

М. А. ПЕТРОВ-МАСЛАКОВ, М. А. РЕПИНА

**БЕРЕМЕННОСТЬ**  
**И**  
**СВЕРТЫВАЮЩАЯ**  
**СИСТЕМА**  
**КРОВИ**

**АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР**

**М. А. ПЕТРОВ-МАСЛАКОВ, М. А. РЕПИНА**

**БЕРЕМЕННОСТЬ  
И СВЕРТЫВАЮЩАЯ  
СИСТЕМА  
КРОВИ**



**ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»**  
*Ленинградское отделение 1968*

*Петров-Маслаков М. А., Репина М. А. Беременность и свертывающая система крови. 1968 г., 12 л.*

Монография посвящена состоянию свертывающей системы крови при беременности и во время родов, физиологии и биохимии системы коагуляции.

В книге показана динамика отдельных факторов свертывания при нормально протекающей беременности, в родах и послеродовом периоде. Указаны возможные причины этих изменений и рассмотрены вопросы о связи функционального состояния свертывающей системы крови с величиной физиологической кровопотери во время родов. Детально описаны изменения в свертывающей системе крови при осложненном течении беременности. Авторы высказывают свои взгляды на патогенез нарушений гемокоагуляции при указанных осложнениях и обсуждают их возможные причины.

В книге уделено внимание также тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям у родильниц. Проблема коагулопатий в акушерстве является основным разделом работы, в котором освещены теории патогенеза афибриногенемии во время родов, в раннем и послеродовом периоде.

Большое внимание уделено клинике, диагностике и методам лечения гипо- и афибриногенемии. В последнем разделе книги освещены методы лечения и профилактики коагулопатий в акушерстве.

В монографии приведено 25 таблиц, 15 иллюстраций, библиография — 682 названия.

*Издание одобрено и рекомендовано к печати  
Редакционно-издательским советом  
Академии медицинских наук СССР*

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы почти повсеместно отмечается увеличение частоты кровотечений при беременности и во время родов, а также повышение удельного веса кровотечений в структуре материнской смертности.

По РСФСР частота кровотечений в родах в настоящее время колеблется в пределах 7,0—12,0% (Ю. А. Виноградова и соавт., 1963; К. И. Яхтина, Е. А. Сумовская, 1964; Р. Г. Бакиева и соавт., 1964, и др.). Аналогичны данные о частоте кровотечений по союзным республикам (В. Н. Дорогов, Р. К. Веденева, 1961; О. Г. Петраш и соавт., 1962; С. А. Юсупова, 1963; Н. С. Бакшеев, 1965, и др.).

Вместе с тем, в более отдаленные годы процент кровотечений при беременности и во время родов был несколько ниже. По данным О. В. Маковой (1957), в 1945—1949 гг. частота кровотечений по Москве составляла в среднем 3,8%, а по данным Л. С. Персианинова и С. Я. Малиновской (1962), в акушерской клинике Минского медицинского института за 1946—1951 гг. акушерские кровотечения наблюдались в 4,1% всех родов.

По Ленинграду частота кровотечений увеличилась с 2,3% в 1945 г. до 6,7% в 1961 г. (Н. В. Кобозева, 1963).

В Институте акушерства и гинекологии АМН СССР (Ленинград) в 1963—1966 гг. патологическая кровопотеря наблюдалась в 6,8%, а кровопотеря в количестве 1000 мл и более в 0,9% всех родов.

Наряду с ростом частоты кровотечений в родах, увеличивается их удельный вес в структуре материнской смертности. По данным хроники ВОЗ, вычисленным на основе статистических показателей различных стран за 1960 г., материнская смертность от акушерских кровотечений составила 9,65 на 100 000 живорожденных, заняв,

таким образом, второе место после токсикозов беременности.

Как сообщает Pardini (1960), материнская смертность от кровотечений в Японии составляет 47,8 на 100 000 живорожденных, в странах Южной Африки — 39,2 на 100 000, в Италии — 31,0 на 100 000, в Норвегии — 16,5, в США — 14,8, Англии — 13,3, Швеции — 12,7, Франции — 10,5, Дании — 9,1 на 100 000 живорожденных.

По данным Ravenscroft (1962), Lane и Andelman (1963), в 30,1—38,2% случаев материнская смертность зависит от кровотечений при беременности и во время родов.

В 1961 г. в Польше на кровотечения приходилось 42,61% от общего числа летальных исходов при беременности, в родах и послеродовом периоде (Л. Грабовецка, Я. Лесиньски, 1965).

По Советскому Союзу маточные кровотечения среди причин материнской смертности занимают первое—второе место (Н. С. Бакшеев, 1961, 1965; Е. К. Александров, 1963; Г. А. Паллади, 1962, Г. Х. Иртуганова, 1964; Н. М. Айламазян, 1965, и др.).

По данным Н. С. Бакшеева (1965) среди причин материнской смертности по УССР акушерские кровотечения составляли 32,3% в 1959 г., 31,9% — в 1960 г., 30,1% — в 1961 г. и 34,0% — в 1962 г.

Помимо того что кровотечения при беременности и во время родов являются основной причиной материнской смертности, они также значительно влияют на последующее здоровье женщин. В результате перенесенных в родах больших кровопотерь на фоне анемии и ослабления защитных функций организма чаще развиваются воспалительные заболевания матки, придатков, околоматочной клетчатки, тазовой брюшины, общие септические заболевания, тромбоэмболические осложнения, которые в ряде случаев приводят либо к летальным исходам, либо к последующей инвалидности женщин. Кроме того, у части женщин после перенесенных в родах кровопотерь развиваются стойкие эндокринные нарушения, выражающиеся вначале в гипогалактии, а затем в гипоолигоменорее, аменорее, бесплодии, частичной атрофии щитовидной железы, коры надпочечников и других серьезных расстройствах.

По данным С. О. Нааритс (1964) гипогалактия наблюдается в 28,6% массивных кровопотерь в родах. Точно такой же процент (28,6%) гипогалактий после кровотечений выявлен Э. Н. Синдеевой (1962), которая наблюдала, что у женщин, перенесших большую кровопотерю во время родов, послеродовый период часто (в 31,2%) осложняется лихорадящим течением. По данным А. С. Толстых (1963), основанным на анализе отдаленных результатов массивных кровопотерь в родах, у 11,4% женщин наблюдаются симптомы гипопитуитаризма.

Учитывая большое значение правильной борьбы с акушерскими кровотечениями для здоровья и жизни женщин, указанной проблеме в настоящее время уделено большое внимание: пересмотрены некоторые методы лечения и профилактики акушерских кровотечений, широко проводятся исследования, дополняющие и уточняющие неясные стороны этиологии и патогенеза этих состояний. Однако многие вопросы остаются еще спорными и недостаточно изученными. В частности, не совсем ясным остается вопрос о границах физиологической кровопотери во время родов. По данным Pgesl (1958), каждое кровотечение в третьем периоде родов, превышающее 250 мл, следует рассматривать как угрожающее. Sieroszewski и соавторы (1961) на основании наблюдений 2259 родов считают, что кровопотеря, не превышающая 500 мл, в основном не угрожает жизни и здоровью женщины и может быть принята за верхнюю границу физиологической нормы.

По данным А. Ю. Лурье (1960), среди умерших от кровотечений во время родов женщин, около 26% погибли, когда кровопотеря не превышала 500—800 мл. Многие стечественные авторы за верхнюю границу физиологической нормы принимают кровопотерю в 400 мл. На V Пленуме Совета родовспоможения и гинекологической помощи Министерства здравоохранения СССР (1954) за физиологическую норму была принята кровопотеря до 250 мл.

По мнению П. А. Белошапка (1955), И. М. Лебедевой (1958) и других авторов, величина физиологической кровопотери различна для разных женщин и зависит от функционального состояния нервной системы, массы циркулирующей крови, количества эритроцитов до кровопотери и т. д.

Согласно имеющимся в литературе данным, механизм остановки послеродового кровотечения включает в себя ряд моментов — сокращение мускулатуры матки, тромбообразование в сосудах плацентарной площадки, сокращение венозных стенок, увеличение резистентности капилляров и т. д. Наиболее важными среди них являются два фактора — сокращение мышцы матки и внутрисосудистое свертывание крови. Работами многих авторов достаточно подробно изучены и продолжают изучаться природа и характер сокращений беременной матки и влияние на этот процесс различных веществ. Значительно меньше освещены вопросы, связанные с состоянием второго важного фактора послеродового гемостаза — свертывающей системы крови. Фактически вплоть до последних лет этому фактору вообще не придавалось должного значения в послеродовом гемостазе.

Лишь значительные успехи, достигнутые гематологией в изучении физиологии и патологии свертывающей системы крови, позволили пересмотреть и правильнее понять механизм нормального послеродового гемостаза и некоторые стороны патогенеза тяжелых кровотечений, связанных с преждевременной отслойкой нормально расположенной и подлежащей плаценты, длительной задержкой в матке мертвого плода, а также кровотечений, возникающих в раннем послеродовом периоде после аномалий родовой деятельности, перерастяжения и травм матки и т. д. Изучение свертывающей системы крови при беременности и во время родов выявило чрезвычайно важное обстоятельство: тяжесть, массивность акушерских кровотечений, большая трудность их терапии и высокий процент материнской летальности наблюдаются именно в тех случаях, когда происходят нарушения в свертывающей и противосвертывающей системах крови. Выяснение этого обстоятельства способствовало повышению интереса врачей-акушеров к состоянию свертывающей системы крови при беременности и во время родов. В результате появилось большое количество отечественных и зарубежных работ, освещающих разные стороны этого вопроса: динамику уровня и активности отдельных факторов при нормальном течении беременности, родов и послеродового периода, связь с кровопотерей во время родов, характер изменений в системе коагуляции при осложненном течении беремен-

ности и родов. Особое внимание было уделено проблеме афибриногенемий, как причине акушерских кровотечений, выявлены акушерские осложнения, при которых чаще развивается это состояние, предложены и разработаны теории патогенеза, описана клиника и, главное, разработаны основные методы лечения и профилактики коагулопатий в акушерстве.

Параллельно выяснению новых сторон патогенеза акушерских кровотечений успехи гематологии, открытие противосвертывающей системы крови (Б. А. Кудряшов) позволили подойти к правильному пониманию другой важной проблемы акушерства — тромбоэмболическим осложнениям у родильниц.

Изучению многих из указанных выше вопросов (состояние свертывающей системы крови при нормальной и осложненной беременности и в родах, зависимость кровопотери в родах от уровня и активности некоторых факторов, влияние боли, травмы и кровопотери на послеродовые показатели коагуляции, характер нарушений при афибриногенемиях и т. д.) были посвящены исследования авторов настоящей работы на протяжении последних 8—9 лет, а также ряд исследований, выполненных в последние годы под руководством одного из авторов (профессора М. А. Петрова-Маслакова). Эти исследования суммированы и представлены в настоящей монографии (работы М. Т. Пулатовой, Л. А. Суслопарова и др.).

В связи с тем, что решение проблемы нарушений свертывания крови при беременности и во время родов тесно связано с выяснением некоторых сторон патогенеза многих акушерских осложнений, нам показалось целесообразным обобщить имеющиеся в этой области достижения как по теоретическим, так и практическим вопросам и представить их в настоящем труде.

В заключение следует отметить, что, несмотря на значительный интерес к свертывающей системе крови, который проявляют акушеры-гинекологи в последние годы, и связанные с этим определенные достижения в борьбе с тяжелыми кровотечениями при беременности и в родах, многое в проблеме коагулопатий в акушерстве остается неясным, спорным и требующим дальнейшего изучения с помощью современных методов исследования (таких, как тромбоэластография, определение компо-



нентов свертывающей и противосвертывающей систем в тканях и т. д.). Нам представляется, что ближайшими задачами указанной проблемы являются: 1) дальнейшее изучение роли противосвертывающей системы крови в патогенезе коагулопатий в акушерстве, 2) дальнейшее изучение патогенеза нарушений в системе коагуляции при эмболии околоплодными водами, 3) изучение характера изменений в свертывающей и противосвертывающей системе крови при разных формах позднего токсикоза беременности, а также выявление роли иммунологических, эндокринных и других изменений в патогенезе этих нарушений, 4) дальнейшее изучение зависимости между нарушениями в системе коагуляции и такими состояниями, как поздний токсикоз беременности (и связанные с ним изменения в плаценте), преждевременная отслойка нормально прикрепленной плаценты, острая почечная недостаточность, некроз передней доли гипофиза, поражение сосудов мозга и мозговых оболочек, 5) изучение характера и причин нарушений в системе гемокоагуляции при иммунологически несовместимой беременности, 6) дальнейшее улучшение методов профилактики и терапии коагулопатий в акушерстве.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ  
О СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЕ КРОВИ**

**НОМЕНКЛАТУРА ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

История учения о свертывающей системе крови насчитывает около ста лет, однако определенная ясность в природу этого процесса была внесена лишь в последние два-три десятилетия. Именно в эти годы были открыты многие факторы свертывания крови: акцелерин (Quick, 1943); стабильный фактор (Owen, Bollmann, 1948), вещество, ускоряющее превращение протромбина — Ас-глобулин (Ware, Guest, Seegers, 1947). Б. А. Кудряшов (1948) открыл тромботропин — фактор, участвующий в образовании активного тромбопластина. Quick (1947) показал, что в крови больных гемофилией отсутствует антигемофилический глобулин, а Biggs и соавторы (1952) описали другую форму гемофилии, выражающуюся в недостатке антигемофилического глобулина В. Позже была открыта еще одна форма гемофилии, причина которой заключалась в недостатке фактора Х.

В последующие годы в литературе появились сообщения об открытии других факторов свертывания крови, многие из которых оказались идентичными ранее известным. Поэтому в 1954, 1956 и 1959 гг. были созваны заседания Международного комитета по номенклатуре факторов свертывания крови, где была рекомендована римская нумерация тех факторов, у которых точно установлены их физиопатологические, физические, биохимические и химические свойства (Wright, 1962).

Известные к настоящему времени факторы свертывания плазмы крови обозначены следующим образом:

- I фактор — фибриноген;
- II » — протромбин;
- III » — тромбопластин;
- IV » — ионы кальция;
- V » — проакцелерин [Ас-глобулин, лабильный фактор];
- VI » — акцелерин (активированный V фактор);
- VII » — проконвертин (стабильный фактор, SPCA — сывороточный ускоритель превращения протромбина);
- VIII » — антигемофильческий глобулин (тромбопластиноген);
- IX » — фактор Кристмаса (антигемофильческий глобулин В, PTC — плазменный компонент тромбопластина);
- X » — фактор Коллера (фактор Стюарт — Прауэра);
- XI » — фактор Розенталя (РТА — третий предшественник тромбопластина);
- XII » — фактор контакта Хагемана.

Фактор I — фибриноген является плазменным эуглобулином большого молекулярного веса (400 000—700 000, по разным авторам). Содержится в плазме крови человека в количестве 200—400 мг%.

Основным местом образования фибриногена является печень. Существует мнение, что синтез фибриногена также возможен в органах и тканях, содержащих элементы ретикуло-эндотелиальной системы (А. А. Ковалевский, 1949). Образование фибриногена в организме происходит сравнительно быстро: через 2 ч после полного удаления уже обнаруживаются его следы, через 4—5 ч — 50%, а через 24 ч — 100% первоначального уровня (М. С. Мачабели, 1961). В. С. Ильин (1941, 1948), П. Н. Веселкин, В. С. Ильин, З. А. Чаплыгина (1955) считают, что разрушение фибриногена происходит в легких, так как последние содержат значительные количества фибриногеназы.

Отсутствие в крови фибриногена — афибриногемия — описана при заболеваниях печени, при тяжелых инфекциях (Dyggve, 1947), после острых кровопотерь (Н. С. Джавадян, 1952), при хирургических вмешательствах, особенно на легком (Soullier, 1952).

**Фактор II** — протромбин — плазменный зуглобулин с молекулярным весом 62 700 (Lamy, Waugh, 1953). На долю протромбина приходится очень небольшая часть плазменных белков (С. Д. Балаховский, 1957). Содержание протромбина в крови составляет, по разным авторам, от 2 до 20 мг%. Beller (1957) считает, что из-за неточности методик действительная концентрация протромбина в крови пока неизвестна. Синтез протромбина происходит в печени при участии витамина К.

В пупочной крови и в крови новорожденных содержание протромбина понижено (Beller, 1957; Szirmai, 1956). До применения роженицам витамина К у каждого из 400 новорожденных наблюдались кровотечения из пупка, мочеполового и пищеварительного трактов (Biggs, Macfarlane, 1957).

Приобретенная гипопротромбинемия отмечена при заболеваниях печени и авитаминозе К. Повышенное содержание протромбина наблюдается при острых кровопотерях (Н. С. Джавадян, 1952), менструации (М. К. Степанкина, 1947) и некоторых других состояниях. Согласно М. К. Степанкиной, в дни менструации протромбиновый индекс превышает нормальные цифры на 27—88%. Укорочение протромбинового времени наблюдается и в периоде овуляции.

**Фактор III** — тромбопластин (тромбокиназа) — фосфолиппротеин с молекулярным весом  $167 \cdot 10^6$ . При всех способах разделения тромбопластина на белок и фосфатиды исчезает его биологическая активность (В. Н. Коваленко, М. А. Котовщикова, 1958). Синтез тромбопластина происходит во всех тканях, содержащих фосфатиды и кефалин. Богаты тромбопластином ткани мозга, легких, почек, сердца, печени и скелетных мышц. Большое количество тромбопластина обнаружено в околоплодной жидкости (Szirmai, 1956) и плаценте.

**Фактор IV** — ионы кальция. В цельной крови человека содержится 6—10 мг% кальция. В активном ионизированном состоянии находится лишь 2 мг% кальция, остальная часть либо связана с белками, либо представляет собой недиссоциируемые соли. Ионы кальция участвуют в процессе образования активного тромбопластина и в превращении протромбина в тромбин.

**Фактор V** — проакцелерин (лабильный фактор, акцелератор глобулина — Ас-глобулин) — плазменный

глобулин с высокой биологической активностью. По физико-химическим свойствам близок протромбину и проконвертину (Я. В. Белик, Е. Л. Ходорова, 1957). Содержится в плазме крови человека в количестве 0,03—0,05%. Участвует в активации протромбина (Ware и соавт., 1947). Синтезируется в печени.

Дефицит фактора V (гипопротромбинемия) описан Owgen (1947), а затем Stefanini (1951) и другими авторами. Приобретенная гипопротромбинемия наблюдается при злокачественных новообразованиях, заболеваниях печени, аллергических состояниях, лейкемии и инфекционных заболеваниях.

Фактор VI — акцелерин — вещество, образующееся при активации проакцелерина. В связи с тем, что превращение проакцелерина в акцелерин протекает очень быстро, многие авторы отрицают его самостоятельное существование (А. Н. Филатов, М. А. Котовщикова, 1963).

Фактор VII — сывороточный ускоритель превращения протромбина — *serum prothrombin conversion accelerator (SPCA)* — относится к глобулинам. Содержится в крови человека в количестве 0,015—0,03%. В процессе свертывания крови концентрация фактора VII заметно не снижается (Witte, Dirnberger, 1953). Я. В. Белик, Е. Л. Ходорова (1957) полагают, что в крови имеется избыток фактора VII. Синтезируется в печени. Способствует образованию тромбина, катализируя воздействие тромбопластина на протромбин. Описаны врожденная и приобретенная недостаточность фактора VII. Врожденная гипопротромбинемия с геморрагической пурпурой и кровотечением из слизистых оболочек описана Lewis, Fresch, Ferguson (1953), Miller (1959) и другими авторами. Приобретенная гипопротромбинемия отмечена при терапии дикумарином (Е. Е. Шимонаева, 1957), заболеваниях печени (Naanen, 1956). Имеются указания, что при заболеваниях, сопровождающихся поражением печени, уменьшение количества проконвертина в крови происходит раньше, чем уменьшение протромбина и проакцелерина (Я. В. Белик, Е. Л. Ходорова, 1957; К. Т. Капетанаки, М. А. Котовщикова, 1959; М. А. Репина, 1963).

Фактор VIII — антигемофилический глобулин (тромбопластиноген Квика) — относится к плазменным глобулинам. Нормальное содержание его в плазме крови

человека — 0,02—0,03%. Способствует образованию активного тромбопластина. Дефицит фактора VIII наблюдается при классической гемофилии. Как указывает С. Д. Балаховский (1957), существует мнение, что гемофилия А обусловлена не отсутствием фактора VIII, а наличием в крови его ингибитора.

Фактор IX — фактор Кристмаса (антигемофилический глобулин В, плазменный тромбопластический компонент — plasma thromboplastin component — РТС) — относится к плазменным глобулинам. В крови человека содержится в количествах 0,01—0,015%. Способствует образованию активного тромбопластина. В процессе свертывания не потребляется, что свидетельствует о ферментативном характере его действия (С. Д. Балаховский, 1957). Синтезируется в печени при участии витамина К. Дефицит фактора IX вызывает развитие геморрагического диатеза, сходного с классической гемофилией — гемофилии В, или болезни Кристмаса.

Фактор X — фактор Коллера (фактор Стюарт-Прауэра) — также способствует образованию активного тромбопластина. Дефицит фактора X выражается в гемофилии С (Rosenthal, Dreskin, Rosenthal, 1953). Снижение концентрации фактора X отмечено при терапии дикумарином (Beller, Mammen, 1955).

Фактор XI — фактор Розенталя (предшественник плазменного тромбопластина — plasma thromboplastin antecedent — РТА — Rosenthal, Dreskin, Rosenthal, 1955) — относится к глобулинам. Участвует в образовании тромбопластина, активируя антигемофилический глобулин.

Фактор XII — фактор контакта Хагемана — относится к глобулинам. Ускоряет образование тромбопластина при контакте крови с раневой поверхностью. В крови находится в неактивном состоянии из-за присутствия ингибитора. Контакт крови с поверхностью способствует адсорбции ингибитора и активации фактора XII.

#### **ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, СОДЕРЖАЩИЕСЯ В ТРОМБОЦИТАХ И ЭРИТРОЦИТАХ**

Кроме плазмы, факторы свертывания содержатся также в форменных элементах крови — тромбоцитах, эритроцитах и лейкоцитах. Наиболее изучены факторы

свертывания, находящиеся в тромбоцитах: тромбоцитарный фактор 1 — ускоряет образование тромбина; тромбоцитарный фактор 2 — ускоряет образование фибрина; тромбоцитарный фактор 3 — способствует образованию активного тромбопластина; тромбоцитарный фактор 4 — ингибитор гепарина; ретрактоэнзим — способствует ретракции кровяного сгустка; антифибринолизин — ингибитор фибринолиза; серотонин — сосудосуживающий фактор тромбоцитов.

