокупности и других признаков можно диагностировать III стадию шока. Нормальное артериальное давление часто дезориентирует врача, что приводит к

потере времени. Нормализация его связана с тем, что на догоспитальном этапе вводят вазопрессоры и глюкокортикоидные гормоны. После короткого периода относительного благополучия состояние больных «внезапно» резко ухудшается, а истощение адаптационных механизмов приводит к развитию необратимых изменений.

Шок — это прежде всего поражение системы кровообращения, поэтому чрезвычайно важна возможность тестирования показателей центральной гемодинамики (ЦВД, ОЦК, МОС) и микроциркуляции (кровоток в подногтевом ложе, конъюнктиве, содержание лактата), а также определение вязкости крови (гематокрит), ее свертываемости и, конечно, величины кислородной емкости крови, так как тяжелая кислородная недостаточность является центральным механизмом, способствующим переходу обратимой ситуации в необратимую.

ПРИНЦИПЫ КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ И АКУШЕРСКОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ШОКА

Лечение острой кровопотери и геморрагического шока должно быть ранним и комплексным. Остановка кровотечения является ведущим компонентом интенсивной терапии. Методы инструментальной остановки выбираются в зависимости от причины, объема и скорости кровопотери, тяжести состояния больной. При этом должно соблюдаться главное условие — остановка кровотечения должна быть немедленной и надежной. От скорости восстановления ОЦК и ликвидации острой гиповолемии в основном зависит вероятность выживания больной. Скорость инфузии определяется состоянием доступных показателей гемодинамики (артериальное и центральное венозное давление). В зависимости от объема кровопотери и тяжести состояния пунктируют одну или две периферических вены или катетеризируют центральную вену для контроля ЦВД. Начинают струйное введение полиглюкина (контролируемая гемодилюция). При терминальном состоянии обнажают лучевую или заднюю большеберцовую артерию и производят внутриартериальное нагнетание полиглюкина в сочетании с комплексом реанимационных мероприятий (непрямой массаж сердца, ИВЛ и т. д.).

С целью создания эффективного перфузионного давления струйно вливают полиглюкин (не более 20 мл/кг)

и дополнительно вводят глюкокортикоидные гормоны (до 1,5 г гидрокортизона). Затем переливают 1 л кристаллоидов и вводят 20 мг лазикса для установления адекватного диуреза. Это является и важным прогностическим тестом для клинической диагностики острой почечной недостаточности. При сохраняющейся после этого объемной нагрузки анурии дальнейшие инфузии следует проводить очень осторожно, желателно под контролем динамики ЦВД во избежание развития отека легких.

В динамике производят измерение артериального давления, ЧСС, частоты дыхания и оценку минутного диуреза. Все данные записывают на карте наблюдения, в которой фиксируют эти показатели каждые 5 мин и заносят время введения медикаментов. Берут кровь для определения группы крови и резус-фактора, гемоглобина, гематокрита и времени свертывания.

Таблица 12

Параметры мониторингового контроля некоторых жизненно важных функций

Функция	Параметр
Кровообращение	Гематокрит, гемоглобин, эритроциты, ЭКГ, АД, ЦВД, ЧСС, шоковый индекс, объем кровопотери, скорость восстановления АД и ЦВД в ответ на дозированную объемную нагрузку, ОЦК, осмоляльность, дискримент осмоляльности, коллоидно-осмотическое давление
Дыхание	Число дыханий в минуту, МОД P_{O_2} , P_{CO_2} , насыщение гемоглобина кислородом, pH
Мочеотделение	Уровень азота мочевины, креатинина в крови, минутный диурез, осмоляльность, клиренс креатинина, мочевины, осмоляльности, осмотически свободной воды
Гемостаз	Время свертывания, протромбиновое время, количество тромбоцитов, фибриногена и ПДФ
Метаболизм	Кислотно-основное состояние, уровень лактата, коллоидно-осмотическое состояние, уровень глюкозы, электролитов

От вазопрессорной терапии как одного из ведущих методов лечения артериальной гипотонии при кровопотере целесообразно отказаться. В случае упорной гипотензии можно применять допамин (1—5 мг/мл) или добутамин (2,5—10 мг/мин). Эти препараты увеличивают сердечный выброс, вызывают системное расширение сосудов, уменьшая периферическое сопротивление, значительно улучшают и почечный кровоток.

На основании изменения содержания гемоглобина, эритроцитов, величины гематокрита оценивают приблизительную величину имевшей место кровопотери, определяют предполагаемую в ближайшие часы кровопотерю и рассчитывают необходимое количество донорской крови (до 70% объема кровопотери). После определения группы крови и резус-фактора, соблюдая все требования гемотрансфузиологии, начинают переливание подогретой донорской крови ранних сроков хранения.

Показаниями к прямым переливаниям крови являются: массивная кровопотеря, сопровождающаяся стойкой артериальной гипотонией и повышенная кровоточивость (коагулопатическое кровотечение). Объем прямых переливаний составляет 300—400 мл от одного донора в течение 10—15 мин.

Основными принципами лечения геморрагического шока являются:

- 1) остановка кровотечения;
- 2) восстановление ОЦК, поддержание макро- и микроциркуляции (проведение контролируемой гемодилюции);
- 3) коррекция сопутствующего метаболического ацидоза 4% раствором гидрокарбоната натрия в дозе 2 мл/кг;
- 4) введение глюкокортикоидных гормонов (0,7—1,5 г гидрокортизона или эквивалентные дозы преднизолон, дексазона);
- 5) поддержание адекватного диуреза на уровне 50—60 мл/ч с помощью малых доз лазикса (10—20 мг) после каждого литра жидкости. Профилактика синдрома «шоковой почки».
- 6) перевод больных на искусственную вентиляцию легких в режиме умеренной гипервентиляции с положительным давлением в конце выдоха (профилактика и лечение синдрома «шокового легкого»);
- 7) применение антибиотиков, начиная с цефалоспоринового ряда;
- 8) лечение синдрома ДВС, сопутствующих нарушений кислотно-основного состояния, белкового и водно-электролитного обменов;
- 9) обезболивание, лечебный наркоз, защита мозга;
- 10) поддержание сердечной деятельности.

При массивной кровопотере экстренная оперативная остановка кровотечения должна проводиться в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. Противо-

показаний к наркозу нет. Параллельно комплексной интенсивной терапии геморрагического шока осуществляют вводный наркоз, лучше всего кеталаром в дозе 2 мг/кг в сочетании с седуксеном (5—10 мг) и атропином (0,5—0,7 мг). С началом вводного наркоза проводят вспомогательную вентиляцию легких, а затем искусственную вентиляцию их через интубационную трубку закистью азота и кислородом в соотношении 2:1. Во время операции поддерживают режим управляемой гемодилюции. Глубину анестезии регулируют капельным введением кеталара.

После операции необходимо придерживаться тактики проведения продленной ИВЛ в сочетании с лечебным наркозом, например оксibuтиратом натрия (50—80 мг/кг). Нейролептаналгезию можно проводить только после предварительного введения 1,2—1,5 л растворов декстранов и глюкокортикоидных гормонов. Лучшим методом послеоперационного обезболивания является перидуральная аналгезия.

ОСНОВНЫЕ СРЕДСТВА ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Характеристике средств инфузионно-трансфузионной терапии в клинической практике посвящено значительное количество монографий [Петровский Б. В., Гусейнов Ч. С., 1971; Филатов А. Н., Баллюзек Ф. В., 1972; Филатов А. Н., 1975; Соловьев Г. М., Радзивилл Г. Г., 1973]. Специально в области акушерства и гинекологии этот вопрос рассмотрен Г. М. Савельевой (1976). В отечественной литературе по мере углубления представлений о лечении кровопотери и шока, создания новых плазмозаменителей сменилось несколько классификаций растворов.

В последние годы наибольшее распространение получила классификация кровезаменителей, разработанная О. К. Гавриловым и П. С. Васильевым (1982). Она включает 6 групп кровезаменителей: 1) гемодинамические кровезаменители: препараты декстрана (полиглюкин и реополиглюкин), производные желатина (желатиноль); 2) дезинтоксикационные растворы; производные поливинилпирролидона (гемодез) и низкомолекулярного поливинилового спирта (полидез); 3) регуляторы водно-солевого обмена и кислотно-основного состояния: сложные электролитные растворы (натрия, калия, магния, кальция,

Рингера, Дарроу, Гартмана, лактосол и т. д.) и осмотические диуретики (маннитол, сорбитол, маннит, глицерин); 4) препараты для белкового парентерального питания (гидролизат казеина, аминокислот, аминокислот, аминокислот и т. д.), смеси аминокислот (полиамин, мориамин, валеин и т. д.); 5) группа кровезаменителей, обладающих функцией переноса кислорода (растворы гемоглобина, эмульсии фторуглеродов); 6) кровезаменители комплексного действия.

Кратко остановимся на характеристике некоторых растворов, наиболее часто используемых в лечении акушерского геморрагического шока. Более подробные сведения можно найти в монографиях Н. И. Кочетыгова (1984), А. И. Горбатко (1982), V. Hartig (1982).

Консервированная донорская кровь. Еще недавно переливание консервированной крови считалось единственным и универсальным средством лечения геморрагического шока.

В настоящее время показания к экстренному и массивному применению консервированной донорской крови ограничены, так как существуют высокоактивные препараты гемодинамического, реологического, антианемического и гемостатического действия, способные корректировать сопутствующие нарушения белкового и водно-солевого обмена. Кроме того, клиницисты убедились в возможности серьезных осложнений, связанных с переливанием больших количеств донорской крови. Как известно, трансфузия является трансплантацией живой ткани и сопровождается иммунизацией и реакцией отторжения. Кроме того, имеет место как метаболическое несовершенство консервированной крови (цитратная интоксикация, гиперкалиемия, наличие свободного гемоглобина), так и функциональное (резкое повышение сродства гемоглобина к кислороду вследствие сниженного уровня 2,3-ДФГ, нарушение реологических свойств). Известны ошибки при определении группы крови, перенос инфекционных заболеваний при трансфузии и междонорская несовместимость.

Несмотря на указанные недостатки, консервированная донорская кровь является единственным средством, обладающим способностью транспортировать кислород и удалять углекислоту. Однако показанием к переливанию крови должно быть не возмещение кровопотери по принципу «капля за каплю», а выраженное снижение содержания гемоглобина (менее 80 г/л) и величины гематокри-

та (менее 0,26%). При этом лучше использовать кровь не более 3 сут хранения.

Эритроцитная масса представляет основной компонент цельной крови. Ее лечебная эффективность определяется кислородно-транспортной функцией эритроцитов. Они содержат также некоторые гемостатические факторы и участвуют в процессе свертывания крови.

Переливание эритроцитной массы осуществляют при резко выраженной анемии (содержание гемоглобина менее 70 г/л), требующей экстренной коррекции. Большая концентрация эритроцитов в единице объема позволяет быстро увеличить количество клеток — переносчиков кислорода. Для повышения реологической активности и эритроцитной массы рекомендуется разбавление ее низкомолекулярным раствором реополиглокина в соотношении 1:2, что делает ее вязкость равной или меньшей, чем вязкость крови.

Отмытые нативные или размороженные эритроциты переливают в тех случаях, когда имеется сенсibilизация реципиента к плазменным факторам, особенно по системе HLA. В этих случаях переливание эритроцитной массы является профилактикой осложнения белково-плазменного синдрома гомологичной крови или гемолитического синдрома, вызывающего острую почечную недостаточность.

Плазма — компонент крови, содержащий белки, липиды, углеводы, соли, различные комплексы липопротеинов, глюкoпротеинов, металлопротеинов, ферменты, витамины, гормоны и т. д. В состав плазмы входят 8% белка, 2% органических и неорганических веществ и 90% воды. Используют нативную (жидкую) и лиофилизированную (высушенную в замороженном состоянии) плазму.

Тромбоцитная масса. Тромбоциты являются клеточными элементами, ответственными за состояние свертывающей системы крови. Их отсутствие или недостаток может стать причиной геморрагий, наблюдающихся при тромбопенических состояниях. Тромбоцитная масса состоит из тромбоцитов, взвешенных в плазме (30000000 — 500000000 в 250 мл). Переливание производят с целью остановки кровотечения, обусловленного тромбоцитопенией.

Альбумин — высокоэффективный препарат для увеличения объема плазмы за счет быстрого повышения коллоидно-онкотического давления. Переливание 200 мл 20% раствора альбумина увеличивает ОЦП на 700 мл

вследствие притяжения в сосудистое русло жидкости из интерстициального пространства. За счет эффекта гемодилюции улучшаются реологические свойства циркулирующей крови. Альбумин связывает и инактивирует продукты метаболизма и токсины, служит источником азота.

Протейн — изотонический раствор пастеризованных белков плазмы (80% альбумина и 20% глобулинов). По коллоидно-осмотической активности близок к нативной плазме, увеличивает объем циркулирующей плазмы (ОЦП), улучшает реологические свойства крови. В препарате сохранены гемопозитические факторы, что обуславливает антианемический эффект.

Полиглюкин — 6% раствор декстрана со средней молекулярной массой 60000—80000. Обладает выраженным гемодинамическим действием, устойчиво повышает ОЦП и стабилизирует систему макроциркуляции.

Реополиглюкин — 10% раствор декстрана со средней молекулярной массой 30000—40000. Препарат быстро увеличивает ОЦП и повышает артериальное давление, улучшает не только макро-, но и микроциркуляцию. Он является наиболее эффективным гемодилютантом, способным быстро восстанавливать капиллярный кровоток, дезагрегировать застойные эритроциты. Улучшая органный кровоток, препарат усиливает диурез и способствует выведению продуктов метаболизма и токсинов.

Желатиноль — 8% раствор частично расщепленного модифицированного желатина, приготовленного на изотоническом растворе хлорида натрия. Молекулярная масса 20000 ± 5000 , коллоидно-осмотическое давление 1,96—3,92 кПа. Препарат быстро увеличивает ОЦП, но быстро выводится из организма: через 2 ч остается только 20% перелитого объема. В основном используется как реологический препарат.

Гемодез — 6% раствор низкомолекулярного поливинилпирролидона с молекулярной массой от 10 000 до 15 000 ($12 000 \pm 2700$). Препарат обладает специфическим свойством связывать токсины и инактивировать их, чем объясняется его использование с целью дезинтоксикации. При введении гемодеза со скоростью более 40 капель в минуту и в объеме более 400 мл могут проявиться признаки передозировки (затрудненное дыхание, покраснение кожных покровов, снижение артериального давления).

В этих случаях рекомендуется прекратить переливание и ввести хлорид кальция внутривенно.

Кристаллоидные растворы быстро устраняют дефицит внеклеточной жидкости, восстанавливают осмоляльность плазмы, используются для коррекции сопутствующих нарушений водно-электролитного обмена и кислотно-основного равновесия. К растворам кристаллоидов относятся раствор хлорида натрия, хлорида калия, гидрокарбоната натрия, раствор Рингера, Гартмана, лактосол, концентрированные растворы глюкозы, осмодиуретики и др.

ТАКТИКА ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Для лечения кровопотери и шока используют большие группы растворов: коллоиды (растворы на основе белков, декстрана, желатина, поливинилпирролидона) и кристаллоиды (солевые растворы, концентрированные растворы глюкозы, осмотические диуретики). Коллоиды быстро увеличивают ОЦП и устраняют гиповолемию за счет повышения коллоидно-онкотического давления плазмы и длительной задержки жидкости во внутрисосудистом секторе. Коллоидные растворы, создавая эффект гемодилюции, улучшают реологические свойства крови, микроциркуляцию, расстройства которой играют существенную роль при геморрагическом шоке.

Таким образом, в основном на коллоидные растворы возлагается задача восстановления утраченного объема плазмы. В последние годы все большее внимание уделяется крупномолекулярным растворам. Например, средняя молекулярная масса гидроксиэтилового крахмала 400 000. С помощью его можно быстро купировать явления геморрагического шока. Преимуществом гидроксиэтилового крахмала является возможность быстрого восстановления ОЦП даже на фоне резко повышенной проницаемости.

Однако введение больших объемов коллоидов, в частности декстранов, сопровождается осложнениями, основное из которых — повышение кровоточивости. Мерой предосторожности следует считать ограничение дозы декстранов до 1,5—2 г/кг в сутки или до 20 мл/кг. Особого внимания заслуживает так называемая декстрановая почка. При применении низкомолекулярных декстранов из-за их высокой вязкости моча может становиться также вязкой, в результате чего в канальцах нарушается

ее пассаж, что ведет к анурии и почечной недостаточности. Для предупреждения развития «декстрановой почки» ежедневно следует вводить не более 500 мл низкомолекулярного декстрана (реополиглюкин). Дозу можно увеличить лишь под строгим контролем функции почек. Кроме того, декстраны тормозят синтез протеина и поступление белковых тел (альбумин) из интерстициального пространства в сосудистую систему вызывает значительное число анафилактических реакций.

Применение солевых растворов для лечения кровопотери имеет более чем столетнюю историю. В разное время увлечение одних исследователей применением солевых растворов для лечения шока уступало место разочарованию других. Солевые растворы быстро покидают сосудистое русло, но создают условия для увеличения объема внеклеточной жидкости. Как отмечает Е. А. Вагнер и В. М. Тавровский (1977), барьером на пути широкого применения кристаллоидов явилось представление о необходимости ограничивать введение натрия при шоке, поскольку существует вторичный гиперальдостеронизм. На самом деле задержка натрия имеет защитно-приспособительный характер. По данным В. Б. Козинер и Н. А. Федорова (1974), при неосложненной кровопотере изотонический раствор натрия хлорида, хотя и не восстанавливает ОЦП, подобно полиглюкину, но позволяет предупредить резкое падение объема плазмы, а тем самым и МОК.

Многочисленными экспериментальными исследованиями при геморрагическом шоке у собак, обезьян доказано, что эффективность инфузионной терапии повышается, если одновременно с кровью, плазмой и коллоидами переливают раствор Рингер-лактата. Т. Shikes и соавт. в 1964 г. установили, что при переливании собакам в состоянии геморрагического шока крови, плазмы и коллоидных кровезаменителей объемы циркулирующих плазмы и эритроцитов восстанавливаются, однако дефицит объема внеклеточной жидкости остается. Его удается ликвидировать только при одновременном переливании Рингер-лактата.

Таким образом, лечебное действие солевых растворов при кровопотере и шоке заключается в основном в их способности увеличивать объем внеклеточной жидкости. Однако при переливании больших количеств солевых растворов, особенно при олигурии, характерной для шока, имеется постоянная угроза внеклеточной гипергидра-

тации со снижением КОД плазмы крови и развитием отека легких. Критической величиной снижения КОД, после которой развивается отек легких на фоне переливания кристаллоидов, считается 15 мм рт. ст.

Учитывая указанные положительные и отрицательные стороны переливания как коллоидов, так и кристаллоидов при лечении геморрагического шока, сформировались школы, пропагандирующие преимущества каждой группы растворов.

Некоторые авторы считают, что необходимость применения дорогостоящего альбумина должна быть доказана при нарушенной функции легких.

Особенно оживленно вопрос «коллоиды или кристаллоиды?» дискутируется в отношении больных с шоком. Ряд авторов не без основания полагают, что в условиях повышенной проницаемости альбумин, свободно переходя в интерстиций легких, может усилить отек и тем самым вызвать ухудшение состояния больного.

Идея использования альбумина для улучшения функций легких основана на том, что гипоальбуминемия ведет к накоплению жидкости в легочном интерстиции. Но для успешного лечения альбумином необходимо соблюдать по крайней мере два условия: мембраны легочных капилляров должны быть ограниченно проницаемы для альбумина и не должен быть нарушен дренаж лимфы из легких. В действительности при шоке эти условия нарушаются и при поражении легочных мембран, особенно в сочетании с уменьшением отведения белков из легочной паренхимы по правому грудному лимфатическому протоку. Разница в концентрации альбумина в плазме, легочной лимфе и альвеолярной жидкости несущественна.

Нам кажется, что альтернативы в этом вопросе не должно быть: при инфузионной терапии следует использовать коллоидные и кристаллоидные растворы [Серов В. Н. и др., 1984].

Для составления программ инфузионно-трансфузионной терапии в конкретной клинической обстановке необходимо четко направлять ее воздействие, проверять его эффективность и вносить необходимые коррективы [Филатов А. Н., 1975]. Инфузионно-трансфузионная терапия должна быть точным и управляемым воздействием, особенно у больных, которым показана интенсивная терапия [Маркин С. А. и др., 1981]. Объективная оценка эффективности проводимой инфузионной терапии (основного

метода интенсивной терапии кровопотери) включает измерение показателей коллоидно-осмотического состояния [Серов В. Н. и др., 1984; Grundmann K., 1982; Wolff G., 1982]. Мы считаем необходимым привести краткие сведения об этих показателях.

Осмометрия. Метод осмометрии предназначен для измерения осмоляльности биологических жидкостей организма. **О с м о л я л ь н о с т ь** — суммарная осмотическая концентрация растворенных кинетически активных частиц в 1 л воды. В физиологических условиях величина осмоляльности колеблется в довольно узких пределах и в среднем в плазме крови составляет 290 мосмоль/л, в моче — 600 мосмоль/л, в спинномозговой жидкости — 290 мосмоль/л. Большинство исследований осмоляльности у больных различных категорий было проведено с помощью осмометров, принцип работы которых основан на измерении температуры замерзания исследуемого раствора — криоскопии. Точка замерзания растворов понижается пропорционально концентрации растворенных в воде кинетически активных частиц — катионов, анионов, парциальному давлению газов. Для количественной оценки температуры замерзания растворов было введено понятие депрессии точки замерзания. Депрессия характеризует разницу между точкой замерзания дистиллированной воды (0°C) и исследуемого раствора. Любой водный раствор, в котором концентрация кинетически активных частиц соответствует 1 осмом на 1 л воды, замерзает при температуре 1,86°C. Эта величина называется криоскопической константой воды.

В табл. 13 приведены величины осмоляльности растворов, используемых для инфузионной терапии и парентерального питания. В арсенале современной инфузионной терапии имеются растворы с величиной осмоляльности, резко отличающейся от таковой крови. По отношению к норме (290 мосмоль/л) растворы можно разделить на изо-, гипо- и гиперосмотические. Комбинации этих растворов обладают собственной осмоляльностью. Точно оценить ее величину можно только путем измерения. Учет осмоляльности вводимых растворов и исходной величины осмоляльности в крови больного резко уменьшает количество ятрогенных гипо- и гиперосмоляльных состояний.

Современные осмометры, применение которых основано на методе криоскопии, позволяют в течение 1 мин измерить осмоляльность в микродозах исследуемой жидкости (0,05 мл), например в капле крови, взятой из

пальца. Это особенно ценно в педиатрической практике.

Использование осмометров второго типа основано на измерении снижения давления пара. При измерении осмоляльности этим способом требуется еще меньшее количество жидкости, поэтому открываются перспективы использования его при исследовании новорожденных, для измерения осмоляльности слезной жидкости, пота. Преимущество метода определения осмоляльности по снижению давления пара состоит в возможности улавливания вклада в общую осмоляльность летучих веществ.

Кратко рассмотрим возможные области использования осмометрии в клинической практике. Определение осмоляльности в крови дает возможность проводить дифференциальную диагностику при коме неясной этиологии; диагностировать гипер- и гипоосмоляльные синдромы; оценивать эффективность инфузионной, дегидратационной корригирующей терапии, парентерального питания; осуществлять контроль за неосложненным течением искусственного кровообращения, диализов; выбирать безопасную скорость коррекции гипер- и гипонатриемии, гипер- и дегидратации.

Определение осмоляльности в моче дает возможность выявлять возникновение острой почечной недостаточности на ранних этапах ее развития; наблюдать за активностью выработки АДГ; оценивать эффективность диуретической терапии; проводить дифференциальную диагностику полиурических состояний.

Определение осмоляльности в ликворе помогает контролировать эффективность дегидратационной и инфузионной терапии, особенно у нейрохирургических, неврологических и коматозных больных.

Этот далеко неполный перечень свидетельствует о широких возможностях клинической осмометрии. Более полную информацию можно получить при одновременной оценке не только интегрального показателя — осмоляльности, но и основных компонентов осмограммы — натрия, калия, хлора, глюкозы, мочевины, белка, ОЦК, которые все вместе характеризуют осмотическое состояние.

Кроме методов непосредственного измерения осмоляльности, существует большое количество расчетных способов определения ее величины. Известно, что основным осмотически активным ионом внеклеточной жидкости является ион натрия. Поэтому вначале казалось, что осмоляльность во всех случаях можно точно вычислить, умножив измеренную концентрацию натрия на два

(с учетом количества ионов хлора, связанных с натрием). Однако клинический опыт показал, что при лечении больных, которым переливают гиперонкотические плазмозаменители (полиглюкин и др.), при гипергликемии, гиперзолемии, переливании маннитола в крови существует выраженная гиперосмоляльность на фоне гипонатриемии. В связи с этим в последующие расчеты осмоляльности включали не только натрий, но и осмотически активные глюкозу и мочевины. Например,

$$\text{Осмоляльность} = 1,86 \times \text{Натрий} + \frac{\text{Глюкоза}}{18} + \frac{\text{Азот мочевины}}{2,8} + 9,$$

где 1,86 — криоскопическая константа воды; натрий — концентрация натрия в плазме крови, ммоль/л; $\frac{\text{глюкоза}}{18}$ — осмоляльная концентрация глюкозы в плазме (количество миллиграмм-процентов, деленное на молекулярную массу); $\frac{\text{азот мочевины}}{2,8}$ — концентрация мочевины в плазме (количество миллиграмм-процентов, деленное на молекулярную массу); 9 — эмпирически найденный свободный член уравнения, учитывающий вклад в общую осмоляльность остальных осмотически активных частиц крови.

Соотношение между осмоляльностью мочи и крови O_m/O_k является эффективным критерием оценки функции почек. Если пробы для измерения осмоляльности крови и мочи берут каждые 30 мин, можно выявить начинающуюся почечную недостаточность. Приведем несколько наиболее типичных соотношений:

$$O_m/O_k = \frac{600}{295} \approx 2 \quad \text{нормальное соотношение}$$

$$O_m/O_k = \frac{300}{300} \approx 1 \quad \text{на фоне применения диуретиков, для начинающейся ОПН, у новорожденных — норма}$$

$$O_m/O_k = \frac{160}{300} \approx 0,5 \quad \text{при водной интоксикации}$$

$$O_m/O_k = \frac{400}{515} \approx 0,2 \quad \text{при сахарном диабете}$$

Осмолярный клиренс ($C_{\text{осмоль}}$) — полное очищение от осмотически активных веществ за 1 мин (мл/мин).

$$C_{\text{осмоль}} = \frac{Y \cdot O_m}{O_k},$$

где $C_{\text{осмоль}}$ — объем плазмы, полностью очищенной от осмотически активных веществ за 1 мин (мл/мин); O_m , O_k — осмоляльность мочи и крови, мосмоль/л, Y — объем мочи, мл/мин;

Например, при выделении максимально разбавленной мочи $O_m = 50$ мосмоль/л, осмоляльность крови 300 мосмоль/л, объем мочеотделения 20 мл/мин. Осмолярный клиренс $\frac{20 \cdot 50}{300} = 3,3$ мл/мин. Это означает, что почки за 1 мин могут удалить из 3,3 мл плазмы осмотически активные частицы.

Классификация нарушений осмотического состояния крови. Истинная нормоосмоляльность — это состояние, при котором соотношение между компонентами осмограммы плазмы не выходит за рамки нормальных значений, не определяется избытка или дефицита объемов внеклеточной жидкости или циркулирующей плазмы.

При заболеваниях и патологических состояниях возможно увеличение или уменьшение концентрации одного или нескольких неэлектролитов, катионов или анионов с компенсаторной перестройкой других кинетически активных частиц. Каждый из этих видов изменений концентрации может сочетаться с изменениями объема растворителя (плазма, внеклеточная жидкость). В последнем случае, если относительно преобладает количество растворенных частиц, развивается гиперосмолярный тип нарушений. Если же преобладает увеличение объема, в котором растворены эти вещества, то возникает гипоосмолярность.

При компенсированной нормоосмоляльности изоосмия (нормальная величина осмоляльности крови от 285 до 310 мосмоль/л) обеспечивается перестройкой концентрации анионов, катионов, неэлектролитов, значения которых могут существенно отличаться от нормы. Так, гипергликемия (концентрация глюкозы 19,98 ммоль/л) соответствует приросту осмоляльности на 20 мосмоль/л, так как каждые 5,55 ммоль/л увеличивают осмоляльность на 5,4 мосмоль/л. Это может компенсироваться одновременным снижением концентрации натрия. Если его концентрация уменьшится на 10 ммоль/л, то осмоляльность останется неизменной, так как общее количество растворенных частиц и объем остались в прежнем соотношении.

Декомпенсированные нарушения могут быть гипер-

Осмоляльность растворов, используемых для инфузионной терапии и парентерального питания

Раствор	Осмоляльность, мосмоль/л
Плазма крови	290
Хлорид натрия 0,9%	308
« « 5,85%	1710
« « 10%	3420
Гидрокарбонат натрия 4%	952
« « 8%	1905
Глюкоза 5%	278
« 10%	523
« 20%	1250
« 50%	3800
Хлорид кальция 10%	1800
« калия 7%	2000
Рингер-бикарбонат	309
Лактосол	295
Раствор Гартмана	276
« Дерроу	283
Гемодез	215
Желатиноль	450
Аминопептид	390
Аминосол 5%	660
« 10%	926
Вамин	1275
Интралинид 10%	280
« 20%	330
Гидролизат казеина	500
Альбумин, 5%	100
Полиглюкин 6%	320
Реополиглюкин 10%	340

и гипоосмоляльными. При гиперосмоляльном типе нарушений различают катионопривный, анионопривный, незлектролитный и смешанный виды; при гипоосмоляльном — катионодефицитный, анионодефицитный, гиперволемический и смешанный виды.

Неврологические проявления осмотических расстройств. Клинические проявления как гипер-, так и гипоосмоляльности неспецифичны и выражаются в основном неврологическими симптомами. Кроме общих симптомов, таких, как слабость, недомогание, отсутствие аппетита, тошнота и рвота, проявляются общие и локальные симптомы поражения центральной нервной системы, что нередко приводит

к госпитализации больных в неврологические отделения. К общим симптомам поражения центральной нервной системы относятся апатия, дезориентация в пространстве и времени, делириозные состояния, галлюцинации, различные степени нарушения сознания от ступора до комы.

Нередко общая неврологическая симптоматика сочетается с признаками локального поражения структур головного мозга: появляются парезы, гемианопсия, афазия, нистагм, гиперрефлексия, нарушения чувствительности, судороги. Неврологические проявления нередко не связывают с изменениями осмоляльности и больных упорно лечат от функциональных, а чаще от органических поражений головного мозга.

Чаще всего степень выраженности неврологических расстройств тесно коррелирует с уровнем осмоляльности в крови. Однако наш опыт показывает, что это справедливо только для острых расстройств осморегуляции, резком переходе от нормы к состоянию гипер- или гипоосмоляльности. В случае хронических состояний возникают ситуации без симптомной гипер- или гипоосмоляльности (без сопутствующих нарушений деятельности) центральной нервной системы.

Дифференциальными признаками нарушений деятельности центральной нервной системы являются величина осмоляльности крови и эффективность терапии, направленной на устранение осмотических нарушений. Обычно вслед за постепенной нормализацией осмотического состояния исчезают или уменьшаются симптомы поражения центральной нервной системы, если они были вызваны осмотическими расстройствами. И наоборот, неэффективность противосудорожной терапии или лечения неврологических проявлений должна навести врача на мысль о другой причине возникновения неврологических расстройств. Самой неоправданной следует считать тактику лечения всех неврологических проявлений с помощью осмотических диуретиков для профилактики или устранения отека мозга. При существующей в крови гиперосмоляльности свыше 320 мосмоль/л это лечебное мероприятие может оказаться последним в жизни больного.