В тромбоцитах содержатся и другие факторы свертывания. В настоящее время их известно более 10. Часть факторов свертывания входит в структуру тромбоцитов (эндогенные факторы). Таковыми являются фактор 2, фактор 3, ретрактоэнзим, антифибринолизин. Тромбоцитарные факторы 1, 4 и серотонин являются экзогенными, т. е. они лишь адсорбированы на поверхности тромбоцитов.

Благодаря наличию большого количества факторов свертывания тромбоциты оказывают существенное влияние на весь процесс коагуляции и ретракцию кровяного сгустка. Количество тромбоцитов в крови человека составляет 200 000—300 000. Снижение количества тромбоцитов — тромбоцитопения — наблюдается при пищеварении, раздражении блуждающего нерва (М. С. Климова, 1936) и некоторых других состояниях. Повышение количества тромбоцитов — тромбоцитоз — отмечается при эмоциональном возбуждении, раздражении симпатических нервов (М. С. Климова, 1936), после введения адреналина (Н. С. Джавадян, 1954), у новорожденных (С. И. Виноградова, 1939), при мышечной деятельности — миогенный тромбоцитоз (А. А. Маркосян, 1960).

Роль эритроцитов в процессе свертывания крови стала выясняться лишь в последние годы. Согласно данным Serafini, Centurelli (1957) при гемолизе эритроцитов освобождается тромбопластический фактор. Б. И. Кузник (1963) показал, что на процесс свертывания крови оказывают выраженное влияние как разрушенные, так и интактные эритроциты. Интактные эритроциты сокращают время свертывания гепаринизированной крови, адсорбируя на своей поверхности гепарин, обладают антифибринолитическими свойствами и способствуют разрушению тромбоцитов. По данным Б. И. Кузник,

М. А. Котовщиковой (1963), эритроциты в избытке содержат тромбопластический и антигепариновый факторы. Авторы полагают, что коагулирующая способность эритроцитов может возникать либо в процессе онтогенетического развития в костном мозгу, либо в результате адсорбции тех веществ, которые поступают в кровь при разрушении тромбоцитов.

### СХЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

В основу современных представлений о процессе свертывания крови положена ферментативная теория А. А. Шмидта. Детальное описание процесса свертывания крови представлено в отечественных работах Я. В. Белик, Е. Л. Ходоровой (1957), Р. А. Рутберг (1957), В. П. Балуда (1959), Б. А. Кудряшова (1960), М. С. Мачабели (1961), А. Н. Филатова и М. А. Котовщиковой (1963); зарубежных исследованиях Margbet. Winterstein (1954), Stefanini, Dameshek (1955), Biggs, Macfarlane (1957) и др.

Б. А. Кудряшов (1960) полагает, что все схемы, расщипывающие биохимический механизм свертывания крови, предложенные разными авторами, верны лишь для процессов, протекающих *in vitro*.

В большей части современных схем свертывания крови этот процесс представлен трехфазным: I фаза — образование активного тромбопластина; II фаза — образование тромбина; III фаза — образование фибрина.

На первую фазу свертывания крови требуется 2—5 мин на вторую и третью — 2—5 сек (Р. А. Рутберг, 1957).

Учитывая длительность образования активного тромбопластина, Stefanini и Dameshek (1955) разделяют процесс свертывания крови на две фазы — медленную и ускоренную.

При повреждении стенки сосуда происходит активация факторов, участвующих в образовании активного кровяного тромбопластина. Этими факторами являются тромбоцитарный фактор 3, проакцелерин (фактор V), антигемофилический глобулин (фактор VIII), плазменный компонент тромбопластина (фактор IX), фактор X (Стюарт-Прауэра), третий предшественник тромбопластина (фактор XI) и фактор контакта Хагемана.



Активация тромбопластина происходит в несколько этапов с образованием промежуточных продуктов. Промежуточный продукт I образуется при взаимодействии активированных факторов XI, IX и XII с факторами VIII, X и ионами кальция. Промежуточный продукт II — результат взаимодействия промежуточного продукта I с тромбоцитарным фактором 3. При дальнейшем взаимодействии промежуточного продукта II с фактором V и ионами кальция образуется активный кровяной тромбопластин.

М. С. Мачабели (1961) указывает, что для образования активного кровяного тромбопластина необходимы следы тромбина, так как тромбин способствует лизису тромбоцитов, активации фактора VIII, фактора IX и проакцелерина (фактора V). Активация тромбопластина возможна при торможении действия антитромбопластинов (А. А. Маркосян, 1966). Согласно данным Б. А. Кудряшова (1960), в образовании тромбопластина принимает участие тромботропин.

Во второй фазе процесса свертывания крови происходит образование тромбина, который считается самым активным ферментом системы коагуляции. Источником образования тромбина является протромбин, превращение которого в тромбин происходит при взаимодействии с активным кровяным тромбопластином, акцелерином (фактором VI) и проконвертином (фактором VII) в присутствии ионов кальция.

В Ленинградском институте переливания крови активность тромбина определяется по времени свертывания донорской плазмы. За единицу активности принято считать свертывание 1 мл плазмы 0,1—0,2 мл тромбина в течение 15 сек (А. Н. Филатов, М. А. Котовщикова, 1963).

Тромбин — необходимый фермент для осуществления третьей фазы процесса свертывания крови — превращения фибриногена в фибрин. Образование фибрина происходит в два этапа: 1) под влиянием тромбина и тромбоцитарных факторов 2 и 4 осуществляется ферментативное превращение фибриногена в промежуточный продукт — растворимый фибрин (фибринмономер), 2) растворимый фибрин в присутствии ионов кальция полимеризуется в нерастворимый фибрин (Я. В. Белик, Г. Л. Ходорова, 1957).

Завершает процесс свертывания крови ретракция кровяного сгустка, которая способствует сближению краев стенок сосуда и уплотнению образовавшегося тромба. Ретракция кровяного сгустка продолжается до 24 ч, но в основном заканчивается в первые 2,5—3 ч. На скорость ретракции оказывают влияние многие факторы: гематокрит, количество тромбоцитов, уровень фибриногена, кальция и т. д. Д. Л. Рубинштейн, М. П. Петрова (1947) показали, что ретракция кровяного сгустка почти полностью подавляется при длительном хранении крови.

Регуляция механизма свертывания крови осуществляется нервной системой, что объясняет изменения в свертывающей системе при различных состояниях организма (болевое раздражение, мышечное напряжение, эмоциональное возбуждение и др.). А. А. Маркосян (1960) установил, что неоднократно повторяющееся болевое раздражение неизменно ускоряет свертывание крови, вызывает тромбоцитоз, увеличивает содержание фибриногена.

Эти изменения, согласно А. А. Маркосяну, носят рефлекторный характер. З. Х. Партев с соавторами (1954) показали, что при повторном подкожном введении адреналина вырабатывается условный рефлекс на ускорение свертывания крови. А. Т. Стецюра (1938) наблюдал при острой кровопотере у собак резкое ускорение свертывания крови, которое зависело в основном от увеличения содержания фибриногена в крови. Между количеством выпускаемой крови и быстротой ее свертывания существовала закономерная связь.

Д. М. Зубаиров (1957, 1958) также показал защитное ускорение свертывания крови при острой кровопотере и высказал предположение о зависимости процесса свертывания крови от типологических особенностей нервной системы.

Важная роль в регуляции свертывания крови отводится вегетативной нервной системе. В. П. Балуда (1958) удалось показать, что следствием возбуждения вегетативной нервной системы под влиянием болевого раздражения являются изменения количества и активности факторов, принимающих участие в свертывании крови: повышается активность тромбопластина, понижается антитромбиновая активность.

**Факторы свертывания**

**Факторы антисвертывания**

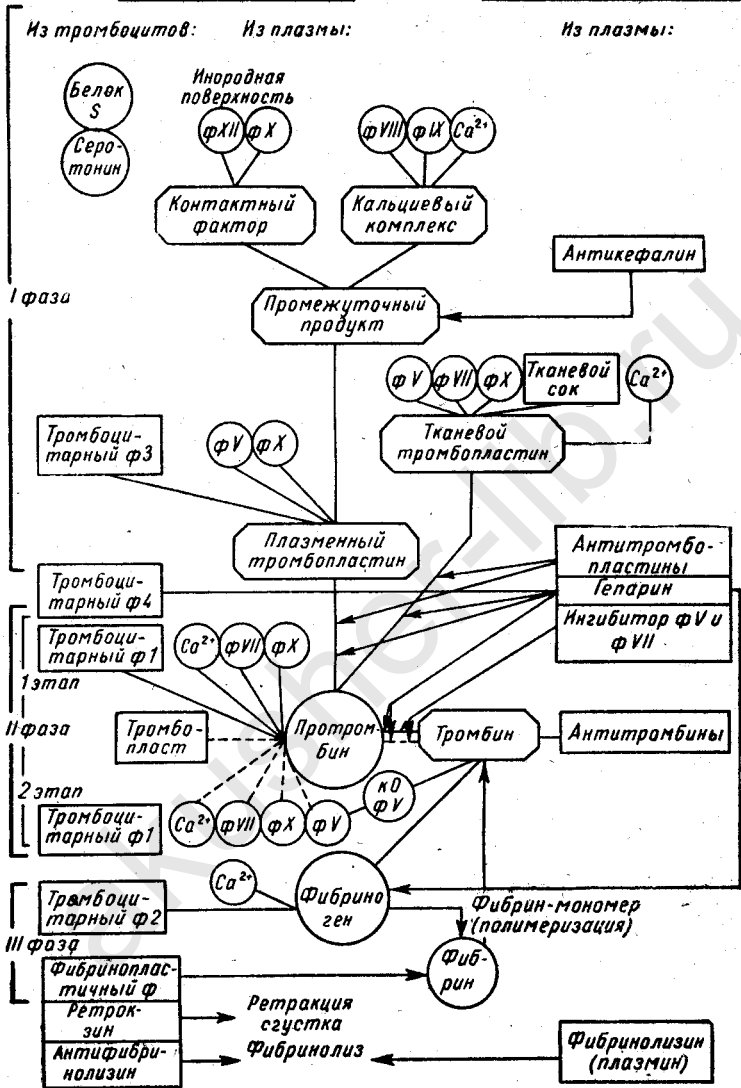


Рис. 1. Схема свертывания крови (по А. А. Маркосяну).

Согласно данным Г. И. Цобкалло (1951), А. А. Маркосяна (1960) и других авторов, раздражение симпатического отдела вегетативной нервной системы способствует усилению свертывающей способности крови, а раздражение парасимпатического отдела оказывает обратное действие. А. А. Маркосян (1960) доказал возможность условнорефлекторной регуляции системы свертывания крови и установил, что свертывающая способность крови зависит от функционального состояния корковых клеток ц. н. с.: при их возбуждении свертывание ускоряется, а при торможении замедляется.

Представляют большой интерес данные Б. А. Кудряшова (1958, 1960) о существовании в организме рефлекторно-гуморальной противосвертывающей системы, функция которой заключается в нейтрализации тромбина и регуляции поступления в кровоток ингибиторов свертывания. Схема свертывания крови (по А. А. Маркосяну) представлена на рис. 1.

### **ИНГИБИТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

Отсутствие свертывания крови в сосудах здорового организма зависит в основном от двух причин: наличия физиологических антикоагулянтов (ингибиторов процесса свертывания) и сложности образования активного тромбопластина.

Важным звеном в понимании причин, удерживающих кровь в жидком состоянии, явилось открытие физиологической противосвертывающей системы. Б. А. Кудряшов, П. Д. Улитина (1958), изучая механизм внутрисосудистого тромбообразования, нашли, что при введении крысам тромбопластина патологическое образование тромбов со смертельным исходом наступает только у 4% животных, а у остальных происходит резкое удлинение времени свертывания крови. Наличие этого феномена авторы объясняют следующим образом: появление в кровотоке тромбина возбуждает рефлекторный механизм, при помощи которого в циркулирующую кровь выделяются гуморальные агенты, нарушающие механизм свертывания. Действие противосвертывающей системы проявляется в резком падении тромбопластической активности, значительном падении уровня фибриногена и появлении гепариноподобных ве-

ществ. Функция противосвертывающей системы может быть выключена с помощью глубокого эфирного наркоза.

В настоящее время известны специфические физиологические антикоагулянты для каждой фазы процесса свертывания крови. По мнению Soulier (1959), ингибиторы свертывания действуют в основном на активированные факторы, либо необратимо их разрушая, либо нейтрализуя.

Среди физиологических антикоагулянтов различают следующие группы: 1) ингибиторы тромбопластина: гепарин и антитромбопластин; 2) ингибиторы тромбина—антитромбины 1, 2, 3, 4, 5 и 6; 3) ингибитор превращения фибриногена в фибрин — гепарин; 4) фибринолитическая система.

Из всех указанных групп физиологических антикоагулянтов последняя представляет наибольший интерес в акушерской практике, так как патологический фибринолиз, способствующий развитию тяжелого геморрагического диатеза, отмечен при многих осложнениях беременности и родов.

Кратко фибринолиз можно охарактеризовать как процесс, при котором происходит растворение фибринового сгустка. Фибринолиз, как и ретракция кровяного сгустка, в норме проявляется на заключительном этапе свертывания крови. У здоровых людей трудно разделить процессы ретракции и фибринолиза (А. Н. Филатов, М. А. Котовщикова, 1963).

Шире под фибринолизом понимают определенный геморрагический синдром, при котором отмечается снижение уровня фибриногена в крови, иногда вплоть до полного его исчезновения из кровотока.

Фибринолиз представляет собой ферментативный процесс (В. С. Ильин, 1941, 1949; З. А. Чаплыгина, 1950). В нем участвуют следующие компоненты.

1) Профибринолизин (плазминоген) — неактивный предшественник фибринолизина. Постоянно присутствует в крови здоровых людей. Биосинтез профибринолизина осуществляется системой ДНК — РНК под контролем нервно-гуморальных механизмов регуляции (А. А. Маркосян, 1965).

2) Фибринолизин (плазмин, фибриногеназа) — протеолитический фермент, образующийся при активации

профибринолизина. Обладает способностью разрушать фибрин, фибриноген, антигемофилический глобулин (фактор VIII); в меньшей степени тромбин и протромбин.

3) Антифибринолизин (антиплазмин, фибринолизин-ингибитор) тормозит процесс фибринолиза. Ногман (1958) предполагает наличие двух ингибиторов фибринолизина: мгновенного (быстродействующего) — легко разрушаемого, и медленного — очень активного.

4) Фибринолизокиназа (активатор пламиногена) — активирует профибринолизин. Роль фибринолизокиназы могут выполнять пептон, урокиназа, хлороформ, стрептокиназа, тканевые активаторы (Astrup, 1956; Sherry и соавт., 1959). Наибольший интерес представляют тканевые активаторы.

Albrechtsen (1956) считает, что в зависимости от содержания тканевых активаторов все органы могут быть разделены на три группы: 1) имеющие высокое содержание активаторов, 2) среднее и 3) низкое или вовсе не содержащие активаторов профибринолизина.

К первой группе относятся органы, обладающие, по его мнению, латентной тенденцией к кровотечениям: матка, простата, надпочечники, легкие, щитовидная железа. В матке, по данным Albrechtsen (1959), концентрация активаторов различна: в миометрии отмечается очень высокое их содержание, а в эндометрии количество активаторов колеблется от умеренного в пролиферативной до высокого в секреторной фазе менструального цикла. Несвертывание менструальной крови («локальная афибриногенемия»), по мнению автора, объясняется присутствием в ней активатора профибринолизина из эндометрия. С возрастом количество тканевых активаторов в эндометрии снижается. Старческий эндометрий не содержит тканевых активаторов. При патологических состояниях эндометрия (гиперплазия и др.), по данным Albrechtsen, количество тканевых активаторов повышается, что может свидетельствовать о существовании зависимости между содержанием активаторов профибринолизина в эндометрии и женскими половыми гормонами. Высокая концентрация тканевых активаторов в миометрии и эндометрии обнаружена также Phillips и соавторами (1956), а повышение их содержания при менструации отмечено Smith (1947).

По данным Astrup (1956), очень высокой фибринолитической активностью обладают эмбриональные ткани.

В плаценте и децидуальной ткани здоровых беременных и рожениц тканевые активаторы отсутствуют, но появляются при самопроизвольных абортах (Albrechtsen, 1956, 1959). В противоположность этим данным Phillips с соавторами (1956) выявили высокую активность цитофибринокиназ, полученных из плацентарной и децидуальной тканей.

Активаторы профибринолизина содержатся во многих жидкостях тела человека и животных. Astrup и Sterndorff (1952) обнаружили высокую концентрацию активаторов в моче и молоке, Albrechtsen и Thaysen (1955) — в слюне. Biggs, Macfarlane (1957) считают, что в этих жидкостях тканевые активаторы присутствуют в инертной форме, которая может активироваться с помощью бактериального активатора (стрептокиназы).

Околоплодные воды, согласно Albrechtsen и Trolle (1955), неактивны, но содержат большое количество предвестников активаторов и их ингибиторов (Albrechtsen, Trolle, 1955).

Несмотря на высокую концентрацию активаторов во многих тканях и биологических жидкостях, в здоровом организме их действие на профибринолизин очень незначительно.

Усиленная активация профибринолизина происходит при различных патологических состояниях: при психическом и физическом напряжениях, после введения адреналина (Biggs, Macfarlane, Pilling, 1947), перед оперативными вмешательствами (Т. И. Вольфсон, К. Ф. Крайзмер, 1954), при тяжелых кровотечениях и шоке (В. В. Черная, 1964; Тагноп с соавт., 1946), после усиленной умственной работы (С. Д. Балаховский, 1957), при острой интранатальной асфиксии новорожденных (М. С. Рейниш, 1965).

Процесс фибринолиза тормозят ингибиторы, блокирующие действие фибринолизина и фибринолизокиназ. Согласно данным Ungar и Damgaard (1951), степень ингибирования фибринолизина ингибитором находится под контролем гипофиза и коры надпочечников, причем медиатором процесса является селезенка. Авторы в опытах на морских свинках показали, что под действием адренокортикотропного гормона или кортизона значитель-

но увеличивается антифибринолитическая активность сыворотки. После спленэктомии инъекции указанных гормонов не вызывают повышения антифибринолитической активности. Ногман (1958) предположил, что в организме человека содержатся ингибиторы фибринолизина, обладающие как быстрым, так и замедленным действием.

Схематически процесс фибринолиза в здоровом организме протекает следующим образом: проактиваторы профибринолизина активируют незначительные количества профибринолизина в фибринолизин.

Последний растворяет избыток фибрина, отлагающегося в сосудах, почечных канальцах, что способствует, наряду с другими факторами, удержанию крови в жидком состоянии.

Л. Д. Орлова, И. В. Фриновская (1966) указывают, что процесс фибринолиза протекает в три фазы. В первой фазе путем отщепления аминокислоты от профибринолизина происходит превращение проактиватора в фибринолизиназу. Во второй фазе фибринолизиназа активирует профибринолизин, отщепляя от него липоидную (тормозную) часть. В третьей фазе фибринолизин гидролизует белки плазмы: фибрин, фибриноген, проакцелерин, антигемофилический глобулин, протромбин и др.

В физиологических условиях процесс активации профибринолизина тормозится ингибиторами — антифибринолизинами. Одним из первых ингибиторов является фибрин, так как благодаря своей большой поверхности он адсорбирует значительные количества фибринолизина (Л. Д. Орлова, И. В. Фриновская, 1966).

Между фибринолитической и антифибринолитической системами существует постоянное равновесие, контроль над которым осуществляется железами внутренней секреции (гипофиз, надпочечники). При патологических состояниях организма равновесие нарушается, в результате развивается склонность либо к тромбозам, либо к геморрагическим диатезам. По данным А. А. Маркосян (1965), фибринолитическая активность крови неодинакова на разных этапах существования человеческого организма. Она впервые проявляется у плодов в 5 месяцев и значительно увеличивается в старческом возрасте.



В заключение следует отметить, что поскольку кровь является тканью живого организма, все процессы, как удерживающие ее в жидком состоянии, так и способствующие ее свертыванию, нельзя рассматривать отдельно от целостного организма с его нейро-регуляторными механизмами. Это подчеркивают многие отечественные авторы (Б. А. Кудряшов, М. С. Мачабели, А. А. Маркосян и др.). В монографии «Проблемы свертывания крови и тромбообразования» (1960) Б. А. Кудряшов указывает, что «под свертывающей системой следует понимать сложный биохимический и физиологический комплекс, в котором органически неразрывно связаны свертывающий и антисвертывающий механизмы, постоянно находящиеся в противоречивом динамическом взаимодействии, обеспечивающем процесс саморегулирования всей системы в целом. Эти внутренние противоречия находятся в зависимости от внешних по отношению к системе условий, могущих оказать влияние на исход внутреннего противоречивого взаимодействия вплоть до возникновения антагонизма, «уничтожающего» одну из противоположностей процесса».

**СОСТОЯНИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ  
И ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМ КРОВИ  
У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ  
НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ,  
РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА**

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ  
КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ**

Состоянию свертывающей системы крови при беременности и во время родов посвящено большое количество исследований как в Советском Союзе, так и за рубежом. Из имеющихся в литературе сведений можно сделать общий вывод о том, что при беременности повышается активность свертывающей и снижается активность противосвертывающей систем крови. Подобного мнения придерживаются многие отечественные и зарубежные авторы (К. В. Порай-Кошиц, 1961; М. А. Репина, 1962; Л. Б. Бокова, 1963; М. Т. Пулатова, 1964, 1965; Л. З. Балезин, 1964; Л. С. Персианинов, К. В. Порай-Кошиц, 1965; Vara, Kotsalo, 1958; Kotasek и соавт., 1958; Ratnoff и Holland, 1959, и др.).

Однако в отношении отдельных факторов свертывающей системы крови, динамики изменения их количества и активности в литературе имеются значительные разногласия, что, видимо, объясняется различными методами обследования беременных и рожениц с использованием отличных друг от друга способов определения количества и активности тех или иных факторов свертывания крови.

Так, согласно данным Е. П. Романовой (1928), Moloney (1959), Phillips (1959), Pritchard (1959), Reid (1959), Schneider (1959), Ingram и соавторов (1960), De Alvarez со соавторами (1961) и других авторов, содержание фибриногена при беременности возрастает. Однако Б. И. Копалейшвили (1931), Compinos, Adamis (1959), Varga, Kotsalo (1958) считают, что количество фибриногена повышается в основном в первую половину беременности, а В. В. Штейнгауэр (1963), А. В. Якутенок (1964), О. П. Кузнецова (1965) и другие находят увеличение фибриногена к концу беременности.

Ratnoff, Colory, Pritchard (1954) на малом числе наблюдений (18 женщин), а также Ratnoff, Holland (1959) не смогли выявить нарастания фибриногена во время родов или регулярную связь его содержания с их периодами, а некоторые авторы (Б. И. Копалейшвили, 1931; Kinch, 1956) отметили даже снижение уровня фибриногена в родах с последующим повышением в послеродовом периоде.

С другой стороны, дальнейшее увеличение фибриногена в процессе родового акта наблюдали О. П. Кузнецова (1965), А. Н. Помаскина (1960), Dieckmann, Wegner (1934), Niesert (1955), Szirmai (1956) и др.