Гиперосмоляльный синдром развивается в тех случаях, когда нормальное соотношение между количеством частиц и объемом, в котором они растворены, смещается в пользу частиц. Осмоляльность крови при этом превышает 310 мосмоль/л. К факторам, пред-

располагающим к возникновению гиперосмоляльности, относятся шок любой этиологии, оперативные вмешательства, наркоз (особенно с использованием эфира или метоксифлурана), коматозные и терминальные состояния, постреанимационная болезнь. Разрешающими являются в основном ятрогенные факторы: длительное использование осмотрических диуретиков, салуретиков, глюкокортикоидных гормонов, избыточное введение гипертонических растворов глюкозы, электролитов, ограничение приема жидкости, парентеральное питание.

Любой вид гиперосмоляльных нарушений может оказаться причиной гиперосмоляльной комы, которая характеризуется осмоляльностью крови выше 340 мосмоль/л, симптомами дегидратации, потерей сознания.

Гипоосмоляльный синдром — состояние нарушенного водно-электролитного обмена, при котором отмечаются осмоляльность плазмы менее 280 мосмоль/л и развитие неврологической симптоматики клеточной гипергидратации. Гипоосмоляльность плазмы, как правило, сочетается с гипонатриемией (менее 135 ммоль/л). Гипонатриемия и гипоосмоляльность в большинстве случаев являются синонимами, так как даже значительное снижение других составляющих осмоляльности плазмы не может существенно повлиять на ее величину. Исключениями являются состояния гипер- и осмомотической гипонатриемии. Такие ситуации возникают тогда, когда осмотические свойства натрия замещаются другими компонентами. Например, после введения гипертонических растворов маннитола, мочевины или глюкозы осмоляльность плазмы может быть повышенной при сниженной концентрации натрия плазмы. Другую группу составляет так называемая псевдогипонатриемия, обусловленная гиперлипидемией и гиперпротеинемией. Клиническое значение имеет в основном гипоосмоляльная гипонатриемия, так как именно это состояние нуждается в коррекции и интенсивной терапии. При дальнейшем изложении материала состояние гипоосмоляльной гипонатриемии мы будем называть гипоосмоляльным синдромом. Для акушерства имеет значение особое состояние перестройки осморегуляции на более низкий (в среднем на 10 мосмоль/л) уровень к концу неосложненного течения беременности. Этот феномен получил в литературе специальное название «reset osmostat».

Основными клиническими симптомами, характерными для гипоосмоляльного синдрома, являются снижение

аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, запоры; мышечная слабость, псевдопараличи, фибриллярные судороги, спазмы; нарушения поведения (вялость, заторможенность, возбуждение, делирий), снижение интеллекта, тремор в покое и при движении, симптом Бабинского, псевдоменингеальная ригидность, нарушения дыхания, отдельные приступы судорог, эпилептический статус, ступор, кома. Основу клинической симптоматики составляют неспецифические неврологические проявления. Вершиной развития нарушений сознания при гипоосмоляльном синдроме является кома. Выраженность симптоматики, как правило, соответствует степени снижения осмоляльности плазмы. При незначительном ее снижении (285—265 мосмоль/л) симптомы либо отсутствуют, либо минимальны. При уменьшении величины осмоляльности до 230 мосмоль/л и ниже возникают серьезные нарушения сознания и жизненно важных функций организма с возможностью летального исхода. Большое значение имеет скорость снижения осмоляльности. Медленное (в течение нескольких недель) снижение осмоляльности протекает со скудной симптоматикой или даже бессимптомно. Быстрое снижение (в течение нескольких часов) имеет яркие проявления.

В лечении нуждаются только больные с симптомной гипоосмоляльностью. Не подлежит коррекции гипоосмоляльность при медленном и малом снижении осмоляльности плазмы. Основными принципами лечения гипоосмоляльного синдрома являются удаление из организма избытка осмотически свободной воды и увеличение количества растворенных частиц (натрия).

Необходимость в неотложных терапевтических мероприятиях возникает в тех случаях, когда резкое снижение осмоляльности произошло за короткий период времени и при этом развились тяжелые неврологические нарушения в рамках картины острой водной интоксикации. К методам интенсивной терапии гипоосмоляльного синдрома относятся внутривенное введение гипертонических растворов хлорида натрия, комбинированное применение диуретиков в сочетании с гипертоническими растворами хлорида натрия, применение мочевины, перитонеальный диализ, комбинированная методика.

Наиболее быстрым методом коррекции гипоосмоляльности является внутривенное введение гипертонических (3% и 5%) растворов хлорида натрия. Однако слишком быстрая коррекция натриемии и осмоляльности

чревата развитием осложнений со стороны центральной нервной системы, такими, как разрыв сосудов мозга и центральный миелолиз моста. Другим осложнением может быть развитие сердечной недостаточности и отека легких из-за перегрузки сосудистого русла. Возможность развития указанных осложнений служит ограничением для использования гипертонических растворов хлорида натрия, что привело к регламентации скорости инфузии этих растворов. Наиболее безопасной и одновременно достаточно эффективной является инфузия около 1 л 5% раствора хлорида натрия в течение 1 сут (862 ммоль хлорида натрия со скоростью 70 ммоль/ч); в первые 6—12 ч вводят половину количества раствора. Терапию рекомендуется проводить до отчетливого улучшения сознания больной или пока натрий плазмы не достигнет субнормальных значений (130 ммоль/л), не добиваясь полной одномоментной нормализации величин осмоляльности и натрия плазмы. Во избежание реактивного снижения содержания бикарбоната натрия в плазме при инфузии больших количеств хлорида натрия рекомендуется $\frac{1}{5}$ потребности вводимого натрия восполнять в виде бикарбоната или лактата натрия.

Известно, что у больных с гипоосмоляльным синдромом на фоне нормального или увеличенного объема экстрацеллюлярной жидкости вводимый извне натрий быстро экскретируется с мочой. Таким образом, внутривенное введение гипертонического раствора хлорида натрия в этих условиях дает лишь временный эффект.

Клиницисты разработали метод лечения гипер- и нормоволемических форм гипоосмоляльного синдрома, лишенный указанных недостатков. Сущность метода заключается в одновременном применении сильных диуретиков (фуросемид, урегит, маннитол) и восполнении теряемых с мочой электролитов в виде вводимого внутривенно 3% раствора хлорида натрия с добавлением хлорида калия в количествах, соответствующих потере калия с мочой. Введение диуретиков обуславливает отрицательный водный баланс и предупреждает перегрузку сосудистого русла. Применение диуретиков и мониторинг за величиной центрального венозного давления позволяют снизить до минимума риск развития отека легких. Расчет корректирующей терапии по этому методу проводят следующим образом:

1. Определение общей воды тела:

Масса тела (кг) \times 0,6 = общая вода тела.

2. Определение общего количества осмоактивных частиц:

Общая вода тела \times существующая осмоляльность плазмы = общие частицы.

3. Расчет X — желаемого количества общей воды тела:

$$\frac{\text{Общие частицы}}{X} = \frac{\text{Желаемая осмоляльность плазмы}}{1 \text{ л}} \quad (\text{около } 270).$$

4. Определение необходимого отрицательного водного баланса:

Общая вода тела — X = желаемый отрицательный водный баланс.

Полезным в расчете корригирующей инфузионной терапии гипоосмоляльного синдрома может оказаться следующее равенство: 1 ммоль натрия = 1 мл 5% раствора хлорида натрия или 6 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

В терапии гипоосмоляльного синдрома можно использовать гипертонический раствор мочевины внутривенно или орально. В некоторых случаях для устранения гипоосмоляльного синдрома может быть с успехом применен перитонеальный диализ.

Таким образом, оптимальным вариантом интенсивной терапии гипоосмоляльного синдрома является комплекс, включающий в себя ограничение поступления воды в организм и осторожное введение гипертонических растворов хлорида натрия в сочетании с диуретической терапией.

Рассмотренные методы применяются при лечении нормо- и гиперводемических форм гипоосмоляльного синдрома. У больных с гиповодемическим гипоосмоляльным синдромом наиболее безопасным методом терапии является внутривенное введение изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия.

Адекватная эффективная терапия основного заболевания, вызывая его обратное развитие, благоприятно сказывается и на инволюции гипоосмоляльного синдрома. Ярким примером тому может служить гипоосмоляльный синдром при эндокринных заболеваниях — микседеме, надпочечниковой недостаточности, пангипопитуита-

ризме. Гипоосмоляльность при этих заболеваниях может быть успешно скорректирована лишь посредством восполнения недостающего гормона. Другие виды терапии при эндокринной гипоосмоляльности дают лишь кратковременный преходящий эффект.

Осмоляльный дискриминент. Величину осмоляльности рассчитывают по формуле на основе измеренных концентраций натрия, мочевины и глюкозы в плазме. Наиболее часто для расчета величины осмоляльности плазмы используют следующую формулу:

Осмоляльность плазмы = $1,86 \times \text{натрий (ммоль/л)} + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{азот мочевины (ммоль/л)}$,

где натрий, глюкоза, азот мочевины — концентрации этих веществ в плазме крови в миллимолях на литр. Коэффициент 1,86 отражает вклад в общую осмоляльность соответствующих натрия анионов, а также факт распределения электролитов только в водной фракции плазмы крови.

Осмоляльным дискриминентом (ОД) называется разность между величинами измеренной и рассчитанной осмоляльности, которая в норме составляет до 10 мосмоль/л.

При некоторых патологических состояниях величина ОД может превышать допустимую величину по той причине, что в крови появляются несуществующие в норме патологические компоненты, которые не входят в формулу для расчета величины осмоляльности плазмы. Патологические компоненты, изменяющие величину ОД, могут иметь различную природу: это неидентифицированные продукты клеточного метаболизма при терминальных состояниях, токсические агенты, инфузионные растворы и фармакологические препараты.

Возрастание ОД на величину более 10 мосмоль/л является свидетельством циркуляции в крови большого осмотически активных веществ, отсутствующих в норме. При шоке любой этиологии, массивной кровопотере, декомпенсации хронической сердечной недостаточности и острой сердечной недостаточности на фоне инфаркта миокарда, почечной недостаточности на фоне инфаркта миокарда, почечной недостаточности с уремией, тяжелой хирургической патологии в плазме крови при измерении осмоляльности определяются повышенные значения (360 мосмоль/л и более). Концентрация натрия

плазмы при этом часто соответствует норме или даже снижена. Отчасти существование гиперосмоляльности на фоне нормо- и гипонатриемии объясняется повышением концентрации глюкозы и мочевины в крови, а также гиповолемией. Тем не менее величина ОД в этих случаях всегда превышает норму, составляя 20—40 мосмоль/л и более. Причиной повышения ОД является накопление в крови продуктов клеточного метаболизма, поступивших из тканей. Точно идентифицировать продукты метаболизма клеток при шоке до сих пор не удалось. Считают, что существенная роль принадлежит накоплению лактата в условиях геморрагического шока.

В последние годы было обосновано существование так называемого синдрома больных клеток («sick-cell syndrom»). Этот синдром является универсальным состоянием и встречается при всех заболеваниях, но максимально выражен при критических и терминальных состояниях. Характерным признаком I фазы «синдрома больших клеток» является повышенный ОД. Это объясняется тем, что в условиях любой агрессии клеточные мембраны частично утрачивают избирательную проницаемость (точнее, непроницаемость), вследствие чего клетки покидают вещества, которые в норме не способны диффундировать через клеточную мембрану. К их числу относятся фосфоэнолпируват, оксалацетат, альфа-кетоглутарат, пируват и др. Поступая в значительных количествах в кровотоки, названные вещества, обладающие осмотической активностью, но не входящие в расчетную формулу, обуславливают повышение ОД. Чем более тяжелую агрессию испытывает организм и чем большее количество клеток организма вовлечено в патологический процесс, приводящий к несостоятельности барьерной функции клеточных мембран, тем больше количество эндогенных осмолей, поступивших в кровотоки, и выше значение ОД, с одной стороны, и тяжелее прогноз заболевания — с другой.

Возможное прогностическое значение повышения ОД было предметом многочисленных исследований. Увеличение ОД четко коррелирует с исходом заболевания, а, следовательно, его определение может быть использовано в качестве прогностического критерия.

Внутривенное введение маннитола, сорбитола, глицерина, трис-буфера, желатиноля и полиглюкина вызывает преходящее увеличение ОД, так как перечисленные вещества обладают собственной осмоляльностью, не

включенной в расчет. Это прежде всего относится к гиперосмоляльным растворам. Обычно такое увеличение ОД существует недолго и после выведения осмотически активного вещества с мочой значение ОД возвращается к норме. Однако в тех случаях, когда нарушена экскреторная функция почек (олигурия при почечной недостаточности), создаются условия для длительного пребывания осмотически активных веществ в крови и соответственно повышения значения ОД.

Рентгеноконтрастные препараты имеют осмоляльность порядка 1500—2500 мосмоль/л. При введении их в большом количестве при рентгеноконтрастном исследовании возможно развитие опасной для жизни ятрогенной гиперосмоляльности, сопровождающейся повышенными значениями ОД.

Увеличение ОД в результате влияния введенных в организм инфузионных растворов и фармакологических препаратов имеет самостоятельное клиническое значение, о котором следует помнить во избежание диагностических ошибок.

Онкометрия. Коллоидно-осмотическое, или онкотическое, давление (КОД) является частью общего осмотического давления. Именно оно в наибольшей степени определяет постоянство объема плазмы, межклеточной и внутриклеточной жидкости. От величины КОД зависит перемещение жидкости на уровне капилляр — ткань, межклеточная жидкость — клетка и обратно. Общеизвестна роль КОД в процессах образования лимфы, мочи, происхождении отеков.

В настоящее время накоплены в основном теоретические знания о КОД, базирующиеся на экспериментальных данных. Несмотря на возросшие возможности изменения КОД с помощью онкометров, в клинической практике оно применяется редко, а различия в методиках измерения делают многие ранее полученные данные несопоставимыми. Вместе с тем важное значение КОД для процессов микроциркуляции, обмена воды и ее перераспределения между водными секторами у различных категорий больных с нарушениями водно-электролитного и белкового обмена обуславливает необходимость обобщения накопленных знаний.

КОД — часть общего осмотического давления, создаваемая крупными частицами, главным образом белками, не проникающими или трудно проникающими через полупроницаемую мембрану. КОД измеряется в милли-

метрах ртутного столба или в сантиметрах водяного столба; в норме оно составляет около 25 мм рт. ст. (3,4 кПа).

Значение КОД для процессов обмена между кровью и интерстициальной жидкостью было впервые показано Е. Н. Starling (1890). Он предложил формулу, позволяющую рассчитать интенсивность обмена жидкости в капилляре между кровью и межклеточной жидкостью.

Интенсивность этого обмена очень велика: за сутки из кровеносного русла органа выходит в ткани от 1200 до 6000 л жидкости. Действительное, или эффективное, фильтрационное давление в артериальном сегменте капилляра составляет 7 мм рт. ст., абсорбционное давление в венозных капиллярах составляет 8 мм рт. ст.

Преобладание в нормальных условиях реабсорбции над фильтрацией можно объяснить тем, что соотношение площадей реабсорбции и фильтрации равно приблизительно 5. Таким образом, «присасывающее» действие КОД плазмы, отбирающей воду из интерстициального геля, реализуется на площади, в 5 раз превышающей площадь фильтрации.

Повышение капиллярного давления вызывает усиление фильтрации, увеличение гидратации и объема интерстициального геля и вымывание из него белков. Таким путем восстанавливается баланс между фильтрацией и реабсорбцией на новом уровне с более интенсивным интерстициальным потоком.

Если бы «убежавшие» коллоиды не возвращались в сосуды, то постепенно КОД по обе стороны капиллярной стенки сравнялось и исчез бы градиент давлений, удерживающий жидкость в сосудах. Этого не происходит благодаря существованию лимфатической системы, обеспечивающей возврат от 75 до 200 г белков в сутки в кровяное русло.

Лимфа (концентрация белка 3,5—4%) находится в осмотическом равновесии с интерстициальной жидкостью, хотя общая концентрация белков в интерстиции значительно ниже (1,6—2%). Однако из-за описанного взаимодействия белков с макромолекулами интерстициальной ткани повышается эффективная осмотическая концентрация белков в интерстиции и сохраняется равновесие. Лимфа является естественным клапаном, регулирующим постоянный тургор тканей и состав интерстициальной жидкости.

Специфическая структура геля позволяет предпо-

лагать существование в нем двух противодействующих сил: осмотических, которые притягивают воду (внутреннее осмотическое давление геля), и эластических, препятствующих растяжению структуры геля, как бы выжимающих из него воду. В процессе гидратации геля в нем развивается внутреннее напряжение («отековое давление»). По мере насыщения геля водой внутреннее давление снижается до нуля и гель переходит в золь. Клинически это проявляется отеком тканей, т. е. увеличением количества свободной межтканевой жидкости.

Предложенные ранее методы прямого и непрямого измерения КОД во многом не удовлетворяют запросам клинической практики из-за длительности определения, необходимости использования большого количества исследуемой жидкости. Внедрение в практику электронного преобразования давления сократило время исследования, позволило измерять КОД в динамике, используя малые количества исследуемой жидкости.

Принцип измерения КОД состоит в следующем. В камеру, разделенную полупроницаемой мембраной, заливают два раствора. Нижнюю камеру заполняют эталонным 0,85% раствором хлорида натрия, не содержащего коллоиды, верхнюю — раствором, в котором измеряют КОД. Мембрана проницаема для небольших молекул и непроницаема для молекул с большой молекулярной массой.

В зависимости от задач исследования кровь берут из артерии, капилляра или вены. При взятии крови из вены следует учитывать, что наложение жгута значительно повышает венозное и среднее капиллярное давление. Это приводит к фильтрации жидкости из сосуда в межклеточную жидкость, и таким образом КОД пробы оказывается искусственно завышенным.

КОД зависит от концентрации белков и других коллоидных частиц в плазме, в меж- и внутриклеточной жидкости. Чем больше число коллоидных частиц, тем выше КОД. Альбумины благодаря малому размеру их молекулы (молекулярная масса 69 000) и высокой концентрации в плазме (35—45 г/л) создают большую часть КОД (65—80%), глобулины (молекулярная масса 156 000) — от 16 до 18%, фибриноген (молекулярная масса 340 000) — около 2%. Функция белков по поддержанию КОД может быть выполнена коллоидной субстанцией независимо от того, имеет ли она характер

белка, полисахарида или синтетического полимера КОД плазмы отличается от КОД сыворотки на 0,35 мм рт. ст. из-за дополнительного давления, создаваемого фибриногеном. Для сохранения фибриногена в кровь добавляют антикоагулянты, например, гепарин. Так как из-за отсутствия приборов прямое измерение КОД затруднено, его рассчитывают по формулам. Широко известен следующий расчетный метод:

$$\text{КОД} = 2,1C + 0,16C^2 + 0,009C^3,$$

где C — концентрация белка в плазме, мг%.

Можно вычислить КОД во время и после инфузионной терапии по более простой формуле:

$$\text{КОД (см вод. ст.)} = 5,23C - 2,64,$$

где C — концентрация общего белка в плазме, мг%.

Большинство сведений о величине КОД при различных патологических состояниях получено с помощью расчетных методов, в основе которых лежит измерение концентрации общего белка в крови и его фракций. Любые отклонения от состояния равновесия делают вычисление КОД ненадежным. Неточность расчетов объясняется непропорциональным изменением концентраций белков и солей, значительной неоднородностью глобулинов и неучитываемыми взаимодействиями между белками. Ошибочность расчетных методов указывает на необходимость прямого измерения КОД.

В связи с использованием различных модификаций окнометров и мембран разные авторы приводят неодинаковые колебания нормальной величины КОД. Принято считать, что среднее значение КОД составляет 33,8 см вод. ст., или 25 мм рт. ст. при концентрации общего белка 76 г/л и альбумина 43 г/л. В консервированной крови доноров КОД равно в среднем $26,13 \pm 3,3$ см вод. ст. при концентрации белка 63 г/л и альбумина 42 г/л.

Только в последние годы благодаря внедрению в клиническую практику прямых методов измерения КОД установлены количественные характеристики и значение изменений этого показателя для таких патологических состояний, как острая недостаточность кровообращения, отек легких, гнойно-воспалительные процессы. Показано также решающее значение измерения КОД для оценки инфузионной терапии. К концу беременности средние значения КОД составляют в норме 22 мм рт. ст.

Истинное нормальное КОД — состояние, при котором его величина и соотношение между компонентами не выходят за границы нормы, не определяется избытка или дефицита объема плазмы, бывает только у здоровых людей.

У большинства больных нарушения КОД встречаются в компенсированной форме, при которой его величина находится в пределах нормы. Это имеет место при несложном течении заболевания, преимущественно ограниченном патологическом процессе, не сопровождающемся нарушением поступления, синтеза или выделения белка. В этих случаях нормальное КОД достигается перестройкой соотношения альбумина, глобулинов и фибриногена, появлением парапротеинов или искусственным введением коллоидных частиц.

Нарушения КОД, выходящие за границы компенсации, могут развиваться по двум направлениям: снижения (гипоонкия — КОД менее 200 мм рт. ст.) или увеличения (гиперонкия — КОД более 30 мм рт. ст.). Гипоонкия обычно обусловлена уменьшением концентрации альбумина (гипоальбуминемическая гипоонкия) или, реже, снижением уровня глобулинов на фоне нормального объема плазмы. Снижение КОД возможно и при нормальной концентрации белков, но увеличенном объеме плазмы, а также при сочетании гипопроотеинемии и гиперволемии. КОД может снижаться и при компенсаторном увеличении содержания глобулинов при гипоальбуминемии (при этом общая концентрация белка будет снижена). Снижение КОД возможно по тем же причинам, которые приводят к гипопроотеинемии. К ним относятся: 1) алиментарная гипопроотеинемия (недостаточное поступление белков, низкая биологическая ценность белка, отсутствие незаменимых аминокислот); 2) недостаточность переваривания и всасывания белков (хронический гастрит, гастроэнтероколит, обширная резекция тонкой кишки, врожденная и приобретенная недостаточность поджелудочной железы); 3) недостаточность синтеза белка при поражении печени (гепатит, цирроз, интоксикации); 4) усиление потери белка из организма (нефрозонефрит, кровотечения, ожоги, раневое истощение, образование значительных экссудатов — асцит, перитонит, выпот в плевру); 5) гипопроотеинемия как следствие повышенного использования белков в послеоперационном периоде (гиперкатаболизм) и увеличения обмена (тиреотоксикоз, острые инфекции и др.).

Вторым важным фактором возникновения низкого КОД плазмы является повышение сосудистой проницаемости, что увеличивает миграцию плазменных белков в межклеточное пространство. Сосудистую проницаемость повышают химические медиаторы (гистамин, ацетилхолин, кинины) и тканевые метаболиты (молочная и пировиноградная кислоты), накапливающиеся в условиях ацидоза, гипоксемии и гиперкапнии. Наконец, КОД уменьшается при чрезмерном увеличении объема плазмы за счет введения растворов кристаллоидов, в частности при проведении перитонеального диализа. Кроме того, гиперволемиа со снижением КОД может развиваться при синдроме неправильной секреции АДГ и длительной ИВЛ с положительным давлением на выходе. В конечном счете снижение КОД увеличивает фильтрацию жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство. Если повышение скорости потока лимфы не компенсирует эти сдвиги, то гель переходит в золь и развивается отек.

Принципы устранения низкого КОД заключаются в: 1) ликвидации причины, вызвавшей снижение уровня белка; 2) уменьшении сосудистой проницаемости; 3) искусственном замещении КОД (альбумин, коллоидные гиперонкотические растворы, растворы аминокислот, энтеральное и парентеральное питание).

Гиперонкия в клинической практике встречается реже. Основной причиной ее является относительный дефицит объема плазмы (гиповолемический вид), развивающийся при ограниченном поступлении воды и избыточных ее потерях. Повышение КОД может возникнуть и за счет увеличения концентрации отдельных белковых компонентов. Определенную роль в возникновении гиперонкии могут играть вещества, уменьшающие выход белка из сосудистого русла, экзо- или эндогенное увеличение концентрации катехоламинов, глюкокортикоидные гормоны. Кроме того, гиперонкия может быть результатом возросшего возврата белка с лимфой на фоне уменьшенной сосудистой проницаемости. Наконец, она может развиваться на фоне переливания гиперонкотических растворов.

Увеличение КОД способствует всасыванию и удержанию воды в сосудистом русле, что может привести к клеточной дегидратации и гиперволемии.

Результаты наших исследований показывают, что независимо от формы нарушений коллоидно-осмотического

состояния крови можно выделить следующие основные причины их возникновения: 1) несоответствие между потребностями организма в белке и его поступлением и выделением из сосудистого русла в ткани или из организма; 2) несоответствие между гемодинамикой на уровне микроциркуляции и функцией лимфатической системы; 3) нарушение синтеза белка вследствие нарушения периферических синтетических механизмов или поражения высших трофических центров.

Одновременное измерение осмоляльности и ее составляющих, а также величина КОД позволяют точно дозировать объем и скорость введения коллоидных и кристаллоидных растворов, в частности при гемодилюции.

Управляемая гемодилюция — комплекс методов, направленных на создание в определенный период времени дозированного разведения крови [Филатов А. Н., Баллюзек Ф. В., 1972]. Реакция гемодилюции является компенсаторной, защитной, направленной на восстановление массы крови, она существует даже без возмещения кровопотери (аутогемодилюция). Внедрение метода управляемой гемодилюции в начале 70-х годов во многом поколебало концепцию поборников метода замещения кровопотери «капля за каплю». Тем не менее в акушерстве метод управляемой гемодилюции не нашел должного распространения. Это, по-видимому, связано со многими причинами. В большинстве случаев надежда на эффективность консервативной терапии приводит к слишком длительному пассивному наблюдению за больной, результатом чего является развернутая картина геморрагического шока. Именно это отставание по времени породило рекомендацию производить сверхобъемное возмещение кровопотери (до 150%) [Сполуденная С. Т., 1980].

Обычные методы восполнения кровопотери имеют серьезные недостатки. Так, быстрая и значительная кровопотеря по своим темпам опережает кровезамещение, что требует возрастающих объемов донорской крови для устранения потерь, связанных с секвестрацией и депонированием крови. Кроме того, массивные переливания донорской крови могут способствовать развитию ятрогенной патологии, связанной с пересадкой гомологической ткани [Соловьев Г. М., Радзивил Г. Г., 1973].

Сущность метода гемодилюции состоит в переливании препаратов с высоким КОД, что способствует усиленному притоку осмотически свободной воды в сосудистое

русло. С этой целью используются растворы полиглюкина, реополиглюкина, желатиноля, альбумина.

Существенной отличительной особенностью проведения управляемой гемодилюции у беременных и рожениц, с сопутствующей патологией является наличие феномена «reset osmostat», т. е. адаптационной перестройки системы осморегуляции на новый, более низкий уровень [Серов В. Н. и др., 1984].

Во время беременности осмоляльность крови стойко уменьшается на 10 мосмоль/л по сравнению с нормой и становится равной 275—280 мосмоль/л. Следовательно, большинство растворов становятся для беременных резко гиперосмоляльными и гиперонкотическими. В связи с этим в отличие от рекомендаций при лечении общехирургических больных, у которых соотношение между коллоидами и кристаллоидами должно быть 1:2, в акушерстве, по нашим данным, это соотношение необходимо изменить в сторону коллоидов (2:1). В частности, это особенно важно при позднем токсикозе, при котором КОД уже снижено до критических значений. По-видимому, именно этим (гиповолемией) объясняется столь низкая резистентность женщин с поздним токсикозом в кровопотере.

С учетом приведенных данных можно рекомендовать общую схему гемодилюции для подготовки беременных, рожениц и родильниц к экстренной операции с целью окончательного гемостаза, проводимой в условиях эндотрахеального наркоза. При объеме внешней кровопотери 1500 мл применяют раствор полиглюкина (400 мл), панангин (20 мл), преднизолон (90 мг), коргликон (0,5 мл); раствор реополиглюкина (400 мл), компламин (2 мл), 4% раствор гидрокарбоната натрия (200 мл), 10% раствор альбумина (200 мл), раствор сухой плазмы (250 мл).

Общий объем растворов составляет 1500 мл, т. е. соответствует объему кровопотери. Их переливание проводится в две вены в течение 30 мин на фоне умеренной нейровегетативной блокады с помощью препаратов для нейролептаналгезии (дроперидол, фентанил). В дальнейшем переливают донорскую кровь (750 мл) и кристаллоидные растворы (400 мл 10% раствора глюкозы). В ближайшие часы после операции проводят гипербарическую оксигенацию в одноместной барокамере ОК-МТ в течение 1 ч при давлении 1,5 атм. В последующие 2 сут сеансы гипербарической оксигенации следует продол-

жить. Ежедневно в комплекс интенсивной терапии в течение последующих 3 сут рекомендуется переливание свежей донорской крови до достижения значений гемоглобина более 100 г/л.

Проведение гемодилюции при развившемся геморрагическом шоке обеспечивается струйным введением декстранов и других коллоидов в сочетании с эритро-массой.

Для обеспечения безопасности проведения быстрой гемодилюции следует оценивать реакцию ЦВД на дозированные порции жидкости. Суть метода состоит в том, что больной с гиповолемией в течение 10 мин инфузируют тест-дозу жидкости: 200 мл при ЦВД 0,78 кПа (8 см вод. ст.), 100 мл при ЦВД 0,78—0,98 кПа (8—10 см вод. ст.) и 50 мл при ЦВД 1,37 кПа (14 см вод. ст.). Далее действует правило «5—2 см. вод. ст.»: если ЦВД возросло более чем на 0,40 кПа (5 см вод. ст.), то инфузию прекращают, если прибавка ЦВД меньше 0,196 кПа (2 см вод. ст.), то продолжают. Повышение ЦВД на 0,43—0,96 кПа (2—5 см вод. ст.) предоставляет 10 мин для тщательной оценки ситуации и повторного контроля.

Критериями безопасности гемодинамики служат величина гематокрита (не ниже 0,25), гемоглобина (не ниже 70 г/л), коллоидно-осмотического давления (не ниже 15 мм рт. ст.).

При сомнениях относительно степени тяжести шока можно рекомендовать следующее примерное соотношение между эритроцитами (кровью), альбумином, декстраном (коллоиды) и кристаллоидами 1:0,2:1:1.

Инфузионная терапия. При острой кровопотере до 1,2 л нужно быстро возместить объем кровопотери коллоидными и кристаллоидными растворами в отношении 2:1, не содержащими эритроцитов, но с учетом степени гемодилюции. Умеренная гемодилюция рассматривается как благоприятный фактор при уровне гематокрита не ниже 0,27%. После стабилизации гемодинамических показателей осуществляется гемотрансфузия. Показанием к переливанию крови является уменьшение содержания гемоглобина до 80 г/л и ниже, гематокрита — ниже 0,28%. При этом лучше использовать кровь не более 3 сут хранения.

Соотношение инфузионных компонентов, рекомендуемое при геморрагическом шоке II и III степени, представлено в табл. 14.

Соотношение инфузионных компонентов при различном объеме кровопотери

Кровопотеря, л	Объем, л		
	гемотрансфузии	коллоидов	кристаллоидов
До 1,2	0,25—0,5	1,2	0,6
1,2—2,5	0,8—1,2	1,2—1,5	1,5—2,0
Более 2,5	Не менее 1,5	1,5	Не менее 2,0

Суммарный объем переливаемых препаратов должен превышать измеренный или предполагаемый объем кровопотери на 60—80%. Плотность донорской крови для одномоментного замещения не должна превышать 60% объема кровопотери. В дальнейшем следует придерживаться тактики дробных отсроченных гемотрансфузий. Следует подчеркнуть, что одномоментное введение более 3 л консервированной крови, как правило, приводит к развитию синдрома массивной гемотрансфузии или гомологичной крови.