Нами было проведено обследование 212 здоровых женщин в возрасте от 18 до 44 лет, наблюдавшихся по поводу беременности в женской консультации № 30 и родоразрешившихся в родильном доме им. проф. Снегирева в Ленинграде. У этих женщин в динамике в разные сроки беременности, периоды родов и послеродовые дни определялись показатели свертывающей системы крови, в числе которых исследовался фибриноген по методу, предложенному Р. А. Рутберг (1961).

С целью сравнения полученных данных была обследована контрольная группа, в которую входило 25 здоровых небеременных женщин в возрасте от 18 до 37 лет.

Полученные при обследовании небеременных женщин показатели свертывающей системы крови существенно не отличались от литературных данных (табл. 1).

С ранних сроков беременности (до 12 недель) нами выявлена определенная тенденция к увеличению содер-

Таблица 1

## Показатели свертывающей системы крови у здоровых людей

Компоненты свертывающей системы крови	Собственные данные	Данные других авторов
Фибриноген	264,6 мг%	Ratnoff с соавт. (1954)— 294 мг% Kotasek с соавт. (1958)— 251,6 мг% А. А. Радионченко с соавт. (1965) — 322 ± 49 мг%
Протромбиновая активность крови	87,4%	Alexander с соавт. (1956) — 98%
Проковертин	91,2%	Alexander с соавт. (1956) — 82% А. А. Радионченко с соавт. (1965) — 100 ± 8%
Тромбоциты	229 600	Mor (1960)—187 000 Ward, Mac Arthur (1948)—182 000
Фибринолитическая активность крови	11,7%	—
Время ретракции	39,4 мин	—
Время свертывания (по методу ЛИПК)	3 мин 21 сек	—

жания фибриногена в крови (табл. 2). Дальнейшее нарастание фибриногена происходило в два этапа: на первом этапе (в сроки 13—16—24—28 недель беременности) количество фибриногена в среднем составляло 325—340,7 мг% с индивидуальными колебаниями 212,5—500 мг%. Эти цифры достоверно выше контрольных ( $p < 0,05$  и  $p < 0,02$ ); на втором этапе — в последние 2 месяца

Динамика показателей свертывания крови в зависимости от срока беременности, периода родов и пуэрперия

Сроки беременности и периоды родов	Статистический показатель	Фибриноген в мг%	Протромбиновая активность крови в %	Проконвертин в %	Тромбоциты	Время свертывания цельной крови	Ретракция в мин	Фибринолитическая активность крови в %
Контрольная группа	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i>	264,6 ±41,3 ±8,2	87,4 ±8,5 ±1,7	91,2 ±18,5 ±3,7	229 600 ±48 500 ±9 700	3 мин 21 сек ±1 » 33 » ±18,5 »	39,4 ±2 ±0,4	11,7 ±3,3 ±0,6
До 12 недель	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	294,3 ±61,0 ±16,9 < 0,2	80,8 ±17,3 ±4,8 < 0,2	95,7 ±13,9 ±3,8 < 0,5	202 140 ±21 110 ±5 860 < 0,02	4 мин 12 сек ±1 » 31 » ±25,2 » < 0,2	35,8 ±5,9 ±1,6 < 0,05	11,8 ±3,2 ±0,6 < 0,5
13—16 недель	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	325,0 ±72,6 ±18,1 < 0,05	84,4 ±9,6 ±2,4 < 0,5	86,0 ±12,0 ±3,1 < 0,5	216 870 ±29 900 ±7 480 < 0,5	3 мин 57 сек ±1 » 5 » ±0 » 16 » < 0,2	34,5 ±6,1 ±1,7 < 0,02	11,8 ±3,7 ±0,8 < 0,5
17—20 недель	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	327,5 ±51,1 ±14,7 < 0,02	91,4 ±9,4 ±2,7 < 0,5	98,8 ±13,3 ±3,8 < 0,2	251 500 ±65 000 ±18 786 < 0,2	3 мин 59 сек ±0 » 51 » ±14 » < 0,1	36,5 ±7,5 ±2,1 < 0,2	12,2 ±2,9 ±0,5 < 0,5

21—24 недели	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	325,0 ±64,4 ±18,6 < 0,05	91,1 ±20,2 ±5,8 < 0,5	108,8 ±18,2 ±5,2 < 0,01	243 000 ±37 480 ±10 800 < 0,5	3 мин' 54 сек ±39,7 » ±11,4 » < 0,2	36,5 ±5,9 ±1,7 < 0,2	12,1 ±1,8 ±0,4 < 0,5
25—28 недель	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	340,7 ±75,9 ±21,0 < 0,001	95,7 ±11,0 ±3,0 < 0,001	111,4 ±22,2 ±6,1 < 0,01	242 000 ±30 850 ±8 569 < 0,5	3 мин 19 сек ±43,7 » ±12,1 » < 0,5	34,8 ±6,5 ±1,8 < 0,02	11,5 ±3,1 ±0,8 < 0,5
29—32 недели	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	367,7 ±74,7 ±10,7 < 0,001	94,4 ±11,6 ±1,6 < 0,001	117,8 ±19,7 ±2,8 < 0,001	243 750 ±53 600 ±7 700 < 0,2	3 мин 34 сек ±53 » ±7,6 » < 0,5	31,1 ±5,9 ±0,8 < 0,001	12,4 ±2,9 ±0,7 < 0,5
33—36 недель	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	412,3 ±75,7 ±10,9 < 0,001	100,9 ±10,2 ±1,4 < 0,001	123,4 ±16,4 ±2,3 < 0,001	273 850 ±57 900 ±8 400 < 0,001	3 мин 10 сек ±43 » ±6 » < 0,5	28,4 ±6,4 ±0,9 < 0,001	12,5 ±3,1 ±0,7 < 0,5
37—40 недель	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	411,9 ±66,4 ±10,6 < 0,001	101,3 ±14,7 ±2,3 < 0,001	125,4 ±19,4 ±3,1 < 0,001	269 230 ±51 059 ±8 169 < 0,01	3 мин 3 сек ±44,3 » 7 » < 0,5	28,0 ±6 ±0,9 < 0,001	12,1 ±3,3 ±0,6 < 0,5
Роды, начало периода раскрытия	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	453,5 ±90,3 ±12,9 < 0,001	108,1 ±12,3 ±1,7 < 0,001	132,5 ±20,8 ±2,9 < 0,001	287 360 ±62 500 ±8 900 < 0,01	2 мин 50 сек ±39,8 » ±5,6 » < 0,2	24,2 ±7,5 ±1 < 0,001	11,6 ±3,4 ±0,8 < 0,5

Сроки беременности и периоды родов	Статистический показатель	Фибриноген в мг %	Протромбиновая активность крови в %	Прокоагулянт в %	Тромбоциты	Время свертывания цельной крови	Ретракция в мин	Фибринолитическая активность крови в %
Роды, конец периода раскрытия (открытие зева более чем на 3 пальца)	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	442,9 ±97,2 ±13,1 < 0,001	108,4 ±11,6 ±1,5 < 0,001	135,4 ±23,5 ±3,1 < 0,001	281 640 ±52 250 ±7 060 < 0,001	2 мин 31 сек ±43,8 » ±5,9 » < 0,02	24,2 ±5,1 ±0,7 < 0,001	12,2 ±2,9 ±0,6 < 0,5
Период изгнания	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	461,9 ±94,5 ±16,7 < 0,001	112,2 ±12,0 ±2,1 < 0,001	141,3 ±19,6 ±3,4 < 0,001	298 130 ±62 720 ±11 100 < 0,001	2 мин 22 сек ±25,9 » ±4,6 » < 0,001	23,4 ±5,4 ±0,9 < 0,001	11,4 ±2,1 ±0,5 < 0,5
Последовый период	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	469,5 ±85,8 ±14,9 < 0,001	112,9 ±12,5 ±2,1 < 0,001	140,3 ±19,0 ±3,3 < 0,001	313 600 ±60 500 ±10 500 < 0,001	2 мин 16 сек ±28,5 » ±4,9 » < 0,001	24,5 ±5,0 ±0,8 < 0,001	11,2 ±3,1 ±0,9 < 0,5
Ранний послеродовый период	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	421,5 ±103,9 ±17,0 < 0,001	111,2 ±14,02 ±2,2 < 0,001	134,7 ±23,9 ±3,9 < 0,001	312 700 ±60 968 ±9 990 < 0,001	2 мин 11 сек ±28,0 » ±4,5 » < 0,001	23,5 ±5,6 ±0,9 < 0,001	11,9 ±2,9 ±0,7 < 0,5

1-й день родов	после	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	391,5 ±105,8 ±24,0 < 0,001	110,0 ±13,9 ±3,1 < 0,001	134,0 ±24,2 ±5,5 < 0,001	297 500 ±57 600 ±13 900 < 0,01	2 мин 41 сек ±29,3 » ±6,6 » < 0,05	24,2 ±6,0 ±1,3 < 0,001	12,2 ±3,1 ±0,8 < 0,5
2-й день родов	после	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	468,3 ±100,3 ±24,3 < 0,001	107,2 ±7,8 ±1,9 < 0,001	139,1 ±22,2 ±5,3 < 0,001	333 000 ±54 500 ±13 000 < 0,001	2 мин 35 сек ±31,6 » ±7,6 » < 0,05	22,3 ±6,0 ±1,4 < 0,001	11,9 ±2,0 ±0,4 < 0,5
3-й день родов	после	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	441,7 ±64,9 ±10,8 < 0,001	109,5 ±10,4 ±1,7 < 0,001	130,4 ±18,7 ±3,1 < 0,001	280 000 ±53 390 ±8 898 < 0,01	2 мин 39 сек ±9,9 » ±1,6 » < 0,001	25,3 ±4,9 ±0,8 < 0,001	12,7 ±1,8 ±0,6 < 0,5
4-й день родов	после	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	433,7 ±59,6 ±12,1 < 0,001	107,5 ±11,6 ±2,3 < 0,001	127,9 ±15,1 ±3,0 < 0,001	332 500 ±87 850 ±17 900 < 0,01	2 мин 41 сек ±29,9 » ±6,1 » < 0,02	22,5 ±4,0 ±0,8 < 0,001	12,3 ±2,0 ±0,4 < 0,5
5-й день родов	после	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	454,2 ±75,3 ±15,0 < 0,001	108,2 ±12,2 ±2,4 < 0,001	118,2 ±23,4 ±4,69 < 0,001	317 600 ±69 400 ±13 880 < 0,001	2 мин 34 сек ±27,7 » ±5,5 » < 0,001	24,1 ±5,5 ±1,1 < 0,001	13,4 ±1,1 ±0,3 < 0,2
6-й день родов	после	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	413,2 ±89,1 ±18,9 < 0,001	102,7 ±10,8 ±2,3 < 0,001	114,1 ±13,7 ±2,9 < 0,001	286 818 ±58 570 ±12 460 < 0,01	2 мин 50 сек ±32,2 » ±6,8 » < 0,02	22,2 ±5,8 ±1,2 < 0,001	11,3 ±2,2 ±0,9 < 0,5



Сроки беременности и периоды родов	Статистический показатель	Фибриноген в мг %	Протромбиновая активность крови в %	Проконвертин в %	Тромбоциты	Время свертывания цельной крови	Ретракция в мин	Фибринолитическая активность крови в %
7-й день после родов	<i>M</i>	408,1	107,5	118,1	316 900	2 мин 54 сек	24,1	11,7
	<i>σ</i>	±77,2	±7,4	±12,1	±55 070	±39,3 »	±3,1	±3,1
	<i>m</i>	±19,3	±1,8	±3,0	±13 768	±9,8 »	±0,7	±1,1
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,2	< 0,001	< 0,5
8 — 10-й дни после родов	<i>M</i>	348,2	100,0	112,7	297 200	3 мин 10 сек	23,5	11,0
	<i>σ</i>	±90,4	±6,5	±15,9	±47 800	±37 »	±4,3	±2,6
	<i>m</i>	±19,2	±1,4	±3,3	±10 170	±7,8 »	±0,9	±0,4
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,5	< 0,001	< 0,5
11 — 21-й дни после родов	<i>M</i>	345,0	97,5	102,5	266 880	3 мин 17 сек	24,9	12,6
	<i>σ</i>	±46,2	±8,2	±11,4	±50 800	±46,8 »	±5,0	±3,3
	<i>m</i>	±11,5	±2,0	±2,8	±12 700	±11,7 »	±1,2	±1,1
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,02	< 0,02	< 0,5	< 0,001	< 0,5
3—6 недель после родов	<i>M</i>	249,0	90,0	97,0	223 300	4 мин 05 сек	31,0	12,4
	<i>σ</i>	±34,9	±6,7	±2,0	±28 650	±31,6 »	±8,2	±2,9
	<i>m</i>	±11,6	±2,2	±0,6	±9 500	±10,5 »	±2,7	±0,8
	<i>p</i>	< 0,1	< 0,5	< 0,2	< 0,5	< 0,1	< 0,001	< 0,5

ца беременности отмечалось максимальное содержание фибриногена ( $M=412,3-411,9$  мг%, индивидуальные колебания —  $262,5-600$  мг%) с максимальной статистической достоверностью разницы ( $p<0,001$ ).

Дальнейшее нарастание фибриногена отмечалось в процессе родового акта. В начале периода раскрытия (открытие зева до 2—2,5 пальцев) количество фибриногена составило  $453,5$  мг%, далее прогрессивно нарастало, достигая максимальных цифр ( $M=469,5$  мг%, индивидуальные колебания —  $293,5-650,0$  мг%) в последовательном периоде.

В раннем послеродовом периоде количество фибриногена несколько снижалось ( $M=421,5$  мг%, колебания —  $237,5-775,0$  мг%), превышая все же максимальные цифры, наблюдавшиеся при беременности. В первый день послеродового периода наблюдалось выраженное снижение фибриногена ( $M=391,5$  мг%, индивидуальные колебания —  $187,5-550,0$  мг%). На второй послеродовой день его уровень вновь значительно повышался и достигал максимальных цифр, свойственных третьему периоду родов ( $M=468,3$  мг%, колебания  $250,0-662,5$  мг%). В течение первой послеродовой недели количество фибриногена оставалось достаточно высоким, и постепенное его снижение ( $M=345$  мг%) наблюдалось на 2-й и 3-й неделях послеродового периода. Однако уровень фибриногена в это время с абсолютной статистической достоверностью превышал цифры в контрольной группе.

Полученные данные о содержании фибриногена при беременности и во время родов соответствуют сообщениям ряда других авторов. Согласно исследованиям Ratnoff и Holland (1959), среднее количество фибриногена в 13—16 недель составляет  $370$  мг%, а в 37 недель беременности —  $440$  мг%. М. Т. Пулатова (1965), определяя фибриноген методом Р. А. Рутберг (1961) в климато-географических условиях сухих субтропиков, обнаружила тенденцию к его повышению в конце беременности и во время родов: в 36—40 недель беременности количество фибриногена составляло  $432,0 \pm 39$  мг%, а в III периоде родов —  $462, \pm 38,0$  мг%. Высокое содержание фибриногена сохранялось в раннем послеродовом периоде ( $M \pm m = 462,0 \pm 26$  мг%), в первые 24 ч

( $473,0 \pm 33,0$  мг%) и 5—7 дней послеродового периода ( $456,0 \pm 33,0$  мг%).

Л. А. Сулопаров (1965) также выявил неуклонное нарастание фибриногена на протяжении беременности и родов (в конце беременности количество фибриногена составило 400—433 мг%, во время родов — 475 мг%) и постоянное снижение в первые семь дней послеродового периода.

Более высокое содержание фибриногена к концу беременности и во время родов (до 563—590 мг%) наблюдали Э. Ш. Чумбуридзе (1966), Vāga, Kotsalo (1958). По данным Bieniarz (1956), среднее содержание фибриногена в периоде раскрытия составляет 553 мг%, в периоде изгнания — 533 мг%, на второй послеродовый день — 544—525 мг%. Согласно Л. Б. Боковой (1963), максимальное количество фибриногена (5,69 мг/мл) наблюдается в III периоде родов. С другой стороны, некоторые авторы отмечают более низкие уровни фибриногена при беременности и во время родов. Н. А. Шилко (1961) считает, что при раскрытии шейки матки на 2—3 пальца количество фибриногена составляет лишь 317,9 мг%, в периоде изгнания — 312,7 мг%, в раннем послеродовом периоде — 257—295,4 мг%.

По данным Kinch (1956), Kotasek с соавторами (1958), среднее количество фибриногена на 9—10 месяцах беременности не превышает 325—328,7 мг%, у рожениц составляет 350 мг%, а у родильниц — 420—440 мг%.

Также противоречивы данные относительно содержания фибриногена в крови родильниц.

Dieckmann и Wegner (1934) сообщили, что уровень фибриногена нормализуется к восьмому послеродовому дню, а Dieckmann (1952) нашел еще большее увеличение фибриногена к концу первой послеродовой недели.

Высокое содержание фибриногена в послеродовом периоде обнаружили Kinch (1956), Vāga, Kotsalo (1958), Koutsky (1958) и другие авторы.

Согласно Beller (1957), нормализация содержания фибриногена в послеродовом периоде происходит значительно медленнее, чем протромбина и проконвертина. По данным Starzewski с соавторами (1960), самое высокое содержание фибриногена наблюдается на третий день после родов, а самое низкое — по удалении последа.

Несмотря на имеющиеся противоречия, большинство авторов считает, что количество фибриногена в раннем послеродовом периоде и в первый день пуэрперия снижается (Н. А. Шилко, 1961; Niesert, 1956; Beller, 1957; Koutsky, 1958, и др.).

Мы наблюдали относительное понижение количества фибриногена в первые сутки послеродового периода.

Это обстоятельство представляет известный интерес, так как в некоторых случаях может объяснить встречающиеся в акушерской практике кровотечения в первые сутки после родов. Причины его, видимо, заключаются, во-первых, в активации фибринолитической системы и, во-вторых, в массивном тромбообразовании в сосудах плацентарной площадки, при котором расходуются некоторые факторы свертывания крови и, в частности, фибриноген.

Фибринолитическая активность крови по методу, предложенному М. А. Котовщиковой и Б. И. Кузник (1961), нами исследовалась у 107 беременных, рожениц и родильниц. Достоверных изменений активности фибринолитической системы в зависимости от срока беременности или периода родов нам выявить не удалось (см. табл. 2).

Имеющиеся в литературе данные относительно фибринолитической активности крови беременных и рожениц свидетельствуют о том, что к концу беременности она значительно снижается (Л. З. Балезин, 1964; Л. А. Суслопаров, 1965; Kotasek a. Kuzel, 1959; Jillman с соавт., 1959; Biezenski, 1960; Ingram с соавт., 1960; Biezenski, Moore, 1958, 1959).

Падение фибринолитической активности во время беременности объясняется изменениями в эндокринной системе, в частности адреналовой, и липемией, нарастающей при беременности и оказывающей антифибринолитическое действие (Greig, 1956; Biezenski, Moore, 1958, 1959; Jillman и соавт., 1959).

Низкая фибринолитическая активность сохраняется в начале родового акта (Cope, Simmoons, 1958; Kotasek a. Kuzel, 1959; Jillman с соавт., 1959) и начинает постепенно увеличиваться к концу родов (М. Т. Пулатова, 1964; Л. А. Суслопаров, 1965; Э. Ш. Чумбуридзе, 1966), становясь максимальной в первые 8—24 ч после родов

(Л. Б. Бокова, 1963; Niesert, 1955; Santoni, 1959, и др.). Повышение фибринолитической активности, возможно, развивается за счет мышечной и эмоциональной нагрузки и болевых ощущений в родах или вследствие снижения антифибринолизина в крови родильниц. А. В. Якутенок (1966) расценивает повышение фибринолитической активности во время беременности, родов и в послеродовом периоде как защитную реакцию организма, направленную на предупреждение внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования. Выраженную зависимость между содержанием фибриногена и фибринолитической активностью до 3-го дня послеродового периода установили Starzevski с соавт., (1960). По истечении первых 8—24 ч после родов фибринолитическая активность крови родильниц уменьшается, вследствие чего дальнейшее разрушение фибриногена затрудняется. При нормальном фибриногенопозе уровень его быстро поднимается. С другой стороны, некоторые авторы не отмечают зависимости между концентрацией фибриногена и изменениями фибринолитической активности (А. А. Маркосян, 1965). А. А. Григорян (1965) наблюдал к концу беременности параллельное усиление активности компонентов свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Поэтому одним только повышением фибринолитической активности крови невозможно объяснить значительное снижение фибриногена в первые часы послеродового периода. Bieniarz (1956) на основании проведенных исследований пришел к выводу о том, что снижение фибриногена в раннем послеродовом периоде (по его данным с 553 мг% в периоде раскрытия до 391 мг% через 2 ч после родов) связано с внутрисосудистым свертыванием, гарантирующим длительный и надежный гемостаз после отслойки плаценты. Существенное значение при этом имеют «фибринопластические» ферменты, которые в большом количестве содержатся в плацентарной ткани.

Нам также представляется более правильным объяснение снижения уровня фибриногена за счет расходования его в процессе мощного свертывания в сосудах плацентарной площадки, играющего существенную роль в механизме нормального послеродового гемостаза. Снижение фибриногена в раннем послеродовом периоде сви-

детельствует о важности компонента свертывания крови в послеродовом гемостазе.

У 212 женщин в разные сроки беременности, периоды родов и послеродовые дни было проведено определение протромбиновой активности крови по методу В. Н. Туголукова (1953)<sup>1</sup>. Колебания протромбиновой активности крови у здоровых беременных женщин оказались менее выраженными, чем колебания фибриногена. Некоторое статистически достоверное увеличение протромбиновой активности крови по сравнению с контрольными данными было выявлено лишь с 25—28 недель беременности ( $M = 95,7\%$ ;  $p < 0,001$ ). Однако вплоть до родов протромбиновая активность находилась в пределах, характерных для нормального уровня ( $M = 100,9\%$  и  $M = 101,3\%$ ).

В процессе родового акта протромбиновая активность крови несколько увеличилась (см. табл. 2). Максимальное повышение протромбиновой активности крови также наблюдалось в периоде изгнания, послеродовом и раннем послеродовом периодах ( $M = 112,2\%$  и  $M = 111,2\%$ , индивидуальные колебания — 84—140%). В первую неделю послеродового периода протромбиновая активность крови оставалась почти такой же высокой, как и во время родов, и постепенно снижалась в последующие недели (см. табл. 2).

Близкие к нормальным уровни протромбина (в среднем 109—111%) обнаружены в конце беременности

<sup>1</sup> Метод В. Н. Туголукова представляет собой видоизмененный способ определения протромбинового индекса по Quick. Достоинством метода является применение тромбопластина постоянной активности, получаемого из мозга трупа вакуумзамораживающим способом ЛИПК. По мнению В. Н. Туголукова, этот метод позволяет судить о содержании протромбина в крови. В то же время известно, что с помощью метода Quick определяется не истинное содержание протромбина, а активность компонентов протромбинового комплекса, в который входят многие факторы свертывания и, в частности, фактор VII. Поэтому некоторые авторы (П. Е. Лукомский, П. В. Казьмина, 1961) справедливо считают нецелесообразным процентное выражение протромбиновой активности, так как оно часто принимается за содержание протромбина. Во избежание путаницы авторы предлагают одновременно указывать нормальное протромбиновое время и протромбиновое время исследуемого. В настоящей работе мы, однако, ограничиваемся лишь процентным выражением протромбинового показателя, так как это облегчает сравнение собственных результатов с данными других авторов.

А. М. Королевой (1957) и Alexander с соавторами (1956). Последние авторы также выявили, что средний уровень протромбина в течение первой послеродовой недели составляет 108%, а по истечении 6 недель после родов — 91%.

Некоторые авторы вообще не находят повышения протромбина в крови беременных (Schultze, Schwick, 1953; Starzewski с соавт., 1960), а если и наблюдают некоторое укорочение протромбинового времени по Квику, то объясняют это увеличением содержания проконвертина, а не протромбина (Ingam и соавт., 1960).

В отличие от полученных нами данных, согласно которым в родах наблюдается тенденция к увеличению протромбиновой активности крови, некоторые авторы полагают, что содержание протромбина во время родов не меняется, или даже снижается в сравнении с уровнем, характерным для беременности (Н. Музафаров и Л. Соловых, 1963; М. Т. Пулатова, 1964; Loeliger, Koller, 1952; Koller, Held, 1952; Ratnoff и соавт., 1954, и др.). Согласно данным М. Т. Пулатовой (1964), протромбиновая активность крови у здоровых рожениц снижается ( $M = 89-90\%$ ) в сравнении с уровнем, характерным для последних месяцев беременности ( $M = 122\%$ ). Дальнейшая тенденция к снижению протромбиновой активности крови наблюдается в первые часы и дни послеродового периода ( $M = 84-86\%$ ).

По данным Beller (1957), содержание протромбина при беременности возрастает до 100—150% и остается, не меняясь, в этих пределах во всех периодах родов. На 2—3-й дни после родов уровень протромбина снижается до нормы.

Compinos и Adamis (1959), обследовав 92 здоровых беременных женщины, выявили, что содержание протромбина увеличивается с четвертого месяца и становится максимальным на пятом и седьмом месяцах беременности (в среднем 157—144%), достигая в отдельных случаях 220%.

Высокие цифры протромбиновой активности крови при беременности получены также А. Ф. Гришаевым (1953), наблюдавшим у 144 здоровых беременных прогрессирующее его увеличение до 4—5 месяцев (средний уровень 126%), затем некоторое снижение к 5—6 месяцам (до 115—119%), повторное повышение к концу бере-

менности до 168% и возврат к уровню, типичному для небеременных, на 7-й день после родов. На основании этих данных указанный автор полагает, что гиперпротромбинемия приводит к ограничению кровопотери в родах.

Н. А. Шилко (1961) также отводит протромбину важную роль в нормальном послеродовом гемостазе. На основании обследования 120 здоровых рожениц автор считает, что с момента прорезывания головки начинается явное повышение протромбиновой активности, максимальное увеличение которой (128,5—131% в среднем по сравнению с 101,7% в периоде раскрытия) наблюдается на 15—45-й мин после рождения ребенка, т. е. в то время, когда происходит отделение последа.

Многие исследователи, однако, значительно большее значение придают увеличению при беременности и в родах количества проконвертина, а не протромбина.

Как указывалось выше, согласно Ingram с соавторами (1960), время Квика при беременности укорачивается в основном за счет проконвертина. Аналогичны данные Loeliger и Koller (1952).

Резкое увеличение проконвертина у беременных наблюдали А. В. Якутенок (1964), Schultze и Schwick (1953), de Nicola (1953), Szirmai (1956), Pechet и Alexander (1961) и другие авторы.

По данным Compinos и Adamis (1959), Alexander с соавторами (1956), в последнем триместре беременности наблюдается особенно высокое содержание проконвертина (200 и даже 563%), Beller (1957) считает, что увеличение проконвертина начинается с 7 месяцев беременности и достигает максимума во время родов, повышаясь у части рожениц до 200%.

С другой стороны, Starzewski с соавторами (1960) не могли установить влияния срока беременности или периода родов на уровень проконвертина, а Compinos и Adamis (1959) наблюдали даже снижение проконвертина в последнюю неделю беременности (как и других факторов свертывания — фибриногена и протромбина). Аналогичны данные М. Т. Пулатовой (1964), также наблюдавшей снижение проконвертина во время родов и в послеродовом периоде ( $M = 103—105\%$ ) по сравнению с последним месяцем беременности ( $M = 115\%$ ).



Согласно полученным данным, содержание проконвертина у здоровых небеременных женщин составляет в среднем 91,2%<sup>1</sup>.

В первые месяцы беременности уровень проконвертина почти соответствует контрольному или ниже его ( $M = 95,7-86,0\%$ , колебания — 61—125%) (см. табл. 2).

Достоверное увеличение проконвертина наблюдается после 20 недель беременности. К концу беременности количество проконвертина достигает в среднем 125,4% с колебаниями 98—200%. В процессе родового акта уровень проконвертина становится особенно высоким: в конце периода раскрытия среднее количество проконвертина равно 135,4%, в периоде изгнания — 141,3%, а в послеродовом периоде — 140,3%. Таким образом, повышение количества проконвертина во время родов оказалось значительнее, чем повышение протромбиновой активности крови. Средний прирост проконвертина во время родов (50,1%) оказался в 2 раза выше, чем повышение протромбиновой активности крови (25,5%). В послеродовом периоде нормализация проконвертина также происходила медленнее, чем нормализация протромбиновой активности крови (см. табл. 2, рис. 2).

Более высокие цифры проконвертина на седьмой и четырнадцатый дни послеродового периода (в среднем 161 и 150%, колебания — 124—240%) отметили Alexander с соавторами (1956).

По данным Schwenzer, Klotsch, Roka (1958), через 24 ч после родов содержание проконвертина возвращается к норме. Изменения остальных факторов свертывания крови при беременности и во время родов изучены значительно хуже.

М. Т. Пулатова (1965) установила, что при нормально протекающей беременности происходит увеличение активности Ас-глобулина до 125% по сравнению с 55% у здоровых небеременных женщин. С другой стороны, Kennan и Bell (1957), Starzewski с соавторами (1960) не нашли существенных изменений в количестве фактора V во время беременности и родов. Последние авторы не могли также обнаружить у беременных и рожениц каких-либо изменений в содержании антигемофили-

---

<sup>1</sup> Определение проконвертина проводилось по методу Owgen и Aas (1951).

ческого глобулина (фактора VIII), фактора контакта Хагемана (фактора XII), но выявили резкое увеличение антигемофильического глобулина В (фактора IX).

Повышение концентрации фактора X (Стюарт — Прауэра) в последние месяцы беременности наблюдали Pechet и Alexander (1961). Brody и Finch (1960) описали больную с недостаточностью фактора X, страдавшую

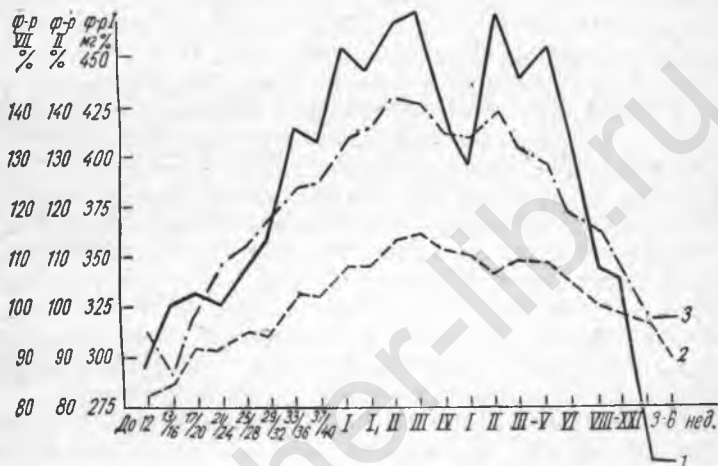


Рис. 2. Сравнительные показатели фибриногена, проконвертина, протромбиновой активности крови при беременности, в родах и в послеродовом периоде.

По оси ординат — факторы I, II, VII; по оси абсцисс: до 12—37/40 — сроки беременности (в неделях), I — начало периода раскрытия, II — конец периода раскрытия; III — период изгнания; IV — послеродовой период; V — ранний послеродовой период; I, II, III—V, VI—VII, VIII—XXI — послеродовые дни.

1 — уровень фибриногена; 2 — протромбиновая активность; 3 — уровень проконвертина.

частыми и сильными кровотечениями. Во время беременности у женщины наступило улучшение клинического состояния и лабораторных данных.

Для более полной характеристики состояния свертывающей системы крови у беременных и рожениц многие авторы используют тесты, определяющие как свертывающую способность крови в целом, так и отдельные фазы процесса. Так, А. В. Якутенок (1964, 1966) выявила, что при беременности и во время родов повышается тромбопластиновая активность и снижаются антитромбопластиновая и антитромбиновая активности. По данным

Л. Б. Боковой (1963), к концу родов усиливается образование эндогенного тромбoplastина и увеличивается потребление протромбина.

В последние годы описан метод, позволяющий судить о свертываемости крови по характеру сгустка, получаемого из оксалатной плазмы при помещении ее в слабый раствор хлористого кальция — тромботест (М. А. Котовщикова, 1960). Для оценки свертывающей способности крови выделяются семь степеней: I и II характерны для гипокоагуляции, III—VI — для нормального свертывания, VII — для повышенной свертываемости крови. М. Т. Пулатова (1964, 1965) при определении тромботеста у беременных выявила следующие закономерности: в ранние сроки беременности (до 12 недель) у большинства обследованных наблюдались III—VI степени тромботеста, что свидетельствовало о нормальном состоянии свертывания крови. В конце беременности более чем у половины всех женщин была VII степень тромботеста. Тенденция к укорочению времени свертывания цельной крови в процессе нормальных родов обнаружена Ratnoff с соавторами (1954, 1959), Dieckmann (1952) и другими авторами. Согласно Kozanecki (1958), Koutsky (1958), Starzewski с соавторами (1960), самое короткое время свертывания крови наблюдается в первые два часа послеродового периода. А. Ф. Гришаев (1953) считает, что время свертывания зависит от концентрации протромбина в крови: при максимальном содержании протромбина время свертывания минимально.

В обследованной нами группе здоровых небеременных женщин средняя величина времени свертывания составила 3 мин 21 сек<sup>1</sup>.

У здоровых беременных женщин средняя продолжительность времени свертывания цельной крови была такой же, как у небеременных женщин (см. табл. 2). Тенденция к некоторому укорочению времени свертывания выявлена в первом периоде родов ( $M = 2$  мин 50 сек и  $M = 2$  мин 31 сек,  $p < 0,02$ ).

Дальнейшее укорочение времени свертывания происходило в периоде изгнания, последовом и раннем после-

<sup>1</sup> Время свертывания цельной крови определялось по методу, предложенному Ленинградским институтом переливания крови. Кровь здорового человека свертывается по этому методу в течение 2—5 мин (А. Н. Филатов, М. А. Котовщикова, 1963).

родовом периоде. Продолжительность времени свертывания крови на этих этапах была достоверно меньше контрольной ( $p < 0,001$ ). Аналогичная продолжительность времени свертывания сохранилась в течение всей первой недели послеродового периода (см. табл. 2).

Кроме времени свертывания крови, нами проведено определение ретракции кровяного сгустка в касторовом масле по методу, предложенному Hirschboeck (1948). Продолжительность ретракции по этому методу составляет 20—40 мин (М. А. Котовщикова, З. Д. Блексмит, 1957).

По полученным нами данным, ретракция кровяного сгустка в касторовом масле у здоровых небеременных женщин в среднем составила 39,4 мин.

У беременных женщин на протяжении почти всей беременности не удалось выявить заметных изменений времени ретракции кровяного сгустка (см. табл. 2). Лишь в последние 2—3 месяца беременности наблюдалось достоверное укорочение времени ретракции ( $M = 28,4$  мин,  $M = 28,0$  мин,  $p < 0,001$ ). Заметное укорочение времени ретракции произошло во время родов и в послеродовом периоде. Средняя продолжительность времени ретракции у рожениц была достоверно меньше контрольной. Нам не удалось, однако, выявить каких-либо колебаний времени ретракции в зависимости от этапа родов или часа и дня послеродового периода. На всех этих этапах время ретракции было стабильным, удерживаясь в пределах 22,2—25,3 мин.

Литературные данные о ретракции кровяного сгустка весьма малочисленны. По данным Beller (1957), ретракция кровяного сгустка у беременных существенно не меняется. Согласно Fonio (1953), время ретракции сгустка укорачивается после IV месяцев беременности и удлиняется после родов.

Известно, что скорость ретракции кровяного сгустка находится в прямой зависимости от количества тромбоцитов и в обратной — от количества фибриногена. Kubes (1958), изучая свертывание венозной крови у рожениц и родильниц, обнаружил корреляцию между количеством тромбоцитов и интенсивностью ретракции, а также непрямую зависимость ретракции от количества фибриногена.

В отличие от данных Kubes, нам не удалось выявить обратной зависимости ретракции кровяного сгустка от

величины фибриногена. Напротив, укорочение времени ретракции в конце беременности и во время родов происходило параллельно нарастанию фибриногена. Правда, в это же время происходило нарастание количества тромбоцитов<sup>1</sup>, особенно заметное в последние два месяца беременности и во время родов (см. табл. 2). Нарастанию тромбоцитоза четко соответствовало укорочение времени ретракции (рис. 3). Особенно ясная зависи-

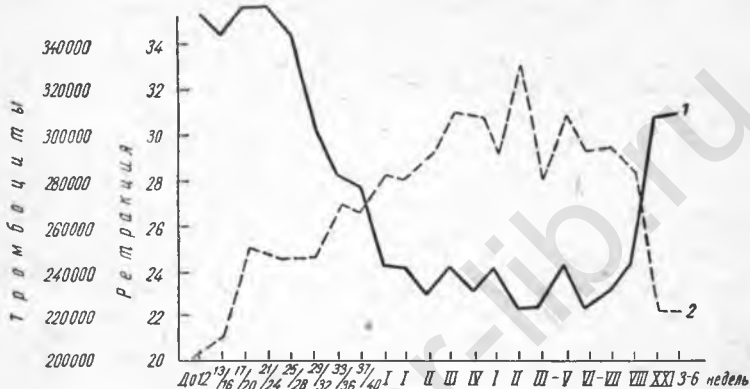


Рис. 3. Ретракция кровяного сгустка и количество тромбоцитов у беременных, рожениц и родильниц.

По оси ординат — количество тромбоцитов (в абсолютных единицах) и время ретракции (в минутах); по оси абсцисс — сроки беременности, периоды родов, дни послеродового периода (обозначения те же, что на рис. 2).  
1 — время ретракции, 2 — среднее количество тромбоцитов.

мость времени ретракции от количества тромбоцитов наблюдалась в послеродовом периоде: в те дни послеродового периода, когда количество тромбоцитов было максимальным, ретракция кровяного сгустка оказывалась самой короткой (см. табл. 2). Как и укорочение времени ретракции, так и тромбоцитоз длительно сохранялись в послеродовом периоде. Достоверное увеличение количества тромбоцитов ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ) наблюдалось до третьей послеродовой недели.

Аналогичное повышение количества тромбоцитов в послеродовом периоде выявил Koutsky (1958). По данным Wright (1942), значительный тромбоцитоз (639 000—705 000) отмечается на седьмой и десятый послеродовые дни. Dieckmann и Wegner (1934) также наблюдали са-

<sup>1</sup> Подсчет тромбоцитов производился в счетной камере Горяева.

мый высокий тромбоцитоз (до 310 000) на второй послеродовой неделе.

Как указывалось выше, нам удалось обнаружить достоверное увеличение количества тромбоцитов лишь в последние два месяца беременности. Среднее число тромбоцитов в это время составляло 273 850 и 269 230 (индивидуальные колебания 170 000—630 000) по сравнению с 229 600 в контрольной группе. В процессе родов тромбоцитоз увеличивался и становился максимальным в последовом и раннем послеродовом периодах (соответственно 313 600 и 312 700, индивидуальные колебания — 190 000—470 000).

Увеличение количества тромбоцитов при беременности отмечено многими авторами (Мог, 1960, Мог и соавт., 1960, и др.).

Согласно Мог (1960), среднее содержание тромбоцитов у небеременных составляет 187 000, у беременных в первом триместре — 210 240, во втором — 276 500 и в третьем — 316 200. В первом периоде родов среднее количество тромбоцитов достигает 297 720 (что соответствует нашим данным), а в третьем периоде снижается до 231 350.

По данным Мог и соавторов (1960), в течение всей беременности наблюдается постоянное значительное увеличение количества тромбоцитов, а в I и II периодах родов их уровень не меняется.

По данным Dieckmann и Wegner (1934), наиболее высокое содержание тромбоцитов отмечается в первом триместре (241 000). В середине беременности количество тромбоцитов снижается до 206 000, а в конце вновь возрастает до 236 000.

Некоторые авторы (Ratnoff и Holland, 1959; Ingram и соавт., 1960) вообще не отмечают никакой разницы в содержании тромбоцитов у беременных и небеременных женщин.

Nold, Osterwald (1959) не выявили изменений количества тромбоцитов в зависимости от периодов родов. В течение родов и раннего послеродового периода уровень тромбоцитов, по их данным, колебался в пределах 168 000—166 000.

Согласно Ward, MacArthur (1948), среднее содержание тромбоцитов у беременных на II—IV месяцах составляет 140 000—146 000, т. е. ниже, чем у небеременных женщин, и к концу беременности снижается до 125 000. В родах удерживается низкий уровень тромбоцитов

(124 000), а к девятому дню послеродового периода их количество постепенно увеличивается до 224 000.

Nold и Osterwald (1959) обнаружили, что после отделения плаценты спонтанная агглютинация тромбоцитов у здоровых рожениц значительно повышена, а Jamaïn и соавторы (1958), кроме количественного увеличения тромбоцитов, с помощью тромбоэластографии смогли показать наличие их функциональной гиперактивности,

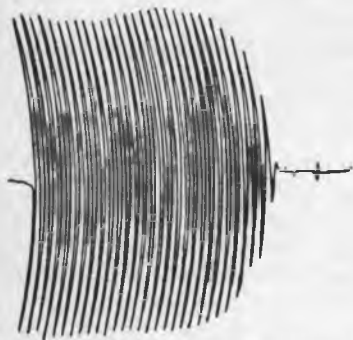


Рис. 4. Тромбоэластограмма здоровой беременной женщины (срок беременности 29—30 недель).

которая максимальна во время родов. Метод тромбоэластографии вообще представляется весьма перспективным для изучения особенностей свертывающей системы крови в акушерской клинике, так как «он позволяет проследить весь процесс коагуляции от его начала до растворения сгустка» (de Nicola, 1957). С помощью этого метода оказалась возможной графическая регистрация процесса свертывания крови (А. З. Серикова 1961, 1962; А. Н. Филатов, М. А. Котовщикова, 1963; П. Е. Лукомский с соавт., 1965, и др.) (рис. 4)<sup>1</sup>. Для оценки тромбоэластограммы пользуются в основном тремя показателями ( $r$  — время реакции,  $k$  — скорость формирования сгустка и  $mA$  — максимальная амплитуда, отражает эластичность сформировавшегося сгустка). Jamaïn с соавторами (1958) представили тромбоэластографические кривые, характерные для нормальной беременности, осложненной токсокозом, внутриутробной смертью плода, закончившейся кесарским сечением, и т. д. Изменения в тромбоэластограмме (укорочение —  $r$ , выпадение —  $k$ , увеличение —  $mA$ ), свидетельствующие о состоянии гиперкоагуляции в процессе нормальных родов, наблюдали Н. Н. Куликова (1965), А. М. Эфендиева (1966).

<sup>1</sup> Тромбоэластограммы, помещенные в настоящей работе, предоставлены нам старшим научным сотрудником Ленинградского института переливания крови З. Д. Федоровой.

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СИСТЕМУ КРОВИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Из литературных данных и собственных наблюдений, изложенных в предыдущем разделе, можно сделать основной вывод: при беременности, во время родов и в послеродовом периоде активность и количество факторов свертывающей системы крови повышены.

Усилению свертывающей способности крови во время беременности, по-видимому, способствуют следующие факторы.

Как известно, при беременности в организме происходят выраженные эндокринные изменения, в частности накопление на определенных ее этапах прогестерона и эстрогенов.

В литературе имеются указания о влиянии этих гормонов на свертываемость крови. Так, Б. И. Кузник (1954) наблюдал увеличение количества тромбоцитов, протромбина, укорочение времени свертывания и времени кровотечения у человека (независимо от пола) под влиянием введения прогестерона и плацентина.

Johnson (1957) в опытах на животных показал, что внутривенное введение эстрогенов вызывает увеличение протромбина (на 40%), Ас-глобулина и снижение антипротромбина.

Таблица 3

Продолжительность родов у здоровых рожениц

Колебания продолжительности родов	Средняя продолжительность родов	Количество женщин
1 ч 25 мин — 5 ч . . . . .	4 ч 3 мин	9
5 » 15 » — 10 » . . . . .	7 » 56 »	34
10 » 20 » — 15 » . . . . .	12 » 17 »	34
15 » 5 » — 20 » . . . . .	17 » 31 »	32
20 » 30 » — 25 » . . . . .	22 » 12 »	12
Более 25 ч . . . . .	32 » 19 »	28

По данным Turksoy и соавторов (1961), оральное и внутривенное введение экзогенных эстрогенов также оказывается причиной увеличения профибринолизина, антифибринолизина, фибриногена и других факторов свертывания.

Исходя из этих сообщений, можно допустить, что изменения в эндокринной системе беременной являются одной из причин повышения свертываемости крови.