Мы использовали метод управляемой гемодилюции у 311 больных с отягощенным акушерским анамнезом и различными осложнениями беременности, в том числе у 22 женщин с аномалиями прикрепления и расположения плаценты (полное предлежание плаценты — у 2, частичное — у 11, отслойка нормально расположенной плаценты — у 9), у 112 беременных с антенатальной гибелью плода, у 91 женщины при родоразрешении путем кесарева сечения, у 63 женщин при нефропатии беременных.

Мы проводили гемодилюцию с учетом исходного коллоидно-осмотического состояния крови и коллоидно-осмотических свойств вводимого раствора. Скорость введения определяли по динамике ЦВД, которое поддерживалось на уровне не выше 150 мм вод. ст.

Тактически мы различаем два вида гемодилюции — лечебно-профилактическую с уровнем гематокрита 30—33% и операционную со снижением гематокрита до 25—27%. Лечебная гемодилюция с успехом используется нами в предродовой подготовке женщин с нефропатией, антенатальной гибелью плода и др. для устранения исходной гиповолемии. При этом создаются благоприятные

условия циркуляции за счет улучшения реологических свойств крови. Комплексная интенсивная терапия на этом фоне дает наилучшие результаты.

Операционная гемодилюция проводится нами на фоне управляемой артериальной гипотонии и ИВЛ. При экстренных ситуациях, например перед кесаревым сечением у беременных с резус-отрицательной кровью, можно использовать тактику проведения нормоволемической гемодилюции. У женщин на операционном столе берут 500 мл крови с одновременным восполнением кровопотери путем введения в другую вену гемодилуанта. Взятую кровь реинфузируют в послеоперационном периоде (аутогемотрансфузия).

В результате проведенных исследований установлены следующие закономерности. При введении растворов реополиглюкина, полиглюкина и желатиноля создается временная гиперосмоляльность и повышается КОД плазмы крови со снижением концентрации общего белка, натрия, гемоглобина и гематокрита. Примерно через 30 мин после окончания введения этих растворов наступает фаза гемодилюции. Полученный за счет этого прирост объема плазмы дает ряд преимуществ. В частности, даже при массивной кровопотере (1500—2000 мл) не страдают показатели центральной гемодинамики, меньше теряется форменных элементов крови, имеется резерв времени для проведения организационных мероприятий по переливанию крови донора.

Самое главное преимущество заключается в том, что на фоне управляемой гемодилюции нет необходимости проводить массивные гемотрансфузии для стабилизации гемодинамики. Так, по нашим данным, при кровопотере 1380 ± 360 мл во время операции требуется в среднем не более 500 мл свежей цитратной донорской крови. У больных с нефропатией, у которых геморрагический шок обычно развивается при кровопотере 500—800 мл, в случае предварительной управляемой гемодилюции требуется перелить лишь 250 мл крови.

Еще одним преимуществом внедрения данного метода является сокращение частоты возникновения функциональной почечной недостаточности. Так, даже у больных с нефропатией через 2 ч после окончания операции, проведенной на фоне гемодилюции, почки функционируют практически нормально. Особо следует подчеркнуть необходимость тщательного мониторингового наблюдения за уровнем КОД, как правило, резко сниженного у женщин

с отягощенным акушерским анамнезом. У беременных этой группы следует ограничить использование в качестве гемодилютантов растворов кристаллоидов (особенно 5% раствора глюкозы).

КОРРЕКЦИЯ РАССТРОЙСТВ КОЛЛОИДНО-ОСМОТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Физиологическая кровопотеря в родах. В раннем послеродовом периоде при изучении осмотического состояния крови нами выявлена четкая тенденция к увеличению ее осмоляльности (см. табл. 15). По отношению к исходному уровню это повышение можно расценивать как умеренную гиперосмоляльность. Она обусловлена повышением уровня натрия и глюкозы в крови. Уровень мочевины оставался в пределах нормы и практически не оказывал влияния на повышение осмоляльности в крови. Рассчитанная осмоляльность была несколько ниже измеренной и составила $287 \pm 3,8$ мосмоль/л. Через 30 мин после физиологической кровопотери выявлена тенденция к дальнейшему увеличению среднего значения осмоляльности плазмы крови, которая достигала максимума через 60 мин, что частично могло быть связано с постепенным нарастанием уровня глюкозы и незначительным увеличением содержания мочевины. Увеличивается также дискримент осмоляльности. Через 2 ч от начала исследования отмечено снижение показателей осмотического состояния крови. К концу 1-суток осмотическое состояние крови можно трактовать как компенсированную нормоосмоляльность.

Что касается изменения осмоляльности мочи, то после физиологической кровопотери на протяжении всего периода исследования выраженных изменений ее не установлено (табл. 16).

Коллоидно-онкотическое давление у рожениц с физиологической кровопотерей к концу III периода родов составило $20,8 \pm 0,8$ мм рт. ст. и статистически достоверно не отличалось от значений до родов ($20,6 \pm 0,9$ мм рт. ст.). Через 1 ч после родов КОД снизилось до $18,0 \pm 0,7$ мм рт.ст. и в дальнейшем в течение 1-х суток стабильно сохранялось на уровне $18,8 \pm 0,6$ мм рт. ст., что соответствует нижней границе нормы.

Таким образом, в послеродовом периоде на фоне физиологической кровопотери (не более 400 мл) отмечается тенденция к увеличению осмоляльности плазмы

Таблица 15

Динамика изменений показателей осмотического состояния крови у родильниц с физиологической кровопотерей ($n = 40$)

Показатель	Величина показателя осмотического состояния крови							
	до родов	после родов						
		0	30 мин	1 ч	1 ¹ / ₂ ч	2 ч	1 сут	3 сут
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/л	281 ± 2,5	296 ± 2,9	307 ± 3,4*	309 ± 3,5*	303 ± 3,2*	301 ± 3,0*	290 ± 2,6*	289 ± 2,4*
Натрий, ммоль/л	136 ± 3,3	139 ± 3,6	141 ± 4,0	139 ± 3,7	138 ± 3,5	138 ± 3,6	138 ± 3,8	139 ± 3,0
Калий, ммоль/л	4,4 ± 0,3	4,3 ± 0,4	4,1 ± 0,3	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,1	4,1 ± 0,2	4,3 ± 0,3	4,4 ± 0,3
Глюкоза, ммоль/л	4,33 ± 0,20	7,83 ± 0,19*	8,11 ± 0,23*	8,22 ± 0,23*	7,77 ± 0,19*	7,17 ± 0,14*	6,94 ± 0,17*	6,39 ± 0,14*
Мочевина, ммоль/л	5,49 ± 0,18	5,67 ± 0,23	5,16 ± 0,10	7,33 ± 0,10*	7,99 ± 0,23*	7,33 ± 0,10*	6,33 ± 0,21*	5,33 ± 0,17*
Дискримент осмоляльности, мосмоль/л	3,0 ± 1,8	9,0 ± 1,6	16,0 ± 1,5*	11,0 ± 1,3*	12,0 ± 1,8*	12,0 ± 1,8*	4,0 ± 2,0	4,0 ± 2,2

Примечания: 1. За время отсчета 0 принят конец III периода родов.

2. Звездочкой отмечены показатели, достоверно ($p < 0,05$) различающиеся с исходными.

Динамика изменений показателей осмотического состояния мочи после физиологической кровопотери

Показатель	Величина показателя осмотического состояния мочи					
	до родов	после родов				
	0	30 мин	1 ч	1 1/2 ч	2 ч	1 сут
Осмоляльность мочи, мосмоль/л	810 ± 78,6	761 ± 55,2	756 ± 54,9	618 ± 47,4	678 ± 45,6	712 ± 64,1
Осмотический концентрационный коэффициент, ед.	2,87 ± 0,16	2,56 ± 0,13	2,46 ± 0,14	2,0 ± 0,10	2,24 ± 0,11	2,37 ± 0,12
						2,70 ± 0

Примечание. За время отсчета 0 принят конец III периода родов.

крови и основных составляющих ее компонентов (концентрация натрия, глюкозы, мочевины). Эти изменения не проявлялись клинически и компенсировались в течение 1-х суток без коррекции.

Представленные данные свидетельствуют также о том, что концентрационная функция почек после физиологической кровопотери является нормальной.

Геморрагический шок. Среди больных с акушерским геморрагическим шоком в зависимости от клинических проявлений выделены 2 группы соответственно описанной выше классификации шока по степени тяжести.

Шок I степени выявлен у 42 женщин. Средняя кровопотеря у них была равна 18,7% должного ОЦК, что составляло 13,5 мл/кг (800—1000 мл). Клинически отмечались выраженная бледность кожных покровов, симптом спавшихся периферических вен, средняя

ЧСС 112 ± 8 в минуту, пульс слабого наполнения, средняя величина систолического артериального давления 105 ± 3 мм рт. ст., снижение почасового диуреза до 23,3 мл/ч и ЦВД до 40—50 мм вод. ст. Все женщины находились в сознании. Содержание гемоглобина составляло 82 г/л, величина гематокрита — до 32%, количество эритроцитов — $2,9 \cdot 10^{12}/л$.

Шок II степени диагностирован у 44 женщин. Геморрагический шок развился у них на фоне различной кровопотери. У 22 женщин с поздним токсикозом беременных шок возник при средней величине кровопотери (до 12,8 мл/кг), что составляло 10—22% должного ОЦК (600—800 мл). В отсутствие токсикоза у 22 женщин кровопотери составляли 22,4 мл/кг (1100—17 500 мл), или 32,4% должного ОЦК. Клиническая картина характеризовалась более тяжелым состоянием: ЧСС в пределах 120—140 в минуту, систолическое АД 88 ± 7 мм рт. ст., ЦВД близко к нулю, выраженная одышка, акроцианоз. У 3 больных наблюдалось психомоторное возбуждение. Почасовой диурез был резко снижен (менее 20 мл/ч), содержание гемоглобина составила 58 г/л, количество эритроцитов — $1,8 \cdot 10^{12}/л$. Отмечены признаки метаболического ацидоза, увеличение содержания лактата в артериальной крови до 180 г/л и выше.

При изучении изменений осмотического состояния крови у больных с геморрагическим шоком I степени тяжести выявлено умеренное повышение осмоляльности (табл. 17). Гиперосмоляльность была обусловлена прежде всего гиповолемией на фоне кровопотери, быстрым нарастанием гликемии. Обращал на себя внимание выраженный дискремент осмоляльности. Была срочно начата комплексная интенсивная терапия, направленная на устранение последствий шока, которая включала окончательную остановку кровотечения, восстановление ОЦК, улучшение микроциркуляции и реологии крови, введение глюкокортикоидных гормонов, симптоматическую терапию и анестезиологическое пособие.

Возмещение ОЦК при геморрагическом шоке I степени проводили по единой схеме: соотношение между коллоидами и кристаллоидами составляло 2:1, доля альбумина — 0,2. Объем переливаемой цельной донорской крови в 1-е сутки не превышал 50% предполагаемого объема кровопотери (500 ± 750 мл). На 2-е и 3-и сутки лечения использована тактика дробных отсроченных переливаний свежей донорской крови (срок хра-

Динамика изменения показателей осмотического состояния крови при геморрагическом шоке I степени

Показатель	Величина показателя осмотического состояния крови							
	до родов	после родов						
		0	30 мин	1 ч	1 ¹ / ₂ ч	2 ч	1 сут	3 сут
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/л	280 ± 2,6	307 ± 3,7*	320 ± 4,3*	329 ± 4,9*	321 ± 4,4*	318 ± 4,0*	315 ± 3,9*	306 ± 3,5*
Натрий, ммоль/л	134 ± 3,4	136 ± 3,5	139 ± 3,9	141 ± 4,0	140 ± 3,9	141 ± 4,1	138 ± 3,8	139 ± 3,9
Калий, ммоль/л	4,1 ± 0,2	3,9 ± 0,1	3,8 ± 0,1	4,0 ± 0,1	4,1 ± 0,2	4,0 ± 0,1	4,1 ± 0,2	4,1 ± 0,2
Глюкоза, ммоль/л	5,33 ± 0,11	8,67 ± 0,3*	9,1 ± 0,37*	8,56 ± 0,33*	8,23 ± 0,26*	8,06 ± 0,23*	7,56 ± 0,18*	6,89 ± 0,15*
Мочевина, ммоль/л	6,32 ± 0,65	7,33 ± 0,72	7,99 ± 0,78	8,99 ± 0,93	9,66 ± 1,14	9,32 ± 1,08	10,98 ± 1,19	9,66 ± 1,13
Расчитанная осмоляльность плазмы крови, мосмоль/л	277 ± 4,6	286 ± 4,9	294 ± 5,1	299 ± 5,0	298 ± 5,1	298 ± 5,1	295 ± 5,0	295 ± 4,9
Дискримент осмоляльности, мосмоль/л	3,0 ± 0,7	21,0 ± 5,6	26,0 ± 6,1	30,0 ± 7,8	23,0 ± 5,8	19,0 ± 4,9	19,0 ± 4,8	11,0 ± 3,1

Примечания. 1. За время отсчета 0 принят конец III периода родов.
2. Звездочкой отмечены показатели, достоверно различающиеся с исходными.

нения не более 3 сут) или эритроцитной массы, разведенной реополиглюкином в соотношении 2:1. Средний объем инфузионной терапии в течение 1-й суток составлял 2750 ± 50 мл. Сопутствующий метаболический ацидоз устраняли переливанием 4% раствора гидрокарбоната натрия из расчета 2 мл/кр.

На фоне лечения через 30 мин отмечалось увеличение осмоляльности за счет незначительного повышения натрия, увеличения гликемии и азотемии. К этому же сроку происходило повышение дискримента осмоляльности.

Через 60 мин осмоляльность становилась максимальной, уровень глюкозы несколько снижался, мочевины — повышался. Как правило, к концу 1-го часа состояние больных удавалось стабилизировать: величина артериального давления удерживалась на уровне $118 \pm 3,2$ мм рт. ст., ЧСС составляла 112 ± 8 в минуту.

Через 2 ч интенсивной терапии у родильниц под воздействием инфузионной терапии продолжалось снижение осмоляльности, уменьшалась гликемия и азотемия. Концентрация натрия значительно повышалась. Рассчитанная осмоляльность уже в меньшей степени отличалась от измеренной. Несколько уменьшалась тахикардия, артериальное давление оставалось стабильным в пределах 110 ± 21 мм рт. ст., исчезала сонливость, вялость, заторможенность.

К концу 1-х суток гиперосмоляльность оставалась умеренной, сохранялись некоторая гипергликемия и гиперазотемия. Дискримент осмоляльности составлял $19 \pm 4,8$ мосмоль/л. Концентрация натрия плазмы крови снижалась. Исчезала бледность кожи лица, кожных покровы на ощупь становились теплыми. Симптом спавшихся периферических вен не выявлялся. Средняя ЧСС была равна $90,0 \pm 6$ в минуту, среднее систолическое артериальное давление — 116 ± 18 мм рт. ст.

Через 3 сут осмотическое состояние крови у больных приближалось к нормальному. Клиническая картина послеродового периода не отличалась от обычной при физиологической кровопотере.

При изучении осмотического состояния мочи в первой порции ее, взятой после катетеризации мочевого пузыря, осмоляльность практически не отличалась от исходной (табл. 18). По мере развития шока, сопровождающегося, как известно, снижением отделения мочи, осмоляльность через 30 мин достигала высоких значений. Учитывая высокий темп вливания растворов, с целью предупрежде-

Динамика изменений показателей осмотического состояния мочи при геморрагическом шоке I степени

Показатель	Величина показателя осмотического состояния мочи после родов														
	до родов	0			1 ч			1 1/2 ч		2 ч		1 сут.		3 сут.	
				30 мин											
Осмоляемость мочи, ммоль/л Осмотический концентрационный коэффициент, ед.	768 ± 56,3	734 ± 61,2	893 ± 80,1	313 ± 46,3	325 ± 43,3	418 ± 51,3	500 ± 56,8	613 ± 59,1							
	2,74 ± 0,21	2,37 ± 0,15	2,79 ± 0,09	0,95 ± 0,11	1,01 ± 0,13	1,31 ± 0,13	1,58 ± 0,16	2,00 ± 0,19							

Примечание. За время отсчета 0 принят конец III периода родов.

ния перегрузки правых отделов сердца и стимуляции диуреза внутривенно вводили 10—20 мг лазикса и 5 мл 2,4% раствора эуфиллина. Снижение осмоляемости через 60 мин можно связать с ответной реакцией на введенные диуретики. Соответственно изменялся и осмотический концентрационный коэффициент.

В начале исследования КОД плазмы крови менялось незначительно ($18,4 \pm 0,3$ мм рт. ст.) по сравнению с исходным ($19,1 \pm 0,5$ мм рт. ст.). Через 30 мин происходило постепенное его снижение, а через $1\frac{1}{2}$ ч увеличение до $18,9 \pm 0,4$ мм рт. ст., что было обусловлено в основном применением коллоидных растворов с высоким онкотическим давлением. Через 2 ч наблюдения КОД вновь снижалось до $17,1 \pm 0,1$ мм рт. ст., что было связано с проводимой гемодилюцией. К концу 1-х сут КОД оставалось на том же уровне, что, по-видимому, объяснялось мобилизацией собственных белков организма в сосудистое русло для обеспечения адаптации к кровопотере.

Таким образом, при развитии клинической картины геморрагического шока I степени имеет место более выраженная тенденция к повышению осмоляльности крови и ее составляющих, чем после физиологической кровопотери. Гиперосмоляльность уже не носит характера транзиторного «всплеска». Тенденция перерастает в закономерность: повышение осмоляльности и ее дискримента статистически достоверно, сохраняется стойко в течение суток. Однако их существование в пределах до 320 мосмоль/л, как известно, способствует нормализации транскапиллярного обмена и используется для удержания жидкости в сосудистом русле. Введение диуретиков на фоне инфузионной терапии сопровождается заметным снижением осмоляльности мочи. Соответственно снижается и осмотический концентрационный коэффициент. При этом значение его ниже единицы следует рассматривать как ответную реакцию на объемную нагрузку и введение диуретиков.

Анализ полученных данных дает возможность считать, что при своевременно начатой инфузионной и корригирующей терапии адаптационные механизмы являются достаточными для поддержания КОД плазмы крови на стабильном уровне. Незначительные изменения КОД соответствуют инфузионной терапии и не выходят за рамки критических значений.

При геморрагическом шоке II степени выявлены резкий подъем осмоляльности плазмы крови, значительная гипергликемия и умеренная азотемия (табл. 19). Рассчитанная осмоляльность плазмы крови значительно отличалась от измеренной. Дискримент осмоляльности по сравнению с исходной величиной возрос на 22 мосмоль/л.

Схема интенсивной терапии не претерпевала существенных изменений по сравнению с применявшейся у больных предыдущей группы, за исключением тактики инфузионной терапии.

В связи с наличием при беременности феномена «getset osmostat», нами в общем объеме инфузионной терапии соотношение между коллоидами и кристаллоидами было изменено в пользу первых и составляло примерно 2:1. Это было связано и с обнаруженным нами фактом, что у женщин с сопутствующим поздним токсикозом КОД снижается и в среднем составляет $17,2 \pm 0,46$ мм рт. ст. С учетом этих данных схема управляемой гемодилюции, проводимой при эндотрахеальном комбинированном нар-

Таблица 19

Динамика изменений показателей осмотического состояния крови при геморрагическом шоке II степени

Показатель	Величина показателя осмотического состояния крови							
	до родов	после родов						
		0	30 мин	1 ч	1 ¹ / ₂ ч	2 ч	1 сут	2 сут
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/л	278 ± 2,8	330 ± 4,1	327 ± 4,1	330 ± 4,0	322 ± 4,2	329 ± 3,6	323 ± 3,5	308 ± 2,0
Натрий, ммоль/л	130 ± 3,1	134 ± 2,9	133 ± 2,9	131 ± 3,2	136 ± 3,4	137 ± 3,6	133 ± 2,8	134 ± 3,0
Калий, ммоль/л	4,0 ± 0,1	3,8 ± 0,09	3,9 ± 0,1	3,7 ± 0,11	3,8 ± 0,12	3,9 ± 0,11	4,0 ± 0,13	3,9 ± 0,14
Глюкоза, ммоль/л	5,22 ± 0,17	16,39 ± 0,36	14,11 ± 0,35	14,33 ± 0,14	14,79 ± 0,28	14,33 ± 0,33	10,8 ± 0,27	9,11 ± 0,23
Мочевина, ммоль/л	6,66 ± 0,56	9,82 ± 1,19	11,32 ± 1,25	11,99 ± 1,35	12,99 ± 1,35	15,65 ± 1,38	15,15 ± 1,34	11,82 ± 1,27
Расчитанная осмоляльность плазмы крови, мосмоль/л	276 ± 3,5	296 ± 4,8	302 ± 5,0	303 ± 4,6	304 ± 5,4	311 ± 6,1	308 ± 5,5	294 ± 4,8
Дискримент осмоляльности, мосмоль/л	12,0 ± 0,2	34 ± 2,7	35 ± 3,0	27 ± 3,1	18 ± 2,5	18 ± 2,0	15 ± 1,9	14 ± 1,7

Примечание. За время отсчета 0 принят конец III периода родов.

козе и ИВЛ, была следующей: 1) 400 мл полиглюкина с добавлением 20 мл панангина, 90 мг преднизолона и 0,5 мл корглюкона; 2) 400 мл реополиглюкина с добавлением 2 мл компламина; 3) 200 мл 4% раствора гидрокарбоната натрия; 4) 200 мл альбумина или плазмы; 5) 400 мл раствора Рингера. Общий объем вводимых растворов составлял 1600 мл, средний объем перелитой донорской крови и эритроцитной массы — 1200 ± 50 мл, общий объем инфузионной терапии в 1-е сутки — 4250 ± 150 мл.

Через 30 мин от начала мониторингового наблюдения за родильницами, несмотря на неотложные мероприятия по остановке кровотечения и интенсивную корригирующую и заместительную терапию, сохранялась тенденция к увеличению средних значений осмоляльности. На этом этапе исследования концентрация глюкозы в плазме крови была значительно повышена, увеличилась и концентрация мочевины. Концентрация натрия статистически достоверно не отличалась от таковой при предыдущем исследовании.

Через 2 ч после окончательной оперативной остановки кровотечения показатели осмотического состояния крови улучшились (см. табл. 19).

К концу 1-х суток на фоне интенсивной терапии, в том числе гипербарической оксигенации, состояние больных значительно улучшилось. Осмоляльность плазмы крови уменьшалась, дискримент осмоляльности снижался. Гипергликемия достигала умеренной степени выраженности, концентрация натрия составляла $133 \pm 2,8$ ммоль/л, незначительно уменьшалась и концентрация мочевины. На фоне интенсивной терапии к концу 3-х суток осмотическое состояние крови можно было считать стабилизировавшимся (см. табл. 19).

Осмоляльность мочи в начальном периоде исследования была резко снижена, осмотический концентрационный коэффициент был меньше единицы, что свидетельствовало о нарушении функции почек (табл. 20).

Через 30 мин осмоляльность мочи и осмотический концентрационный коэффициент увеличивались; повторное резкое падение этих показателей определялось через 60 мин, что указывало на развитие начальной стадии функциональной почечной недостаточности.

В дальнейшем интенсивные мероприятия, направленные в основном на восстановление ОЦК с использова-

Динамика изменений показателей осмотического состояния мочи при геморрагическом шоке II степени

Показатель	Величина показателя осмотического состояния мочи							
	до родов	после родов						
		0	30 мин	1 ч	1 1/2 ч	2 ч	1 сут	2 сут
Осмоляльность мочи, мОсмоль/л	728 ± 49,4	296 ± 26,3	343 ± 31,3	118 ± 19,1	226 ± 26,1	241 ± 25,9	349 ± 33,5	471 ± 46,3
Осмотический концентрационный коэффициент, ед.	2,62 ± 0,19	0,89 ± 0,07	1,03 ± 0,09	0,35 ± 0,04	0,68 ± 0,05	0,73 ± 0,05	1,08 ± 0,1	1,53 ± 0,16

Примечание. За время отсчета 0 принят конец III периода родов.

нием малых доз диуретиков, благоприятно сказались на функции почек.

К концу 3-х суток показатели осмотического состояния мочи свидетельствовали об адекватности интенсивной терапии. В результате этого удалось предупредить развитие поздних стадий почечной недостаточности при шоковой почке.

КОД плазмы крови на первом этапе исследования составляло $16,3 \pm 0,8$ мм рт. ст. и было меньше, чем до родов. Через 30 мин КОД снизилось еще больше, достигнув $15,4 \pm 0,7$ мм рт. ст.

Через 3-и к концу 1-х суток КОД было равно $15,9 \pm 0,8$ мм рт. ст. К концу 3-х суток оно составляло $15,8 \pm 0,4$ мм рт. ст., что было несколько выше значений сразу после кровопотери, но значительно ниже нормы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с геморрагическим шоком II степени наблюдается значительное и стойкое повышение осмоляльности крови, дискримента осмоляльности, сочетающееся с существенным сниже-

нием КОД плазмы. Уменьшение осмотического концентрационного коэффициента наряду со снижением почасового диуреза можно интерпретировать как функциональную почечную недостаточность во время шока, операции и наркоза.

Особого внимания заслуживают изменения показателей коллоидно-осмотического состояния при акушерском геморрагическом шоке на фоне нефропатии. Гипоосмоляльное гипонатриемическое состояние характерно для беременных с поздним токсикозом и проявляется средними значениями осмоляльности ($268 \pm 4,5$ мосмоль/л). Ее повышение до $309 \pm 7,2$ мосмоль/л при геморрагическом шоке позволяет говорить о развитии гиперосмоляльного состояния. Тенденция к повышению осмоляльности сохранялась на всем протяжении исследования. На 3-и сутки она составила $302 \pm 6,1$ мосм/кг H_2O .

Сразу после кровопотери отмечалось осмотическое разведение мочи ($293 \pm 36,8$ мосмоль/л), осмотический концентрационный коэффициент составлял $0,95 \pm 0,12$. По-видимому, это было связано с формированием диуреза малыми дозами лазикса, вводимого с целью предупреждения почечной недостаточности. В дальнейшем осмоляльность мочи постепенно нарастала: на 3-и сутки она достигла $507 \pm 51,0$ мосмоль/л, осмотический концентрационный коэффициент — $1,68 \pm 0,4$.

Коллоидно-онкотическое давление с исходного значения $19,8 \pm 0,48$ снизилось до $17,8 \pm 0,5$ мм рт. ст. Только переливание коллоидных растворов позволило сохранять величину КОД на достаточно стабильном уровне (не ниже 16,3 мм рт. ст.).

Сравнительные данные о центральной гемодинамике у больных этой группы представлены в табл. 21.

Как видно из табл. 21, на фоне атаралгезии, вспомогательной ИВЛ и гемодилюции кровопотеря 600—800 мл незначительно уменьшает сократительную способность миокарда. Отмечается тенденция к повышению ОПС, умеренной гиперосмоляльности и снижению КОД. При корреляционном анализе значений КОД плазмы крови и показателей центральной гемодинамики существенной связи между ними не выявлено.

Таким образом, исследования показали, что у больных с акушерским геморрагическим шоком происходят быстрое развитие гиперосмоляльного состояния крови, увеличение дискриминанта осмоляльности, снижение КОД. Степень этих нарушений связана с массивностью кро-

Гемодинамика и показатели гомеостаза при кровопотере
600—800 мл

Показатель	Величина показателя		P
	до операции	после операции	
ОЦК, мл/кг	67,9 ± 1,8	62,1 ± 1,7	< 0,05
ОЦП, мл/кг	39,0 ± 1,4	36,8 ± 1,43	> 0,05
МОС, л/мин	8,3 ± 0,6	7,54 ± 0,71	> 0,05
СИ, л/(мин·м ²)	4,72 ± 0,3	4,34 ± 0,7	> 0,05
УО, мл	96,0 ± 7,4	74,0 ± 8,1	> 0,05
ОПС, дин/(с·см ⁻⁵)	961 ± 101	1098 ± 184	> 0,05
Р _{О₂} (капиллярное) мм рт. ст.	69 ± 1,2	129 ± 7,0	< 0,05
Осмоляльность, мосмоль/л	268 ± 4,5	309 ± 7,2	< 0,05
КОД, мм рт. ст.	19,8 ± 0,48	17,8 ± 0,5	> 0,05

Примечание. СИ — сердечный индекс; УО — ударный объем; ОПС — общее периферическое сопротивление сосудов.

вопотери и с исходным существованием или отсутствием нефропатии.

При геморрагическом шоке I степени эти изменения легко поддаются корригирующей терапии. При развитии шока II степени необходимы специальная коррекция критически снижающегося КОД и профилактика почечной недостаточности, особенно на фоне нефропатии.

Гиперосмоляльность при шоке можно считать защитной реакцией в пределах до 335 мосмоль/л и длительности не более 3 ч. Она не требует экстренной корригирующей терапии. В дальнейшем такая гиперосмоляльность может стать патологическим фактором, поэтому для обеспечения безопасности инфузионной терапии следует поддерживать умеренную гиперосмоляльность, не превышающую 15% исходной.

Величина КОД помогает оценить адекватность выполнения коллоидного компонента инфузионной терапии и служит еще одним объективным критерием оценки безопасности гемодилюции. Между значениями КОД и показателями центральной гемодинамики, осмоляльности и ОЦК не выявлено существенных корреляционных связей. Можно предполагать, что это свидетельствует об автономной регуляции уровня КОД. Следовательно, необходима целенаправленная его коррекция для обеспе-

чения эффективности микроциркуляции. Стабилизация макроциркуляции является необходимым, но недостаточным условием.

У больных с геморрагическим шоком II степени осмотические показатели могут наряду с почасовым диурезом и концентрацией мочевины способствовать раннему выявлению угрозы острой почечной недостаточности. Тенденция к развитию функциональной почечной недостаточности объективно проявляется резким снижением осмоляльности мочи, осмотического концентрационного коэффициента, нарастанием клиренса и повышением уровня азотемии. Только достаточный темп объемного замещения наряду с использованием мелких доз диуретиков позволяет нормализовать функцию почек.

При массивной кровопотере или геморрагическом шоке поддерживать КОД на достаточном уровне можно только путем тщательной коррекции. Наступает фаза, когда даже небольшой объем переливаемых кристаллоидов может оказаться последней каплей, которая «запустит» механизмы интерстициального отека, особенно у больных с нефропатией. В этой группе больных КОД снижается в среднем до 15,4 мм рт. ст., т. е. возникает опасность поражения легких с развитием дистресс-синдрома. Именно поэтому оперированные больные данной группы должны находиться на продленной ИВЛ с положительным давлением на выдохе.

Исследования убедительно показали важность оценки показателей коллоидно-осмотического состояния при лечении больных с акушерским геморрагическим шоком.

Управляемая гемодилюция является эффективным методом профилактики последствий внезапной и возможной кровопотери и геморрагического шока. Управляемая гемодилюция с последующим отсроченным дробным переливанием донорской крови имеет неоспоримые преимущества. Главным из них является отсутствие порочного круга, первопричиной которого является гиповолемия. Следовательно, не развиваются патологическое депонирование и секвестрация крови, не возникает синдром ДВС. Кровезаменители в дозах до 25% по отношению к ОЦК не влияют на механизм гемокоагуляции. Дополнительной мерой предосторожности может быть применение декстранов в дозе не более 20 мл/кг. Кроме того, своевременное оперативное вмешательство в этих крайних случаях является важнейшей частью интенсивной

терапии. Метод управляемой гемодилюции дает возможность активно и надежно предупреждать развитие тяжелого геморрагического шока.