Другая причина, по-видимому, заключается в нару-



Динамика показателей свертывания крови при разной продолжительности родового акта

Продолжительность беременности и родов	Статистический показатель	Фибриноген в мг%	Протромбиновая активность в %	Проконвертин в %	Тромбоциты	Время свертывания	Ретракция кровяного сгустка в мин
Беременность 37—40 недель	<i>M</i>	411,9	101,3	125,4	269 230	3 мин 3 сек	28,0
	<i>σ</i>	±66,4	±14,7	±19,4	±51 059	±44,3 »	±6,0
	<i>m</i>	±10,6	±2,3	±3,1	±8169	±7 »	±0,9
Продолжительность родов: До 5 ч	<i>M</i>	525,0	111,7	133,0	293 000	2 мин 33 сек	23,5
	<i>σ</i>	±70,7	±4,7	±18,3	±47 600	±34,1 »	±3,9
	<i>m</i>	±40,8	±2,7	±6,4	±17 100	±6,4 »	±1,3
	<i>p</i>	< 0,01	< 0,01	< 0,5	< 0,5	< 0,01	< 0,01
До 10 ч	<i>M</i>	445,5	111,0	129,5	306 000	2 мин 12 сек	23,5
	<i>σ</i>	±110,9	±12,0	±22,6	±55 800	±29,8 »	±4,8
	<i>m</i>	±25,1	±2,7	±5,1	±12 700	±6,7 »	±1,1
	<i>p</i>	< 0,5	< 0,01	< 0,5	< 0,02	< 0,001	< 0,01

	$\sigma$ $m$ $p$	$\pm 84,7$ $\pm 24,4$ $< 0,5$	$\pm 14,3$ $\pm 4,1$ $< 0,01$	$\pm 16,8$ $\pm 4,8$ $< 0,01$	$\pm 50\ 170$ $\pm 14\ 500$ $< 0,001$	$\pm 32,2$ » $\pm 9,3$ » $< 0,001$	$\pm 4,9$ $\pm 1,4$ $< 0,001$
До 20 ч	$M$ $\sigma$ $m$ $p$	455,0 $\pm 60,0$ $\pm 18,7$ $< 0,02$	109,5 $\pm 14,3$ $\pm 4,5$ $< 0,2$	130,4 $\pm 25,3$ $\pm 7,9$ $< 0,5$	313 000 $\pm 68\ 100$ $\pm 21\ 000$ $< 0,1$	2 мин 20 сек $\pm 24,9$ » $\pm 7,8$ » $< 0,001$	24,0 $\pm 5,1$ $\pm 1,6$ $< 0,05$
До 25 ч	$M$ $\sigma$ $m$ $p$	425,0 $\pm 76,3$ $\pm 19,4$ $> 0,5$	123,0 $\pm 16,0$ $\pm 8,0$ $< 0,01$	152,2 $\pm 20,1$ $\pm 8,3$ $< 0,01$	312 000 $\pm 24\ 000$ $\pm 12\ 000$ $< 0,01$	1 мин 47 сек $\pm 14,7$ » $\pm 7,3$ » $< 0,001$	24,0 $\pm 3,6$ $\pm 1,8$ $< 0,05$
Более 25 ч	$M$ $\sigma$ $m$ $p$	461,0 $\pm 85,6$ $\pm 28,5$ $< 0,1$	114,0 $\pm 13,7$ $\pm 4,5$ $< 0,02$	140,0 $\pm 19,6$ $\pm 6,5$ $< 0,05$	308 000 $\pm 53\ 900$ $\pm 17\ 900$ $< 0,05$	2 мин 27 сек $\pm 14,7$ » $\pm 4,9$ » $< 0,001$	27,2 $\pm 4,6$ $\pm 1,5$ $> 0,5$

шении равновесия белковых фракций крови. Наблюдаемые при беременности изменения сосудистого тонуса (Ю. И. Новиков, 1955), увеличение проницаемости капилляров способствуют нарушению нормального соотношения альбуминовых и глобулиновых фракций. Л. Г. Сотникова (1966) обнаружила, что при нормальной беременности равномерно уменьшается относительное содержание альбуминовой фракции. Согласно И. Тодорову (1959) уменьшение альбуминов организм компенсирует увеличением глобулиновых фракций, к которым относятся почти все факторы свертывания крови.

Снижение фибринолитической активности к концу беременности (о причинах которого упоминалось выше) также может способствовать увеличению в крови беременных концентрации фибриногена, в меньшей степени протромбина и других факторов свертывания. По мнению У. И. Бижан (1965), на свертывающую и противосвертывающую системы крови беременной женщины активно влияет организм плода.

В процессе родового акта повышению свертывающей способности крови безусловно способствуют болевые ощущения, мышечное напряжение и эмоциональное возбуждение. В. П. Балуда (1958) в экспериментальном исследовании показал, что при болевом раздражении происходит усиление свертывающей способности крови, связанное с повышением тромбопластиновой активности и понижением антитромбиновой активности крови.

С целью выявления роли болевого раздражения и физической нагрузки на свертываемость крови нами проведен статистический анализ коагулограмм, полученных во II, III и раннем послеродовом периодах у 149 здоровых рожениц, продолжительность родов у которых колебалась от 1 ч 25 мин до 48 ч 20 мин. У части рожениц не было никаких травм родовых путей, у других имелись повреждения и разрезы тканей шейки, влагалища, промежности.

Колебания продолжительности родового акта представлены в табл. 3.

Достоверное увеличение фибриногена в зависимости от длительности родового акта обнаружено только при быстрых родах ( $M = 525 \text{ мг\%}$ ,  $p < 0,01$ ). С увеличением длительности родового акта количество фибриногена снизилось (табл. 4).

Это обстоятельство может зависеть от двух причин: 1) усиления фибринолитической активности крови, что наблюдается при напряжении организма (Macfarlane, Biggs, 1948) и 2) болевого раздражения, интенсивность которого при быстрых родах, как правило, больше. По-видимому, последняя причина является главной в количественных изменениях фибриногена, так как достоверного повышения фибринолитической активности во время родов нам наблюдать не удалось. В пользу травматического фактора как причины увеличения фибриногена в родах свидетельствует достоверное повышение его количества при травме родовых путей (табл. 5).

Таблица 5

Показатели свертывания крови во время беременности и в родах при травмах родовых путей и без них

Характер беременности и родов	Статистический показатель	Фибриноген в мг%	Протромбиновая активность крови в %	Проконвертин в %	Тромбоциты
Физиологическая беременность 37—40 недель	<i>M</i>	411,9	101,3	125,4	269 230
	<i>σ</i>	±66,4	±14,7	±19,4	±51 059
	<i>t</i>	±10,6	±2,3	±3,1	±8 169
Роды без повреждения родовых путей	<i>M</i>	441,7	111,7	132,7	323 330
	<i>σ</i>	±96,0	±12,0	±25,5	±64 700
	<i>t</i>	±23,3	±3,1	±6,2	±15 700
	<i>p</i>	< 0,5	< 0,01	< 0,5	< 0,01
Роды с разрывами шейки матки, влагалища, промежности	<i>M</i>	458,3	114,2	134,1	284 000
	<i>σ</i>	±77,2	±14,4	±23,4	±54 200
	<i>t</i>	±14,7	±4,1	±5,4	±17 900
	<i>p</i>	< 0,01	< 0,02	< 0,2	< 0,5
Роды с разрезом промежности	<i>M</i>	452,5	109,2	142,5	307 500
	<i>σ</i>	±81,6	±12,5	±16,4	±64 180
	<i>t</i>	±24,0	±3,7	±4,8	±18 870
	<i>p</i>	< 0,2	< 0,2	< 0,01	< 0,2

С увеличением продолжительности родового акта возрастает тромбоцитоз и количество проконвертина (см. табл. 4). При быстрых родах число тромбоцитов и уровень проконвертина существенно не отличаются от данных последнего месяца беременности ( $p < 0,5$ ).

Достоверное нарастание тромбоцитов и проконвертина ( $p < 0,02$  и  $p < 0,01$ ) происходит в тех случаях, когда роды продолжаются более 10—15 ч.

При травмах родовых путей в противоположность фибриногену количество проконвертина и особенно число тромбоцитов достоверно не меняются (см. табл. 5).

Эти данные свидетельствуют, по нашему мнению, о том, что в отличие от фибриногена, повышению проконвертина и тромбоцитов во время родов способствуют не столько болевые раздражения, сколько длительность мышечного напряжения.

Развитие миогенного тромбоцитоза при мышечном напряжении описано А. А. Маркосяном (1960). По мнению автора, миогенный тромбоцитоз имеет двухфазный характер: при кратковременной мышечной деятельности отмечается увеличение количества тромбоцитов (I фаза), а при длительной физической нагрузке помимо тромбоцитоза наблюдаются выраженные изменения в тромбоцитограмме (II фаза). Н. С. Джавадян (1954) считает, что физиологическим депо тромбоцитов, а возможно, и местом их образования являются синусы легких. Тромбоцитоз с попутным легочным мегакариоцитозом при напряжении организма в результате полостных операций наблюдали Shagnoff с соавторами (1960). По их мнению, увеличение тромбоцитов при напряжении организма происходит из усиленного распада мегакариоцитов в легочных капиллярах.

Влияние физической нагрузки, болевых раздражений, адреналина, эмоционального возбуждения на свертываемость крови показано также работами Н. Братчикова (1938), Н. С. Джавадяна (1954), Biggs и Macfarlane (1957), Forwell, Ingram (1957) и других авторов. Все эти факторы влияют на женщину во время родов. А. В. Якутенок (1964) показала, что при достаточном обезболивании родов усиление свертывающей способности выражено меньше, чем при необезболенных родах.

Увеличение свертывающей способности крови к концу беременности и родам сложилось, по-видимому, в процессе эволюционного развития организма, как механизм, способствующий быстрому и эффективному гемостазу после родов.

О важной роли усиления свертывающей способности крови к концу беременности и родам свидетельствуют

два факта: 1) физиологическое снижение свертывающей способности крови в первые сутки послеродового периода; 2) зависимость кровопотери в раннем послеродовом периоде от содержания и активности факторов свертывания в крови рожениц и родильниц.

1. Снижение свертывающей способности крови в первые часы послеродового периода может быть связано с потреблением факторов коагуляции на внутрисосудистое свертывание в месте отслойки плаценты. Несомненно, что образование надежных тромбов в сосудах плацентарной площадки является чрезвычайно существенным и длительно действующим фактором в механизме послеродового гемостаза.

2. Роль свертывающей системы крови в процессе послеродового гемостаза становится весьма наглядной при сравнении показателей коагуляции с величиной физиологической кровопотери во время родов (Н. А. Шилко, 1961; М. А. Репина, 1962, 1963; В. В. Штейнгауэр, 1963; М. С. Цирульников, 1963; В. А. Алексеев, 1964; О. П. Кузнецова, 1965, и др.).

Зависимость между свертывающей, противосвертывающей системами крови и величиной кровопотери во время родов выявил В. А. Алексеев (1964), наблюдавший, что с увеличением кровопотери снижается свертываемость крови, увеличивается содержание свободного гепарина и увеличивается фибринолитическая активность. По данным М. С. Цирульникова (1963), имеется определенная зависимость между содержанием в крови фибриногена и величиной кровопотери: чем ниже уровень фибриногена, тем вероятнее кровотечение во время родов. Аналогичны данные О. П. Кузнецовой (1965). Л. А. Сулопаров (1966), обследовав 150 рожениц и родильниц, выявил, что свертываемость крови, вытекающей из матки во время отделения последа, происходит в 10 раз быстрее, а свертываемость ретроплацентарной крови в 12 раз быстрее по сравнению со свертываемостью крови, взятой из пальца в это же время. Резкое повышение свертываемости крови в матке зависит от избытка тромбопластических веществ и эквивалентов плазменных факторов свертывания, экстрагирующихся из плаценты и децидуальной ткани в последовом периоде. Можно думать, что во время отделения последа от стенки матки с каждой схваткой происходит сжатие

Сопоставление показателей свертывания крови и величины кровопотери в родах

Величина кровопотери	Статистический показатель	Фибриноген в мг %	Протромбиновая активность в %	Прокоагулин в %	Тромбоциты	Время свертывания	Время ретракции в мин
Средние показатели свертывания крови в периоде изгнания	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i>	461,9 ±94,5 ±16,7	112,2 ±12,0 ±2,1	141,3 ±19,6 ±3,4	298 130 ±62 720 ±11 100	2 мин 50 сек ±25,9 » ±4,6 »	23,4 ±5,4 ±0,9
Кровопотеря во время родов: До 50 мл	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	477,5 ±35,9 ±12,9 < 0,5	112,5 ±11,9 ±4,4 < 0,5	150,0 ±20,0 ±7,4 < 0,5	370 000 ±21 210 ±7 850 < 0,001	2 мин 18 сек ±23,4 » ±8,6 » > 0,5	19,9 ±2,5 ±0,8 < 0,05
60—100 мл	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	500,7 ±110,4 ±18,6 < 0,2	115,9 ±11,05 ±1,8 < 0,2	139,2 ±21,3 ±3,6 < 0,5	291 430 ±52 970 ±8 948 < 0,5	2 мин 24 сек ±39,2 » ±6,6 » > 0,5	25,7 ±5,4 ±0,9 < 0,1
110—150 мл	<i>M</i> <i>σ</i>	453,1 ±73,5	111,1 ±11,0	140,3 ±23,4	317 310 ±59 180	2 мин 15 сек ±37,4 »	22,2 ±5,0

	<i>m</i> <i>p</i>	$\pm 11,4$ < 0,5	$\pm 1,7$ < 0,5	$\pm 3,6$ > 0,5	$\pm 9\ 250$ < 0,2	$\pm 5,8$ < 0,5	$\pm 0,7$ < 0,2
160—200 <i>мл</i>	<i>M</i> <i>σ</i> <i>m</i> <i>p</i>	436,0 $\pm 75,9$ $\pm 13,5$ < 0,5	112,4 $\pm 13,4$ $\pm 2,3$ > 0,5	141,4 $\pm 20,0$ $\pm 3,5$ > 0,5	303 870 $\pm 67\ 180$ $\pm 11\ 990$ < 0,5	2 <i>мин</i> 19 <i>сек</i> $\pm 33,3$ » $\pm 5,9$ » > 0,5	25,3 $\pm 5,7$ $\pm 1,0$ < 0,1
210—250 <i>мл</i>	<i>M</i> <i>σ</i> <i>m</i> <i>p</i>	399,6 $\pm 95,1$ $\pm 20,2$ < 0,02	100,4 $\pm 9,4$ $\pm 2,0$ < 0,001	118,1 $\pm 18,9$ $\pm 4,0$ < 0,001	275 455 $\pm 43\ 070$ $\pm 9\ 160$ < 0,1	2 <i>мин</i> 40 <i>сек</i> $\pm 32,0$ » $\pm 7,0$ » < 0,05	24,1 $\pm 6,8$ $\pm 1,4$ < 0,5
260—300 <i>мл</i>	<i>M</i> <i>σ</i> <i>m</i> <i>p</i>	358,3 $\pm 68,4$ $\pm 22,8$ < 0,01	108,4 $\pm 13,3$ $\pm 4,4$ < 0,5	145,0 $\pm 17,6$ $\pm 5,8$ > 0,5	246 670 $\pm 36\ 820$ $\pm 12\ 270$ < 0,001	2 <i>мин</i> 5 <i>сек</i> $\pm 24,4$ » $\pm 8,1$ » < 0,001	23,7 $\pm 4,9$ $\pm 1,6$ > 0,5
310—400 <i>мл</i>	<i>M</i> <i>σ</i> <i>m</i> <i>p</i>	330,0 $\pm 45,0$ $\pm 18,3$ < 0,001	103,3 $\pm 13,4$ $\pm 5,4$ < 0,2	113,3 $\pm 15,7$ $\pm 6,4$ < 0,001	265 000 $\pm 47\ 170$ $\pm 10\ 250$ < 0,05	2 <i>мин</i> 20 <i>сек</i> $\pm 36,4$ » $\pm 14,8$ » > 0,5	24,0 $\pm 4,2$ $\pm 1,7$ > 0,5



сосудов плацентарной площадки, в которых образуется тромб, ограничивающий кровопотерю между схватками во время расслабления мышцы матки. К моменту отделения последа от стенок матки заканчивается надежный, полный гемостаз. Л. А. Суслопаров предлагает следующий метод определения свертываемости крови, вытекающей из половых путей роженицы или родильницы: сразу после рождения ребенка или последа вход во влагалище осушают ватным тампоном и берут 3 мл крови из влагалища в пробирку; отсчет времени производят с момента попадания первых порций крови в пробирку и до момента образования в ней хорошего сгустка (из перевернутой вверх дном пробирки кровь не выливается). Если время свертывания окажется равным или больше продолжительности схватки, то трудно ожидать образования достаточно прочного тромба в сосудах плацентарной площадки. В этих случаях следует принимать меры по профилактике кровотечения (сокращающие матку средства и коагулянты).

Нами проведено изучение коагулограмм, полученных у 117 рожениц в конце I, во II и III периодах родов. Среди обследованных было 36 первородящих и 81 повторнородящая женщина. Кровопотеря в родах у них колебалась от 30 до 400 мл.

Средняя величина кровопотери для первородящих была 174 мл, для повторнородящих — 169 мл.

При анализе коагулограмм с учетом кровопотери во время родов выявлена достаточно четкая зависимость между величиной кровопотери и количеством фибриногена. Тенденция к нарастанию фибриногена до 453,1—500,7 мг% обнаружена при минимальной кровопотере. У женщин с кровопотерей более 200 мл количество фибриногена оказалось достоверно ниже ( $p < 0,02$ ) средних данных его в периоде изгнания ( $M = 461,9$  мг%) (табл. 6).

Таким образом, между величиной кровопотери в родах и содержанием фибриногена имеется обратно пропорциональная зависимость.

Kowalski (1958) на основании разбора 60 случаев (14 патологических и 46 физиологических кровопотерь) также считает очевидной зависимость между уровнем фибриногена и кровопотерей в третьем периоде родов.

Н. А. Шилко (1961) обнаружил обратную достоверную зависимость между протромбиновой активностью крови и кровопотерей в последовом периоде. По его мнению, на кровопотерю в последовом периоде влияют не столько длительность последового периода, величина плацентарной площадки и место плацентации, сколько протромбиновая активность крови, которая максимальна в период отделения плаценты.

Нам пришлось наблюдать тенденцию к снижению протромбиновой активности крови с увеличением кровопотери во время родов. Однако разница между протромбиновой активностью при кровопотере более 250 мл и средними данными периода изгнания оказалась статистически недостоверной (см. табл. 6). Не выявлено также достоверной зависимости кровопотери во время родов от количества проконвертина, времени свертывания и ретракции кровяного сгустка. Более четкая связь установлена между числом тромбоцитов и кровопотерей; при минимальной кровопотере количество тромбоцитов достоверно выше ( $p < 0,001$ ), а при кровопотере, составляющей верхнюю границу физиологической, достоверно ниже ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ ), чем средние данные для периода изгнания (см. табл. 6).

Работами Г. И. Цобкалло (1947, 1951), Н. В. Боговлянской (1955), Д. М. Зубаирова (1957, 1958) и других авторов выявлено влияние нервной системы на свертывающую способность крови. Возможность условнорефлекторных изменений свертывания крови, особенно совершенных у человека, установил А. А. Маркосян (1960).

Возможно, что и у беременных женщин усиление свертывания крови носит в какой-то степени условнорефлекторный характер. Подтверждением этому служат данные Miraglia и соавторов (1958), наблюдавших укорочение протромбинового времени у беременных женщин, подготовленных по психопрофилактическому методу, по сравнению с необученными.

Нервнорефлекторную природу увеличения свертываемости крови при введении прогестерона и плацентина установил Б. И. Кузник (1954), показавший, что при выключении симпатической нервной системы введением эрготина указанные препараты на свертываемость крови не влияют.

Таким образом, изменения, происходящие в организме беременных женщин (гормональные сдвиги, изменения сосудистого тонуса, проницаемости капилляров, условнорефлекторные реакции и т. д.) и рожениц (состояние мышечного напряжения, эмоционального возбуждения, болевые реакции), способствуют усилению свертываемости крови при нормальном течении беременности и родов.

Это повышение свертываемости крови является защитной реакцией организма беременной женщины и играет важную роль, так как направлено на быструю и достаточно полную остановку кровотечения в родах и в послеродовом периоде.

Все изменения, которые наступают в свертывающей и противосвертывающей системах крови у женщин при беременности, следует рассматривать как проявление приспособительных реакций, возникающих в процессе эволюционного развития.

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ  
СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ  
ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

**СОСТОЯНИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ  
ИЗОСЕРОЛОГИЧЕСКИ НЕСОВМЕСТИМОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Известно, что основным источником изосерологических факторов для беременной женщины является кровь плода. В связи с тем, что в эритроцитах содержится большое количество различных антигенов, всякая кровь является в какой-то степени чужеродной для организма (Т. Г. Соловьева, 1956)<sup>1</sup>. Так как антигенный состав любого организма весьма разнообразен, ткани плода «являются «гомотрансплантатом» в организме матери» (О. Е. Вязов, 1962). Однако, несмотря на антигенную несовместимость тканей матери и плода, клиническое проявление этого состояния наблюдается редко. По данным Halbrecht (1944), на 3000 беременностей, несовместимых по антигенам АВО, было всего 60 случаев гемолитической болезни плода. По данным И. Шауэр, В. Кулих (1964), при гетероспецифическом супружестве изоиммунизация женщин при беременности наблюдается в 18%. Г. Д. Кытманова (1962) выявила, что при несовместимых сочетаниях крови матери и плода по антигенам АВО физиологическая желтуха новорожденных наблюдается чаще (в 43,3%), чем при разногруппных

---

<sup>1</sup> Есть мнение о существовании самостоятельных тромбоцитарных групп крови. В. С. Еремеев, А. В. Мазурин (1963) наблюдали тромбоцитопеническую пурпуру, развившуюся на 21-й день жизни у двоих детей в результате иммунологической несовместимости их тромбоцитов с тромбоцитами матери.

совместимых и одноклассовых сочетаниях (соответственно в 15,4 и 14,7%).

Исследования, проведенные в лаборатории О. Е. Вязова, показали, что важную роль в защите плода от повреждающего действия материнских антител играют групповые антигены околоплодных вод и оболочек, образующиеся с первых недель эмбрионального развития. О. Е. Вязов и Л. С. Волкова (1958), Г. Д. Кытманова (1962) обнаружили, что при изосерологической несовместимости тканей матери и плода титр антител в ретроплацентарной крови и крови пуповины значительно ниже, чем при совместимых сочетаниях.

В регуляции иммунологических отношений между организмом матери и плода принимают участие плацента, оболочки, околоплодные воды (А. И. Исхаков, 1963). Так как иммунизация материнского организма во многом зависит от проницаемости плацентарного барьера для антигенных веществ, решающая роль в возникновении серологического конфликта между матерью и плодом принадлежит последу (И. И. Климец, 1967). При изучении проблемы изосерологической несовместимости тканей матери и плода возникает вопрос, почему при конфликтных, несовместимых сочетаниях поражается в основном организм плода и значительно реже — организм матери. В настоящее время с достоверностью установлено, что маточно-плацентарный барьер проницаем для эритроцитов плода (O'Connor с соавт., 1957; Bromberg с соавт., 1957; Christensen, 1962, и др.). Увеличение плодового гемоглобина (HbF) в крови женщин на первых месяцах беременности наблюдали Rucknagel и Chernoff (1955), Vogum с соавторами (1957), Kristoffersen (1962) и другие авторы. Особенно заметное повышение фетального гемоглобина в крови женщин выявлено при преждевременной отслойке плаценты, повышенных кровопотерях во время родов и т. д. Это обстоятельство Chown (1954, 1955) и другие связывают с проникновением крови плода в кровотоки матери, а Л. Ф. Колпаков (1964), Rucknagel, Chernoff (1955) — с продукцией фетального гемоглобина в организме самой женщины.