Основной целью корригирующей терапии следует считать предупреждение снижения КОД меньше 13 мм рт. ст., повышения дискриминанта осмоляльности выше 40 мосмоль/л, осмоляльности плазмы выше 350 мосмоль/л, что всегда свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Мониторный контроль коллоидно-осмотического состояния крови в процессе выведения больных из геморрагического шока позволяет избежать нежелательных осложнений, связанных с бесконтрольным введением больших количеств коллоидных растворов («декстрановая почка») и донорской крови (синдром массивного кровезамещения) и предупредить развитие острой гипергидратации при переливании кристаллоидов.

Существует несколько относительных противопоказаний к гемодилюции. Это прежде всего анемия беременных, врожденные и приобретенные пороки сердца, сопровождающиеся декомпенсацией. Хроническая почечная недостаточность может стать причиной гипергидратации при быстром темпе введения растворов, которая клинически может проявиться отеком легких и мозга. Дисфункция печени уменьшает образование факторов свертывания, и гемодилюция может ускорить развитие коагулопатии.

КОРРЕКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Под дыхательной недостаточностью понимают состояние, при котором нормальная функция аппарата внешнего дыхания недостаточна для обеспечения необходимого газообмена в легочных капиллярах, что ведет к нарушению артериализации венозной крови в легком. О развитии дыхательной недостаточности можно говорить при возникновении артериальной гипоксемии или сочетании ее с гиперкапнией, а также в случае отсутствия изменений газового состава артериальной крови, что достигается ценой резкого усиления работы дыхательных мышц, приводящего к снижению адаптационных возможностей системы внешнего дыхания.

Газообменная функция легких, благодаря которой происходит артериализация венозной крови, обеспечивается тремя процессами — вентиляцией, диффузией и объемной скоростью легочного капиллярного кровотока.

Нарушение каждого из них неизбежно ведет к расстройству газообмена.

Однако роль и последствия нарушения этих процессов неодинаковы. Наиболее частым (70—80%) патогенетическим механизмом дыхательной недостаточности является гиповентиляция, результатом которой может быть только гипоксемия или ее сочетание с гиперкапнией. Увеличение вентиляции, т. е. нагрузки на дыхательные мышцы, служит основным механизмом компенсации дыхательной недостаточности в естественных условиях. Изолированные расстройства диффузии встречаются не часто; гиперкапния при этом не наблюдается. Изменения кровотока в легких могут привести как к гиперкапнии, так и к гипоксемии.

Вентиляция легких должна осуществляться с минимумом энергетических затрат дыхательной мускулатуры. Показателями функционального состояния системы вентиляции являются ее эффективность и экономичность. Эффективность определяется отношением минутного объема альвеолярной вентиляции (МАВ) к МОД и в норме равна 0,65—0,75. Рентабельность — кислородная (энергетическая) цена вентиляции — в покое составляет 1—2% количества кислорода, потребляемого в минуту всем организмом (2,5—5 мл в минуту).

Чрезвычайно велика роль вентиляции в поддержании постоянства величины P_{CO_2} в крови и тканях. При тяжелой вентиляционной недостаточности следует говорить о декомпенсации элиминационной функции легких в отношении углекислоты. До тех пор, пока вентиляция легких существенно не нарушена, в организме сохраняется нормокапния. Избыток задержанного в результате гиповентиляции углекислого газа резко стимулирует дыхательный центр. Кроме того, гиперкапния сама по себе ведет к бронхиальной гиперсекреции, что усиливает диспноэ и замыкает порочный круг. При значительно возросшей концентрации углекислоты дыхательный центр практически перестает реагировать, гиповентиляция быстро нарастает и гипоксемия усиливается.

Для оксигенации крови в легочных капиллярах большое значение имеет равномерность вентиляции легких. Регионарная вентиляция определяется регионарным бронхиальным сопротивлением и растяжимостью данной зоны легкого. Уменьшение вентиляции вызывает рефлекторный спазм легочных сосудов и уменьшение кровотока, при гипервентиляции (повышение альвеолярного P_{O_2})

бронхи суживаются, сосуды расширяются. В разных отделах легких соотношение вентиляции и кровотока даже в норме различно и соответственно неодинаков состав крови, оттекающей от альвеол различных отделов легкого.

В норме вентиляционно-перфузионный коэффициент равен 0,8 (за 1 мин 4 л воздуха поступают в альвеолы и за то же время 5 л крови перфузируются через легочные капилляры). При наличии гиповентилируемых альвеол при сохранении удовлетворительного кровотока в этих зонах происходит снижение вентиляционно-перфузионных отношений. Возникает синдром альвеолярного венозного шунта (функциональный сосудистый шунт), развивается артериальная гипоксемия, так как гипервентиляция других зон легкого не в состоянии компенсировать нарушение оксигенации венозной крови, протекающей через невентилируемые или плохо вентилируемые альвеолы. В обычных условиях величина сброса крови справа налево не превышает 3—6% сердечного выброса. Однако при патологии легких (микроателектазы, шоковое легкое и т.п.) венозные шунты обеспечивают 30% сердечного выброса и более.

Неравномерность вентиляции различных участков легкого, ведущая к венозному шунтированию, является важнейшей причиной возникновения артериальной гипоксемии. Клинически на неравномерность вентиляции легких указывают неоднородность или мозаичность данных перкуссии и аускультации. Однако наиболее точно это определяется при помощи различных функциональных методов.

Диффузионная способность легких (ДСЛ) характеризуется объемом газа, проходящим через альвеолокапиллярную мембрану в 1 мин при разнице давления газа по обе стороны мембраны 1 мм рт. ст. ДСЛ тем выше, чем больше поверхность газообмена, выше коэффициенты диффузии и растворимости газа в жидкостях мембраны (т.е. проницаемость мембраны по отношению к кислороду), и тем меньше, чем толще мембрана. В покое величина ДСЛ для кислорода составляет около 20 мл/мин.

ДСЛ отражает величину сопротивления диффузии кислорода и определяет тот предел скорости его доставки в легочный кровоток, превышение которого проявляет себя резким падением P_{aO_2} . Сопротивление диффузии на участке альвеола — эритроцит легочного капилляра

слагается из сопротивления легочной мембраны, сопротивления оболочки эритроцита, а также скорости соединения кислорода с гемоглобином и объема крови, находящегося в легочных капиллярах, точнее количества гемоглобина, одномоментно реагирующего с кислородом в легких.

Патогенез артериальной гипоксемии при диффузионных нарушениях характеризуется тем, что при уменьшении ДСЛ замедляется процесс установления равновесия по P_{O_2} между альвеолярным воздухом и кровью. Время пребывания крови в легочных капиллярах ограничено и не превышает 1 с (в норме в покое равновесие P_{O_2} достигается менее чем за 0,3 с). При физической нагрузке скорость легочно-капиллярного шунтирования возрастает и время контакта крови и воздуха в легких сокращается почти в 3 раза. У здоровых лиц при этом значительно увеличивается ДСЛ и артериальная гипоксемия не возникает; у больных с диффузионными нарушениями адаптационный резерв (включение зон физиологических ателектазов) отсутствует. В связи с этим для них характерно усиление артериальной гипоксемии во время любой физической нагрузки.

В обеспечении адекватного газообмена чрезвычайно важную роль играет кровообращение легких. К факторам, влияющим на легочный кровоток, относятся ОЦК, эффективность работы правого и левого желудочков сердца, легочное сосудистое сопротивление, внутриальвеолярное давление.

Одной из главных причин дыхательной недостаточности является кровопотеря. Морфологические изменения в легких, нарастающие по мере кровопотери и отставания темпа восполнения, ведут к отчетливым изменениям механики дыхания и эффективности газообмена. К этому добавляется повреждающее действие вводимой консервированной крови.

Другой, не менее важной причиной дыхательной недостаточности служит нарушение дренажной функции легких, в основе которой лежит изменение характера и количества мокроты, воспалительный отек слизистой оболочки дыхательных путей, развивающийся вследствие воздействия сухих наркотических газовых смесей, интубации, периодической аспирации слизи во время наркоза из трахеи и бронхов. Мукоцилиарная недостаточность является следствием механического и химического повреждения реснитчатого эпителия наркотическими смеша-

ми и обострения под их влиянием хронического воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве. Недостаточность естественных механизмов дренажа бронхов в послеоперационном периоде усугубляется болью в операционной ране, препятствующей частой смене положения тела и откашливанию, а также высоким стоянием диафрагмы, мышечной слабостью и склонностью к бронхоспастическим реакциям.

Клиническая картина дыхательной недостаточности. Симптомокомплекс дыхательной недостаточности складывается из: 1) тахипноэ, гипервентиляции, одышки (в поздних стадиях нарушения ритма дыхания); 2) диффузного (центрального) цианоза; 3) тахикардии (в поздних стадиях брадиаритмии); 4) артериальной гипотензии или гипертензии (в поздних стадиях стойкой и выраженной гипотензии); 5) изменений психики, связанных с тяжелой гипоксемией или гиперкапнией.

Наиболее ранним и основным симптомом дыхательной недостаточности является одышка (диспноэ). Важнейшую роль в проявлениях этого симптома играют субъективные ощущения (дискомфорт дыхания, неприятное чувство нехватки воздуха, затрудненного дыхания, мучительное, утомляющее и тщетное желание увеличить вентиляцию и т. п.). Наряду с этим одышка может регистрироваться объективно на основании изменения частоты, глубины или ритма дыхания в покое или при незначительной физической нагрузке (учащенное поверхностное или глубокое дыхание с нарушенным или нерегулярным ритмом). Большинство больных начинают ощущать одышку тогда, когда резервы дыхания уже серьезно нарушены. Таким образом, одышка является симптомом напряженной работы дыхания (высокой энергетической его стоимости). Ощущение одышки связано в первую очередь с необходимостью выполнения чрезмерной дыхательной работы (ни гиперкапния, ни гипоксия сами по себе одышку обычно не вызывают).

Различают ранние и поздние признаки вентиляционной недостаточности. К ранним, кроме одышки, относятся тахипноэ, уменьшение глубины дыхания, ослабление кашлевого рефлекса и способности кашлять, затруднение дыхания при разговоре, участие в дыхании крыльев носа, тахикардия, артериальная гипертензия, усиленное потоотделение. Прогрессирование вентиляционной недостаточности приводит к появлению ряда поздних признаков: расстройств психики (беспокойство, дезориентирование,

бред, возбуждение вплоть до развития делирия или параноидного синдрома, панический страх, тревожное состояние, сменяющееся «плохим настроением», безразличием, и др.), цианоза, кашлевого паралича, гипертонуса мышц, гиперкинезов.

Следует подчеркнуть, что характерная для дыхательной недостаточности симптоматика (тахипноэ, гипервентиляция, тахикардия, цианоз, изменение психики) является также основным компонентом сердечно-сосудистой недостаточности и тяжелой анемии. При каждой из указанных форм патологии снижается содержание кислорода в крови и наблюдается гиперфункция систем, ответственных за его доставку (легкие, сердце).

Тяжесть клинической картины дыхательной недостаточности зависит не столько от гипоксемии, сколько от избытка углекислоты в крови. В связи с этим, например, больные с синими пороками сердца, несмотря на тяжелейшую гипоксию, нередко чувствуют себя удовлетворительно, так как у них нет легочной недостаточности и углекислый газ выделяется нормально. Наиболее опасные симптомы тяжелой дыхательной недостаточности (оглушенность, эйфория, сонливость и кома) гораздо теснее связаны с гиперкапнией, чем с уровнем гипоксемии. Гиперкапния является бесспорным признаком тяжелой формы дыхательной недостаточности. Выраженная гиперкапния, как и гипоксия, повышает выброс катехоламинов, ведущий к спазму артериол. Вначале она усиливает, а затем угнетает сократимость миокарда. Кроме того, она провоцирует экстрасистолы и бронхиолоспазм, увеличивает количество вязкого бронхиального секрета, повышает сосудистое сопротивление в малом круге, что еще больше ухудшает газообмен и, вызывая паретическое расширение мозговых сосудов, увеличивает продукцию ликвора и внутричерепное давление. Вследствие спазма почечных сосудов страдает функция почек (олигурия), усугубляются электролитные нарушения. Одновременно отмечаются возбуждение, агрессивность, безразличие.

Симптомы дыхательной недостаточности неспецифичны. Они позволяют лишь заподозрить ее. Для точной диагностики требуется определение газов крови (P_{aO_2} и P_{aCO_2}). Высокое P_{aCO_2} указывает на гиповентиляцию; при нормальном P_{aCO_2} и одновременно сниженном P_{aCO_2} следует предполагать нарушение легочного кровотока. При нормальном альвеолоартериальном градиенте P_{aO_2} газообмен не нарушен; его увеличение указывает на

наличие шунта и нарушение соотношения вентиляция/кровоток.

Тяжелая острая дыхательная недостаточность, определяемая по газовым параметрам артериальной крови, наблюдается тогда, когда Pa_{O_2} и HbO_2 артериальной крови равны этим показателям в венозной крови. В номере Pa_{O_2} составляет 40 мм рт. ст., насыщение гемоглобина кислородом — 75%. Гипоксическая кома в острых случаях развивается при Pa_{O_2} 30 мм рт. ст. и насыщении гемоглобина кислородом 60%. М. К. Сайкс и соавт. (1973) в зависимости от величины Pa_{O_2} и Pa_{CO_2} различают легкую (Pa_{O_2} 50 мм рт. ст., Pa_{CO_2} 50 мм рт. ст.), умеренную (Pa_{O_2} 30—50 мм рт. ст., Pa_{CO_2} — 50 мм рт. ст.) и тяжелую (Pa_{O_2} 30 мм рт. ст.) степени вентиляционной недостаточности.

Лечение дыхательной недостаточности. Основой терапии являются меры, направленные на создание и поддержание адекватной вентиляции. К ним относятся: 1) восстановление проходимости дыхательных путей (муколитики, детергенты, бронходилататоры), при выраженной обструкции верхних дыхательных путей — трахеостомия; 2) нормализация вентиляции, а также вентиляционно-перфузионных соотношений; 3) улучшение гемодинамики малого круга (борьба с легочной гипертензией и т. д.); 4) оксигенотерапия; 5) борьба с инфекцией, особенно у интубированных и трахеостомированных больных; 6) нормализация проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, антибактериальная и противовоспалительная терапия).

Проводя патогенетическую терапию дыхательной недостаточности, необходимо:

1. Повысить оксигенацию крови в легочных капиллярах, ускорить удаление из крови CO_2 .

2. Предохранить головной мозг и миокард от гипоксического повреждения за счет снижения их потребности в кислороде.

3. Заместить спонтанную вентиляцию искусственной.

4. Восстановить проходимость дыхательных путей (борьба с бронхореей, инфекцией, синдромом экспираторного закрытия дыхательных путей, улучшение дренажной функции легких методами, способствующими разжижению и удалению мокроты, ликвидации воспалительного и аллергического отека слизистой оболочки бронхов, купирование бронхо- и бронхиолоспазма).

5. Снизить сопротивление дыханию (нагрузку на дыхательные мышцы) и тем самым кислородную «стоимость» вентиляции.

6. Стимулировать активность дыхательного центра (введение аналептиков, борьба с отеком мозга, выраженной гипер- или гипоканией, ацидозом, улучшение церебральной гемодинамики).

7. Повысить альвеолярное P_{O_2} (усиление вентиляции, увеличение ее эффективности за счет уменьшения дыхательного мертвого пространства при трахеостомии и интубации трахеи, оксигенотерапия, в том числе в условиях ИВЛ и гипербарической оксигенации, а также диффузионную способность легких ликвидировать отек, воспалительную инфильтрацию и лимфостаз альвеолярно-капиллярной мембраны, увеличить диффузионную поверхность легких).

8. Нормализовать растяжимость (податливость) легких: ликвидировать застой крови в малом круге и интерстициальный отек легких, купировать воспалительный процесс, ведущий к инфильтрации легочной ткани, расправить ателектазы, уменьшить коллабирование легкого путем удаления из плевральной полости воздуха, крови, экссудата и т. п.

9. Ингалировать дыхательные смеси малой плотности (гелиокислородная смесь, гипобарическая оксигенация).

10. Нормализовать легочно-капиллярный кровоток (борьба с гиповолемией, легочной гипертензией, улучшение сократительной способности миокарда и т. д.).

11. Ограничить расход энергетических ресурсов путем применения ингибиторов тканевого обмена (нейростабилизаторы), одновременно уменьшающих возбудимость мозговых структур (наркотики, нейролептики, транквилизаторы, противосудорожные средства, бета-адреноблокаторы), а также антипиретиков и краниоцеребральной гипотермии.

12. Активировать энергообразование путем стимуляции анаэробнообразования путем стимуляции анаэробнообразования (введение таких субстратов гликолиза, как глюкоза и фосфорилированные углеводы, активация ферментов гликолиза при помощи адреномиметиков и М-холинолитиков), усиления пентозофосфатного цикла окисления углеводов-оксибутирата натрия, использования веществ с электроноакцепторными и электронодонорными свойствами (витамины B_1 , B_2 , B_{15} , РР, С, кокарбоксылаза, АТФ, глутатион, цистеин и т. п.), а также препаратов, ус-

коряющих ресинтез АТФ (гаммолон, ноотропил, энцефабол, оксibuтират натрия).

Накопление секрета в дыхательных путях увеличивает их обструкцию и ведет к нарушению равномерности вентиляции. Оно способствует возникновению рассеянных ателектазов и даже массивного коллапса легких, что в свою очередь обуславливает нарастание неравномерности вентиляционно-перфузионных отношений и снижение податливости легких. Наконец, накопление секрета создает очаг для инфекции (активация аутомикрофлоры). Его удаление является серьезной проблемой, поскольку при дыхательной недостаточности почти всегда происходит увеличение секреции. Беспокойная больная, страдающая одышкой, обычно мало пьет, что приводит к увеличению вязкости и высушиванию мокроты. Положение усугубляется тем, что параллельно угнетению дыхания происходит подавление кашлевого рефлекса. Этому может способствовать боль.

Эффективность кашля обычно снижена из-за уменьшения максимальной скорости газотока (струи газа в дыхательных путях) во время выдоха и ослабления тонуса мышц гортани, что препятствует созданию адекватного давления при откашливании. Уменьшение скорости газотока на выдохе объясняется недостаточной глубиной вдоха, болевыми ощущениями, мышечной слабостью, патологической подвижностью грудной стенки, а также обструкцией дыхательных путей. К задержке мокроты и мукоцилиарной недостаточности, кроме недостаточного увлажнения ингалируемых газов, могут привести также высушивающее действие атропина и обезвоживание больных.

В некоторых случаях хронической дыхательной недостаточности при, казалось бы, стабильной компенсации гиперкапнии закупорка бронхов служит пусковым моментом развития острой декомпенсированной дыхательной недостаточности.

Эффективность удаления секрета можно повысить путем разжижения мокроты (гидратация организма больной с помощью внутривенных вливаний, увлажнение вдыхаемого газа, применение муколитических препаратов) и улучшения ее эвакуации (использование детергентов, облегчающих отделение комков мокроты от слизистой оболочки бронхов — термопсиса, йодидов, активная аспирация, применение методов, способствующих откашливанию и стимулирующих кашель).

Облегчение откашливания достигается достаточной анальгезией (в том числе иммобилизацией ран брюшной стенки), постуральным дренажем, сдавлением грудной клетки, перкуссионным и вибрационным массажем. Для стимуляции кашля производят отсасывание секрета из глотки и перстнещитовидную катетеризацию. Если все эти меры оказываются безуспешными, необходимо прибегнуть к механическому удалению секрета (введению в трахею отсасывающего катетера, эндотрахеальная интубация широкопросветной трубкой, лечебная бронхоскопия, трахеостомия).

Оксигенотерапия уменьшает артериальную гипоксемию и в ограниченных пределах улучшает оксигенацию у больных с шунтами справа налево. Необходимую величину вдыхаемой концентрации кислорода определяют с учетом его напряжения в артериальной крови. При этом следует иметь в виду две главные опасности оксигенотерапии: гиповентиляцию, возникающую у больных с гипоксемией и гиперкапнией вследствие прекращения возбуждающего действия гипоксемии на дыхание, и токсичность кислорода. Необходимо также учитывать возможность высушивания секрета и слизистой оболочки бронхов и повреждение реснитчатого эпителия бронхов при недостаточном увлажнении ингалируемого кислорода и высоких скоростях газотока, что ведет к ателектазам и увеличению доли венозного шунтирования в легких. Особое внимание следует уделять увлажнению и согреванию кислорода, если он подается в ротоглотку (и ниже), минуя носовые ходы. Рекомендуется использовать увлажнители с подогревом.

Оксигенотерапии подлежат больные с гипоксией любого генеза. Следует помнить, что она не заменяет адекватной альвеолярной вентиляции. Однако ингалиция кислорода с целью компенсации гиповентиляции полностью оправдана.

Больных, нуждающихся в кислородной терапии, можно разделить на две группы. Первую группу составляют больные, у которых регуляция дыхания нормальная или слегка угнетена (например, лекарственными препаратами). Этим больным кислород может быть назначен в любой концентрации, необходимой для обеспечения удовлетворительного уровня P_{aO_2} (в острых случаях не менее 80 мм рт. ст., в хронических — 60 мм рт. ст.).

Во вторую группу входят больные, у которых регуляция дыхания нарушена в такой степени, что зависит от

стимулирующего эффекта гипоксемии. У большинства больных P_{aCO_2} длительно повышено, что существенно снижает чувствительность дыхательного центра к углекислоте. Во многих случаях подобное подавление реакции на CO_2 является следствием операции и воздействия анестетиков или анальгетиков. В связи с этим больным с выраженной гиперкапнией большие дозы кислорода, а также препараты морфина, барбитураты и другие наркотические средства, подавляющие активность дыхательного центра, противопоказаны.

Перед началом кислородотерапии крайне важно правильно оценить состояние центральной регуляции дыхания и реакцию вентиляции на углекислый газ. При каких-либо сомнениях, прежде чем применять высокие (более 40%) концентрации кислорода, необходимо провести так называемую контролируруемую кислородную терапию (динамический контроль газовых параметров крови в процессе проведения оксигенотерапии). При абсолютных показаниях к применению высоких концентраций кислорода у подобных больных (P_{aO_2} ниже 30 мм рт. ст.) следует добиваться нормализации P_{aCO_2} с помощью ИВЛ.

Тактика проведения оксигенотерапии меняется в зависимости от тяжести дыхательной недостаточности (наличие только одышки, одышки и гипоксемии или одышки, гипоксемии и гиперкапнии). При тахипноэ без гипоксемии (или при невыраженности последней) И. П. Замотаев (1978) рекомендует вводить через катетер увлажненный кислород 40—60% концентрации со скоростью 3—6 л/мин в течение 45—60 мин несколько раз в день. При гипоксемии без гиповентиляции и задержки углекислоты также следует ингалировать увлажненный кислород 50—60% концентрации со скоростью 6—9 л/мин под контролем частоты и глубины дыхания (продолжительность ингаляций 60—90 мин 3—4 раза в день). При возникновении гиповентиляции в процессе ингаляции кислорода сеанс оксигенотерапии следует сократить до 15—20 мин. С целью предупреждения гиповентиляции у подобных больных для повышения чувствительности дыхательного центра назначают внутрь 1 чайную ложку раствора кордиамина.

У больных, у которых постоянно повышено P_{CO_2} и возбудителем дыхания в большей мере является гипоксемия, используют малые концентрации кислорода (24—30%). Предварительно больные принимают кордиамин

внутри (1 чайная ложка раствора через 3—4 ч) или его вводят им внутримышечно в дозе 2—3 мл через 2—3 ч. В тяжелых случаях вводят внутривенно медленно 3—5 мл кордиамина. Для этого же используют внутривенно эуфиллин. Напряжение углекислого газа рекомендуется определять перед началом лечения, через 1—2 ч и на следующий день. При необходимости контроль осуществляют чаще.

Наиболее трудно поддается лечению комбинация тяжелой гипоксемии (P_{aO_2} ниже 30 мм рт. ст.) и выраженной гиперкапнии (P_{aCO_2} выше 70 мм рт. ст.) Такие больные нуждаются в постоянной оксигенотерапии в течение 2—3 сут, если другие лечебные мероприятия (энергичная борьба с инфекцией, бронхолитики, муколитики, вибрационный массаж грудной клетки, откашливание и т. д.) не приводят к улучшению общего состояния.

Оксигенотерапию осуществляют 24% воздушно-кислородной смесью. На протяжении первых 2 ч кислородной терапии необходимо непрерывно следить за реакцией больной. Головная боль, гиперемия и усиленная потливость после еды и при физическом напряжении, тахикардия, артериальная и венозная гипертензия, частое поверхностное дыхание, сонливость днем и бессонница ночью, кома могут свидетельствовать о нарастающей гиперкапнии. Прекратить постоянную оксигенотерапию можно лишь при улучшении состояния больной, подавлении инфекции, уменьшении количества мокроты, снижении P_{aCO_2} . При нарастании гиперкапнии (повышение P_{aCO_2} до 60 мм рт. ст.) больную следует перевести на ИВЛ. Этот метод обеспечивает контролируемое увеличение вдыхаемой концентрации кислорода в пределах 24—35%. Рекомендуется сочетание высоких скоростей газотока с относительно небольшими концентрациями содержащегося в нем кислорода. Если P_{aCO_2} при дыхании воздухом ниже 65 мм рт. ст., P_{O_2} ниже 35 мм рт. ст. и отсутствует гиперкапния (P_{aCO_2} ниже 40 мм рт. ст.), то можно применять высокие концентрации кислорода, не опасаясь угнетения дыхания. Если при том же напряжении кислорода в артериальной и венозной крови наблюдается гиперкапния (P_{aCO_2} больше 44 мм рт. ст.), то следует использовать смеси с содержанием кислорода не выше 40% или сочетать оксигенотерапию с ИВЛ.

При решении вопроса об оксигенотерапии можно ориентироваться на величину альвеолоартериальной разни-

цы по P_{aO_2} . Если при дыхании кислородом 100% концентрации разница не превышает 120 мм рт. ст., то оксигенотерапия не показана. При разнице 120—350 мм рт. ст. следует ингалировать 40% кислород при спонтанной вентиляции. При увеличении разницы до 350—450 мм рт. ст. оксигенотерапию проводят кислородом 50—60% концентрации в сочетании с режимом положительного давления в конце выдоха (ПДКВ), при разнице более 450 мм рт. ст. обязательна ИВЛ.

При тяжелой легочной патологии, когда ингаляция кислорода 40—50% концентрации (в том числе в условиях ИВЛ) не приводит к удовлетворительной оксигенации крови, приходится, отбросив все соображения относительно токсичности кислорода, обеспечить вентиляцию чистым кислородом до тех пор, пока это необходимо.

До того момента, как начнет проявляться эффект лечебных мероприятий, направленных на ликвидацию инфекции и освобождение дыхательных путей от секрета, компенсация гипоксемии возможна лишь при помощи оксигенотерапии. В тех случаях, когда даже дозированная оксигенотерапия сопровождается прогрессирующим повышением P_{CO_2} крови и угнетением сознания, пытаются использовать фармакологические стимуляторы дыхания и искусственную вентиляцию легких. Эти терапевтические возможности исчерпываются.

С целью компенсации кислородного режима организма при дыхательной недостаточности следует стремиться снизить работу дыхания (нагрузки на дыхательную мускулатуру) и ее «кислородную стоимость», (уменьшение бронхиального сопротивления при улучшении проходимости дыхательных путей, снижение эластического сопротивления в результате купирования отека и воспалительной инфильтрации легочного интерстиция, ликвидация ателектазов, уменьшение потребности в кислороде организма в целом и т. д.). Снижение потребности в кислороде дыхательных мышц (в частности, при проведении ИВЛ) позволяет увеличить долю кислорода, поступающего к другим активно функционирующим органам (миокард, мозг и т. д.), без дополнительной его ингаляции.

Искусственную вентиляцию легких проводят во всех случаях, когда объем спонтанной вентиляции не обеспечивает адекватного газообмена. Она показана не только при апноэ, но и при выраженной гиповентиляции, а также при нормовентиляции, сопро-

вождающейся избыточной работой дыхательных мышц. У больных, не имевших ранее хронических расстройств дыхания, P_{aCO_2} выше 50 мм рт. ст. является показанием для ИВЛ. Больные, страдающие хронической легочной недостаточностью, могут относительно хорошо переносить постоянную и довольно высокую гиперкапнию. Ухудшение (обострение) дыхательной недостаточности, требующей использования ИВЛ, возникает у них при значительно более высокой величине P_{aCO_2} . При ИВЛ оптимальной концентрацией кислорода во вдыхаемой газовой смеси является та, которая необходима и достаточна для поддержания оптимальной (если это возможно) для данных условий оксигенации артериальной крови.

Следует кратко остановиться на отеке легких. Отеком легкого принято называть выход внутрь альвеол жидкой части крови. В настоящее время выделяют особую форму — интерстициальный отек легких, или накопление жидкости в межальвеолярной и перибронхиальной тканях.

Интенсивная терапия отека легких складывается из срочных мероприятий и специальных мер. Срочные мероприятия при любой форме отека легких заключаются в пеногашении аэрозолем спирта или путем внутривенного введения 30% спирта, оксигенации ИВЛ в режиме ПДКВ, применении морфина, нейролептиков, лечебного наркоза, назначении диуретиков. К специальным мерам относится устранение легочной гипертензии (например, с помощью ганглиоблокаторов). При левожелудочковой недостаточности назначают сердечные гликозиды. При высоком разрежении следует устранить обструкцию дыхательных путей или применить режим дыхания с ПДКВ. При низком КОД производят стимуляцию диуреза лазиксом (осмотические диуретики лучше не применять), инфузию гиперонкотических растворов. При повышенной проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны необходимо одновременно нормализовать гемодинамику малого круга, устранить гипоксию и меболический ацидоз, применять антигистаминные препараты и глюкокортикоиды.

Показаниями к применению ИВЛ при отеке легкого являются терминальное состояние вследствие гиповентиляции и гипоксии и недостаточная эффективность методов специфической терапии. Предпочтителен режим ИВЛ с ПДКВ от +5 до +7 см вод. ст., за исключением тех

случаев, когда снижены венозный возврат и сердечный выброс.

В этом же режиме проводятся ИВЛ при синдроме «шокового легкого», суть которого состоит в опеченении легкого с резким увеличением внесосудистого объема воды, скоплении в капиллярах тромбов, утолщении альвеолярнокапиллярной мембраны и образовании гиалиновых мембран. ИВЛ при синдроме «шокового легкого» применяют в связи с гиповентиляцией, обусловленной сокращением дыхательной поверхности. ИВЛ снижает интерстициальный отек и улучшает питание альвеолярной ткани.

КОРРЕКЦИЯ ОСТРОГО ПЕЧЕНОЧНО-ПОЧЕЧНОГО СИНДРОМА

При изучении почечной гемодинамики у больных с острыми расстройствами кровообращения выявлено снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Установлено, что в процессе развития циркуляторной недостаточности независимо от причин ее вызвавших, соотношение между величиной сердечного выброса и почечного кровотока претерпевает ряд последовательных изменений. В начальном периоде снижение сердечного выброса более выражено, чем уменьшение почечного кровотока, поэтому почечная фракция имеет нормальные значения или даже увеличивается. При длительных, трудно поддающихся терапии расстройствах кровообращения почечный кровоток уменьшается в большей степени, чем снижается сердечный выброс. Почечная фракция остается низкой (12%), несмотря на восстановление производительности сердца до исходного уровня. Эти данные свидетельствуют о ведущей роли почечной вазоконстрикции в механизме уменьшения почечного кровотока при синдроме низкого сердечного выброса [Лебедев Р. Н. и др., 1984].

Механизм почечной вазоконстрикции в настоящее время полностью не выяснен. Происхождение спазма сосудов почек позволяет предполагать участие экстра- и интратенального факторов. Одним из экстраренальных факторов является синдром низкого сердечного выброса, который, как известно, вызывает распространенную вазоконстрикцию и централизацию кровообращения со снижением скорости органного кровотока.

В повышении резистентности сосудов почек при

острых расстройствах кровообращения принимают участие различные факторы. Ответ почечной гемодинамики на кровопускание зависит от баланса между вазоконстрикторами (циркулирующие катехоламины, ангиотензин II) и вазодилататорами (простагландинами). Уменьшение почечного кровотока при развитии острой почечной недостаточности (ОПН) опосредуется механизмом канальцево-клубочковой обратной связи. Согласно этой точке зрения, снижение канальцевой реабсорбции электролитов выявляется уже на ранних этапах ОПН, что приводит к увеличенному поступлению электролитов к *macula densa*. В ответ на это юктагломерулярный аппарат увеличивает продукцию ренина, который стимулирует активность ангиотензина II. В дальнейшем, с увеличением образования последнего скорость клубочковой фильтрации снижается вследствие повышения тонуса афферентных артериол, в результате чего поступление электролитов к *macula densa* уменьшается до нормы.

К внутрпочечным факторам, способным нарушать почечный кровоток при ОПН, относят так называемое клеточное набухание, которое приводит к увеличению объема эндотелиальных клеток сосудов почек, что в свою очередь обуславливает дальнейшее снижение кровотока.

Обсуждается также возможная роль внутрисосудистой коагуляции в нарушении почечной гемодинамики при ОПН, так как последняя часто встречается при активации системы коагуляции. Однако в настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих роль внутрисосудистой коагуляции в снижении почечного кровотока при большинстве форм ОПН.

При ОПН не только уменьшается кровоток, но и нарушается его распределение между корковым и мозговым слоем почки. В норме около 80% общего кровотока снабжает корковый, 11% — мозговой слой. При продолжающейся артериальной гипотензии резко уменьшается кортикальная фракция кровотока, в то время как кровоток в мозговом слое почек не изменяется. При этом в самом корковом слое наблюдается мозаичность кровотока: рядом с ишемизированными участками коры располагаются участки, где кровоток сохранен.

Массивная кортикальная вазоконстрикция является причиной анурии при ОПН, в то время как перераспределение внутрпочечного кровотока ответственно за нарушение концентрационной и реабсорбционной функции почек. Согласно современной точке зрения, концентрация

конечной мочи зависит от гипертоничности мозгового слоя почек и уровня секреции антидиуретического гормона.

Градиент осмотического давления мозгового слоя создается благодаря функционированию противоточно-умножительной системы, состоящей из восходящего и нисходящего колен петли нефрона (петли Генле) и сопровождающих их *vasa recta*. Эта система функционирует как мультипликатор за счет активного транспорта натрия (хлора) в восходящем колене при непроницаемости его к воде, при наличии обоюдного обмена воды и натрия в нисходящем колене петли нефрона и кругооборота мочевины, который осуществляется в области внутреннего мозгового слоя. *Vasa recta* поддерживают создаваемый петлей нефрона продольный градиент мозгового слоя путем пассивного обмена воды, натрия и мочевины по законам осмоса.

Изотоничная плазма мочи окончательно концентрируется в собирательных трубках почек благодаря реабсорбции осмотически свободной воды. Этот процесс находится под контролем АДГ, от величины секреции которого зависит степень проницаемости стенок собирательных трубок для воды. Перераспределение внутривисцерального кровотока в пользу увеличения фракции кровотока мозгового слоя приводит к «вымыванию» осмотического градиента этого слоя и почки теряют способность концентрировать мочу.

Таким образом, осмоляльность мочи, концентрационный коэффициент и клиренс осмотически свободной воды, отражая способность почек концентрировать мочу, одновременно могут служить косвенными показателями интенсивности кровотока в мозговом слое почек.

Снижение органного кровотока при нарушениях кровообращения сопровождается ишемией паренхиматозных органов, развитием в них дистрофических и некробиотических процессов с последующим развитием клинической картины печеночно-почечной недостаточности (ППН).

После массивной акушерской кровопотери и шока, как правило, имеет место сочетанное поражение почек и печени. Повреждение паренхиматозных органов происходит на фоне сложной клинической картины, которая обусловлена, с одной стороны, нарушением гомеостаза вследствие кровотечения и оперативного вмешательства, с другой — нарушением системного кровообращения, проявляющимся гиповолемией или сердечной недостаточ-

ностью. Не случайно большинство исследователей, занимающихся проблемой острой ППН, отмечают трудности при раннем распознавании этого осложнения. Так, после длительных операций при наличии олигурии нередко возникает вопрос: идет ли в данном случае речь о «физиологическом» ответе работоспособной почки на операционный стресс или олигурия является следствием органического повреждения почек. Суточный диурез не дает представления об их функциональном состоянии. Концентрация остаточного азота и мочевины в плазме больных с острой ППН выше, чем при неосложненном течении послеоперационного периода. Однако у ряда больных значительная гиперазотемия является следствием повышенного распада белка. К более специфическим признакам нарушения функции почек относится возрастание концентрации креатинина.

Концентрационный осмотический коэффициент менее 1,2 и клиренс осмотически свободной воды, близкий к нулю, имеют место только у больных с ОПН и, как правило, не встречаются при функциональных нарушениях почек.

При острой ППН содержание билирубина в сыворотке крови выше, чем при неосложненном течении послеоперационного периода. Однако степень билирубинемии не отражает тяжести повреждения печени. У больных с синдромом холестаза вследствие переливания крови длительного срока хранения содержание билирубина повышается до 68—356 мкмоль/л при невысокой концентрации сывороточных ферментов. У больных с острой ППН наблюдается значительное (в 10 раз и более) повышение содержания аминотрансфераз (АсАТ, АлАТ), общей ЛДГ и ее фракций (особенно ЛДГ₅) в сыворотке крови. При прогрессировании острой ППН нарушается протромбинообразовательная функция печени и развивается геморрагический синдром.

В последнее время для оценки функционального состояния почек и печени широко применяются изотопные методы исследования.

Проблема терапии острой ППН остается актуальной. При острой ППН, развивающейся в условиях геморрагического шока, вслед за хирургическими осложнениями, при сепсисе или у больных с сопутствующей нефропатией летальность достигает 40—80% и за последние 10 лет не имеет тенденции к снижению, несмотря на внедрение в клиническую практику таких методов лече-

ния, как гемодиализ, лимфосорбция, гетероперфузия печени, гипербарическая оксигенация и т. д. [Cavapagh D. et al., 1982]. В связи с этим чрезвычайно важная роль принадлежит профилактике этого осложнения.

Лечение функциональной почечной недостаточности. Напомним, что под ОПН понимают вторичное и внезапное нарушение выделительной функции почек, которое развивается в процессе других (непочечных) заболеваний.

Если моча не выделяется, то речь идет об анурии, при выделении до 100 мл в сутки — об олигоанурии, при суточном диурезе 100—500 мл — об олигурии.

Синдром «шоковой почки» возникает вследствие массивной кровопотери, гипотензии и нарушений микроциркуляции, поэтому огромную роль играют своевременное восполнение кровопотери, адекватная терапия шока, проведение блокад, лечебного наркоза. Для устранения артериальной гипотензии сосудосуживающие средства противопоказаны, так как под их влиянием резко снижается и без того низкий почечный кровоток.

Для лечения уже развившейся функциональной ОПН и ее профилактики используют 15% раствор маннитола в малых дозах (100 мл). По характеру ответа и объему выделения мочи судят о степени имеющихся нарушений. Второй группой препаратов являются диуретики (фуросемид, этакриновая кислота). С целью профилактики фуросемид назначают по 40—120 мг с интервалом в 4—6 ч или в виде длительных инфузий по 250—500 мг, лечебная доза 120—150 мг в час внутривенно. При отрицательном диурезе дополнительно внутривенно вводят до 1000 мг лазикса в 100 мл изотонического раствора капельно в течение 1 ч. Эффект считается достигнутым при выделении 40 мл мочи в час.

При лечении олигоанурической стадии ОПН необходимо соблюдать следующие принципы: 1) исключить постренальное препятствие оттоку мочи; 2) контролировать водный баланс (количество вводимой жидкости не должно превышать 500—700 мл в сутки); 3) учитывать уровень гиперкалиемии по данным ЭКГ. Не поддающаяся консервативной терапии гиперкалиемия (более 6,5 ммоль/л) при одновременном повышении уровня азота мочевины и метаболическом ацидозе является показанием к диализу; 4) профилактически применять уменьшенные дозы антибиотиков, сердечные гликозиды, противосудорожные средства.

Показаниями к проведению диализа при ОПН являются: 1) невозможность консервативными мероприятиями устранить азотемию, креатининемию, гиперкалиемию, гипергидратацию; 2) уровень мочевины в крови, превышающий 3,33 ммоль/л, содержание креатинина в крови более 0,7—0,9 ммоль/л, содержание калия более 7 ммоль/л; 3) явления гипергидратации (отек легких, мозга); 4) тяжелый метаболический алкалоз.

Лечение ОПН в стадии полиурии заключается в восполнении потери жидкости, электролитов и белков (до 8 л жидкости в сутки), устранении метаболического ацидоза и предупреждении генерализации инфекции.

При лечении ОПН, сочетающейся с синдромом массивной гемотрансфузии, наряду с ИВЛ используют метод форсированного диуреза. Под строгим контролем водного баланса при ежечасном введении 500—1000 мл электролитного диффузионного раствора добиваются увеличения среднего количества мочи до 500 мл/ч (12 л/сут). Основными условиями для проведения форсированного диуреза являются стабильная гемодинамика и хорошее функциональное состояние почек.

Начинать форсированный диурез следует только после получения результатов анализов крови на электролиты, гемоглобин, гематокрит. При нормогидратации назначают 200 мл 15% раствора маннитола и 20 мг лазикса; при дегидратации и гипотонии вначале вводят раствор Рингера в объеме 500—1000 мл без добавления маннитола и диуретиков. Избыточный объем жидкости в первые 16 ч не должен превышать 500—1000 мл. Для получения мочи с рН 7,0 дополнительно вводят по 20 мл 4% раствора бикарбоната натрия на 1 л инфузионного раствора. При гипертермии на каждый третий литр вводимых растворов добавляют назначение антибиотиков.

Противопоказаниями к форсированному диурезу являются выраженная сердечно-сосудистая недостаточность, ухудшение общего состояния больной, токсический отек легких и выраженная почечная недостаточность, когда спасение больной может принести только гемодиализ.

НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ГЕМОСТАЗА И БЕРЕМЕННОСТЬ

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА И БЕРЕМЕННОСТЬ

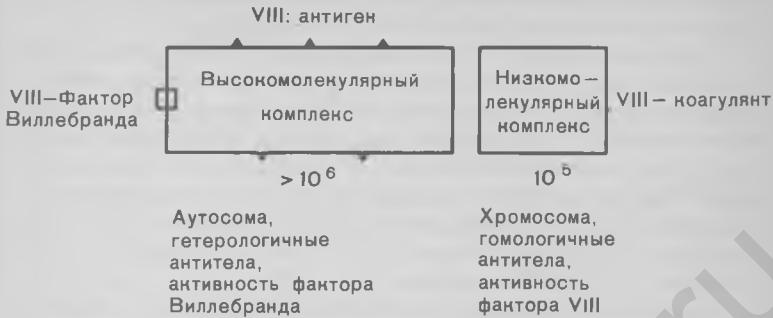
Среди наследственных расстройств системы гемостаза болезнь Виллебранда занимает важное место. Ее частота колеблется от 1:10 000 до 1:20 000 родов [Федорова З. Д., 1977; Папаян А. В., Шабалов Н. П., 1982; Bloom A. Z., 1980; Biggs R., Rizza C. R., 1984].

В литературе болезнь Виллебранда известна и под другими названиями: наследственная псевдогемофилия, конституционная тромбопатия, сосудистая гемофилия, ангиогемофилия. Все они отражают определенную эволюцию во взглядах на патогенез данного заболевания.

Клиническая картина болезни Виллебранда характеризуется кровотечениями из десен, после удаления зуба, меноррагией, синяками, кровотечениями из ран. В гинекологической практике первыми симптомами заболевания могут быть ювенильные кровотечения. Наиболее опасны кровотечения при хирургических вмешательствах и в послеоперационном периоде. При тяжелой форме болезни возможны тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, менометроррагии, кровоизлияния в крупные суставы. Крайне редко могут наблюдаться внутричерепные кровоизлияния и гематурия.

В основе этого наследственного геморрагического диатеза лежит нарушение синтеза основного аутосомного компонента фактора VIII, играющего важную роль в сосудисто-тромбоцитарном (микроциркулярном) гемостазе и являющегося главным антигенным маркером комплекса фактора VIII [Баркаган З. С., 1980; Bloom A. Z., 1980; Zimmermann T. S., Ruggeri M., 1983].

Фактор VIII состоит из двух субъединиц — низкомолекулярной (250 000), обеспечивающей коагулянтную (коагулянт фактора VIII), антигемофильную активность, синтез которой генетически зависит от X-хромосомы, и высокомолекулярной (800 000—12 000 000), влияющей на первичный гемостаз (схема 10 по D. Meyer, 1977). Последний и является фактором Виллебранда, синтезируемым в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах. Этим объясняется его наличие в тромбоцитах (α -гранулы, мем-



брана). Фактор Виллебранда необходим для агрегации тромбоцитов в присутствии ристоцитина.

Путем взаимодействия фактора Виллебранда в плазме с гликопротеином мембраны тромбоцитов осуществляется их адгезия к субэндотелию. Оба компонента комплекса фактора VIII (фактора VIII — коагулянт и VIII — фактор Виллебранда), отличаясь физико-химическими особенностями и выполняя различную биологическую функцию, циркулируют вместе в крови [Fulcher C. A., Zimmermann T. S., 1982].

Выраженная форма болезни Виллебранда характеризуется гемостатическим дефектом, при котором нарушения микроциркуляторного гемостаза вследствие нарушения адгезивности тромбоцитов и удлинения времени кровотечения сочетаются со снижением коагулянтной активности фактора VIII. Это, как правило, является результатом количественных аномалий фактора Виллебранда, комплексируемого с прокоагулянтным белком фактора VIII (коагулянт фактора VIII). При менее выраженных и скрытых формах болезни наблюдается дефицит фактора Виллебранда, а не коагулянтной активности фактора VIII. При некоторых формах болезни Виллебранда синтез молекул комплекса фактор VIII — фактор Виллебранда сохраняется, но наблюдается качественная аномалия его. В этих случаях диагностика основывается на выявлении несоответствия между количеством антигена, связанного с фактором VIII, и активностью фактора Виллебранда. Вероятно, этим и обусловлена значительная разнородность клинико-лабораторных признаков болезни Виллебранда.

Диагностика ее основана на тщательном критическом анализе сведений о течении болезни (петехиальный или петехиально-гематомный тип кровоточивости) и специальном гемостазиологическом исследовании.

Классическими гемостазиологическими признаками болезни Виллебранда являются: 1) удлинение времени кровотечения; 2) снижение или отсутствие адгезивности тромбоцитов; 3) снижение или полное отсутствие активности фактора Виллебранда; 4) уменьшение содержания антигена, связанного с фактором VIII; 5) падение коагулянтной активности фактора VIII [Баркаган З.С., 1980; Fulcher C.A., Zimmerman T.S., 1982; Zimmerman T.S., Ruggeri M., 1983].

Удлинение времени кровотечения является одним из главных симптомов при диагностике и оценке эффективности терапии болезни Виллебранда.

Обычно при заболевании средней тяжести оно превышает 30 мин, а при легких формах может быть нормальным. Снижение или отсутствие адгезивности тромбоцитов, свойственное болезни Виллебранда, как и время кровотечения, не является исключительным признаком только данного патологического процесса и встречается при некоторых тромбопатиях.

Одним из наиболее специфичных тестов, характерных для болезни Виллебранда, является резкое снижение или отсутствие ристоцитин-агрегации тромбоцитов.

Количественное определение фактора Виллебранда возможно при изучении агрегации отмытых нормальных тромбоцитов донора в бестромбоцитной плазме больного при стимуляции ристоцитином.

За 100% принимают его содержание в бестромбоцитной плазме донора. Различие между тиграми разведенной плазмы донора и больной, в которых наблюдалась ристоцитин-агрегация, позволяет количественно судить об активности фактора Виллебранда.

Антиген, связанный с фактором VIII, может быть определен электроиммунодиффузионным, иммуноферментным и радиоиммунологическим методами. В случае, когда болезнь Виллебранда вызвана не количественным, а качественным дефектом высокомолекулярной субъединицы фактора VIII, точная ее диагностика возможна с помощью метода перекрестного иммуноэлектрофореза.

Предположение о наличии болезни Виллебранда может возникнуть на первом этапе исследования, при выявлении удлинения времени кровотечения, АЧТВ и нор-

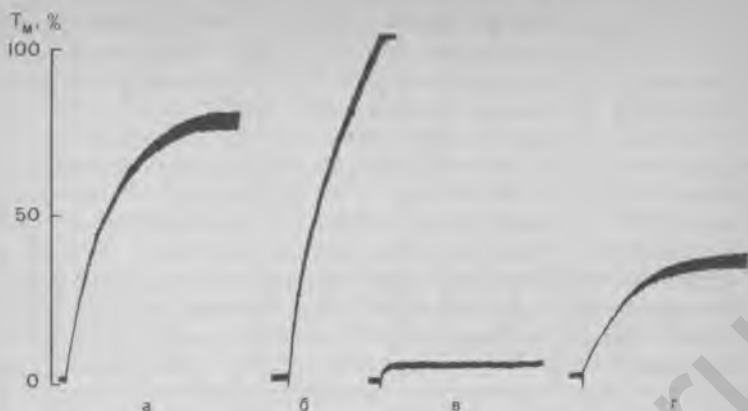


Рис. 15. Агрегация тромбоцитов при стимуляции ристоцитином. а — здоровая небеременная; б — здоровая беременная; в — больная болезнью Виллебранда вне беременности; г — больная болезнью Виллебранда во время беременности (III триместр).

мального количества тромбоцитов. Установление причины удлинения АЧТВ за счет снижения коагулянтной активности фактора VIII в комбинации со снижением или полным отсутствием ристоцитин-агрегации тромбоцитов и их адгезивности обычно подтверждает предполагаемый диагноз (рис. 15). Следует отметить, что при болезни Виллебранда агрегация тромбоцитов при использовании основных биологических стимуляторов (АДФ, коллаген, адреналин, арахидоновая кислота, тромбина) не нарушена. Количественное определение активности фактора Виллебранда и антигена, связанного с фактором VIII, в совокупности с клиническими проявлениями болезни может объективно свидетельствовать о тяжести процесса.

Описано множество форм заболевания. Предложены классификации болезни, основанные как на особенностях синтеза комплекса фактора VIII, так и на изменениях показателей системы гемостаза, отражающих эти нарушения [Баркаган З. С., 1980; Nilsson J. M., 1978; Zimmerman T., Ruggeri M., 1983].

Классификация, предложенная T. S. Zimmerman и Z. M. Riggeri (1983), вероятно, наиболее приемлема для акушерской практики, поскольку базируется не только на аномалиях комплекса фактор VIII — фактор Виллебранда (табл. 22).

Классический вариант болезни Виллебранда (тип I) встречается наиболее часто, наследуется по аутосомно-

Классификация болезни Виллебранда

Определяемый показатель	Тип I	Тип IIA	Тип IIB	Тип IIC	Тип III
Генетическая передача	Аутосомно-доминантная	Аутосомно-доминантная	Аутосомно-доминантная	Аутосомно-рецессивная	Аутосомно-рецессивная
Время кровотечения	Удлинено	Удлинено	Удлинено	Удлинено	Удлинено
Перекрестный иммуноэлектрофорез	Нормальный	Аномальный	Аномальный	Аномальный	Чаше аномальный
Комплекс фактор VIII—коагулянт	Снижен	Снижен или нормальный	Снижен или нормальный	Нормальный	Значительно снижен
Комплекс фактор VIII — антиген	Снижен	Снижен или нормальный	Снижен или нормальный	Нормальный	Резко снижен или отсутствует
Комплекс фактор VIII—кофактор ристоцитина (свойство фактора Виллебранда стимулировать агглютинацию тромбоцитов в присутствии ристоцитина)	Снижен	Существенно снижен	Снижен или нормальный	Нормальный	Резко снижен или отсутствует
Ристоцитин-индуцированная агрегация тромбоцитов в плазме, богатой тромбоцитами	Снижена	Отсутствует или снижена	Увеличена	Снижена	Отсутствует
Мультимерная структура	Нормальная в плазме и тромбоцитах	Отсутствие больших мультимеров в плазме и тромбоцитах	Отсутствие больших мультимеров в плазме; нормальная в тромбоцитах	Отсутствие больших мультимеров в плазме и тромбоцитах	Вариабельная

доминантному типу. Определяется количественный дефект активности фактора Виллебранда, антигена, связанного с фактором VIII, и коагулянтной активности фактора VIII. Могут встречаться варианты болезни с нормальной прокоагулянтной активностью фактора VIII и сниженной активностью фактора Виллебранда и антигена, связанного с фактором VIII. Возможна форма заболевания с нормальным уровнем антигена фактора VIII и сниженными прокоагулянтной активностью и активностью фактора Виллебранда. Наиболее тяжело протекает заболевание при гомозиготном наследовании (аутосомно-рецессивная форма болезни). При этом содержание фактора Виллебранда резко снижено как в эндотелиальных клетках, так и в тромбоцитах.

Болезнь Виллебранда следует дифференцировать от легких форм гемофилии А, тромбостении Гланцмана, болезни Бернара — Сулье (болезнь гигантских тромбоцитов) и различных типов первичной дисфункции тромбоцитов (Laggieu M. J., 1981).

Гемофилия А поражает исключительно лиц мужского пола при наследовании измененной хромосомы от матери, у которой симптомы заболевания отсутствуют. Женщины — гетерозиготные носительницы гена гемофилии А (кондукторы гемофилии А) крайне редко жалуются на геморрагические диатезы. Беременность, роды и послеродовой период у них так же, как правило, протекают без геморрагических осложнений. Гомозиготное носительство гемофилии А у женщин является казуистикой (это возможно при рождении девочки от брака мужчины, страдающего гемофилией, с женщиной — кондуктором гемофилии). В подобных случаях аборт, роды и операция кесарева сечения чреваты опасностью смертельного кровотечения.

Тромбостения Гланцмана характеризуется нарушением ретракции сгустка крови и отсутствием агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ, адреналином, коллагеном, тромбином, арахидоновой кислотой при наличии агрегации к ристоцитину. При тромбостении Гланцмана отсутствует тромбоцитарный комплекс гликопротеин IIb/IIIa, в результате чего нарушается тромбининдуцированное связывание фактора Виллебранда.

Болезнь Бернара — Сулье — весьма редкое заболевание. Клинически характеризуется кожными геморрагиями (петехии, пурпура, экхимозы), меноррагиями, кровоточивостью десен, иногда тяжелыми и опасными для жизни

цереброваскулярными геморрагиями. В основе болезни лежит аномалия гликопротеина I тромбоцитарной мембраны. Болезнь часто сочетается с уменьшением содержания или отсутствием XI фактора свертывания. Специфическими гемостазиологическими признаками этой болезни являются удлинение времени кровотечения, снижение адгезивности тромбоцитов, наличие гигантских (дистрофических) тромбоцитов неправильной формы. Агрегация тромбоцитов к ристоцитину обычно отсутствует, однако в отличие от болезни Виллебранда эта аномалия имеет тромбоцитарный, а не плазматический генез. Добавление нормальной плазмы не влияет на ристоцитин-агрегацию, что позволяет убедительно дифференцировать болезнь Бернара — Сулье и болезнь Виллебранда [Макацария А. Д., 1985].

Установление точного диагноза дефекта гемостаза имеет определяющее значение для правильной терапии и врачебной тактики при возможных стрессах (операция, роды, послеоперационный и послеродовой периоды).

Гестационный процесс может существенно видоизменить течение болезни Виллебранда. Это объясняется тем, что с начала III триместра и особенно в конце беременности и во время родов коагулянтная активность фактора VIII и связанного с ним антигена пропорционально возрастает на 200—350%. Обычно беременность у больных с болезнью Виллебранда протекает благоприятно, наступает клиническая ремиссия со значительным редуцированием гемостазиологических признаков. В конце II и в начале III триместра беременности у многих больных с легкой или средней тяжести формой заболевания могут укоротиться (нормализоваться) время кровотечения, повыситься адгезивность тромбоцитов, появиться ристоцитин-агрегация и возрасти коагулянтная активность фактора VIII. Несмотря на то что прогноз при этом обычно вполне благоприятный во время родов может потребоваться специфическая гемостатическая терапия. Особую опасность для женщин с болезнью Виллебранда представляют ранний выкидыш и искусственный аборт в I триместре беременности, а также послеродовой (6—10 сут) и послеоперационный (6—13-е сутки) периоды, когда уровень фактора Виллебранда и фактора VIII, обеспечивающего антигемофильную активность, падает, а полного заживления раневой поверхности не происходит.

В случае, когда при прогрессировании беременности не укорачивается время кровотечения, сохраняется край-

не низкая адгезивность тромбоцитов, отсутствует ристоцитин-агрегация и содержание коагулянта фактора VIII составляет не более 30%, риск кровотечения и кровоточивости в послеродовом или в послеоперационном периоде чрезвычайно высок. Такие ситуации требуют обязательной предварительной специальной подготовки к родам и оперативному вмешательству.

Из 15 наблюдавшихся нами беременных с болезнью Виллебранда, начиная с 26—28 нед, нормализация (укорочение) времени кровотечения произошло у всех женщин, адгезивность тромбоцитов и ристоцитин-агрегация восстановились у 13, содержание коагулянта фактора VIII у 13 увеличилось и к концу III триместра превысило 150% (рис. 16, 17).

К. L. Noller и соавт. (1973) отметили повышение активности фактора VIII во время беременности (III триместр) у 14 из 17 женщин с болезнью Виллебранда. В послеродовом периоде кровотечение возникло именно у тех больных, у которых не выявлено повышения содержания фактора VIII.

У 2 из 12 больных гемостазиологические признаки болезни Виллебранда сохранялись и в конце беременности. В этих случаях проводили специальную подготовку к родам, которая позволила предотвратить кровотечение.

Основным методом лечения и профилактики геморрагии, вызванных болезнью Виллебранда, является заместительная терапия — внутривенное введение гемопрепаратов, содержащих фактор VIII. Следует помнить, что этот фактор лабилен и практически не сохраняется в консервированной крови и нативной плазме. При заместительной терапии производятся лишь прямые гемотрансфузии от донора к больной и используются гемопрепараты, приготовленные при таком режиме, когда обеспечивается сохранность фактора VIII (антигеофильная плазма, криопреципитат, концентраты фактора VIII разной очистки). Массивные прямые трансфузии крови следует применять лишь в тех случаях, когда нет других антигеофильных препаратов.

Трансфузионная терапия гемопрепаратами обеспечивает временную нормализацию нарушенных функций при болезни Виллебранда. После переливания концентратов фактора VIII уровень коагулянта фактора VIII в крови возрастает не только вследствие его замещения, но и в связи со стимуляцией собственной продукции. Высокий уровень коагулянта фактора VIII достигается через 3 ч

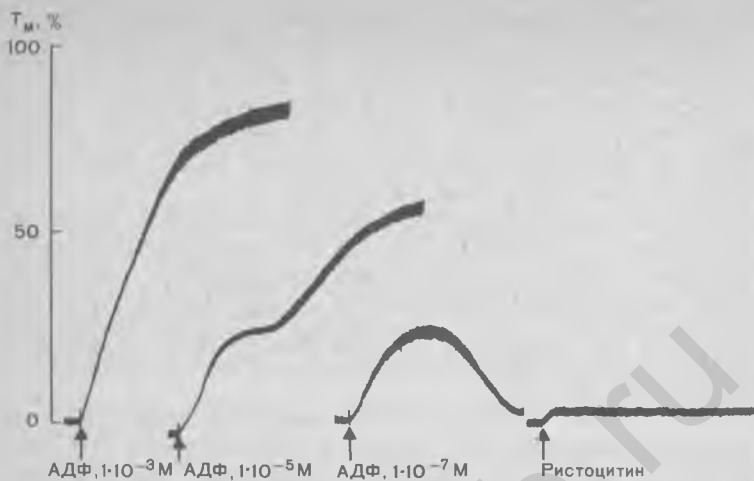


Рис. 16. Нормальные параметры агрегатограммы при стимуляции агрегации тромбоцитов АДФ в разных разведениях и в отсутствие агрегации к ристоцитину у больной болезнью Виллебранда.

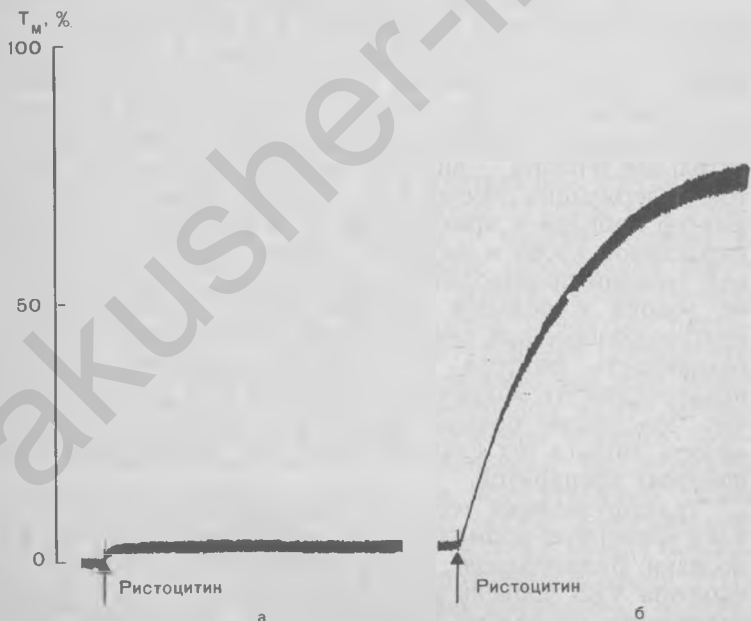


Рис. 17. Отсутствие агрегации тромбоцитов к ристоцитину у больной болезнью Виллебранда (а) и ее коррекция при переливании свежезамороженной плазмы (б).

после трансфузии гемопрепаратов, сохраняется в течение 24 ч и затем соответственно периоду полураспада снижается в течение 11—13 ч.

Концентрация фактора Виллебранда при трансфузиях препаратов фактора VIII ниже содержания коагулянта фактора VIII. Уровень фактора Виллебранда после подобных гемотрансфузий падает через 18—19 ч, что соответствует периоду его полураспада.

Следует отметить, что при болезни Виллебранда трансфузионная терапия более стойко и надежно обеспечивает профилактику послеродовых и послеоперационных кровотечений и в меньшей степени — микроциркуляторных (носовые, из слизистых оболочек и др.).

При болезни Виллебранда, обусловленной качественным дефектом (отсутствие больших мультимеров) высокомолекулярного комплекса, концентраты и препараты фактора VIII неэффективны ввиду отсутствия в них больших мультимеров.

Из гемопрепаратов наиболее эффективен криопреципитат, выделяемый из плазмы с помощью охлаждения; в нем содержится достаточно фактора VIII, фибриногена и фактора XIII. Из числа применяемых для заместительной терапии гемопрепаратов только криопреципитат, полученный от одного донора, исправляет аномалии фактора Виллебранда (время кровотечения) и коагулянта фактора VIII. Недостатком криопреципитата является отсутствие стандартной активности. Препарат следует хранить при -20°C , что затрудняет его транспортировку и хранение. При оттаивании он быстро утрачивает активность.