Если эритроциты плода способны проникать в сосудистое русло матери, то при несовместимости крови матери и плода по антигенам АВО, резус-фактору и т. д. следует ожидать от материнского организма реакции,

сходной с той, которая наблюдается при переливании несовместимой крови. Действительно, подобные реакции (озноб, повышение температуры, поражение почек, кровотечения и др.) описаны некоторыми авторами (Chown, 1955; Samet, Bowman, 1961). Однако несомненно, что встречаются они значительно реже, чем неблагоприятные исходы для плода, что, по мнению Л. С. Волковой (1964), объясняется наличием в крови плодов (а иногда и новорожденных) дефектных групп крови, в которых отсутствуют один или оба гемагглютинина. Возможные формулы такой крови  $O_0$ ,  $O_\alpha$ ,  $A_0$ ,  $O_B$  и т. д.

Тем не менее, как указывалось выше, осложнения, подобные посттрансфузионным, описаны при изосерологически несовместимой беременности. Послеродовое кровотечение с последующим поражением почек при групповой несовместимости матери 0 (I) и плода B (III) видели Samet и Bowman (1961). Г. Б. Медведицын (1961) наблюдал течение беременности у 49 женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови. У 18 из них кровопотеря во время родов превысила физиологическую. По данным М. Х. Агишевой (1964), у несенсибилизированных по Rh-фактору женщин средняя кровопотеря во время родов была 386 мл, а у женщин, родивших детей с универсальным отеком, — 586 мл.

В литературе имеются сообщения о возникновении коагулопатий в случаях внутриутробной гибели плода у женщин с резусотрицательной кровью (Weiner и соавт., 1950; Peckham, Middlebrock, 1953; Reid и соавт., 1953, 1956; Hodgkinson и соавт., 1955; Adams и Crawley, 1959, и др.).

Правда, указанные авторы считают, что резус-сенсibilизация при этом является лишь причиной гибели плода, а дефект коагуляции развивается как следствие процессов мацерации и аутолиза, происходящих в мертвом плодном яйце.

Однако, по наблюдениям ряда других исследователей, резус-несовместимость крови матери и плода может сама явиться причиной нарушения свертывания крови.

К иммунокоагулопатиям относит случаи афибриногенемии при внутриутробной гибели плода Beller (1957).

Существует мнение, что причиной кровотечения во время родов при изоантигенной несовместимости тканей матери и плода является нарушение механизма свертывания

вания крови. Подобные нарушения в свертывающей системе при переливании несовместимой крови известны со времени, когда Astrowe (1922) описал кровотечение из послеоперационной области и рта у девочки группы 0 (I) при переливании ей материнской крови группы A (II). Аналогичны сообщения McKau с соавторами (1955) и др. Beller, Glas и Roemer (1961) обнаружили усиление фибринолитической активности в результате переливания несовместимой крови при кровотечениях.

Pritchard (1956) наблюдал гипофибриногемию и другие нарушения в свертывающей системе при трансфузии крови группы A (II) больной группы 0 (I). По мнению автора, нарушения в механизме свертывания в результате переливания несовместимой крови как у человека, так и в эксперименте на животных заключаются в удлинении времени свертывания и протромбинового времени, тромбоцитопении, гипофибриногемии, усилении фибринолитической активности. Экспериментальные данные McKau и соавторов (1955) показали, что во всех случаях несовместимых гемотрансфузий развиваются различные по локализации кровотечения, сопровождающиеся значительным падением фибриногена, тромбоцитопенией, ухудшением ретракции, удлинением протромбинового времени, усилением фибринолитической активности и появлением «гепариноподобного» антикоагулянта. Б. И. Кузник и соавторы (1965) в экспериментальном исследовании показали, что введение гетерогенной крови или аутоиммунного гемолизата способствует резкой активации фибринолитической системы. По данным Б. И. Кузник и И. К. Слобожанкиной (1965), при гемолизе эритроцитов выделяются как антифибринолитический фактор, так и вещества, стимулирующие фибринолиз. Согласно McKau и соавторам (1955), причина нарушения гемокоагуляции при трансфузии несовместимой крови заключается в агглютинации и разрушении форменных элементов с выделением тромбокиназы, поступление которой в кровоток способствует внутрисосудистому свертыванию и последующей дефибринации.

Известно, что в зависимости от способности выделять в жидкости организма те же антигены, которые находятся в эритроцитах, все люди делятся на две большие группы— «выделителей» и «невыделителей» (Schiff, Sasaki, 1932). Некоторые авторы полагают, что этих

групп не две, а больше, так как существуют промежуточные типы выделения групповых антигенов (Л. Н. Леменова, 1963). Согласно данным И. И. Климец (1967), групповые вещества плода в высоком титре (1 : 5000) очень часто определяются в меконии. Автор также постоянно наблюдал наличие групповых антигенов плода в децидуальной оболочке матерей группы 0, родивших детей-выделителей групп А или В. Групповые антигены плода постоянно определялись в децидуальной ткани и при различных комбинациях групп А, В, АВ у матери и плода.

Freda (1958) указывает, что при АВО — несовместимой крови матери и плода материнские или плодовые антигены обнаруживаются в децидуальной ткани, околоплодных водах, оболочках и ворсинах плаценты. В связи с указанными особенностями организма матери и плода Lepci (1961) считает возможным установить факт изоиммунизации при исследовании околоплодных вод.

Следовательно, находящиеся в околоплодной жидкости антигены плода вместе с водами могут проникать в материнский кровоток. При групповой или резус-несовместимости крови матери и ребенка результат от их введения будет аналогичен результату от переливания несовместимой крови.

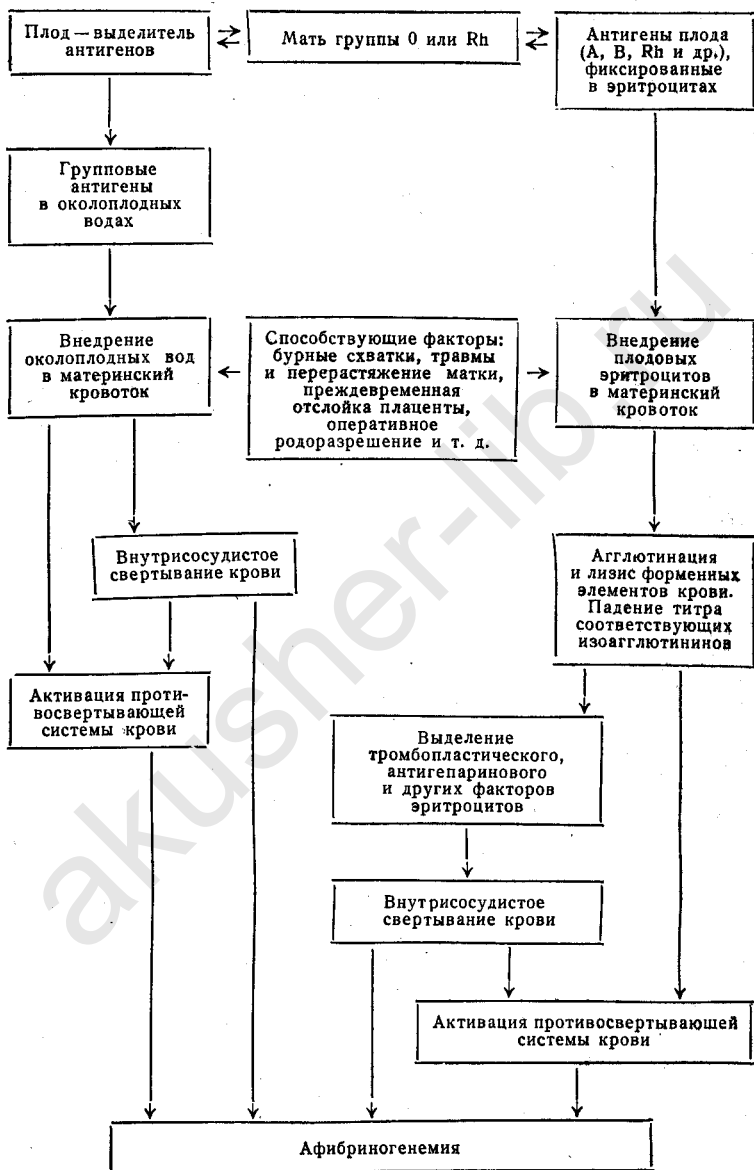
Учитывая приведенные выше сообщения, мы предлагаем возможную схему развития дефибринации с последующим кровотечением в родах при изоантигенной несовместимости крови матери и плода (см. схему).

У. И. Бижан (1964) выявил, что при физиологической желтухе новорожденных у матерей имеется снижение протромбиновой активности и достоверное повышение фибринолитической активности крови.

Reilly и Zito (1959) нашли, что у беременных, гомоспецифичных с плодом по группам АВО и несенсибилизированных по Rh-фактору, содержание фибриногена в среднем на 61 мг% выше, чем у женщин, гетероспецифичных по системе АВО или сенсибилизированных по Rh-фактору. В некоторых случаях у матерей, несовместимых с детьми по Rh-фактору или антигенам АВО, была выраженная гипофибриногенемия. Исходя из полученных данных, авторы полагают, что групповая или Rh-несовместимость крови матери и плода является одной из существенных причин снижения свертывающей



## Предполагаемая схема развития коагулопатии при изоантгенной несовместимости крови матери и плода



способности крови и бессимптомного уменьшения фибриногена при беременности.

Под нашим наблюдением находилось 16 резусотрицательных женщин, у которых в крови определялись антитела в титре 1:4—1:32. У этих женщин в течение трех последних месяцев беременности и в начале родового акта среднее количество фибриногена стойко удерживалось в пределах 400,0—429,2 мг%. В отличие от женщин с Rh-положительной принадлежностью крови, у сенсибилизированных к Rh-фактору женщин не было тенденции к увеличению фибриногена с ростом беременности. Поэтому, несмотря на то что в 29—32 недели беременности у Rh-отрицательных женщин количество фибриногена было достоверно больше ( $p < 0,001$ ), чем у Rh-положительных, к родам в этих группах возникли обратные соотношения: средний уровень фибриногена стал достоверно выше ( $p < 0,05$ ), у женщин с Rh-положительной кровью (табл. 7).

Динамика отдельных показателей свертывающей системы крови у женщин обеих групп была идентичной: с ростом беременности и наступлением родов отмечалось усиление свертывающей способности крови. У нас нет пока четкого представления о причинах снижения фибриногена у беременных женщин и рожениц, сенсибилизированных к резус-фактору. М. А. Штерн, А. М. Королева, Л. С. Павлова (1957), В. А. Шилейко (1965) с помощью электрофоретических исследований белков плазмы и сыворотки крови обнаружили у изоиммунизированных женщин нарушение функции печени. Основываясь на этих сообщениях, можно было бы полагать, что причиной снижения фибриногена при резус-сенсибилизации является поражение печени. Однако эта точка зрения не разъясняет, почему количество и активность других факторов свертывания, более чувствительных к нарушению функции печени, чем фибриноген (проконвертин, протромбин), в этих случаях не снижались. Возможно, на окончательные результаты исследования свертывающей системы крови повлияло то обстоятельство, что из группы резусположительных женщин (130 человек) не были исключены беременные, гетероспецифичные с плодом по антигенам АВ.

Мы полагаем, однако, что факт снижения фибриногена у рожениц, сенсибилизированных к резус-фактору,

Показатели свертывающей системы крови у женщин, изоиммунизированных по резус-фактору

Срок беременности, роды	Фибриноген в мг% ( $M \pm m$ )		Протромбиновая актив- ность в % ( $M \pm m$ )		Проконвертин в % ( $M \pm m$ )		Тромбоциты ( $M \pm m$ )	
	Rh+	Rh-	Rh+	Rh-	Rh+	Rh-	Rh+	Rh-
29—32 недели	$367,8 \pm 10,4$	$429,2 \pm 14,3$	$93,9 \pm 2,3$	$104,0 \pm 4,1$	$116,6 \pm 4,5$	$121,0 \pm 4,3$	$248\ 000 \pm 7800$	$260\ 000 \pm 8100$
37—40 недель	$415,9 \pm 13,1$	$400,0 \pm 16,2$	$101,4 \pm 3,2$	$108,7 \pm 4,7$	$126,0 \pm 3,3$	$132,7 \pm 5,0$	$273\ 000 \pm 6400$	$320\ 000 \pm 7900$
Роды (период раскрытия)	$463,4 \pm 9,8$	$425,0 \pm 15,7$	$111,2 \pm 2,8$	$112,6 \pm 5,1$	$131,3 \pm 2,2$	$145,8 \pm 3,9$	$305\ 000 \pm 5600$	$278\ 000 \pm 9200$

Продолжение

Срок беременности, роды	Время свертывания ( $M \pm m$ )		Ретракция сгустка в мин ( $M \pm m$ )		Фибринолитическая актив- ность в % ( $M \pm m$ )	
	Rh+	Rh-	Rh+	Rh-	Rh+	Rh-
29—32 недели	3 мин 34 сек $\pm 5,1$ сек	4 мин 02 сек $\pm 8,3$ сек	$31,1 \pm 0,4$	$30,6 \pm 0,8$	$12,0 \pm 0,8$	$12,9 \pm 1,0$
37—40 недель	3 мин 08 сек $\pm 6,2$ сек	4 мин 27 сек $\pm 6,7$ сек	$27,4 \pm 0,9$	$31,0 \pm 2,1$	$12,7 \pm 0,5$	$12,9 \pm 0,7$
Роды (период раскрытия)	2 мин 28 сек $\pm 7,0$ сек	3 мин 01 сек $\pm 14,3$ сек	$24,5 \pm 1,1$	$25,3 \pm 2,8$	$11,2 \pm 0,5$	$12,5 \pm 0,9$

заслуживает определенного внимания, и поэтому дальнейшее изучение свертывающей системы крови при беременности, не совместимой как по антигенам АВ, так и по резус-фактору, имеет определенные перспективы.

### **СОСТОЯНИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ПОЗДНЕМ ТОКСИКОЗЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

В настоящее время накапливается все большее количество фактов, освещающих в новом, современном аспекте аллергическую теорию позднего токсикоза беременности. По данным А. А. Никольской (1961), патоморфологические изменения в органах женщин, погибших от эклампсии, очень сходны с теми, которые наблюдаются у животных, сенсибилизированных чужеродным белком. По мнению автора, роль эндогенного аллергена при эклампсии играет плацентарный белок.

С. С. Василейский, И. П. Иванов (1964), исследуя белки сыворотки крови методом сопряженного стереоиммуноэлектрофореза, выявили при позднем токсикозе беременности новый патологический компонент. Авторы предполагают, что он, возможно, является плацентарным белком — продуктом патологического метаболизма плаценты, либо эмбриональным белком, попадающим в материнский кровоток в результате повышения проницаемости маточно-плацентарного барьера.

П. Г. Жученко (1964) обнаружил антигенные различия в экстрактах плаценты и сыворотки крови у здоровых беременных и страдающих поздним токсикозом и высказал предположение о том, что изменение антигенных свойств плацентарной ткани может иметь значение в развитии более тяжелых форм токсикоза.

Наиболее вероятным источником сенсибилизации беременной женщины является антигенная несовместимость тканей матери и плода. Выше указывалось, что исследованиями ряда авторов (Т. Г. Соловьева, 1956; О. Е. Вязов, 1962, и др.) установлена чрезвычайно сложная антигенная структура тканей как взрослого организма, так и плода. В эритроцитах человека имеется много иммунологически различных систем: АВО, резус, MNSs, P, Лютеран, Келл, Льюис, Даффи, Кидд и др. В последнее время доказано наличие антигенов А, В, М, N и в

лейкоцитах человека (П. Н. Косяков, Р. М. Уринсон, 1959).

Сенсибилизация организма беременной может быть практически вызвана антигенами любой из этих систем, а иногда и несколькими антигенами одновременно (М. А. Умнова, Р. М. Уринсон, 1960). Поэтому возникает мысль о том, что гемолитическая болезнь новорожденных и поздний токсикоз беременности представляют собой не разрозненные явления, а следствие единой причины — изосерологической несовместимости тканей матери и плода (М. А. Петров-Маслаков, 1961, 1962).

По данным И. А. Штерн, А. М. Королевой (1963), при гемолитической болезни новорожденных, обусловленной резус-несовместимостью, токсикозы беременности встречаются в 24,4%, а при гемолитической болезни, связанной с групповой несовместимостью, токсикозы отмечены у 19% матерей. Этиологическая связь между гетероспецифической беременностью и нефропатией подтверждена Б. Г. Садыковым и Д. П. Семкиной (1964). Они считают, что резус-сенсибилизация женщин углубляет тяжесть позднего токсикоза беременности.

Антигенная несовместимость тканей матери и плода, по-видимому, является ведущим фактором в патогенезе позднего токсикоза беременности, обуславливая специфические реакции организма, приводящие к нарушению кортико-висцеральных взаимоотношений, расстройству трофической функции нервной системы, сосудистым изменениям и гормональным сдвигам (М. А. Петров-Маслаков, 1961, 1962).

Изменения, возникающие в организме в процессе развития позднего токсикоза, весьма многочисленны и характерны. Они сводятся к сосудистым расстройствам (лабильность и извращенность сосудистых реакций, спазм капилляров, прекапилляров и артериол), отеку почек, мозга и мозговых оболочек, нарушениям функции эндокринных желез, а также обменных и обменно-окислительных процессов (лабильность и понижение основного обмена, гипоксемия, гипоксия, ацидоз), гематологическим и гемодинамическим сдвигам (анемия, гидремия, нейтрофилия, эозинопения, лимфопения и др.).

Все это приводит к серьезным осложнениям беременности и родов, одним из которых являются кровотечения при беременности и во время родов (Р. П. Тельнова,

1954; Ф. А. Сыроватко, Я. Н. Волков, Н. И. Любимов, 1955; И. Ф. Жорданиа, 1956; И. П. Гоменюк, 1958; Szirmai, 1956; Кеппан и соавт., 1957; Jewett, 1960, и др).

Л. Л. Лиходаева (1961) наблюдала патологическую кровопотерю в последовом периоде при позднем токсикозе в 22,1% родов, а при его отсутствии — только в 13,6%, причем величина кровопотери зависела от тяжести токсикоза. Н. А. Чунихина (1959) показала, что кровотечения в последовом периоде у рожениц с поздним токсикозом наблюдаются в 11 раз чаще, чем при обычном течении родов. По данным А. А. Тереховой (1955), на 141 случай атонического кровотечения в родах было 40 больных с токсикозом.

По данным родильного дома им. проф. Снегирева за 1950—1961 гг. кровопотеря в родах свыше 400 мл имела у 5,4% здоровых рожениц, у 7,6% женщин, страдавших легкой формой токсикоза, у 8,7% при тяжелом токсикозе беременности и в 13,9% случаев эклампсии (Я. А. Дульцин, 1963). Если еще учесть, что довольно частым осложнением позднего токсикоза беременности является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (по данным Bieber, 1953; Dago и соавт., 1956; Vara, Kotsalo, 1958, и др. — в 30—45% преждевременной отслойки плаценты причиной является поздний токсикоз), то проблема кровотечений при беременности и в родах, осложненных токсикозом, становится еще более важной.

Патологоанатомическая картина позднего токсикоза беременности, как известно, также характеризуется кровоизлияниями, сочетающимися с тромбозами капилляров и артериол многих органов и последующим некрозом окружающих тканей.

Эти изменения в тканях, связанные с поздним токсикозом, известны уже с 1881 г., тогда Schauta описал геморрагические повреждения в различных областях мозга у погибших от эклампсии.

Позднее Schmorl (1893) на основе детального изучения большого секционного материала предположил, что эклампсия является генерализованным сосудистым заболеванием, для которого весьма характерны капиллярные геморрагии в органах.

Н. Е. Касьянов (1896) обнаружил при эклампсии эмболию легких клетками плаценты («плацентарными гиган-

тами»), которые в части случаев также находились в синусах мышцы матки, т. е. в системе кровообращения матери.

McKay с соавторами (1953), в результате патолого-анатомического обследования 20 женщин, погибших от эклампсии, обнаруживали у всех кровоизлияния и отложения фибрина в одном и более органах, чаще всего в почках, печени, надпочечниках. В плаценте и децидуальной ткани авторы обнаружили в этих случаях «фибриноидную дегенерацию» — тромбозы материнских вен с инфарктами примыкающей ткани плаценты.

Kotasek (1962) обнаружил при позднем токсикозе беременности значительные микроскопические изменения в печени, которые также выражались в образовании фибриновых тромбов в портальных капиллярах и геморрагических некрозах, захватывающих либо периферию долек, либо поражающих целые дольки. Некоторые микроскопические изменения: помутнение клеточной плазмы, разъединение ядерной и протоплазматической структуры — свидетельствовали о расстройстве кровообращения в печени.

Несмотря на то, что геморрагические проявления во внутренних органах и кровотечения при позднем токсикозе беременности хорошо известны, причины их возникновения изучены недостаточно.

Особенно мало внимания уделяется вопросу о состоянии свертывающей системы крови при позднем токсикозе. В литературе имеются лишь отдельные указания на развитие тромбоцитопении, гипофибриногемии и гипопротромбинемии при эклампсии.

Значительную тромбоцитопению при эклампсии вплоть до полного исчезновения пластинок из кровотока отметил Stahnke (1922). Снижение количества тромбоцитов при позднем токсикозе беременности, соответствующее тяжести заболевания, выявила Л. А. Паршина (1966). Pritchard и соавторы (1954) наблюдали 3 случая эклампсии с тромбоцитопенией (в пределах 26 500—52 500) и дефектом свертывания. У всех больных была нарушена ретракция кровяного сгустка, удлинено время кровотечения, изменены функции печени и почек.

Ward и Mac Arthur (1948) также обнаружили значительное снижение тромбоцитов (до 97 000 в среднем) при тяжелой преэклампсии и эклампсии. Аналогичны данные Zielinska и Solecka (1962).

По данным Ferguson (1956), у больных с преэклампсией содержание тромбоцитов было ниже, чем при нормальной беременности (в среднем 154 052), а при эклампсии снижалось еще больше, составляя в среднем 131 617—125 000 с колебаниями от 0 до 287 500. У 7 больных из 16, по данным автора, содержание тромбоцитов было ниже 100 000, а у 3 — они вообще отсутствовали. По мнению Ferguson, исчезновение тромбоцитов при токсикозе объясняется их деструкцией.

Nold, Osterwald (1959) наблюдали низкое содержание тромбоцитов при позднем токсикозе и очень низкое — при эклампсии. (99 000—109 000). Одновременно авторам удалось наблюдать, что агглютинация тромбоцитов при токсикозе резко повышена, что указывает на возможный механизм их потребления. Авторы считают, что агглютинация тромбоцитов при токсикозе происходит на периферии паренхиматозных органов. По данным McKay и соавторов (1964), при позднем токсикозе беременности резко возрастает адгезивность тромбоцитов, которая является признаком их легкого повреждения и находится в прямой зависимости от тяжести заболевания.