Введение антигемофильной плазмы в равных объемах примерно в 3—4 раза более эффективно, чем трансфузия свежей консервированной крови. В разовых дозах 10—15 мл/кг и в суточных 30—50 мл/кг, разделенных на три части (первая доза в $1\frac{1}{2}$ раза больше двух последующих), антигемофильная плазма способна длительное время поддерживать уровень фактора в пределах, необходимых для гемостаза.

Перед предполагаемой операцией кесарева сечения трансфузионную терапию следует начинать за 2—3 дня, а при родах — с началом родовой деятельности. Более высокий кругооборот факторов свертывания крови (в том числе фактора VIII) в послеоперационном и послеродовом периодах требует ежедневного контроля за системой гемостаза с целью как обеспечения адекватной замести-

тельной терапии, так и своевременного выявления угрожающей жизни гипокоагуляции. Для этого необходимо использовать как специальные тесты, позволяющие оценить выраженность болезни Виллебранда (адгезивность тромбоцитов, их ристоцитин-агрегация, АЧТВ, содержание коагулянта фактора VIII, антигена, связанного с фактором VIII, активность фактора Виллебранда), так и глобальные тесты, характеризующие общую свертываемость крови [Макацария А. Д., Мищенко А. Л., 1985].

В послеродовом и послеоперационном периодах (на 6—10-е сутки) может возникнуть необходимость в профилактическом введении гемопрепаратов в связи с повышенной опасностью геморрагий из раневой поверхности матки и передней брюшной стенки. В этот момент могут появиться кровотечения из носа, десен, слизистых оболочек.

Перед хирургическим вмешательством показана также терапия кортикостероидными препаратами в дозе 1 мг/кг, что способствует укорочению времени кровотечения.

При носовых и маточных кровотечениях местно можно применить тампоны, смоченные ϵ -аминокапроновой кислотой. Внутривенное введение этого препарата при беременности противопоказано в связи с угрозой блокады и без того подавленного фибринолиза и высоким риском развития тромбоза. Кроме того, ϵ -аминокапроновая кислота может трансплацентарно перейти в кровь и иногда спровоцировать развитие у него синдрома ДВС.

Женщины с болезнью Виллебранда при благоприятном течении ее должны находиться в стационаре после родов не менее 12—15, дней, после кесарева сечения — не менее 15—20 дней. Это связано с угрозой развития позднего послеродового и послеоперационного кровотечения вследствие закономерного снижения содержания фактора Виллебранда в конце гестационного процесса. Таким образом, лечение и профилактика геморрагических проявлений болезни Виллебранда основаны на временной нормализации концентрации фактора VIII путем введения гемопрепаратов, содержащих его в значительных количествах.

Иллюстрацией сказанного может служить наблюдение из нашей практики.

Большая Б., 23 лет, поступила в родильное отделение при сроке беременности 40 нед с признаками начинающихся родов. С детского возраста отмечает носовое кровотечение, впоследствии появились гиперполимерия и повышенная кровоточивость во время травм и малых операций. Данная беременность первая. При сроке 24 нед возникло обильное носовое кровотечение, по поводу которого больная была госпитализирована в стационар, где в связи с рецидивами кровотечений неоднократно осуществлялась передняя и задняя носовая тампонада, проводилась интенсивная терапия, включающая гемотрансфузии. В дальнейшем беременность протекала без осложнений.

При обследовании существенной патологии внутренних органов не выявлено. Выработан консервативный план ведения родов с тщательной профилактикой кровотечения в III периоде. Через 8 ч после начала регулярной родовой деятельности произошли своевременные роды при головном предлежании плода. Родился мальчик с массой тела 3600 г, длиной 52 см, с оценкой по шкале Апгар 9 баллов. Второй и третий периоды родов протекали без осложнений.

Почти сразу после выделения последа началось кровотечение, которое быстро достигло 350 мл, что послужило поводом для ручного обследования полости матки. Последняя хорошо сократилась, стенки были целы, однако кровотечение продолжалось. Произведена пункция подключичной вены, начата интенсивная терапия, включающая гемотрансфузии. На фоне терапии кровопотеря достигла 1,5 л и продолжалась. С целью определения состояния системы гемостаза и исключения наследственного ее дефекта произведено гемостазиологическое исследование крови: концентрация фибриногена 4,5 г/л, АЧТВ 52 с, протромбиновый индекс 100,4%, концентрация ПДФ по данным латекс-теста 2—10 мкг/мл, этаноловый и протамин сульфатный тесты отрицательные, адгезивность тромбоцитов отсутствует, агрегация при стимуляции АДФ в конечной концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ моль 43%, при стимуляции коллагеном 39%, при стимуляции ристоцитином отсутствует. С учетом отсутствия адгезивности и ристоцитин-агрегации тромбоцитов при указании на геморрагические проявления в анамнезе и продолжающееся кровотечение при хорошо сократившейся матке высказано предположение о наличии болезни Виллебранда. В связи с этим решено воздержаться от оперативного вмешательства. Начата массивная терапия гемопрепаратами, содержащими фактор VIII (свежая донорская кровь, криопреципитат, антигемофильная плазма). Произведена рыхлая тампонада полости матки тампоном, смоченным ϵ -аминокапроновой кислотой. После указанных мероприятий кровотечение, объем которого составил в общей сложности 2 л, прекратилось.

В послеродовом периоде на протяжении первых 10 дней продолжалась интенсивная терапия, направленная на нормализацию функций жизненно важных органов и обменных процессов. Кроме этого, с целью восполнения дефицита фактора VIII указанные выше препараты применялись в дозе 15 мл/кг — не реже 1 раза в 2 дня. Лечение проводилось под контролем гемостазиологических параметров. На фоне терапии адгезивность тромбоцитов достигла 40—45%, ристоцитин-агрегация возросла до 40—43%. В результате коррекции состояния значительно улучшилось. На 16-е сутки после родов выписана в удовлетворительном состоянии вместе с ребенком.

Женщинам с болезнью Виллебранда, особенно во время родов, в послеродовом периоде, при операции кесарева сечения и в послеоперационном периоде противопока-

заны антикоагулянты, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, курантил, теофиллин, компламин, теоникол), нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, фенилбутазон, бутадион), анальгетики; при инфузионной терапии не показано переливание реополиглюкина и других низкомолекулярных декстранов. Средства, применяемые при тромбоцитопатиях (АТФ, серотонин, соли магния, тромбоцитная масса), при болезни Виллебранда неэффективны. Дети, рожденные матерями с болезнью Виллебранда, подлежат гемостазиологическому обследованию с целью выявления наследственно обусловленного дефекта гемостаза [Лопухин В. О., Макацария А. Д., 1985].

На время первой менструации после родов больную целесообразно госпитализировать и провести при необходимости заместительную терапию. Впоследствии при меноррагиях показано назначение ϵ -аминокапроновой кислоты до 0,2 г/кг. Женщинам, страдающим болезнью Виллебранда, показана контрацепция современными комбинированными синтетическими эстроген-гестагенными препаратами или чистыми гестагенами. Применение внутриматочной спирали противопоказано.

В последние годы описаны единичные случаи приобретенной формы болезни Виллебранда, возникающей при иммунопатологических состояниях и обусловленной циркуляцией в крови аутоантител к фактору Виллебранда (лимфопатии, системная красная волчанка, коллагенозы).

В клинической практике акушер-гинеколог может встретиться с недиагностированными формами болезни Виллебранда, при которых роды, последовый и послеродовой периоды, а также любое оперативное вмешательство могут осложниться неожиданным и опасным для жизни кровотечением. В связи с этим особое внимание следует уделять критической оценке геморрагических проявлений до беременности и при подозрении на дефект гемостаза, направляя больных на соответствующее гемостазиологическое исследование. Вероятность возникновения заболевания у новорожденных при аутосомно-доминантном типе составляет 50%, при аутосомно-рецессивном 25%. Роды и операция кесарева сечения у таких больных должны проводиться в стационаре, где может быть оказана квалифицированная и специализированная помощь.

ГЕТЕРОЗИГОТНОЕ НОСИТЕЛЬСТВО ГЕНА ГЕМОФИЛИИ А и В И БЕРЕМЕННОСТЬ

Гемофилии А и В в большинстве случаев поражает лиц мужского пола. Женщины могут стать гетерогенными носителями гена гемофилии, при наличии которого содержание фактора VIII или IX уменьшено. Частота этого заболевания составляет в среднем 1:10 000. Классическая гемофилия А характеризуется снижением или отсутствием фактора коагулянта VIII. У $\frac{1}{6}$ больных наблюдается гемофилия В (болезнь Кристмаса), которая характеризуется дефицитом фактора IX.

Наследование гемофилий А и В происходит по рецессивному типу (связано с X-хромосомой). Вероятность рождения сына-гемофилика и дочери — носительницы гена гемофилии у матери — кондуктора гемофилии одинакова. Отец-гемофилик может передать болезнь только дочерям, которые становятся носительницами гена гемофилии. В 30% случаев наследственный генез болезни не выявляется [Баркаган З. С., 1980; Rizza C. R., Matthews J. M., 1984].

Обнаружение носительства гена гемофилии имеет важное значение как для генетического консультирования, так и для последующего контроля за фактором VIII в случае наступления беременности.

Обычно женщины — носительницы гена гемофилии не страдают кровоточивостью и рассматриваются как практически здоровые лица, поскольку у большинства из них содержание фактора VIII составляет примерно 50%. Во время беременности, особенно в III триместре, и родов, для которых характерно повышение содержания большинства прокоагулянтов, содержание фактора VIII у женщин — кондукторов гена гемофилии может повышаться до 100%.

Риск кровотечения в родах и в послеродовом периоде при этом минимальный. Однако в литературе описаны случаи падения содержания фактора VIII у женщин — кондукторов гемофилии до 10—20% [Hataway W. E., Vonnag J., 1978]. При этом риск развития кровотечения во время родов или при оперативном вмешательстве значительно повышается. В подобных случаях в начале родовой деятельности и в течение 6—7 дней после родов или 8—10 дней после операции кесарева сечения показана заместительная терапия препаратами, содержащими

концентрат фактора VIII (криопреципитат или свежемороженая плазма).

Несмотря на то что применение современной заместительной терапии значительно улучшило прогноз у молодых лиц, страдающих гемофилией, многие медицинские и социальные проблемы остаются. Все еще встречаются кровотечения с артропатиями и болевым синдромом, невровакулярными и органическими поражениями [Баркаган З. С., 1980]. В литературе приводится все большее число случаев резистентности к заместительной терапии, обусловленной появлением специфических ингибиторов к фактору VIII, а также поражения печени вследствие заражения вирусным гепатитом [Graham J. B., 1982].

Вплоть до 1980 г. у женщин — кондукторов гемофилии беременность при наличии плода мужского пола прерывали в сроки до 18 нед. При этом в 50% случаев плод не наследовал гемофилию А или В [Mibashan R. S., 1982].

В последние годы благодаря появлению методов, позволяющих под контролем зрения произвести взятие крови плода, а также развитию клинической гемостазиологии стала возможной пренатальная диагностика гемофилии А и В, а также болезни Виллебранда.

Пренатальная диагностика этих наследственных заболеваний включает в себя полное генетическое, клиническое и лабораторное обследование. Необходимо провести ультразвуковое определение возраста плода, определение его пола (желательно в 15—16 нед), фетоскопию (в 18—20 нед) для взятия крови и определения факторов свертывания у плода. Только на основании этих данных делают вывод о целесообразности сохранения или прерывания беременности.

Начальным этапом пренатальной диагностики служит выявление гетерозиготных носителей гена гемофилии путем изучения наследственности и лабораторного исследования. К гетерозиготным носителям гена гемофилии (кондукторы гемофилии) относятся все дочери больных гемофилией, матери двух и более сыновей-гемофиликов, женщины, у которых есть сын-гемофилик, а среди их родственников и родственников их матерей — больные гемофилией, жена гемофилика, если у плода мужского пола пренатально диагностирована гемофилия. Потенциальными гетерозиготными носителями гена гемофилии являются дочери гетерозиготной носительницы гена гемофилии, матери одного сына-гемофилика в тех случаях,

когда не подтвержден наследственный характер передачи заболевания (мутация гена) и женщины, у которых в родне по материнской линии были больные гемофилией.

Дальнейшее лабораторное гемостазиологическое исследование позволяет уточнить гетерозиготное носительство гена гемофилии. Как указывалось выше, для этих женщин характерно более низкое содержание фактора коагулянта VIII по сравнению со здоровыми женщинами. Может наблюдаться и нормальное содержание фактора, однако у гетерозиготных носителей гена гемофилии его уровень ниже, чем содержание фактора VIII, связанного с антигеном. Таким образом, для кондукторов гемофилии характерно соотношение коагулянт фактора VIII; фактор VIII связанный с антигеном, равное 0,5. Следует отметить, что на этот показатель может существенно влиять состояние (травма, инфекция, поздние сроки беременности, венозный тромбоз).

IX фактор — это витамин К-зависимый фактор свертывания, который играет роль катализатора активации фактора X в тромбиновом каскаде. Содержание фактора IX уменьшается из-за недостатка витамина К или снижения синтеза печенью. Фактор IX является показателем адекватности этих процессов у плодов.

Пренатальное определение тяжелой гемофилии В зависит от распознавания физиологического снижения фактора IX и наследственного дефицита, что создает большие трудности при дифференциальной диагностике [Mibashan R. S., 1982]. Для диагностики гетерозиготного носительства гемофилии В важно также определение соотношения фактора коагулянт IX: антиген фактора IX. Диагноз подтверждается при соотношении, равном 0,5. Следует отметить, что в настоящее время пренатальная диагностика гемофилии А и В, а также болезни Виллебранта возможна лишь в высокоспециализированных научных центрах при наличии обязательной современной гемостазиологической службы.

ЦИРКУЛЯЦИЯ ИНГИБИТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Появление в крови специфических антител к факторам свертывания крови может стать причиной тяжелейшего тотального геморрагического синдрома, рефрактерного к общепринятой терапии.

Интерес исследователей к данной форме геморрагического синдрома возрос после сообщения A. Margolis и

соавт. (1961), описавших гемофилиеподобный синдром в послеродовом периоде, обусловленный наличием специфических антител к фактору VIII.

С учетом возможности трансплацентарного перехода ингибитора фактора VIII весьма высоким является риск возникновения тяжелого геморрагического синдрома у плода и новорожденного [Баркаган З. С., 1980].

Ингибиторы свертывания крови наиболее часто обнаруживаются у больных с наследственными или врожденными дефектами гемостаза, подвергающихся массивной и частой гемотрансфузии, а также у здоровых лиц с гемотрансфузией в анамнезе [Shapiro S., 1982].

Согласно данным К. М. Brinkhous и соавт. (1972), J. Sultan и P. Maisonneuve (1977), примерно у 5—10% больных гемофилией А из-за введения плазмы, криопреципитата и концентрата фактора VIII появляется ингибитор к этому фактору. Изучение истинной природы ингибитора фактора VIII позволило стандартизировать его количественное определение. Ингибиторная активность по отношению к фактору VIII выражается в единицах.

Плазма, содержащая ингибитор в количестве 1 ед/мл, нейтрализует 50% коагулянтной активности фактора VIII в равном объеме плазмы здорового донора после инкубации в течение 2 ч при температуре 37°C. По своей природе большинство антител, образующихся у больных гемофилией А, относятся к иммуноглобулинам класса G. Механизмы образования антител и нейтрализации фактора VIII не ясны. Ингибиторы фактора VIII могут образовываться у лиц, не страдавших гемофилией, в частности у родильниц и после операции кесарева сечения, у лиц с идиосинкразией и аллергической реакцией на медикаменты, а также при заболеваниях, сопровождающихся иммунными сдвигами. Ингибиторы фактора VIII были найдены и у больных с болезнью Виллебранда после массивных трансфузий [Egberg N., Blombäck M., 1976; Shapiro S., 180].

Специфические ингибиторы, как правило, вызывают тяжелое кровотечение в послеродовом и послеоперационном периодах. Оно характеризуется универсальным характером и быстро создает критическую ситуацию. При исследовании системы гемостаза выявляется резкое удлинение времени свертывания крови, АВР и АЧТВ, увеличение параметра «г+г» тромбозластограммы. Нередко при высоком титре антител к фактору VIII эти показатели вообще не определяются. Трансфузии свежезаморо-

женной антигемофильной плазмы и умеренных количеств концентратов фактора VIII не изменяют показателей гемостаза.

Протромбиновый индекс и тромбиновое время обычно не изменены, что позволяет дифференцировать данный патологический процесс от коагулопатии потребления при синдроме ДВС. Основным диагностическим критерием геморрагического синдрома, обусловленного специфическими антителами к фактору VIII, является проба Бетесда, позволяющая количественно определить титр антител.

Лечение кровотечения у больных со специфическим ингибитором фактора VIII представляет собой трудную задачу, поскольку заместительная терапия препаратами крови, содержащими фактор VIII, часто неэффективна, так как переливаемый фактор инактивируется антителами. В последние годы предлагается применять концентраты фактора IX, а также концентраты факторов свертывания крови, расположенные в каскаде свертывания ниже комплекса фактора VIII. С иммунодепрессивной целью этим больным показана терапия глюкокортикоидами (100 — 200 мг преднизолона в сутки), а при их неэффективности применение циклофосфида внутривенно или внутримышечно по 0,1—0,15 г в сутки ежедневно.

Ингибиторы фактора IX встречаются у 3% больных гемофилией В, при тяжелой форме болезни — в 7—10% случаев [Brinkhous k. m. et al., 1972; Shapiro s., Nultin m., 1975; Sultan l., Maisonneuve P., 1977]. У негемофиликов ингибиторы фактора IX образуются крайне редко. Описаны случаи сочетанного появления антител к факторам VIII и IX у одних и тех же лиц [Shapiro S., 1982].

Антитела к фактору V найдены у больных после хирургических вмешательств при наличии гнойно-септических осложнений, а также лечения антибиотиками, особенно аминогликозидами [Баркаган З. С., 1980; Lane T. et al., 1978]. Описано появление антител к фактору V у больных с врожденным дефектом его [Coots M. et al., 1978]. Ингибиторы этого фактора наибольшую угрозу представляют в послеоперационном периоде в связи с опасностью развития неуправляемого кровотечения. Обычно же иммунная ингибция фактора V протекает с умеренным геморрагическим диатезом.

При исследовании системы гемостаза выявляется

удлинение АЧТВ, АВР, протромбинового времени. Эти показатели не нормализуются при добавлении к исследуемой пробе свежей нормальной плазмы или плазмы, адсорбированной бария сульфатом, в которых содержится фактор V.

Описано всего 9 случаев наличия ингибиторов факторов XI [Leone G. et al., 1977] и XII [Gandolfo G. M. et al 1977]. Все больные были женского пола. Геморрагический синдром при этом возникает крайне редко.

Ингибиторы фибринстабилизирующего (XII) фактора обнаружены у больных с врожденным дефицитом фактора XIII после родов [Godal H. S., 1970]. Клинически выраженный геморрагический синдром при циркуляции специфических ингибиторов фактора XIII варьирует от легких (экхимозы, синяки, кровотечения из десен, носа, меноррагии) до тяжелых (послеоперационные, после родовые профузные кровотечения). Нарушения свертывания крови при этом не выявляются, если производить наиболее распространенные, обычно применяемые исследования. Однако при определении фибринстабилизирующего фактора, как правило, выявляется его дефицит. При этом инкубация плазмы больной с плазмой здорового донора способствует прогрессирующему нарушению стабилизации фибрина в последней.

Причиной геморрагического синдрома в акушерской практике может быть и появление в организме неспецифических ингибиторов свертывания крови. Обычно это наблюдается при системной красной волчанке, парапротеинемиях и дисглобулинемиях, миеломной болезни, ревматоидном артрите, ревматизме, нефрите, заболеваниях печени и пр. Геморрагии клинически не выражены; как правило, они микроциркуляторного типа.

Эффективное лечение геморрагических проявлений возможно лишь при патогенетической терапии основного заболевания в сочетании с иммуносупрессорами.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Тромбостения Гланцмана впервые была описана в 1918 г. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Оно характеризуется микроциркуляторным типом кровоточивости — экхимозами на коже, под слизистыми оболочками, иногда носовыми кровотечениями, меноррагиями, которые безуспешно лечат гормональными препаратами. При тяжелых формах болезни возможны

кровоизлияния в сетчатку глаза, оболочки и ткань мозга. Беременность и роды в большинстве случаев протекают благоприятно. Риск развития кровотечения усиливается при присоединении акушерской патологии, вызывающей синдром ДВС, а также в отсутствие правильного диагноза наследственного геморрагического диатеза и применении антиагрегантов и антикоагулянтов.

Гемостазиологическими признаками болезни являются удлинение времени кровотечения, отсутствие или снижение ретракции сгустка, а также отсутствие агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ, коллагеном, тромбином, арахидоновой кислотой, адреналином и циклическими эндоперекисями простагландинов (табл. 23) [Weiss N. J., 1980].

В основе тромбастении Гланцмана лежит наследственный дефицит в оболочке тромбоцитов гликопротеинов II в IIIa с молекулярной массой 30 000 и 11 500.

Беременным, роженицам и родильницам с тромбастенией Гланцмана противопоказано назначение антиагрегантов (курантил, но-шпа, компламин, папаверин), угнетающих и без того нарушенную функцию тромбоцитов. Противопоказано также применение антикоагулянтов (гепарин, непрямые антикоагулянты) ввиду высокого риска развития кровотечения. Заместительную терапию при возникновении кровотечения следует проводить препаратами крови, содержащими нормальные тромбоциты (тромбоцитная масса, свежая донорская кровь).

Синдром Бернара — Сулье впервые описан в 1948 г. Заболевание встречается редко. Клинически оно характеризуется нарушением микроциркуляторного гемостаза (пурпура, петехии, экхимозы); могут наблюдаться меноррагии, в тяжелых случаях — кровоизлияние в мозг. При исследовании системы гемостаза выявляются удлинение времени кровотечения, нормальное или слегка сниженное количество тромбоцитов, а также их гигантские дистрофические формы.

Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ, адреналином, коллагеном и адгезивность обычно не изменены. Тромбин-агрегация снижена. У больных с синдромом Бернара — Сулье отсутствует ристоцитин-агрегация, но в отличие от болезни Виллебранда причиной этого является не плазматический, а тромбоцитарный дефект [Hardisty R. H., 1983].

Гестационный процесс при болезни Бернара — Сулье протекает благоприятно. Больным противопоказано введе-

Гемостазиологические признаки наследственно обусловленных форм тромбоцитопатий

Признаки	Тромбастения Гланцмана	Синдром Бернара — Сулье	Болезни недостаточного пула накопления			Дефект цикло- оксиге- назы	Синдром Вискотта — Олдрича	Синдром Чедиака — Хигаши	Синдром гигант- ских тромбо- цитов
			плотные гранулы	α -гра- нулы	смешан- ные формы				
Количество тромбоцитов	Н	Н или ↓	Н	Н	Н	Н	↓	Н или ↓	↓
Морфология тромбоцитов	Н	Диаметр >3— 10 мм	Н	Н	Н	Н	↓	Н	↑
Адгезия к субэндотелию	Н	0	Н или ↓						
Высвобождение С ₁₄ -серотонина	Н	Н	0	0			↓	↓	↓
β TG-фактор тромбоцитов	Н	Н или ↑	Н	0	0	Н			
АДФ	0	Н	Отсутст- вие 2-й фазы	Н	Отсутст- вие 2-й фазы	Отсутст- вие 2-й фазы		Отсутст- вие 2-й фазы	↓
Коллаген	0	Н	0	±	0	0	↓	↓	↓

Агрегация тромбоцитов	Арахидоновая кислота	0	Н	0	±	0	0			Н
	Тромбин	0	±	±	±	Н				
	Эндоперекиси простагландинов	0	Н	0			Н			
	Ристоцитин	Н	0	Н	Н	Н	Н			Н
	Адреналин	0		— или дезагрегация					↓	↓
Дефицит мембранных гликопротеинов	GPIIb IIIa	GPIb GPIs			GPIд					
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный		Аутосомно-доминантный			Недифференцированный	Рецессивный, связанный с X-хромосомой	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	

Примечание: Н — норм.; ↓ — уменьшено; ↑ — повышено; ± присутствует или отсутствует; GP — гликопротеин; TG — β-тромбоглобулин.

ние антиагрегантов. Заместительную терапию при появлении кровотечения следует проводить тромбоцитной массой и свежей донорской кровью.

Болезни пула накопления. В основе этих тромбоцитопатий, передающихся по аутосомнодоминантному типу, лежит патология функции тромбоцитов, обусловленная их неспособностью накапливать и выделять в процессе гемостаза компоненты плотных гранул (АДФ, АТФ, серотонин, ионы кальция и магния), а также компоненты α -гранул (фактор 4 тромбоцитов, β -тромбоглобулин, фибриноген, фактор роста фибробластов и гладких мышц).

Клиническое заболевание проявляется слабо выраженным геморрагическим диатезом, протекающим по типу повреждения микроциркуляторного гемостаза.

При исследовании гемостаза дефицит плотных гранул характеризуется отсутствием агрегации при стимуляции коллагеном и арахидоновой кислотой, наличием одной волны при стимуляции агрегации АДФ средними и малыми дозами. Включение и высвобождение серотонина, меченого ^{14}C , снижено. Дефицит α -гранул характеризуется снижением содержания фактора 4 тромбоцитов и β -тромбоглобулина и отсутствием высвобождения ^{14}C -серотонина.

К этой группе заболеваний относится синдром Херманского Пудлака, описанный впервые в 1959 г. и характеризующийся сочетанием геморрагического диатеза на почве нарушения накопления плотных гранул со сложной, генетически обусловленной, патологией пигментного обмена [Дириу Е., Саен J. 1981].

Беременность и роды у больных с болезнями пула накопления протекает благоприятно. Риск кровотечения увеличивается при присоединении акушерской патологии, сочетающейся с синдромом ДВС.

Больным противопоказано применение во время родов и в послеродовом периоде антиагрегантов и антикоагулянтов.

Дефект циклооксигеназы (простагландинсинтетазы). Циклооксигеназа является ферментом, способствующим превращению арахидоновой кислоты в циклические эндоперекиси простагландинов. В литературе описаны единичные случаи наследственного дефицита этого фермента. Клинические проявления весьма скудны и выражаются преимущественно в повышенной петехиальной кровоточивости после операции и родов.

При гемостазиологическом исследовании выявляются удлинение времени кровотечения, отсутствие коллаген-агрегации, отсутствие второй волны адреналин-агрегации и агрегации к АДФ (в средней и малой дозе). В то же время количество тромбоцитов нормальное. Сохранены тромбин-агрегация и агрегация к циклическим эндоперекисям тромбоцитов. Высвобождение ^{14}C -серотонина отсутствует при коллаген-агрегации и протекает нормально при тромбин-агрегации. Нарушен и синтез тромбоксана A_2 . Мы наблюдали благоприятное течение беременности, родов и послеродового периода у больной с наследственной аномалией циклооксигеназы. Аналогичный дефект зарегистрирован и у ребенка.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Заболевание носит аутоиммунный характер. Причиной разрушения тромбоцитов на периферии являются антитела к циркулирующим тромбоцитам.

Клинически заболевание характеризуется кровотечениями из слизистых оболочек и кожными мелкоочечными кровоизлияниями в виде экхимозов различной выраженности. Желудочные, маточные кровотечения и гематурия характерны для тяжелых форм заболевания.

При изучении гемостаза определяется резкое снижение количества тромбоцитов, а следовательно, и функции тромбоцитов, при неизмененных показателях плазменных факторов свертывания крови. Диагностика заболевания возможна при обязательной стерильной пункции для исключения гемобластозов, болезни Маркьяфавы — Микеле, метастазов рака и др. Для идиопатической тромбоцитопенической пурпуры характерно нормальное содержание мегакариоцитов в пунктате костного мозга.

Современная терапия заболевания основана на применении кортикостероидов, иммунодепрессантов и спленэктомии.

По наблюдениям многих авторов [Баркаган З. С., 1980; Идельсон., 1980], беременность не обостряет течения тромбоцитопении. Наш опыт, основанный на ведении беременности у 15 больных, свидетельствует о том, что госпитализация женщин в III триместре, тщательное клиническое обследование и глюкокортикоидная терапия во время беременности и родов позволяют избежать геморрагических осложнений. У 10 женщин болезнь протекала со стойкой ремиссией. В этих случаях

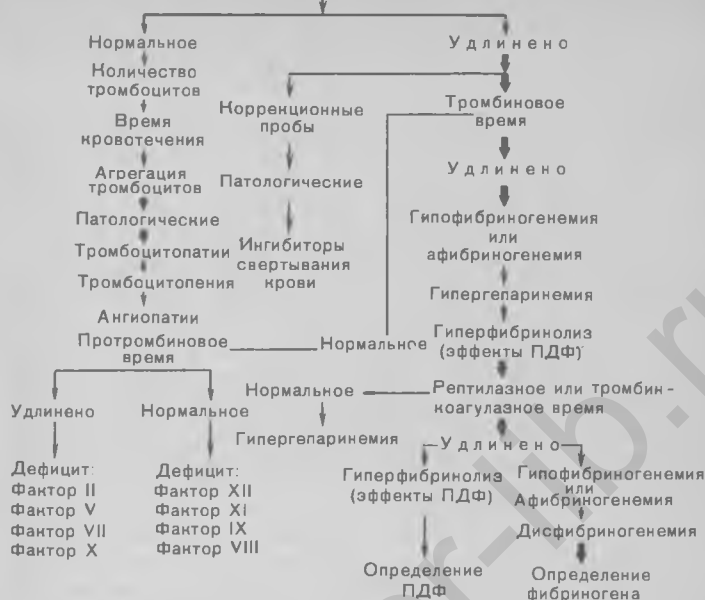
глюкокортикоидную терапию (40—50 мг преднизолона в сутки) проводили только во время родов. У 5 больных отмечены явления геморрагического диатеза и тромбоцитопения ($30 \cdot 10^9/\text{л}$) в III триместре беременности, что послужило основанием для начала терапии глюкокортикоидами (40—60 мг в сутки) за 2—3 нед до предполагаемых родов. Во время родов доза преднизолона была увеличена до 80—100 мг, а в послеродовом периоде постепенно снижена.

В литературе описаны случаи неэффективной глюкокортикоидной терапии беременных с тромбоцитопенической пурпурой [Hataway W., Vonpar J., 1978]. В таких случаях обычно ставится вопрос о спленэктомии. Однако проведения этой операции в поздние сроки беременности и в послеродовом периоде следует избегать ввиду высокой частоты материнской (до 10%) и антенатальной (25—30%) смертности [Heyes R. F., 1970]. Таким образом, спленэктомия у беременных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой должна рассматриваться как вынужденная мера и выполняться по жизненным показаниям в тех случаях, когда гормональная и заместительная терапия не эффективна.

При выраженной форме заболевания необходимо помнить о высоком риске функций внутричерепного кровоизлияния у ребенка при родах через естественные пути. В послеродовом периоде в связи с угрозой перехода антитромбоцитарных антител в организм новорожденного грудное кормление противопоказано.

Нарушения функции тромбоцитов встречаются при миелопролиферативных и прелейкемических синдромах, острой почечной недостаточности и алкоголизме. Присоединение акушерской патологии и возникновение синдрома ДВС чрезвычайно повышает риск развития кровотечений в родах.

Малосимптомность и невыраженность геморрагических проявлений при тромбоцитопатиях, а также трудности их диагностики нередко заставляют акушера-гинеколога решать сложную задачу. О наличии приобретенного или наследственно обусловленного дефекта гемостаза может быть неизвестно и самой больной, а проявления геморрагического диатеза могут приписываться какому-либо терапевтическому или хирургическому заболеванию. Невыраженный дефект гемостаза может стать причиной неожиданного тяжелейшего кровотечения во время родов или операции кесарева сечения.