Интересными представляются данные о содержании фибриногена при позднем токсикозе беременности. По данным В. В. Штейнгауэра (1965), Т. Ф. Бараха (1965), Б. С. Пойзнера (1966), при нефропатии беременных уровень фибриногена заметно повышается при одновременном повышении фибринолитической активности крови.

Б. А. Пойзнер (1966) указывает, что фибринолитическая активность крови значительно повышается у беременных, рожениц и родильниц (особенно в первые сутки послеродового периода) при всех формах позднего токсикоза.

Одновременно у женщин с поздними токсикозами беременности ускоряется образование тромбопластина и тромбина, что ведет к ускорению свертываемости крови. Повышение свертываемости крови при позднем токсикозе беременности Б. А. Пойзнер связывает с повышением функции желез внутренней секреции, повышением тонуса симпатической нервной системы и кислородным голоданием.

По данным А. Котасека (1962), количество фибриногена при позднем токсикозе достигает 0,72 г% по сравнению с 0,58 г% у здоровых беременных женщин, а со-



гласно Schneider (1959) уровень фибриногена при токсикозе возрастает до 1,0 г%.

Kishore, Aggarwal, Pathak (1962) наблюдали в случаях преэклампсии значительное увеличение фибриногена в родовом периоде, относительное снижение во время родов, повторное повышение в первые дни послеродового периода и повторное, окончательное его снижение на 4—7-й день после родов.

По мнению Dieckmann и Wegner (1934), высокое содержание фибриногена при эклампсии объясняется стимуляцией печени продуктами хориона.

Dienst (1918) предположил, что экламптические повреждения печени вызываются субстанциями свертывания крови, а фибриноген является ядом при эклампсии.

Высокое содержание фибриногена (в среднем 0,66 г% с колебаниями от 0,36 до 0,95 г%) в крови больных эклампсией выявил Dieckmann (1952), который отметил, что во всех случаях токсикоза к концу первой послеродовой недели содержание фибриногена становится еще выше. С другой стороны, он же наблюдал у некоторых больных эклампсией тенденцию к снижению фибриногена до субнормальных цифр или даже до полного исчезновения из кровотока.

По данным Л. Б. Теодор и соавторов (1965), при позднем токсикозе беременности количество фибриногена, фибринолитическая активность, протромбиновый индекс находятся в прямой зависимости от тяжести заболевания: тяжелые формы сопровождаются более резким падением фибриногена и увеличением фибринолитической активности крови.

Кровотечение при эклампсии с резким падением фибриногена описал Schmitz, (1936). Ratnoff и Holland (1959) обнаружили гемостатический дефект у 29 из 31 больной эклампсией или тяжелой преэклампсией: удлинение времени свертывания, тяжелую тромбоцитопению, удлинение тромбинового времени. У некоторых больных авторы отметили экхимозы, петехии, гематурию.

Wille (1957) наблюдал при эклампсии афибриногемию. Значительные индивидуальные колебания фибриногена при позднем токсикозе отметил Zinser (1950).

Vaara и Kotsalo (1958) обследовали 23 беременных с нефропатией и 10 — с эклампсией и обнаружили у них значительное снижение фибриногена к концу беременно-

сти, в родах и первые дни пуэрперия. По данным К. В. Порай-Кошиц (1965), при тяжелом токсикозе беременности, не поддающемся лечебному воздействию, происходит прогрессивное снижение уровня фибриногена.

Согласно Szirmai (1956), содержание протромбина при токсикозе возрастает пропорционально тяжести токсикоза. Согласно Rupp (1954), усиление свертывания крови при позднем токсикозе происходит за счет увеличения содержания фактора VII и протромбина.

А. М. Королева (1957) показала, что содержание протромбина при отеках составляет 114%, при гипертензии — 121%, при нефропатии — 126%, при преэклампсии и эклампсии — 129%. С улучшением состояния больных содержание протромбина снижается. Высоким уровнем протромбина автор объясняет причину частого развития инфарктов плаценты у беременных с поздним токсикозом.

Значительные изменения в свертывающей системе крови при позднем токсикозе беременности выявлены Л. А. Паршиной (1963, 1965, 1966). Эти изменения выражаются в ускорении свертывания крови и увеличении концентрации прокоагулянтов, особенно протромбина, количество которого нарастает параллельно тяжести заболевания.

С другой стороны, в литературе имеются сообщения о снижении протромбина при позднем токсикозе беременности. Так, Н. Г. Кулиева (1957), обследовав 40 беременных, страдавших поздним токсикозом, обнаружила снижение протромбина, тем большее, чем тяжелее было заболевание. Падение протромбина при тяжелых формах токсикоза отметил А. Котасек (1962).

По данным А. Ф. Гришаева (1953, 1955), содержание протромбина при эклампсии составляет 53—64%, при нефропатии — 68—85%, при отеках — 69—75%. Автор рекомендует использовать определение протромбина как критерий для оценки степени тяжести токсикоза. В. И. Грищенко (1964) также наблюдал снижение протромбинового индекса при позднем токсикозе беременности.

Выше указывалось, что некоторые авторы обнаружили увеличение фибринолитической активности крови при позднем токсикозе беременности (В. В. Штейнгауэр, 1965; Т. Ф. Барах, 1965; Л. А. Паршина, 1966). По данным В. В. Штейнгауэра, фибринолитическая активность

крови при нефропатии в периоде изгнания достоверно выше, чем у здоровых рожениц. Эта разница становится еще более заметной в раннем послеродовом периоде.

С другой стороны, Szinnyai, Csömör, Kaplar (1962) наблюдали повышение свертывающей способности крови при позднем токсикозе беременности за счет замедления фибринолиза и повышения количества протромбина.

Нами обследовано в динамике 36 женщин, находившихся на стационарном лечении в дородовом отделении родильного дома им. проф. Снегирева по поводу позднего токсикоза беременности.

При оценке тяжести заболевания учитывались данные классификации, предложенной Д. Ф. Чеботаревым (1956). Функциональная стадия токсикоза с нестойкими сосудистыми изменениями (артериальное давление 125/85—130/90, нерезко выраженные отеки, патологическая прибавка веса) была у 8 женщин; функциональная стадия заболевания со стойкими клиническими проявлениями (артериальное давление в пределах 140/90—150/100, в моче—незначительные количества белка, отеки различной степени) — у 14 больных; дистрофическая форма с дегенеративными изменениями во внутренних органах (артериальное давление выше указанных цифр, большие количества белка, гиалиновые, зернистые цилиндры и эритроциты, изменения глазного дна, мозговые симптомы, эклампсия) — у 14 больных.

Среди обследованных было 27 первородящих (из них 22 первобеременных) и 9 повторнородящих женщин. Средний возраст больных колебался в пределах 26,7 лет (при тяжелом токсикозе) — 29,5 лет (при легкой форме токсикоза) — 30,1 лет (при токсикозе средней тяжести).

Резус-принадлежность и группа крови определены у 33 больных: 10 женщин, т. е. 30,3%, были резусотрицательными и 23 женщины, т. е. 69,7%, — резусположительными. У 13 беременных группа крови была 0 (I), у 14—А (II), у 5—В (III) и у 1—АВ (IV). Дистрофическая форма токсикоза с дегенеративными изменениями во внутренних органах чаще наблюдалась у женщин с группами крови 0 (I) и А (II).

Средняя продолжительность родов, длительность безводного периода, величина кровопотери в родах у женщин с поздним токсикозом беременности представлены в табл. 8.

Таблица 8

Продолжительность родов, безводного периода  
и кровопотеря у рожениц с поздним токсикозом беременности

Показатели	Статистический показатель	Легкая форма токсикоза	Токсикоз средней тяжести	Тяжелая форма токсикоза и эклампсия
Продолжительность родов	<i>M</i> <i>m</i>	12 ч 56 мин ±2 » 42 »	12 ч 51 мин ±1 » 15 »	18 ч 27 мин ±1 » 58 »
Длительность безводного периода	<i>M</i> <i>m</i>	4 ч 19 мин ±1 » 38 »	6 ч 57 мин ±2 » 14 »	11 ч 57 мин ±53 »
Кровопотеря в родах	<i>M</i> <i>m</i>	144,3 мл ±29,4 »	267,1 мл ±17,5 »	459,6 мл ±37,5 »

Кровотечения в последовом и раннем послеродовом периоде были у 10 из 36 женщин, причем 7 из них страдали тяжелой формой токсикоза (табл. 9).

Таблица 9

Осложнения и оперативные вмешательства в родах  
и послеродовом периоде у женщин, страдавших поздним  
токсикозом беременности

Осложнения и оперативные вмешательства	Легкая форма токсикоза	Токсикоз средней тяжести	Тяжелая форма токсикоза и эклампсия
Слабость родовой деятельности	—	—	2
Послродовые и ранние послеродовые кровотечения . . . . .	1	2	7
Мертворождения . . . . .	—	1	3
Ручное удаление последа и обследование полости матки . . . . .	1	2	4
Перинеотомия . . . . .	1	2	5
Кесарское сечение . . . . .	—	—	1
Акушерские щипцы . . . . .	—	—	4
Прочие оперативные вмешательства	—	2	5
Эндометрит после родов . . . . .	—	—	1
Вторичная анемия . . . . .	—	2	6
Симфизит . . . . .	—	1	—
Прочие осложнения в послеродовом периоде . . . . .	2	—	1

Динамика показателей коагуляции при позднем токсикозе беременности  
А. Легкая форма токсикоза

Периоды беременности и родов	Статистический показатель	Фибриноген в мг%	Протромбиновая активность в %	Прокоагулянт в %	Тромбоциты	Время свертывания	Ретракция в мин
Беременность 35—40 недель	<i>М</i> <i>σ</i> <i>т</i> <i>р</i>	481,4 ±60,3 ±24,6 < 0,01	108,0 ±12,2 ±4,9 < 0,2	117,3 ±12,9 ±6,0 < 0,2	316 000 ±44 000 ±17 900 < 0,5	2 мин 30 сек ±27,3 » ±11,1 » < 0,02	28,0 ±3,7 ±1,5 < 0,5
Роды: I и II периоды	<i>М</i> <i>σ</i> <i>т</i> <i>р</i>	534,0 ±32,7 ±16,3 < 0,01	118,0 ±5,0 ±2,5 < 0,1	125,5 ±16,0 ±8,0 < 0,1	310 000 ±3 900 ±1 900 > 0,5	2 мин 40 сек ±31,6 » ±15,8 » < 0,5	20,7 ±2,6 ±1,3 < 0,2
Роды: III и ранний послеродовый периоды	<i>М</i> <i>σ</i> <i>т</i> <i>р</i>	493,7 ±41,6 ±14,2 < 0,01	115,0 ±11,4 ±4,7 < 0,5	151,0 ±17,1 ±9,1 < 0,5	350 000 ±31 000 ±17 100 < 0,1	2 мин 3 сек ±41,1 » ±21,3 » > 0,5	22,0 ±2,1 ±1,9 < 0,5
1-й день после родов	<i>М</i> <i>σ</i>	492,0 ±41,2	116,0 ±12,4	138,0 ±19,5	332 000 ±61 700	2 мин 49 сек ±13,6 »	24,2 ±2,4

	<i>m</i> <i>p</i>	$\pm 20,6$ < 0,05	$\pm 6,2$ < 0,5	$\pm 9,7$ < 0,5	$\pm 30\ 800$ < 0,1	$\pm 6,8$ » > 0,5	$\pm 1,2$ < 0,5
4—10-й дни после родов	<i>M</i> <i>σ</i> <i>m</i> <i>p</i>	485,0 $\pm 63,8$ $\pm 31,9$ < 0,001	110,5 $\pm 5,6$ $\pm 2,8$ < 0,01	121,7 $\pm 7,4$ $\pm 3,7$ < 0,2	372 500 $\pm 12\ 990$ $\pm 6\ 490$ < 0,001	2 мин 32 сек $\pm 23,8$ » $\pm 11,9$ » < 0,02	21,2 $\pm 2,5$ $\pm 1,2$ < 0,2

Б. Токсикоз средней тяжести

Беременность 35—40 недель	<i>M</i> <i>σ</i> <i>m</i> <i>p</i>	408,8 $\pm 68,4$ $\pm 16,6$ < 0,5	106,2 $\pm 10,9$ $\pm 2,4$ < 0,2	101,8 $\pm 15,0$ $\pm 3,6$ < 0,001	265 300 $\pm 44\ 500$ $\pm 11\ 000$ < 0,5	2 мин 44 сек $\pm 34,2$ » $\pm 8,3$ » < 0,1	26,5 $\pm 3,7$ $\pm 0,9$ < 0,5
Роды: I и II периоды	<i>M</i> <i>σ</i> <i>m</i> <i>p</i>	446,0 $\pm 47,2$ $\pm 15,7$ < 0,5	104,0 $\pm 15,1$ $\pm 5,0$ < 0,1	123,5 $\pm 14,7$ $\pm 4,9$ < 0,01	258 000 $\pm 27\ 490$ $\pm 9\ 160$ < 0,01	3 мин $\pm 33,5$ сек $\pm 11,1$ » < 0,01	24,1 $\pm 2,7$ $\pm 0,9$ > 0,5
Роды: III и ранний послеродовый периоды	<i>M</i> <i>σ</i> <i>m</i> <i>p</i>	358,6 $\pm 54,3$ $\pm 22,2$ < 0,01	94,4 $\pm 8,3$ $\pm 3,4$ < 0,001	98,7 $\pm 9,8$ $\pm 4,0$ < 0,001	270 000 $\pm 32\ 070$ $\pm 13\ 000$ < 0,01	3 мин 30 сек $\pm 1$ » 2 » $\pm 25,4$ » < 0,01	23,1 $\pm 2,1$ $\pm 0,8$ > 0,5

Периоды беременности и родов	Статистический показатель	Фибриноген в мг %	Протромбиновая активность в %	Проконвертин в %	Тромбоциты	Время свертывания	Ретракция в мин
1-й день после родов	<i>М</i> <i>σ</i> <i>т</i> <i>р</i>	395,0 ±83,5 ±31,5 < 0,5	103,0 ±10,6 ±4,0 < 0,2	111,1 ±11,9 ±4,5 < 0,01	258 700 ±39 500 ±14 900 < 0,05	2 мин 47 сек ±24,4 » ±9,2 » < 0,5	25,0 ±1,3 ±0,5 < 0,5
4-й день после родов	<i>М</i> <i>σ</i> <i>т</i> <i>р</i>	413,3 ±53,4 ±16,1 < 0,1	107,6 ±8,3 ±2,5 > 0,5	106,7 ±16,2 ±4,8 < 0,001	315 000 ±35 700 ±10 750 < 0,5	3 мин 8 сек ±28,8 » ±8,6 » < 0,01	24,8 ±1,3 ±0,4 < 0,02

## В. Тяжелый токсикоз

Беременность 29—32 недели	<i>М</i> <i>σ</i> <i>т</i> <i>р</i>	382,3 ±78,2 ±22,5 > 0,5	105,3 ±16,6 ±4,8 < 0,05	95,7 ±10,8 ±3,1 < 0,001	245 000 ±16 600 ±4 780 > 0,5	3 мин 12 сек ±44,0 » ±12,6 » < 0,2	26,2 ±1,5 ±0,4 < 0,001
Беременность 35—40 недель	<i>М</i> <i>σ</i> <i>т</i> <i>р</i>	461,4 ±65,8 ±12,4 < 0,01	115,5 ±12,9 ±2,4 < 0,001	113,0 ±20,3 ±3,8 < 0,02	263 900 ±41 300 ±7 800 < 0,5	3 мин 12 сек ±43,2 » ±8,1 » < 0,5	25,8 ±2,3 ±0,4 < 0,02

Роды: I и II периоды	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	426,7 ±71,1 ±21,4 < 0,2	106,7 ±13,7 ±4,1 < 0,2	93,4 ±14,6 ±4,4 < 0,001	293 300 ±30 000 ±9 150 < 0,5	2 мин 58 сек ±17,2 » ±5,1 » < 0,001	26,8 ±1,1 ±0,3 < 0,001
Роды: III и ранний послеродовый периоды	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	360,0 ±98,6 ±40,2 < 0,01	93,0 ±7,6 ±3,1 < 0,001	84,6 ±11,4 ±4,6 < 0,001	243 300 ±30 370 ±13 600 < 0,01	3 мин 26 сек ±35,3 » ±14,3 » < 0,001	27,5 ±2,8 ±1,1 < 0,001
1-й день после родов	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	370,0 ±107,1 ±29,7 < 0,5	102,3 ±11,1 ±3,1 < 0,05	94,4 ±10,9 ±3,0 < 0,001	284 300 ±24 990 ±6 940 < 0,5	2 мин 48 сек ±33,3 » ±9,3 » < 0,5	25,4 ±2,0 ±0,5 < 0,5
4-й день после родов	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	440,9 ±77,8 ±16,9 < 0,5	104,2 ±8,8 ±1,9 < 0,5	103,0 ±16,7 ±3,6 < 0,001	307 000 ±56 000 ±12 000 < 0,2	2 мин 56 сек ±32,8 » ±7,1 » < 0,1	25,1 ±3,9 ±0,9 < 0,05
Более 10 дней после родов	<i>M</i> <i>σ</i> <i>t</i> <i>p</i>	390,0 ±52,2 ±21,3 < 0,05	96,6 ±4,4 ±0,9 < 0,5	96,6 ±3,5 ±1,4 < 0,001	298 570 ±18 860 ±7 690 > 0,5	3 мин 31 сек ±33,5 » ±13,6 < 0,2	25,3 ±1,5 ±0,6 < 0,1



Изменения в свертывающей системе крови оказались неидентичными при разных степенях тяжести токсикоза. Аналогично Dieckmann и Wegner (1934), Dieckmann (1952), Schneider (1959) и другим авторам, при легкой форме позднего токсикоза мы наблюдали значительное, статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение фибриногена в конце беременности, во время родов и в первые десять дней послеродового периода. По сравнению со здоровыми беременными и роженицами у женщин, страдающих легкой формой токсикоза, отмечалась также выраженная тенденция к тромбоцитозу и увеличению протромбиновой активности крови (табл. 10).

При токсикозе средней тяжести (функциональная стадия со стойкими клиническими проявлениями) количество фибриногена, тромбоцитов и протромбиновая активность крови у беременных оказались ниже, чем при легкой форме токсикоза, соответствуя фактически данным, характерным для здоровых беременных женщин (см. табл. 10).

Во время родов у женщин, страдающих функциональной стадией токсикоза со стойкими клиническими проявлениями, мы наблюдали статистически достоверное уменьшение активности и количества прокоагулянтов ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$ ): в последовом и раннем послеродовом периодах количество фибриногена снизилось до 358,6 мг% (вместо 469,5—421,5 мг% у здоровых рожениц), протромбиновая активность снизилась до 94,4% (вместо 112,9—111,2% у здоровых рожениц), количество тромбоцитов достигло 258 000—270 000 (по сравнению с 313 600—312 700 у здоровых рожениц). Соответственно удлинилось время свертывания ( $M = 3$  мин 30 сек по сравнению с  $M = 2$  мин 11 сек у здоровых женщин). Особенно резкое снижение при токсикозе средней тяжести отмечено для фактора VII, количество которого в конце беременности, во всех периодах родов и в первые послеродовые дни было достоверно ниже уровня здоровых беременных, рожениц и родильниц (см. табл. 10).

Таким образом, при функциональной стадии токсикоза со стойкими клиническими проявлениями отмечены значительные изменения в системе свертывания крови, суть которых сводится к снижению свертывающей способности крови в наиболее ответственные для гемостаза

периоды родов. Действительно, величина кровопотери во время родов у женщин этой группы выше ( $M=267,1$  мл, колебания — 100,0—540,0 мл) по сравнению с легкой формой токсикоза ( $M=144,3$  мл, колебания — 90,0—200 мл).

Еще более выраженные нарушения в системе свертывания крови отмечены при тяжелом токсикозе беремен-

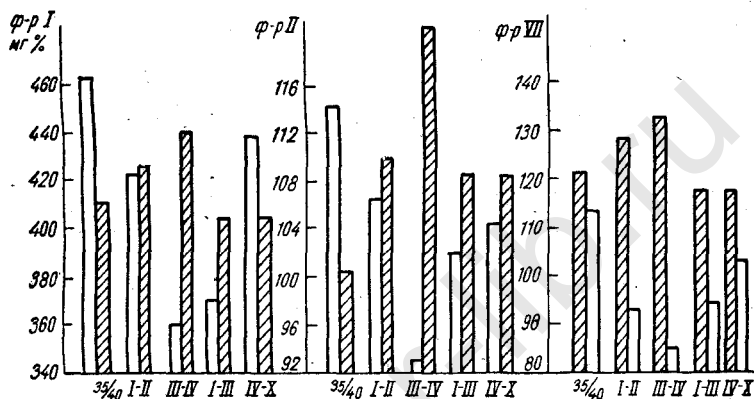


Рис. 5. Динамика фибриногена, проконвертина, протромбиновой активности крови у беременных, страдающих тяжелой формой позднего токсикоза.

По оси ординат — факторы I, II, VII; по оси абсцисс — 35/40 — недели беременности; I—II, III—IV — периоды родов и ранний послеродовый период (IV), IV—X — дни после родов.

Белые столбики — показатели свертывания крови при токсикозе; штриховые столбики — то же у здоровых беременных.

ности и эклампсии. Так, в 29—32 недели беременности у женщин, страдающих тяжелым токсикозом, количество фибриногена ( $M=382,3$  мг%, колебания — 300—512 мг%), тромбоцитов ( $M=245\ 000$ , колебания — 180 000—270 000) и особенно проконвертина ( $M=95,7\%$ , колебания — 68—111%) значительно ниже, чем у здоровых женщин того же срока беременности (см. табл. 10, рис. 5).

Достоверно повышена ( $p<0,05$ ) в этой группе больных протромбиновая активность крови ( $M=105,3\%$ , колебания — 78—137%) и укорочена в сравнении со здоровыми ретракция кровяного сгустка ( $M=26,2$  мин, колебания — 24—28 мин). В последние 5—6 недель беременности при тяжелом токсикозе отмечается дальнейшее

достоверное повышение протромбиновой активности крови ( $M=115,5\%$ , колебания — 88—137%).

Заметно увеличивается в последний месяц беременности количество фибриногена ( $M=461,4 \text{ мг}\%$ , колебания — 312,5—600  $\text{мг}\%$ ), превышая свой уровень в более ранних сроках беременности на 79,1  $\text{мг}\%$  и уровень в здоровой группе на 50,9  $\text{мг}\%$  ( $p<0,01$ ). При тяжелой форме токсикоза несколько повышается в последние недели беременности количество тромбоцитов ( $M=263\,900$ , колебания — 190 000—350 000), достоверно укорачивается ретракция сгустка ( $M=25,8 \text{ мин}$ , колебания — 20—30  $\text{мин}$ ) и время свертывания крови ( $M=3 \text{ мин } 14 \text{ сек}$ , колебания — 1  $\text{мин } 51 \text{ сек}$  — 4  $\text{мин } 50 \text{ сек}$ ).