Мы считаем, что тщательный критический анализ геморрагических проявлений до беременности и специальное исследование в этих случаях состояния всех звеньев системы гемостаза могут способствовать выявлению ее дефекта и своевременной профилактике внезапного, опасного для жизни кровотечения во время родов, в послеродовом и послеоперационном периодах.

Симптомами, которые должны насторожить врача, являются легкая кровоточивость, плохое заживление ран, эпизоды послеоперационных и послеродовых кровотечений в анамнезе, меноррагии и метроррагии, кровоточивость десен, наличие в семье больных с диагностированной гемофилией А или В, а также болезнью Виллебранда, кровотечения после экстракции зубов, кровотечения после малых хирургических операций (тонзиллэктомия, конхотомия и пр.), наличие в анамнезе кровотечений после аборта, эпизоды макрогематурии в анамнезе, геморрагические проявления после приема ацетилсалициловой кислоты, случайно обнаруженные в анамнезе лабораторные признаки нарушения гемостаза, наличие у одного из членов семьи тромбоцитопатии, кровотечения и крово-

точивость при контролируемом применении антикоагулянтов.

На схеме 11 показана этапность исследования гемостаза с целью выявления причины геморрагического синдрома.

Важность своевременного выявления слабо выраженных наследственных дефектов гемостаза обусловлена еще и тем, что при них ввиду высокого риска кровотечения противопоказано назначение ряда широко используемых в обычной акушерской практике препаратов: антикоагулянтов (гепарина), антиагрегантов (компламин, ацетилсалициловая кислота, но-шпа, папаверин, реополиглюкин и пр.), анальгетиков (анальгин). При возникновении геморрагического синдрома в послеродовом и послеродовом периодах главную роль играет заместительная терапия препаратами крови, содержащими недостающий фактор. Хирургическое лечение не показано ввиду дальнейшего нарушения гемостаза во время и после операции на фоне наследственного дефекта.

Глава X

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Тромбозы и тромбоземболии являются одним из наиболее опасных для жизни осложнений различных заболеваний [Малиновский Н. Н. и др., 1980; Савельев В. С., 1980; Кулаков В. И. и др., 1982]. Частота тромбозов глубоких вен во время беременности составляет в среднем 0,42 %, в послеродовом периоде — 3,5 % [Михайленко Е. Т., 1984; Rudigoz R. C. et al., 1981; Treffers P. E. et al., 1983; Weiper C. P., 1985]. Риск тромбоземболических осложнений значительно повышается при осложненном течении беременности, обусловленном экстрагенитальной патологией, поздним токсикозом беременных, гнойно-септическими заболеваниями, тромбозом. Следует также отметить, что успехи в лечении многих осложнений беременности привели к тому, что тромбоземболия приобретает все большее значение в материнской заболеваемости и смертности [Maier W., 1981]. В значительной мере этому способствует расширение по-

казаний к операции кесарева сечения, после которой риск тромбоэмболических осложнений в 10—15 раз выше, чем после родоразрешения через естественные пути [Вонпар J., 1981; Hugo R. et al., 1984].

Материнская смертность от тромбоэмболии легочной артерии составляет 0,1 на 10 000 родов через естественные пути. При операции кесарева сечения она увеличивается до 1—1,6 на 10 000 родов [Laros R. R., Alger L. S., 1979; Ludwig H., 1983; Higo R. et al., 1984].

На основные факторы, которые определяют возникновение тромбоза в клинической практике, указал еще Вирхов в 1856 г. К ним относятся изменение кровотока (стаз), повреждение стенки сосудов (эндотелия) и состава крови (т. е. повышение свертываемости крови). Физиологически протекающей беременности, особенно III триместру, послеродовому и послеоперационному периоду уже присуща триада Вирхова, предрасполагающая при неблагоприятных условиях к появлению тромбозов и тромбоэмболий.

V. Wright и соавт. (1950) установили, что в поздние сроки беременности скорость тока крови в венах нижних конечностей снижается наполовину и сопровождается повышением венозного давления на 10 см вод. ст.

Как показали наши исследования, во время беременности ускоряются процессы свертывания крови и повышается содержание в ней основных компонентов, образующих сгусток крови. Наряду с увеличением содержания факторов II, VII, VIII, X и фибриногена в III триместре беременности снижается фибринолитическая активность (в основном за счет уменьшения количества активаторов плазминогена, высвобождаемых из стенки вены). При осложненном течении беременности, родов и послеродового периода степень выраженности триады Вирхова особенно в системе гемостаза значительно возрастает. Так, у беременных и родильниц с экстрагенитальной патологией (ревматическими пороками сердца и нарушениями кровообращения, заболеваниями почек, гипертензивным синдромом), а также у больных с поздним токсикозом беременных, послеродовыми и послеабортными гнойно-септическими заболеваниями возникает синдром ДВС. [Вонпар J., 1981; Graeff H., 1983; Dupuy E. et al., 1983]. Именно этот синдром у данной группы больных определяет основной патогенетический фактор риска возникновения тромбоэмболии.

В тех случаях, когда тромбоэмболия возникает при

гнойно-септическом процессе у беременных или родильниц, следует предполагать бактериальную природу эмболий [Coe N. P., Salzman E. W., 1976]. Гнойно-септические процессы в области малого таза, при которых в патологический процесс вовлекаются подвздошные, яичниковые, маточные, а в некоторых случаях и бедренные вены, в 30 % случаев могут осложняться бактериальной легочной эмболией [Griffiths G. et al., 1977; Thomas D. P., 1983]. По данным Т. S. Siegal и соавт. (1978), F. R. Matthias (1979), септический шок в 25—30 % случаев также осложняется тромбоэмболиями легочной артерии.

Риск материнской смертности от тромбоэмболии легочной артерии повышается с возрастом (старше 35 лет), увеличение числа родов в анамнезе (более 4), у женщин с ожирением, при длительной иммобилизации. В последние годы описана тромбоэмболия у больных, перенесших длительный токолиз при продолжительном постельном режиме [Hugo R., 1984]. Важнейшими факторами риска тромбоэмболических осложнений у беременных и родильниц являются хроническая венозная недостаточность, варикозное расширение вен нижних конечностей, наличие эпизодов тромбозов и тромбоэмболий в анамнезе.

В последние годы описан ряд гематогенных тромбофилий [Баркаган З. С., 1983; Duru E. et al., 1983], обуславливающих очень высокий риск тромбоэмболии. К ним относятся наследственный дефицит основных ингибиторов свертывания крови (антитромбина III, протеин С), дисфибриногемии, дисплазминогемии, дефекты активации плазминогена, избыток продукции ингибиторов плазмина.

Важнейшее значение для клинической практики имеет выявление наследственного дефицита антитромбина III. Его наследственный недостаток проявляется частыми тромбозами в юношеском и молодом возрасте, возникновением тромбозов при переломах костей и травме мягких тканей, в I и II триместрах беременности, развитием повторных тромбозов во время гепаринотерапии. Важнейшим в диагностике наследственного дефицита антитромбина III является выяснение семейного анамнеза и определение его концентрации. В акушерско-гинекологической практике одной из главных причин возникновения недостаточности антитромбина III является длительное применение эстроген-гестагенных препаратов как с контрацептивной, так и с лечебной целью.

Основными факторами риска развития тромбоза в акушерской практике, являются:

1. Оперативное вмешательство (кесарево сечение), операции на беременной матке, наложение акушерских щипцов).
2. Осложненное течение беременности, родов и послеродового периода, обусловленное заболеваниями, протекающими с синдромом ДВС: а) ревматическими пороками сердца и нарушением кровообращения; б) заболеванием почек, артериальной гипертонией; в) поздним токсикозом беременных; г) гнойно-септическими заболеваниями.
3. Возраст беременных старше 35 лет.
4. Хроническая венозная недостаточность (варикозное расширение вен и эпизоды тромбозов и тромбозов в анамнезе).
5. Ожирение.
6. Длительная иммобилизация.
7. Длительная госпитализация.
8. Подавление лактации (особенно с применением эстрогенных препаратов).
9. Беременность у женщин, ранее длительно принимавших эстроген-гестагенные препараты.
10. Беременность у женщин с наследственным дефицитом антитромбина III и протеина С.

Выявление факторов риска и точная диагностика тромбоза вен имеет жизненно важное значение. Кроме непосредственной опасности для беременной женщины и плода, диагностика тромбоза имеет значение и для последующей жизни женщины, поскольку обуславливает абсолютные противопоказания к применению эстроген-гестагенных препаратов для контрацепции и лечения, повышенный риск операций, высокую опасность рецидива тромбоза при последующей беременности.

Под нашим наблюдением находилось 20 больных с тромбозом легочной артерии, которая развилась в послеродовом (3—5-е сутки) или послеоперационном (7—10-е сутки) периоде. Как правило, фоном для ее возникновения служили поздний токсикоз беременных, приобретенные пороки сердца, искусственные клапаны сердца, послеродовые септические заболевания, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, т. е. заболевания и патологические состояния, протекающие с хронической, подострой или острой формой синдрома ДВС. Возраст больных колебался от 28 до

40 лет. Большинство (18) составляли повторнородящие. Клиническая картина тромбоэмболии характеризовалась одышкой (100 % случаев), сухим кашлем (80 %), некоторым возбуждением, болями в грудной клетке (100 %), кровохарканьем (50 % случаев) и глубоким обмороком (50 %). У 5 из 20 больных наблюдались беспокойство и чувство беспричинной тоски.

При обследовании отмечалось тахипноэ (25—40 дыханий в минуту), дыхание было учащенным, поверхностным, аускультативно, у половины больных прослушивались хрипы. Частота пульса составляла 100—120 в минуту. Повышение температуры тела наблюдалось у 5 больных с септическим процессом.

Диагноз уточняли с помощью рентгенографии легких, электрокардиографии, ангиопульмонографии, исследования состояния системы гемостаза.

При рентгенографии почти у всех больных выявлены два специфических для данного осложнения признака — наличие уплотнения ткани легких и приподнятая диафрагма. Изменения ЭКГ носили неспецифический характер и выражались в изменениях комплексов QRS и S — T. У 2 больных с острым легочным сердцем изменения были характерны для обширной легочной эмболии. Наиболее точная диагностика тромбоэмболии легочной артерии, определение ее масштабов и эволюции возможны на основании данных ангиопульмографического исследования. У всех больных наблюдались различной степени выраженности внутрисосудистые дефекты наполнения, очаговые замедления кровотока, асимметрия потока.

На гемостазиограммах у 18 из 20 больных отмечены выраженная хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, гиперагрегация тромбоцитов, очень высокий уровень ПДФ (более 150 мкг/мл), снижение содержания антитромбина III (<50 %), что свидетельствовало о хроническом интенсивном внутрисосудистом свертывании крови и подтверждало наличие в организме тяжелого тромботического процесса. У 7 больных наблюдалась спонтанная агрегация тромбоцитов, как признак резчайшей гиперактивности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. У 2 больных с острой массивной тромбоэмболией легочной артерии при исследовании системы гемостаза выявлены подострая форма синдрома ДВС.

При подозрении на тромбоэмболию легочной артерии всем больным подкожно вводили гепарин в дозе 10 000. После установления диагноза назначали тромболитиче-

скую терапию (стрептаза, стрептокиназа в дозе 2 000 000—3 500 000 ЕД в течение 2—3 сут).

При тромболитической терапии, учитывая низкий уровень плазминогена (0,08—0,09 г/л), у 17 больных одновременно с применением стрептазы осуществляли трансфузию свежей донорской крови (200 мл) или плазмы, в которых содержание плазминогена достаточно высокое.

Тромболитическую терапию проводили в течение 2—3 дней. Результаты ее контролировали путем определения концентрации фибриногена, тромбинового и рептилазного времени. Мы стремились к поддержанию концентрации фибриногена на уровне 2—2,5 г/л, удлинению тромбинового времени в 2—3 раза, рептилазного — в 3—4 раза. Скорость введения стрептазы с реополиглюкином уменьшали при падении концентрации фибриногена ниже 1,5 г/л, увеличении тромбинового времени более чем в 4 раза, а рептилазного — более чем в 3 раза.

Благодаря использованию методов контроля удалось избежать геморрагических осложнений при проведении тромболитической терапии. Эффект терапии оценивали как с помощью общеклинических методов исследования, так и ангиопульмонографии и рентгенографии легких. У 19 больных обнаружена полная реканализация легочного кровотока и восстановление функции легкого.

Эффект тромболитической терапии в дальнейшем закрепляли контролируемым лечением прямыми (гепарин) и непрямые (пелентан, фенилин) антикоагулянтами, а также антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, курантин, компламин).

Длительность гепаринотерапии составляла, как правило, 6—9 дней. Терапию непрямые антикоагулянтами начинали в стационаре и с перерывами продолжали в течение $1\frac{1}{2}$ —2 лет после выписки. В зависимости от биологического действия гепарин назначали в первые 2 дня внутривенно капельно в дозе 30 000—50 000 ЕД с реополиглюкином или 5 % раствором глюкозы. Дозу контролировали путем определения АЧТВ, АВР, параметра «г + к» тромбоэластограммы или величиной ИТП. Дозу гепарина считали адекватной при удлинении АЧТВ, АВР, увеличении «г + к» в 2— $2\frac{1}{2}$ раза, ИТП не менее 5 усл. ед.

При внутривенном введении препарата контроль осуществляли через 30 мин после начала его применения. При переходе на подкожный путь введения контроль проводили через 4 ч после инъекции. Терапию непрямые антикоагулянтами контролировали путем определе-

ния тромбопластинового времени (индекса). Дозу прямых антикоагулянтов считали адекватной при двукратном его удлинении (уменьшение индекса до 50 %).

Объективным свидетельством эффективности проводимой противотромботической терапии являлось снижение уровня ПДФ к моменту окончания гепаринотерапии и началу лечения непрямыми антикоагулянтами до 10—20 мкг/мл. Полная нормализация этого показателя (до 2 мкг/мл) наступила у 14 больных через 6—8 мес при систематическом проведении специфических (медикаментозная терапия) и неспецифических (дыхательная гимнастика, диета, борьба с адинамией, профилактика тромботических осложнений) мероприятий. Отсутствие полной нормализации клеточного и плазменного гемостаза (высокий уровень ПДФ, гиперагрегация тромбоцитов через 1 год после эпизода тромбоза) рассматривалось нами как свидетельство хронически существующей опасности рецидива тромбоза.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Н., 29 лет, поступила в стационар 5.03.79 г. Диагноз: беременность 38—39 нед, головное предлежание, нефропатия, рубец на матке после операции кесарева сечения. Данная беременность четвертая, в анамнезе два искусственных аборта и один оперативные роды в 1971 г. Гинекологический и общий анамнез без особенностей. 11.03. в связи с несостоятельностью рубца на матке произведено кесарево сечение. Извлечена живая доношенная девочка с массой тела 2500 г. Операция прошла без осложнений, ближайшие послеродовой и послеоперационный периоды протекали гладко, швы сняты на 8-й день. Заживление первичным натяжением.

21.03. общее состояние внезапно ухудшилось. Появились жалобы на нехватку воздуха, чувство стеснения в груди. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые бледные, число дыханий 28 в минуту, пульс 150 в минуту, слабого наполнения и напряжения, АД 90/40 мм рт. ст. Тоны сердца глухие; акцент II тона и расщепление на легочной артерии. Справа в нижних отделах легких дыхание проводится слабо. Срочное исследование системы гемостаза: уровень фибриногена 6,5 г/л, количество тромбоцитов 350×10^9 /л, этаноловый тест положительный, тест с протамина сульфатом положительный в разведении 3^{+++} , тест склеивания стафилококков положительный в разведении 1:1024. При тромбозластографии цельной крови показатель «g+k» 8 мл, ИТП 60.3 усл. ед. Полученные данные свидетельствуют о резко выраженной хронотромботической и особенно структурной гиперкоагуляции и внутрисосудистой конверсии фибриногена в фибрин. На основании анализа клинико-лабораторных показателей диагностирована тромбозластография легочной артерии.

Для окончательного определения размеров поражения больная срочно переведена во Всесоюзный научный центр хирургии АМН СССР для ангиопульмонографии и тромболитической терапии. На ангиопульмограмме выявлена картина, характерная для тромбоза легочной артерии. При исследовании функции легких определялось

значительное снижение вентиляции легкого в нижней и средней долях. Диагноз тромбоэмболии ветвей легочной артерии подтвержден. Проведена терапия стрептазой в течение 3 дней и гепарином (рис. 18). 26. 03. при повторном ангиографическом исследовании отмечена полная проходимость ветвей легочной артерии справа. 17. 03. больная в удовлетворительном состоянии переведена в родильный дом. Рекомендовано продолжать гепаринотерапию в течение 7 дней, а затем в течение 3 месяцев применять непрямые антикоагулянты.

Через 5 дней после начала лечения кальциевой солью гепарина назначен пелентан (непрямой антикоагулянт). Спустя 2 дня после начала терапии пелентаном гепарин отменен. 19.04. выписана в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано продолжить лечение пелентаном амбулаторно.

Можно предполагать, что у данной больной фактором повышенного риска возникновения послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии была нефропатия беременных, в развитии которой принимает участие синдром ДВС.

Исследования, проведенные нами совместно с Д. А. Натрадзе и С. Г. Масленниковым, показали, что у большинства больных (70 %), перенесших тромбоэмболию легочной артерии и леченных тромболитиками (в течение 2—3 дней), а затем гепарином (в течение 7—10 дней) и непрямыми антикоагулянтами, несмотря на клиническое выздоровление, сохранялись те или иные признаки тромбофилического состояния. На это указывали повышенный уровень ПДФ, снижение активности и содержания антитромбина III, хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, признаки активации тромбоцитарного гемостаза (наличие спонтанной агрегации тромбоцитов, отсутствие дезагрегации тромбоцитов при стимуляции слабыми стимуляторами). Сохранение тромбофилического состояния у лиц, перенесших тромбозы и тромбоэмболию, несмотря на клиническое выздоровление, рассматривалось нами как хронически существующая угроза рецидива тромботического осложнения, что диктовало необходимость устранения причины, вызвавшей тромбоз, и длительной специфической и неспецифической профилактики тромбозов.

Больным, перенесшим тромбоэмболию легочной артерии, после лечения тромболитическими средствами и гепарином в остром периоде показан длительный (6—12 мес) прием непрямых антикоагулянтов под контролем гемостаза. Доза непрямого антикоагулянта (фенилин или пелентан) считается адекватной при протромбиновом индексе в пределах 50 %.

При наличии признаков гиперактивности тромбоцитов

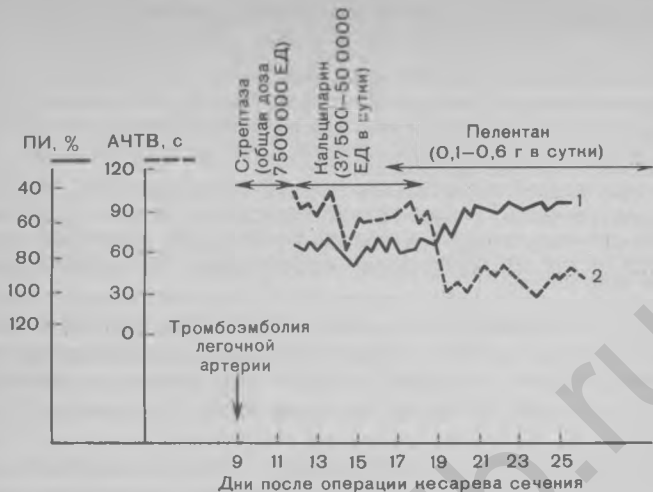


Рис. 18. Контроль противотромботической терапии у больной И., Диагноз: тромбоз эмболии легочной артерии после операции кесарева сечения.
1 — ПИ, %; 2 — АЧТВ, с.

показано длительное (в течение 6 мес) применение антиагрегантов (никотинол, компламин, теоникол). Об эффективности дозы при этом можно судить по снижению интенсивности агрегации при использовании сильных стимуляторов агрегации тромбоцитов — АДФ в большой дозе (1×10^{-3} моль), коллагена — и дезагрегации при исследовании агрегации тромбоцитов со слабыми стимуляторами — АДФ в малой дозе (1×10^{-7} моль), адреналином.

Важной мерой полной реабилитации больных и профилактики ретромбоза является неспецифическая терапия (дыхательная гимнастика, умеренные физические нагрузки, ходьба).

Накопленный к настоящему времени опыт, знания и выделение групп повышенного риска развития тромбозов и тромбоз эмболии ставит вопрос о существенном улучшении мер их профилактики. В акушерской практике к таким мерам относятся эффективное лечение заболеваний, протекающих с хронической формой синдрома ДВС, профилактика коагулопатических кровотечений, при которых вынужденная массивная гемотрансфузия может создать тромбогенную ситуацию, специфическая и неспецифическая профилактика у всех послеоперационных больных, гемостазиологический контроль в группах высокого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из наиболее частых осложнений беременности и родов являются акушерские кровотечения. В зависимости от степени кровопотери, последствий для здоровья беременной или родильницы следует дифференцировать акушерские кровотечения на умеренные и массивные.

Как правило, летальный исход возможен лишь при массивных кровотечениях. Как известно, последствия акушерских кровотечений зависят не только от объема потерянной крови, но и от исходного состояния здоровья женщины, от того фона, на котором развивается акушерское кровотечение.

При сравнении умеренных и массивных акушерских кровотечений обнаруживаются существенные различия. Если доминирующей причиной умеренных кровотечений служит гипотония матки, то при массивных кровотечениях она отмечается лишь у трети больных. Ведущими причинами массивных кровотечений являются отслойка нормально расположенной плаценты, послешоковые кровотечения, предлежание плаценты, кровотечения при эмболии околоплодными водами, кровотечения на фоне врожденных и приобретенных нарушений гемостаза, тяжелых поздних токсикозах, инфекции, выраженной анемии.

Для массивных акушерских кровотечений характерно сочетание перечисленных выше акушерских осложнений с проявлениями геморрагического шока и нарушениями гемостаза. Исходя из этого, следует проводить терапию. В лечении больной с массивным акушерским кровотечением должны принимать участие акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог, у которых должна быть возможность мониторингового наблюдения за системой гемостаза, коллоидно-осмотическим состоянием, сердечно-сосудистой системой и дыханием.

В последние десятилетия раскрыта универсальная роль синдрома ДВС в патогенезе большинства заболеваний и осложнений. Показана необходимость воздействовать на этот компонент патогенеза при комплексном

лечении. Практические врачи должны быть информированы о том, что синдром ДВС (острая форма) развивается главным образом при клинических ситуациях, сопровождающихся массивным попаданием в кровоток тканевого тромбопластина, а также бактерий, вирусов или комплексов антиген—антитело (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами, сепсис, перитонит, септический шок и прочее).

Изучение проблем гемостазиологии убеждает в том, что диагностика ДВС должна носить ситуационный характер, основываться на критическом анализе клинических проявлений заболевания и верифицироваться данными исследованиями системы гемостаза. К явным клиническим проявлениям синдрома ДВС могут быть отнесены: 1) нарушение функции центральной нервной системы (эйфоричность, отсутствие критической оценки окружающего, дезориентация и оглушенность вплоть до глубокого помрачения сознания и комы); 2) нарушение функции внешнего и тканевого дыхания (одышка, акроцианоз, снижение артериализации крови и артериовенозной разницы по кислороду); 3) нарушение функции почек (олигурия, анурия); 4) геморрагические и тромбоцитические проявления (кожные высыпания, петехии, кровоизлияния в местах инъекций, острые язвы желудка и желудочно-кишечные кровотечения, кожные некрозы); 5) внутрисосудистый гемолиз.

Перечисленные симптомы служат крайними проявлениями синдрома ДВС и нередко свидетельствуют о необратимых изменениях в органах и системах. Своевременная, ранняя и точная диагностика синдрома ДВС на начальных этапах его формирования возможна лишь с помощью лабораторных методов исследования. Она приобретает исключительное значение при заболеваниях, на фоне которых и возникают острые формы синдрома ДВС: поздних токсикозах беременных, иммуноконфликтной беременности, послеродовых и послеабортных септических заболеваниях, задержке мертвого плода в матке, беременности у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой и венозной систем, дыхательных расстройствах новорожденных. Отдаленными неблагоприятными последствиями синдрома ДВС могут быть синдромы Шихена (пангипопитуитаризм), Уотерхауса—Фридериксена, диэнцефальный синдром.

Важнейшими задачами практического акушерства

являются: 1) диагностика тромботических состояний, в том числе синдрома ДВС крови; 2) дифференциальная диагностика геморрагических синдромов (приобретенных, врожденных и наследственных); 3) контроль терапии противотромботическими препаратами.

Лабораторная диагностика ДВС синдрома основывается на выявлении признаков потребления тромбоцитов и плазменных факторов свертывания крови, участвующих в образовании структуры сгустка, а также выявлении циркуляции в кровотоке промежуточных продуктов превращения фибриногена в фибрин, РКМФ и ПДФ. Диагностическое значение имеет также оценка состояния естественных антикоагулянтов (антитромбин III), потребляемых в процессе активации гемостаза, и методов выявления микрогемолиза, обусловленного разрушением эритроцитов в процессе их контакта со сгустками крови (изменение формы эритроцитов и повышение содержания свободного гемоглобина плазмы).

При острой и подострой формах синдрома ДВС с помощью общеоценочных тестов (фибриноген, тромбоциты, параметры тромбоэластограммы) выявляется гипокоагуляция. При хронических формах синдрома ДВС эти глобальные показатели свидетельствуют о гиперкоагуляции. При всех формах синдрома ДВС обнаруживаются признаки падения уровня антитромбина III, высокие уровни РКМФ и ПДФ, фрагментированные эритроциты и свободный гемоглобин, степень выраженности которых коррелирует с тяжестью клинического состояния больных.

Важное значение для правильной оценки механизма развития синдрома ДВС и его последующей терапии имеют методы оценки реактивности тромбоцитов: исследование адгезивности тромбоцитов (агрегации), а также их способности к стимуляции аденозиндифосфатом, коллагеном, адреналином, тромбином, арахидоновой кислотой.

Воспроизведение *in vitro* всех этапов фундаментальной реакции тромбоцитов позволяет судить о первичной (обратимой), вторичной (необратимой) агрегации, реакции высвобождения, секреторной функции, включая обмен простагландинов в тромбоцитах.

Внедрение в клиническую практику современных методов оценки клеточного и плазменного компонентов гемостаза позволило углубить диагностические возможности и объективизировать методы контроля лечебных мероприятий.

Выявление протромботической тенденции или выраженного тромботического процесса диктует необходимость целенаправленного использования антикоагулянтов и антиагрегантов.

Одним из больших резервов в повышении эффективности применения противотромботических препаратов в комплексном лечении заболеваний, протекающих с синдромом ДВС, является контролируемое их применение.

Антикоагулянтом выбора при беременности во время родов и в послеродовом периоде является гепарин. Препарат влияет как на скорость свертывания крови, так и на ее структурные свойства, не проникает через плаценту и молоко матери к плоду и новорожденному, имеет прямой антипод протаминасульфат.

В акушерской практике гепаринотерапия нашла успешное применение при комплексном лечении септических процессов, нефропатии беременных, заболеваний сердечно-сосудистой и венозной систем у беременных, недостаточности плаценты и задержке развития плода и др. Гепаринотерапия стала обязательным компонентом лечения таких острых состояний, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами, септический шок, массивные гемотрансфузии.

Контроль гепаринотерапии позволил нам предупредить кровотечение при введении препарата и оценить эффективность применяемых доз. В последние годы подобный подход наблюдается и при терапии ингибиторами функции тромбоцитов.

Контроль гепаринотерапии имеет большое значение как для оценки эффективности лечения, так и для своевременного выявления угрозы побочных реакций — истощения антитромбина III, рикошетных тромбозов, а в ряде случаев тромбоцитопении.

При заболеваниях, протекающих с синдромом ДВС, признаками эффективности гепаринотерапии служат уменьшение концентрации ПДФ и нормализация количества тромбоцитов. Падение количества тромбоцитов, стойкая тромбоцитопения и высокие уровни ПДФ свидетельствуют о неэффективности лечения.

В практике акушера-гинеколога необычайно важную роль играет дифференциальная диагностика геморрагических синдромов, особенно для профилактики и лечения летальных кровотечений в родах. Необходимыми

условиями ее проведения являются: 1) знание возрастных особенностей функционирования гемостаза, а также физиологических его изменений во время гестационного процесса; 2) клиническая дифференциация приобретенных и наследственно обусловленных форм геморрагического синдрома; 3) анализ клинических проявлений геморрагического синдрома (тип кровоточивости) при различных заболеваниях; 4) учет прямого или опосредованного влияния медикаментозной терапии на систему гемостаза; 5) этапность гемостазиологических исследований.

При физиологически развивающейся беременности, начиная с конца II триместра, особенно в III триместре и во время родов увеличивается активность прокоагулянтного звена системы гемостаза, что выражается в ускорении свертывания крови и усилении структурных свойств свертка крови, содержание факторов свертывания крови I, II, V, VII, IX, X, XII повышается на 150—200%, а фактора VIII — на 250—300%, адгезивность тромбоцитов возрастает на 35%, антикоагулянтный потенциал крови уменьшается — содержание антитромбина III снижается до 70—75%.

Особенности функционирования системы гемостаза у здоровых доношенных новорожденных заключаются в низкой активности факторов свертывания крови II, VII, IX, X, XI, XII и прекалликреина, которая составляет 40—60% активности аналогичных факторов свертывания крови взрослых людей, у недоношенных новорожденных — 30—50%.

Наряду с этим отмечается низкая активность антитромбина III (50—55%). У недоношенных активность антитромбина от 40—45%, активность плазминогена у них составляет 40—50%, что отражает уменьшенный антикоагулянтный и фибринолитический потенциал крови. Функциональные свойства тромбоцитов характеризуются замедленной реакцией высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации тромбоцитов. Сочетание низкой активности прокоагулянтов и низкой активности ингибиторов свертывания крови в условиях активации внутрисосудистого свертывания крови быстро приводит к истощению компонентов плазменного и клеточного гемостаза и возникновению геморрагического синдрома.

Геморрагические синдромы, обусловленные патологией гемостаза, могут быть следствием и проявлением множества заболеваний в акушерстве, неонатологии и

гинекологии. В большинстве случаев непосредственной причиной кровоточивости и кровотечений являются повреждения одного или нескольких звеньев системы гемостаза. Исключение составляют лишь случаи дефектов хирургического гемостаза или явной гипотонии и атонии матки.

Наиболее частой причиной расстройств гемостаза и геморрагического синдрома является синдром ДВС, протекающий в подострой или острой форме, при которой возникает коагулопатия и тромбоцитопатия потребления. Сущность этих явлений заключается в чрезмерной активации плазматических и тромбоцитарных факторов свертывания крови, вовлечении их в процессы внутрисосудистого свертывания в системе микроциркуляции, истощении естественных ингибиторов свертывания крови и субстратов фибринолиза.

Возникающая при этом гипокоагуляция обусловлена резким снижением или полным отсутствием в крови тромбоцитов и факторов свертывания. Подострая и острая формы синдрома являются неспецифическим компонентом болезни прежде всего при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, эмболии околоплодными водами, септическом шоке, длительной задержке мертвого плода в матке, преэклампсии и эклампсии, а также длительном шоке различной этиологии.

У новорожденных геморрагии, обусловленные синдромом ДВС, могут развиваться в результате острой внутриутробной гипоксии, внутриутробного инфицирования и прямого воздействия тромбопластических субстанций плаценты на систему гемостаза плода.

Причиной геморрагического синдрома могут быть и наследственные дефекты гемостаза — тромбоцитопатии и дефекты плазматических факторов свертывания крови. Клинически это может проявляться во время родов массивным опасным для жизни кровотечением.

Во время беременности и накануне родов клинические проявления наследственных дефектов гемостаза выражены слабо в связи с особенностями перестройки гемостаза по мере прогрессирования беременности. Особое значение в дифференциальной диагностике геморрагических диатезов приобретают критический анализ геморрагических проявлений, отмеченных до беременности, при предшествующих родах, абортах и операциях.

Кроме того, важную роль играют генетическая консультация и специальное гемостазиологическое обследо-

вание близких родственников. В последние годы благодаря появлению акушерской техники, позволяющей под контролем взять кровь плода, а также развитию клинической гемостазиологии стала возможной пренатальная диагностика наиболее распространенных форм наследственных дефектов гемостаза гемофилии А, В и болезни Виллебранда.

Пренатальная диагностика этих наследственных заболеваний включает в себя полное генетическое, клиническое и лабораторное обследование. Необходимо ультразвуковым способом установить срок беременности, путем биопсии хориона или амниоцентеза определить пол плода (желательно в 15—16 нед), произвести фетоскопию (в 18—20 нед) для забора крови плода и определения наследственной передачи заболевания. Только на основании этих данных можно решать вопрос о целесообразности сохранения или прерывания беременности. Геморрагии могут быть и результатом ятрогенных осложнений при применении медикаментов, чаще всего неправильного назначения и передозировки противотромботических препаратов — антикоагулянтов и антиагрегантов.

Наиболее опасны геморрагии, вызванные анафилактической реакцией на медикаменты, при которой повреждение системы гемостаза может быть вызвано либо синдромом ДВС, либо появлением специфического или неспецифического ингибитора свертывания крови. Нередко специфический ингибитор свертывания крови появляется в циркуляции вслед за коагулопатическим кровотечением в процессе массивной гемотрансфузии. Это может резко осложнить клиническую ситуацию, поскольку при ингибиторных формах кровоточивости гепаринотерапия противопоказана. Ряд медикаментов оказывает неспецифическое побочное действие на гемостаз, способствуя возникновению геморрагического синдрома. Так, антибиотики (пенициллин, ампициллин, оксациллин, метициллин и карбенициллин), антигистаминные, седативные препараты, анальгетики и транквилизаторы ингибируют реакцию высвобождения тромбоцитов и нарушают их необратимую агрегацию.

Причинами гипокоагуляции, тромбоцитопении и кровоточивости могут быть хронические заболевания кровеносных органов и печени, при которых повреждается синтез факторов свертывания крови и тромбопоэз. В этих случаях необычайно важное практическое значение приобретает дифференциальная диагностика при-

чины геморрагического синдрома. При выборе направления исследования гемостаза необходимо учитывать тип кровоточивости. Принято различать гематомный, микроциркуляторный и смешанный типы. Могут встречаться также васкулопурпурный и ангиоматозный типы кровоточивости.

Гематомный тип кровоточивости наблюдается при наследственном дефиците фактора VIII (женская гемофилия), циркуляции ингибитора факторов VIII и IX. Микроциркуляторный тип кровоточивости характерен для всех форм тромбоцитопатий, гипо- и дисфибриногемий, дефиците факторов II, V, VII, X и болезни Виллебранда. Гематомно-микроциркуляторный тип кровоточивости свойствен болезни Виллебранда, наследственному дефициту факторов VII и XIII, передозировке антикоагулянтов, тромболитиков, синдрому ДВС, циркуляции в кровотоке специфических ингибиторов факторов свертывания крови. При остром течении синдрома ДВС (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, сепсис, септический шок, синдром мертвого плода, преэклампсия и эклампсия, расстройства дыхания новорожденного) геморрагии, как правило, сочетаются с органной недостаточностью и общим тяжелым состоянием больных. Кровоточивость при этом носит универсальный характер и характеризуется признаками, указывающими на нарушение как микроциркуляторного, так и плазменного гемостаза.

Явные клинико-анамнестические указания на характер повреждения системы гемостаза позволяют прицельно исследовать тромбоцитарные и плазменные компоненты нарушения свертывания крови. Своевременная диагностика этих патологических состояний крайне важна для выработки рациональной тактики ведения беременности, родов, неонатального периода и проведения адекватной заместительной терапии препаратами крови (криопреципитат, концентраты факторов свертывания крови, тромбоцитарная масса и др.).

Создание специализированных служб гемостазиологии в крупных научно-исследовательских центрах будет способствовать коренному улучшению диагностической и лечебно-профилактической работой в области охраны здоровья матери и ребенка.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Агрегация тромбоцитов 9, 133
 Адгезия тромбоцитов 8
 Акселераторы 15
 Активация тромбоцитов 8
 Акушерский (е) геморрагический шок 148
 — кровотечения 112
 — атония матки 114
 — — лечение 116
 — — массивные 113, 140, 145, 150
 — — — анализ особенностей 120
 — — терапевтическая тактика 121
 — — этиология 114
 Альбумин 174
 Анафилактический шок 146
 Бактериальный шок, гепаринотерапия 100
 Болезнь Бернара—Сулье (синдром) 241, 255
 Болезнь Виллебранда см. Виллебранда болезнь
 Болевой (травматический) шок 147
 Виллебранда болезнь 236
 — — классификация 240
 — — лечение 243
 — — фактор 15, 237
 Внутрисосудистое свертывание и фибринолиз см. синдром ДВС
 Гемодез 175
 Гемоделиция управляемая 197
 Геморрагический шок 150
 — — акушерский 151, 204
 — — — обратимый 167
 — — диагностика 163, 168
 — — клиническая симптоматика 167
 — — компенсированный 166
 — — — необратимый 167
 — — — лечение 169
 — — — основные принципы 171
 — — — патогенез 151
 Гемостаз(а) дефициты наследственно обусловленные 236
 — препараты крови 136
 — прокоагулянтное звено 14
 — система 28, 87, 99
 — — показатели во время беременности 28
 Гемостазиограмма при синдроме ДВС 75
 Гемофилия А 242, 249
 — Б 249
 Гепаринотерапия, поздний токсикоз беременности 74
 — методы контроля дозировки 78
 — при бактериальном шоке 100
 — противопоказания 78
 — критических состояний 137
 Гетерозиготное носительство гена гемофилии А и В 249
 Гипоксия 157
 — клиническая картина 158
 — острая 159
 — смешанная форма 160
 Гипотонические кровотечения, тактика акушера 141
 Гланцмана тромбостения 241, 254
 Депрессия точки замерзания 179
 Дефект циклооксигеназы 258
 Дефициты гемостаза наследственно обусловленные 236
 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови см. синдром ДВС
 Диффузионная способность легких (ДСЛ) 218
 Дыхательная недостаточность 216
 — — клиническая картина 220
 — — коррекция 216
 — — лечение
 Желатиноль 175
 Ингибиторы протеаз 16, 21
 — свертывания крови 251
 — — — циркуляция 251
 Инфекционно-токсический (септический) шок 147
 Инфузионная терапия 199
 Инфузионно-трансфузионная терапия 172
 — — основные средства 172
 — — тактика 176
 — — осмометрия 179
 — — онкометрия 191
 Искусственная вентиляция легких 228
 Кислотно-аспирационный синдром 146
 Коагулопатия потребления см. синдром ДВС
 Коллоидно-осмотическое давление (КОД) 191
 — состояние 202
 — — коррекция расстройств 202
 Консервированная донорская кровь 173

- Кофакторы 16
 Кристаллоидный раствор 176
 Кристмана фактор 15, 24
 Кровозаменители, классификация 172
 Кровопотеря в родах физиологическая 202
 — острая 149
 — патологическая 142
 — — декомпенсированная (шок) 143
 — — компенсированная 142
 — пограничная 142
 — при акушерских вмешательствах, предполагаемый объем 164, 165
 Кровотечения гипотонические тактика акушера 141
 Матка Кувелера 138, 140, 154
 Нефропатия 59
 — легкая форма 68
 — морфологические особенности плаценты 59
 — — — других органов 59
 — показатели системы гемостаза новорожденных 69
 — тесты исследования РКМФ и ПДФ 64
 — тяжелая форма 69, 74
 Оксигенотерапия 225
 Осмоляльность 179, 183
 Острая почечная недостаточность (ОПН) 231
 — — — лечение 234
 Отек легких 229
 Отслойка плаценты нормальной расположенной 125
 — — — акушерская тактика 138
 — — — геморрагический шок 150
 — — — дифференциальный диагноз 126
 — — преждевременная 150
 Печеночно-почечная недостаточность 232
 Печеночно-почечный острый синдром, коррекция 230
 Плазма 174
 Поздний токсикоз беременных 55
 — — — гепаринотерапия 75
 — — — нефропатия 59
 — — — показатели системы гемостаза 62
 — — — преэклампсия 56, 71
 — — — свойства тромбоцитов 65
 — — — тяжелые формы 56
 — — — — эклампсия 56, 71
 Показатели системы гемостаза во время беременности 28
 Полиглюкин 175
 Послеродовый период ранний, кровотечения 140
 Послешоковые кровотечения 145, 147
 Предлежание плаценты 121
 — — акушерская тактика 123
 — — диагностика
 — — клинические проявления 122
 Преждевременная отслойка плаценты 150
 — — — акушерская тактика 138
 — — — нарушения гемостаза 138
 — — — факторы риска 138
 Препараты крови для гемостаза 136
 Прокоагулянтное звено системы гемостаза 14
 — — — — у недоношенных 37, 38
 — — — — у плодов и новорожденных 36
 Простагландинсинтетаза 10
 Протеин 175
 Раби, проба переноса 52, 101, 107, 131
 Ранний послеродовый период 140
 — — — действия врача при кровотечении 144
 Реакция Санарелли—Шварцмана см. Санарелли—Шварцмана реакция
 Реополиглюкин 175
 Санарелли—Шварцмана реакция 81
 Септический шок 78, 147
 — — гипердинамическая стадия 94
 — — диагностика 91, 93
 — — лечение 100
 — — ранние проявления 92
 — — этиология 79
 — — эндотоксины 80
 Синдром Бернара—Сулье 241, 255
 — (болезнь) Виллебранда 118
 — гиперосмоляльный 184
 — гипоосмоляльный 185

- ДВС 5, 23, 41, 57, 67, 86, 99, 106, 126
- — анализ тромбоза графмы 51
- — методы диагностики 51
- — механизм развития 43
- — острая форма 47, 52, 127
- — — диагностика 133
- — — лечение 135
- — подострые формы 47, 52
- — специфические проявления 54
- — терминология 45
- — хроническая форма 50
- «Синдром дефибрирования» см. синдром ДВС
- массивной кровопотери 150
- печеночно-почечный острый 230
- сдавления нижней полой вены 146
- Уотерхауса — Фридериксена 97
- фибринирования 42
- Херманского — Пудлака 258
- Шихена 97
- Система гемостаза 28, 87, 99
- — матери и плода 40
- — показатели 28
- — процессы активации местные 41
- Стюарта — Прауэра фактор 15, 20
- Субстраты 16
- Тесты на содержание дериватов фибриногена 35
- Тромбгеморрагический синдром см. синдром ДВС
- Тромбоксан А₂ 10
- Тромбоцитная масса 174
- Тромбоцитопатии
- наследственные формы 254
- приобретенные формы 259
- Тромбоциты, морфология и физиология
- агрегация 9
- типы патологии функции 12
- Тромбоземболия легочной артерии 262
- — — клиническая картина 266
- — — терапия 266
- — — факторы риска 265
- Уотерхауса — Фридериксена синдром 97
- Управляемая гемодилюция 197
- «Фактор(ы), активирующий тромбозит» 10
- УШ (Виллебранда) 15, 236
- Кристмана 15, 20, 24
- предрасполагающие к развитию отслойки плаценты 125
- свертывания крови 14
- — — характеристика 15
- Стюарта 20
- Флетчера 16, 15
- Хагемана 17, 19, 24
- Фибринолитическое (ий) звено гемостаза 24, 25
- энзим 15
- Фитижеральда — Фложе — Вильямса фактор 15, 17
- Хагемана фактор 15
- Холодовая активация фактора VII у беременных 31
- Шихена синдром 97
- Шок анафилактический 146
- бактериальный 100
- болевой 147
- геморрагический 150
- инфекционно-токсический 147
- септический 78, 80, 147
- Шоковая матка клинические признаки 154
- Эмболия околоплодными водами 145
- — — дифференциальный диагноз 105
- — — клиническая картина 103
- — — лечение 109
- — — показания к интубации 109
- — — шок 102
- Эндотоксин (ы) при септическом шоке 80
- биологический эффект 82
- действие на гуморальные звенья гемостаза 90
- ранние этапы действия 90
- Энзимы 15
- Энергетический обмен организма, этапы 156
- Эритроцитная масса 174

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Андреевко Г. В. Фибринолиз. — М.: МГУ, 1979. — 352 с.
- Багдатов В. Е., Гологорский В. В., Гельфанд Б. Р. и др. Изменение функции легких при септическом шоке. — В кн.: Хирургический сепсис (клиника и лечение): Всесоюз. конф. М., 1982, с. 159—161.
- Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1980. — 336 с.
- Гаврилова О. К. Физиологическая система регуляции агрегатного состояния крови. — В кн.: Актуальные вопросы исследования системы гемостаза в клинической практике. Москва—Вена, 1985, с. 3—10.
- Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Багдатов В. Е. и др. Гемодинамика и транспорт кислорода при септическом шоке. — В кн.: Хирургический сепсис (клиника и лечение): Всесоюз. конф. М., 1982, с. 161—164.
- Гуртовой Б. Л., Серов В. Н., Макацария А. Д. Гнойно-септические заболевания в акушерстве. — М.: Медицина, 1981. — 255 с.
- Добровольский В. И., Макацария А. Д. К вопросу о контролируемом применении гепарина у больных септическим шоком. — Сов. мед., 1984, № 6, с. 90—93.
- Добровольский В. И., Макацария А. Д., Мищенко А. Л. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных сепсисом и септическим шоком. — Сов. мед., 1984, № 4, с. 34—39.
- Идельсон Л. И. Тромбоцитопении. — В кн.: Геморрагические заболевания и синдромы. — М., 1980, с. 113—134.
- Каньшина Н. Ф. Взаимоотношения бактериального шока и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. — В кн.: Вопросы клинической и экспериментальной морфологии. Новокузнецк, 1982, с. 8—12.
- Каньшина Н. Ф., Павленок Ю. М. Сравнительная морфология кортикальных некрозов почек при бактериальном шоке и экспериментальных некрозах почечной коры. — В кн.: Вопросы клинической и экспериментальной морфологии. Новокузнецк, 1982, с. 21—23.
- Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. и др. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор гемостаза и иммуногенеза. — В кн.: Поражения сосудистой стенки и гемостаз. Минск, 1983, с. 253—254.
- Кулаков В. И., Черная В. В., Балуда В. П. Острый тромбоз вен нижних конечностей в акушерстве. — М.: Медицина, 1982. — 198 с.
- Лопухин В. О., Макацария А. Д. Послеродовое кровотечение, обусловленное болезнью Виллебранда. — Акуш. и гин., 1985, № 1, с. 43—44.
- Макацария А. Д. Эмболия околоплодными водами, шок и нарушения гемостаза. — Акуш. и гин., 1984, № 1, с. 59—63.
- Макацария А. Д. Показания, противопоказания, контроль гепаринотерапии в акушерской практике. — Акуш. и гин., 1985, № 1, с. 68—71.
- Макацария А. Д. Болезнь Виллебранда и беременность. — Акуш. и гин., 1985, № 8, с. 70—74.

- Макацария А. Д.* Гемостазиологические аспекты акушерских кровотечений. — Акуш. и гин., 1985, № 1, с. 22—28.
- Макацария А. Д., Мищенко А. Л.* Значение и возможности исследования тромбодитарного звена системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике. — Акуш. и гин., 1985, № 10, с. 71—77.
- Малиновский Н. Н., Натрадзе Д. А., Масленников С. Г.* Клинические аспекты тромбоземболии легочной артерии. — В кн.: Диагностика и лечение тромбоземболии легочной артерии. М., 1980, с. 3—7.
- Мищенко А. Л., Макацария А. Д., Елизарова И. П.* Состояние системы гемостаза у здоровых доношенных новорожденных. — Вопр. охр. мат., 1985, № 1, с. 34—35.
- Нестерова С. Г., Натрадзе Д. А., Масленников С. Г., Макацария А. Д.* Значение исследования системы гемостаза у лиц, перенесших тромбоземболию легочной артерии. — В кн.: Диагностика и лечение тромбоземболии легочной артерии. М., 1980, с. 81—83.
- Папаян А. В., Шабалов И. П.* Геморрагические диатезы у детей. — М.: Медицина, 1982. — 283 с.
- Репина М. А., Федорова З. Д.* Акушерские кровотечения: вопросы профилактики и интенсивного лечения. — Акуш. и гин., 1985, № 1, с. 12—19.
- Савельев В. С.* Современное состояние и пути развития проблемы легочной тромбоземболии. — В кн.: Диагностика и лечение тромбоземболии легочной артерии. М., 1980, с. 97—102.
- Савельев В. С.* Проблемы септического шока в хирургии. В кн.: Хирургический сепсис (клиника и лечение): Всесоюз. конф. М., 1982, с. 22—25.
- Серов В. Н., Маркин С. А.* Лечение геморрагического шока в акушерстве. — Акуш. и гин., 1985, № 1, с. 19—22.
- Степанов Э. А., Ширяев Н. Д.* Внутрисосудистое свертывание крови у детей. — В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. Молекулярно-биологические и физиологические аспекты/Под ред. Б. В. Петровского, Е. И. Чазова и С. В. Андреева. М., 1981, с. 215—224.
- Стрижаков А. Н., Макацария А. Д., Бунин А. Т., Акмурадова Г.* Особенности клиники, системы гемостаза и тактики ведения беременности и родов при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. — Акуш. и гин., 1985, № 8, с. 28—31.
- Суслопаров Л. А.* Механизм гемостаза в матке в третьем периоде родов. — Акуш. и гин., 1979, № 3, с. 6—9.
- Федорова З. Д.* Гемофилия и ее лечение. — М.: Медицина, 1977. — 183 с.
- Barrows J. J.* A documented case of amniotic fluid embolism as acute fetal distress. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1982, vol. 143, p. 599—601.
- Beller F. K.* Sepsis and coagulation. — Clin. obstet. Gynec., 1985, vol. 28, N 1, p. 46—52.
- Biggs R., Rizza C. R.* Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. — Oxford — London — Edinburgh, 1984. — 600 p.
- Bloom A. Z.* The von Willebrand Syndrome. — Sem. Hemat., 1980, vol. 17, N 4, p. 215—227.
- Bonnar J.* Venous thromboembolism and pregnancy. — Clin. obstet. Gynec., 1981, vol. 8, N 2, p. 455—473.
- Brinkhous K. M., Roberts H. R., Weiss A. E.* Prevalence of inhibitors in Hemophilia A and B. — Thrombos Diathes haemorrh., 1972, Suppl. 51, p. 315—320.
- Brown B. I., Heaston D. R., Poulson A. M. et al.* Incontrollable angiographic Arterial embolization. — Obstet. and Gynec., 1979, vol. 54, N 3, p. 361—365.

- Cavanagh D., Knuppel R. A., Shepherd J. N.* et al. Septic shock and the obstetrician/gynecologist. — *South Med. J.*, 1982, vol. 75, p. 809—814.
- Coe N. P., Salzman E. W.* Thrombosis and intravascular coagulation. — *Surg. clin. North Amer.*, 1976, vol. 56, N 4, p. 875—890.
- Collins C. G.* Suppurative pelvic thrombophlebitis: a study of 202 cases in which the diseases was treated by ligation of the vena cava and ovarians veins. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, vol. 108, p. 681—685.
- Cools M. C., Muheman A. F., Glueck H. J.* Hemorrhagic death associated with a high titer factor V inhibitor. — *Amer. J. Hemat.*, 1978, vol. 4, p. 193—206.
- Courtney L. D.* Amniotic fluid embolism. — *Obstet. Gynec. Surv.*, 1974, vol. 29, p. 169—173.
- De Lee J. B.* A case of fatal haemorrhagic diathesis with premature detachment of the placent. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1901, vol. 44, p. 785—792.
- Duff P., Engelsgerd B., Zingery L. W.* et al. Hemodynamic observation in a patient with intrapartum amniotic fluid embolism. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1983, vol. 146, N 1, p. 112—115.
- Dupuy E., Caen J.* Thrombopathies constitutionnelles et acquises. — *Rev. Prat.*, 1981, vol. 31, N 7, p. 487—495.
- Dupuy E., Tobelem G., Soria C.* et al. Anomalies moléculaires des maladies thrombo-emboliques recidivantes. — *Presse Med.*, 1983, vol. 12, N 2, p. 95—98.
- Egberg N., Blomback M.* On the characterization of acquired inhibitors to ristocitin induced platelet aggegation found in patientst with von Willebrand's disease. — *Thromb. Res.*, 1976, vol. 9, p. 527—531.
- Graeff H., Kuhn W.* Coagulation disorders in obstetrics. — Philadelphia: Saunders, 1980, — 162 p.
- Graeff H.* Hypercoagulable states. — In: *The Thromboembolic disorders/* Eds. J. van de Loo, C. R. M. Prentice, F. K. Beller. Stuttgart, 1983. — p. 91—92.
- Guttman A.* Sur les alterations du sang des animaux intoxique's par les extracts d'organes. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1974, vol. 76, p. 349—357.
- Hardisty R. M.* Hereditary disorders of platelet function. — *Clin. Haemat.*, 1983, vol. 12, N 1, p. 153—173.
- Hataway W. E., Bonnar J.* Perinatal coagulation. — New York — San Francisco — London: Grune Stratton, 1978. — 235 p.
- Heene D. S.* Disseminated intravascular coagulation. — Evaluation on therapeutic approaches. — *Semin. Thrombos. Harmost.*, 1977, vol. 4, p. 291—300.
- Herbert W. N. P., Cefalo R. C.* Management of postpartum hemorrhage. — *Clin. obstet. ginec.*, 1984, vol. 27, N 1, p. 139—147.
- Hugo R., Theiss W., Kuhn W., Graeff H.* Thromboembolische Erkrankungen in der Geburtshilfe. — *Gynäkologe*, 1984, Bd 17, S. 115—123.
- Hugo R., Rust M., Deckardt R., Graeff H.* Fruchtwasserembolie. — *Gynäkologe*, 1984, Bd 17, N 2, S. 121—130.
- Kaplan J. M.* Thrombocytopenia Due to Non-immune platelet destruction. — *Clin. Haemat.*, 1983, vol. 12, N 1, p. 39—63.
- Killam A.* Amniotic fluid embolism. — *Clin. obstet. Ginec.*, 1985, vol. 28, N 1, p. 32—36.
- Knuppel R. A., Rao P. S., Cavanagh D.* Septic shock in obstetrics. — *Clin. obstet. Ginec.*, 1984, vol. 27, N 10, p. 3—10.
- Larrieu M. J.* Conduit a denir et explorations devant un malade

- presentant un syndrome Hemorrhagique d'origine plaquettaire. — *Rev. Prat.*, 1981, vol. 31, N 7, p. 461—469.
- Leone G., Accora F., Boni P.* Circulating anticoagulant against factor XI and thrombocytopenia with platelet aggregation inhibition in system lupus erythematosus. — *Acta Haemat.*, 1977, vol. 58, p. 240—245.
- McKay D. G., Merril S. J., Weiner A. E.* et al. Pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis, and other acute fatal complication of pregnancy and its possible relationship to the generalized Schwartzman phenomenon. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1953, vol. 65, p. 507—514.
- McKay D. C.* Vessel wall and thrombogenesis — endotoxin. — *Thrombos. Diathes. haemorrh.*, 1973, vol. 29, N 1, p. 11—26.
- McKay D. G.* Clinical significance of intravascular coagulation. — In: *Disseminated intravascular coagulation.*/Eds. T. Abe, M. Yamanaka, Basel, 1983, p. 63—78.
- Matthias F. R.* Shock und Gerinnungsstörungen. — *Therapiewoche*, 1979, Bd 29, N 26, s. 4466—4468.
- Meier P. R., Bowers W. A.* Amniotic fluid embolus — like syndrome presenting in the second trimester of pregnancy. — *Obstet. and Gynec.*, 1983, vol. 61, p. 315—318.
- Mellanby J.* The coagulation of blood. Part II. The actions of snake venous, peptoul and leech extract. — *J. Physiol.*, 1909, vol. 38, p. 441—503.
- Mibashan R. S.* Prenatal diagnosis of the haemophilias. — In: *The future of prenatal diagnosis*/Ed. H. Galjaard. — Edinburgh, 1982, p. 167.
- Mills C. A.* The action of tissue extracts in the coagulation of blood. — *J. biol. Chem.*, 1921, vol. 46, p. 167—192.
- Muller-Berghaus G., Hasegawa H.* Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation. — In: *Disseminated intravascular coagulation*/Eds. T. Abe, M. Yamanaka. Basel, 1983, p. 3—14.
- Nilsson J. M.* International Committee communications, Report of the Working party on Factor VIII-related antigen. — *Thrombos. Haemost.*, 1978, vol. 39, p. 511—520.
- Obata G.* On the nature of eclampsia. — *J. Immunol.*, 1919, vol. 40, p. 111—135.
- Pais S. O., Glickman M., Schwartz R.* et al. Embolization of pelvic arteries for control of postpartum hemorrhage. — *Obstet. and Gynec.*, 1980, vol. 55, N 6, p. 754—758.
- Pritchard J. A., Ratnoff O. D., Weisman K.* Hemostatic defects and increased red cell destruction in preeclampsia and eclampsia. — *Obstet. and Gynec.*, 1954, vol. 4, p. 159—165.
- Raby C.* Coagulations intravasculaires Disseminees et localisees. — Paris: Masson. 1974. — 247 p.
- Rao P. S., Cavanagh D., Gaston L. W.* Endotoxic shock in the primate effects of aspirin and dipyridamole administration. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1981, vol. 140, p. 914—918.
- Rizza C. R., Mattheus K. J. M.* Clinical features of clotting factor deficiencies. — In: *Human blood coagulation haemostasis and thrombosis*/Ed. R. Biggs. C. R. Rizza. — Oxford, 1984, p. 119—169.
- Rudigoz R. C., Barral X., Miellet Ch.* Diagnostic et traitement des thromboses de la puerperalite. — *Rev. franc. Gynec.*, 1981, vol. 76, N 2, p. 141—145.
- Selye H.* *Thrombohemorrhagic phenomena.* — Springfield: Thomas, 1966. — 337 p.

- Sharp A. A.* Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. — In: Disseminated intravascular coagulation/Eds T. Abe. M. Yamana, Basel, 1983, p. 251—264.
- Sher G., Satland B. E.*, Abrupto placental with coagulopathy. A rational basis for management. — Clin. obstet. Gynec., 1985, vol. 28, N 1, p. 15—23.
- Siegal T. S., Aghoi H., Seligson U., Modan M.* Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC). A study of 118 cases. — Thromb. Haemost., 1978, vol. 39, N 1, p. 121—135.
- Steiner P. E., Lushbaugh C. C.* Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexplained deaths in obstetrics. — J.A.M.A., 1941, vol. 117, p. 1245—1247.
- Talbert L. M., Blatt P. M.* Disseminated intravascular coagulation in obstetrics. — Clin. obstet. Gynec., 1979, vol. 22, N 4, p. 889—898.
- Thomas D. P.* Die Pathogenese venöser Thrombosen. — Gynäk. Prax., 1983, Bd 7, S. 609—525.
- Treffers P. E., Huidekoper B. L., Weenink G. H., Klosterman G. J.* Epidemiological observation of thrombo-embolic disease during pregnancy and in the puerperium in 56022 women. — Int. J. Gynaec. Obstet., 1983, vol. 21, N 4, p. 327—331.
- Vassali P., Morris R. H., McCluckey R. T.* The pathogenic role of fibrin deposition in the glomerular lesions of toxemia of pregnancy. — J. exp. Med., 1963, vol. 118, p. 467—472.
- Watson P.* Postpartum hemorrhage and shock. — Clin. obstet. gynec., 1980, vol. 23, p. 985—1001.
- Weenink G. H., den Cate J. W., Treffers P. E.* Hypertensive Disorders. — Clin. obstet. gynec., 1985, vol. 28, N 1, p. 37—45.
- Weiner C. P.* Diagnosis and management of thromboembolic disease during pregnancy. — Clin. obstet. Gynec., 1985, vol. 28, N 1, p. 107—117.
- Weinstein L.* Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1982, vol. 142, p. 159—163.
- Weiss H. J.* Congenital disorders of platelet function. — Sem. Hemat., 1980, vol. 17, N 4, p. 228—241.
- Williams L. E.* Postpartum hemorrhage. — Clin. Obstet. Gynec., 1980, vol. 23, p. 637—646.
- Zimmermann T. S., Ruggeri M.* Von Willebrand's disease. — Clin. Haemat., 1983, vol. 12, N 1, p. 175—200.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Глава I. Физиология функционирования системы гемостаза	7
Сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза	7
Прокоагулянтное звено системы гемостаза	14
Звено ингибиторов свертывания крови и фибринолиза	21
Фибринолитическое звено системы гемостаза	24
Глава II. Система гемостаза при физиологическом течении гестационного процесса	28
Глава III. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (патогенез, клиника, диагностика)	41
Глава IV. Поздний токсикоз беременных и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	55
Глава V. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и септический шок	78
Глава VI. Эмболия околоплодными водами, шок и нарушение гемостаза	102
Глава VII. Акушерские кровотечения	112
Кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах	140
Послешоковые кровотечения	145
Глава VIII. Акушерский геморрагический шок В. Н. Серов, С. А. Маркин	148
Предрасполагающие и разрешающие факторы акушерского геморрагического шока	148
Патогенез акушерского геморрагического шока	151
Диагностика акушерского геморрагического шока	163
Принципы комплексной интенсивной терапии массивной кровопотери и акушерского геморрагического шока	169
Основные средства инфузионно-трансфузионной терапии	172
Тактика инфузионной терапии	176
Коррекция расстройств коллоидно-осмотического состояния	202
Коррекция дыхательной недостаточности	216
Коррекция острого печеночно-почечного синдрома	230
Глава IX. Наследственно обусловленные дефекты гемостаза и беременность	236
Болезнь Виллебранда и беременность	236
Гетерозиготное носительство гена гемофилии А и	

	В и беременность	249
	Циркуляция ингибиторов свертывания крови	251
	Наследственные формы тромбоцитопатии	254
	Приобретенные формы тромбоцитопатии	259
Глава X.	Тромбоэмболия легочной артерии как осложнение гестационного процесса	262
Заключение		271
Предметный указатель		279
Список литературы		282

Монография

ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ СЕРОВ
АЛЕКСАНДР ДАВИДОВИЧ МАКАЦАРИЯ

**Тромботические и геморрагические
осложнения в акушерстве**

Зав. редакцией **А. В. Блисеева**
Редактор **В. А. Голубев**
Редактор издательства **Л. Д. Иванова**
Оформление художника **Н. Б. Ежкина**
Художественный редактор **О. А. Четверикова**
Технический редактор **Г. Н. Тюрина**
Корректор **Л. А. Абдулаева**

ИБ-4158

Сдано в набор 21.10.86. Подписано к печати 03.02.87. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бумага кн.-журн. Гарнитура литер. Печать офсетная. Усл. печ. л. 15,12. Усл. кр.-отт. 30,45. Уч.-изд. л. 16,67. Тираж 40 000 экз. Заказ 1632.
Цена 1 р. 10 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»
101000 Москва, Петроверигский пер., 6/8

Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.
150014, Ярославль, ул. Свободы, 97.