Создается впечатление, что при тяжелом токсикозе беременности в свертывающей системе крови происходят те же изменения, что и у здоровых женщин: к моменту окончания беременности, когда требуется максимальная готовность к хорошему гемостазу, происходит значительное увеличение содержания и активности прокоагулянтов.

Однако уже в первом и втором периодах родов является некоторая несостоятельность свертывающей системы, так как вместо наблюдаемого у здоровых рожениц дальнейшего нарастания ряда факторов свертывания при тяжелом токсикозе происходит их снижение: уменьшается протромбиновая активность ( $M=106,7 \pm 4,1\%$ ), количество фибриногена ( $M=426,7 \pm 21,4 \text{ мг}\%$ ), фактора VII ( $M=93,4 \pm 4,4\%$ ), достоверно удлиняется ретракция кровяного сгустка ( $M=26,8 \pm 0,3 \text{ мин}$ ). Время свертывания цельной крови, хотя и становится короче во время родов по сравнению с последним месяцем беременности, однако оно достоверно больше, чем у здоровых рожениц ( $p<0,001$ ).

Эти изменения становятся еще более отчетливыми в последовом и раннем послеродовом периодах, когда отмечается дальнейшее снижение протромбиновой активности крови, фибриногена, проконвертина и тромбоцитов. Соответственно этому удлиняются время свертывания и ретракция кровяного сгустка (см. табл. 10).

Таким образом, при тяжелой форме позднего токсикоза беременности к концу родового акта количество и активность прокоагулянтов достоверно ниже ( $p<0,001$  и  $p<0,01$ ), а время свертывания крови и время ретракции

достоверно длиннее ( $p < 0,001$ ), чем у здоровых рожениц.

Значительное снижение свертывающей способности крови к концу родового акта у женщин с тяжелой формой позднего токсикоза может способствовать нарушению послеродового гемостаза.

Действительно, процент кровотечений при тяжелой форме токсикоза резко возрастает: из 14 больных у 7 были последовые и ранние послеродовые кровотечения, потребовавшие дополнительных лечебных мероприятий, внутриматочных вмешательств и в некоторых случаях переливания крови.

Средняя величина кровопотери в родах составила в этой группе 459,6 мл (с колебаниями от 100,0 до 1100,0), т. е. была максимальной в сравнении с кровопотерями рожениц, страдавших токсикозом в более легкой форме. В послеродовом периоде у 6 женщин из 14 наблюдалась гипохромная анемия.

Для иллюстрации изменений в свертывающей системе крови при позднем токсикозе беременности приводим выдержку из протокола обследования.

Больная В., первобеременная, 25 лет. Группа крови В (III), Rh(—). В 38 недель беременности помещена в родовое отделение в связи с поздним токсикозом беременности. Артериальное давление в конце беременности 140/90—150/100 мм рт. ст., в родах — 180/110—170/110 мм рт. ст. В моче — белок 0,13%.

Проведено лечение пивками, аминазином 2,5% по 1—2 мл внутримышечно в течение 11 дней, внутривенными инъекциями 40% глюкозы с витаминами и сернокислой магнезией (три курса).

Роды в срок живым плодом. В родах — полостные щипцы, перинеотомия, последовое кровотечение, ручное удаление последа.

Продолжительность родов — 48 ч, длительность безводного периода — 10 ч 50 мин, кровопотеря — 800 мл.

В послеродовом периоде — остаточные явления токсикоза.

Первая коагулограмма произведена при поступлении больной в стационар. Ее данные: фибриноген 350 мг%, протромбиновая активность 92%, проконвертин 80%, тромбоциты 200 000, время свертывания 2 мин 45 сек, ретракция 30 мин (рис. 6).

В 40 недель беременности произведена повторная коагулограмма: количество проконвертина, тромбоцитов и протромбиновая активность остались на том же уровне, что и в 38 недель, количество фибриногена снизилось до 312,5 мг%, несколько удлинилось время свертывания (2 мин 54 сек).

В конце периода раскрытия произошло дальнейшее снижение количества фибриногена (287,5 мг%), протромбиновой активности крови (84%) и удлинение времени свертывания (3 мин 39 сек). Тенденция к снижению факторов коагуляции и удлинению времени свертывания наблюдалась в последовом и раннем послеродовом

периодах. Как указывалось выше, кровопотеря в родах у этой больной составила 800 мл.

Постепенная нормализация показателей свертывания произошла в послеродовом периоде по мере исчезновения симптомов токсикоза (см. рис. 6).

Среди методов лечения позднего токсикоза беременности широкое распространение в акушерских стациона-

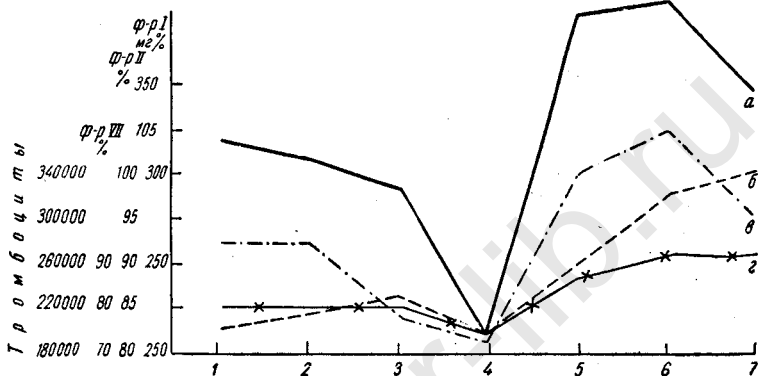


Рис. 6. Динамика показателей коагуляции у больной В.

По оси ординат — факторы I, II, VII; по оси абсцисс — 1 — беременность 38 недель; 2 — беременность 40 недель; 3 — 1 период родов; 4 — ранний послеродовый период; 5 — 3-й день после родов; 6 — 8-й день после родов; 7 — 17-й день после родов. а — фибриноген; б — тромбоциты; в — протромбиновая активность; г — проконвертин.

рах получили магниезиальная терапия и гирудинотерапия. В то же время существует мнение, что терапия пиявками и сернокислым магнием влияет на свертываемость крови, ухудшая общий гемостаз. В обследованной группе больных гирудинотерапия (в количестве 2—4 пиявки на сосцевидные отростки) применялась 20 раз. В 12 из них было проведено определение показателей коагуляции до и после лечения. Результаты представлены в табл. 11.

Как видно из табл. 11, уровень фибриногена ( $M = 388,3 \text{ мг\%}$ ), проконвертина ( $M = 100,9\%$ ), тромбоцитов ( $M = 247\,500$ ), протромбиновая активность крови ( $M = 108,8\%$ ) и время свертывания ( $M = 3 \text{ мин } 18 \text{ сек}$ ) после лечения пиявками достоверно не отличались от соответствующих показателей до лечения ( $p < 0,5$ ). Поэтому

полагаем, что гирудинотерапия, ухудшая локальный гемостаз, не влияет на общую свертываемость крови.

В литературе последних лет появились сообщения, что ионы магния оказывают тормозящее действие на свертывание крови (Schnitzler, 1957; Huntsman с соавт., 1960, и др.).

Таблица 11

**Влияние гирудинотерапии на показатели коагуляции при позднем токсикозе беременности**

Периоды взятия крови	Статистический показатель	Фибриноген в мг%	Протромбиновая активность в %	Проконвертин в %
До лечения	<i>M</i>	415,0	112,2	109,5
	<i>σ</i>	± 76,2	± 15,4	± 17,6
	<i>t</i>	± 22,9	± 4,6	± 5,3
После лечения	<i>M</i>	388,3	108,8	100,9
	<i>σ</i>	± 78,9	± 15,1	± 20,4
	<i>t</i>	± 23,7	± 4,5	± 6,2
	<i>p</i>	< 0,5	< 0,5	< 0,5

Продолжение

Периоды взятия крови	Тромбоциты	Время свертывания	Ретракция в мин.
До лечения	252 500	3 мин 10 сек	25,7
	± 35 600	± 47,2 »	± 1,7
	± 10 700	± 14,2 »	± 0,5
После лечения	247 500	3 мин 18 сек	25,1
	± 46 500	± 51,2 »	± 1,3
	± 14 000	± 15,4 »	± 0,4
	> 0,5	< 0,5	< 0,5

Как сообщил Schnitzler (1957), при посмертном обследовании больных, получавших в качестве мышечного релаксанта сульфат магния, часто обнаруживалось отсутствие свертывания крови. Суммировав эти наблюдения, автор предложил применять магнезию для предотвращения тромбозов у рожениц, так как однократное введение 300 мг магнезии значительно удлиняет время

свертывания. По мнению автора, удлинение времени свертывания объясняется стабилизирующим действием магнезии на тромбоциты.

По данным Г. С. Доброхотова (1957), после внутривенного введения 25% раствора сернокислой магнезии происходит кратковременное ускорение времени свертывания крови, увеличение протромбинового индекса, уменьшение количества фибриногена. Т. Ф. Барах (1965) указывает, что лечение позднего токсикоза беременности сернокислой магнезией в сочетании с аминазином нормализует повышенный до этого уровень фибриногена и фибринолитическую активность крови. Согласно данным Л. А. Паршиной (1963), после применения сернокислой магнезии, дибазола и резерпина для лечения позднего токсикоза свертывающая способность крови существенно не меняется, а сочетание сернокислой магнезии с аминазином способствует ускорению времени свертывания, снижению концентрации протромбина, проконвертина, Ас-глобулина и фибринолитической активности крови.

Л. Б. Теодор и соавторы (1965) полагают, что действие сернокислой магнезии на свертывающую систему крови незначительно. Заметное увеличение фибриногена и снижение фибринолитической активности авторы наблюдали при лечении позднего токсикоза гипотензивными и ганглиоблокирующими средствами.

Нами было проведено наблюдение за динамикой показателей свертывания крови при лечении сернокислой магнезией по принятому в клинике методу Д. П. Бровкина. В обследованной группе больных сернокислая магнезия была применена 45 раз. В части случаев были сделаны коагулограммы перед началом лечения, во время и после окончания курса (не позже 4 ч). Полученные данные представлены в табл. 12. Как видно из таблицы, уровень факторов коагуляции после применения сернокислого магния практически не изменился. Поэтому мы полагаем, что магниальная терапия, как и гидротерапия, не влияет на свертываемость крови при лечении позднего токсикоза беременности.

При позднем токсикозе беременности нами выявлены значительные нарушения в свертывающей системе крови, выражающиеся как в повышении, так и в снижении свертывающей способности крови на разных этапах бе-

Таблица 12

**Влияние магниальной терапии на показатели коагуляции при позднем токсикозе беременности**

Периоды взятия крови	Статистический показатель	Фибриноген в мг%	Протромбиновая активность в %	Проконвертин в %
До лечения сернокислой магнией	<i>M</i>	446,0	114,5	110,0
	<i>σ</i>	±88,7	±14,3	±18,5
	<i>т</i>	±29,6	±4,8	±6,2
После лечения сернокислой магнией	<i>M</i>	456,0	114,0	110,0
	<i>σ</i>	±77,4	±12,4	±18,2
	<i>т</i>	±25,8	±4,1	±6,1
	<i>p</i>	> 0,5	> 0,5	> 0,5

Продолжение

Периоды взятия крови	Тромбоциты	Время свертывания	Ретракция в мин
До лечения сернокислой магнией	276 000	3 мин 7 сек	25,2
	±44 000	±24,0 »	±2,7
	±14 600	±8,0 »	±0,9
После лечения сернокислой магнией	269 000	3 мин 9 сек	26,3
	±40 300	±44,7 »	±2,1
	±13 400	±14,9 »	±0,7
	< 0,5	> 0,5	> 0,5

ременности и родов. Эти нарушения могут зависеть от многих причин: 1) повышения проницаемости сосудистой стенки, 2) функциональной неполноценности печени, 3) изменений в содержании антикоагулянтов (фибринолизина) в крови, 4) внутрисосудистого свертывания.

Как известно, при позднем токсикозе беременности нарушаются обменные и окислительные процессы в тканях, которые выражаются в гипо- и аноксии, ацидозе, порочном метаболизме, изменении клеточной температуры (М. А. Петров-Маслаков, 1961; Kennan и соавт., 1957; Revelli, 1961, и др.). По данным Revelli (1961), коэффициент тканевого использования кислорода при нормальной беременности составляет 25—36%, а при позднем токсикозе — в зависимости от тяжести



заболевания — 8—20%. Сосудистый тонус при токсикозе становится более лабильным, сосудистые реакции возвращаются (Ю. И. Новиков, 1955, 1958), наблюдается перемежающийся артериальный спазм, периферический вазоспазм (Core, 1961), снижается резистентность капилляров (Dumont, 1961, 1962).

Все эти моменты: лабильность сосудистого тонуса, перемежающийся спазм артерий с гипо- и аноксией, повышение концентрации водородных ионов — приводят к изменению проницаемости сосудистых стенок, особенно стенок капилляров и артериол и к выходу из кровотока в окружающую сосуды ткань сыворотки и корпускулярных элементов крови (в том числе мелкодисперсных альбуминов). В результате наступают нарушения двоякого рода. Во-первых, с потерей плазмы развивается циркуляторный стаз; повышенная адгезивность тромбоцитов, наблюдаемая при токсикозах беременности, приводит к склеиванию и разрушению их с освобождением тромбопластина и, следовательно, с последующим отложением фибрина в местах скоплений, т. е. в артериолах и капиллярах внутренних органов. Эти изменения в сосудах приводят к геморрагиям в виде петехий, нарушению питания и некрозу подлежащих тканей.

Во-вторых, выход альбуминов из сосудистого русла нарушает равновесие белковых фракций и изменяет коллоидно-осмотическое давление.

Указанные нарушения организм компенсирует увеличением глобулиновой фракции крови — гиперглобулинемией (И. Тодоров, 1959; Ю. А. Хавкин, 1959, и др.).

Ю. А. Хавкин (1959) исследовал количественное соотношение белковых фракций при позднем токсикозе беременности с помощью электрофореза на бумаге и показал, что содержание общего белка в сыворотке крови, а также содержание  $\gamma$ -глобулинов и альбуминов при токсикозе понижено, а содержание  $\alpha$  и  $\beta$ -глобулинов повышено. Аналогичны данные Г. Г. Корниловой (1958), А. Котасек (1963), А. М. Шевченко (1964), Л. Л. Колпаковой (1965); Brewster (1962) и других авторов. По мнению Л. Л. Колпаковой (1965), низкое содержание альбуминов при позднем токсикозе беременности объясняется, с одной стороны, недостаточным синтезом их в печени, а с другой — выходом из сосудистого русла в мочу. Многие авторы отмечают, что между тяжестью и

длительностью заболевания и степенью диспротеинемии существует прямая зависимость (Е. М. Бахарева, 1963; А. М. Шевченко, 1964; Л. Г. Сотникова, 1964, 1966). Последние авторы, как и Х. Х. Мещеров, Л. Г. Сотникова (1964), Е. Л. Рыбалко (1963), также выявили при позднем токсикозе беременности снижение общего белка, гипоальбуминемию, увеличение  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  и  $\beta$ -глобулинов.

Так как почти все факторы свертывания крови относятся к  $\alpha$  и  $\beta$ -глобулинам, понятно, что их удельный вес и содержание в крови беременных, страдающих поздним токсикозом, повышается.

Вторым, безусловно, важным фактором, способствующим изменению содержания компонентов свертывания в крови при токсикозах второй половины беременности, является поражение печени, при котором нарушается синтез фибриногена, альбуминов и глобулинов (Wille, 1957; Kirchhoff, 1959; Revelli, 1961, и др.).

Однако вопрос о функциональной способности печени вырабатывать при токсикозах беременности фибриноген и другие факторы свертывания остается спорным. В отличие от указанных авторов некоторые не считают, что фибриногенопоз при токсикозах беременности нарушается, ссылаясь при этом на случаи афибриногемии при эклампсии, где содержание фибриногена восстанавливалось спонтанно, без введения фибриногена и его заменителей (Schneider, 1959).

По-видимому, способность печени к синтезу белков при позднем токсикозе беременности будет различной в зависимости от тяжести поражения ее паренхимы.

Так, в начальных стадиях токсикоза образование фибриногена, протромбина и других факторов свертывания будет нормальным, а, возможно, за счет токсического раздражения печени даже повышенным.

И. Тодоров (1959) указывает, что токсическое раздражение клеток ретикуло-эндотелиальной системы печени (купферовских клеток) приводит к усилению синтеза глобулинов и, следовательно, повышению их концентрации в крови.

Токсическое раздражение печени может являться второй причиной (наряду с повышенной проницаемостью сосудов) повышения свертываемости крови при нетяжелых формах позднего токсикоза беременности.

При более тяжелых формах заболевания в печени происходят значительные изменения, выражающиеся в ее увеличении, появлении многочисленных субкапсулярных кровоизлияний, ишемических некрозов и жировой дегенерации разной степени (А. Котасек, 1962). Эти изменения способствуют нарушению функциональной способности печени синтезировать белки и в том числе факторы свертывания крови, что приводит к уменьшению их количества у больных с тяжелыми формами токсикоза.

В связи с этим обращает на себя внимание наблюдавшийся нами факт устойчивого снижения проконвертина при позднем токсикозе беременности. Выше указывалось, что это снижение отмечалось уже при легкой форме токсикоза, когда содержание всех других факторов свертывания было повышено, но особенно отчетливым становилось в более тяжелых случаях заболевания.

Самые низкие цифры проконвертина наблюдались при преэклампсии и эклампсии. В этих случаях количество проконвертина при беременности, во время родов и в послеродовом периоде было достоверно ниже, чем при легких формах токсикоза и даже при токсикозе средней тяжести ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ) (табл. 13).

Характерным при этом являлось следующее обстоятельство: если динамика других показателей свертывания крови менялась как в сторону их увеличения, так и в сторону снижения, что зависело от тяжести заболева-

Таблица 13

**Показатели проконвертина (в %) у здоровых женщин и страдающих поздним токсикозом беременности**

Группы	Статистический показатель	Беременность 29—32 недели	Беременность 35—40 недель	Роды: I и II периоды
Здоровые женщины	<i>M</i> <i>m</i>	117,8 ±2,8	125,4 ±3,1	141,3 ±3,4
Токсикоз средней тяжести	<i>M</i> <i>m</i>	— —	101,8 ±3,6	123,5 ±4,9
Тяжелая форма токсикоза	<i>M</i> <i>m</i> <i>p</i>	95,7 ±3,1 —	113,0 ±3,8 <0,05	93,4 ±4,4 <0,01

Группы	Роды: III и ранний послеродовый периоды	1-й день после родов	4-й день после родов	Более 10 дней после родов
Здоровые женщины	140,3 ±3,3	134,0 ±5,5	130,4 ±3,1	118,1 ±3,0
Токсикоз сред- ней тяжести	98,7 ±4,0	111,1 ±4,5	106,7 ±4,8	— —
Тяжелая фор- ма токсикоза	84,6 ±4,6 <0,05	94,4 ±3,0 <0,05	103,0 ±3,6 <0,5	96,6 ±3,5 —

ния, периода родов и т. д., то содержание проконвертина при тяжелой форме заболевания, а также при токсикозе средней тяжести постоянно удерживалось на низких цифрах в течение беременности, родов и послеродового периода. Из литературы известно (К. Т. Капетанаки, М. А. Котовщикова, 1959), что определение проконвертина является чувствительным тестом функционального состояния печени, рано реагирующим на незначительные ее повреждения.

По данным Н. Н. Елизарова (1963), в остром периоде болезни Боткина у беременных наблюдаются глубокие изменения в свертывающей системе крови, которые выражаются в недостаточном образовании активной тромбокиназы, снижении протромбинового индекса, фибриногена и проконвертина. Чем тяжелее течение заболевания, тем резче снижается количество проконвертина.

П. М. Альперин и Ю. А. Шарова (1964) наблюдали при циррозах печени снижение тромбопластиновой активности крови, увеличение активности противосвертывающей системы крови, но наиболее закономерным было снижение компонентов протромбинового комплекса. Особенно заметно снижались проакцелерин, проконвертин (в среднем в 3 раза) и протромбин.

Снижение фибриногена отмечалось лишь при тяжелых диффузных поражениях печени. Степень понижения компонентов протромбинового комплекса обычно соответствовала тяжести заболевания.

Исходя из сообщений указанных выше авторов и собственных данных, мы полагаем, что определение прокон-

вертина при позднем токсикозе беременности имеет диагностическую ценность, так как уровень проконвертина в крови беременных отражает тяжесть заболевания.

Следует также отметить, что нам не удалось выявить резкого снижения протромбиновой активности крови и закономерности между тяжестью токсикоза и содержанием указанного фактора в крови, как об этом сообщают А. Ф. Гришаев (1953), Н. Г. Кулиева (1957) и другие авторы. Выше указывалось, что некоторое снижение протромбиновой активности нами наблюдалось в родах, осложненных тяжелой формой позднего токсикоза, причем это снижение происходило параллельно снижению других факторов свертывания. Поэтому, очевидно, что определение протромбина при позднем токсикозе не может решить вопрос о тяжести заболевания. С нашей точки зрения, более чувствительным показателем тяжести позднего токсикоза является уровень проконвертина в крови беременных.

Согласно McCau и соавторов (1955), при токсикозах беременности на аутопсии постоянно обнаруживаются внутрисосудистые отложения фибрина. Аналогичны данные Seitz (1955).

Schneider (1951) полагает, что тромбопластин является химическим медиатором при эклампсии. Согласно его данным, при тяжелом токсикозе беременности возможно возникновение гематом внутри децидуальной оболочки. При разрыве базального слоя из гематомы в межворсинчатые пространства и кровяные лакуны освобождается смесь крови и обрывков децидуальной ткани. Так как смесь богата тромбопластином, она, попадая в материнский кровоток, вызывает внутрисосудистое свертывание крови. В результате развивается диссеминированный «фибриновый эмболизм», клиническими симптомами которого являются внутрисосудистый гемолиз, транзиторная желтуха, прогрессирующая анемия, неврологические нарушения и повреждение почек.

Процессы внутрисосудистого свертывания легче происходят на фоне повышенной свертываемости крови. С этой точки зрения поздний токсикоз беременности является подходящим фоном для внутрисосудистого отложения фибрина. Однако по мере внутрисосудистого свертывания потребляются фибриноген и другие белки, участвующие в процессе коагуляции. Поэтому внутрисо-

судистое свертывание крови может быть одной из причин снижения активности и количества прокоагулянтов при позднем токсикозе беременности.

По данным Willson, Munnell (1946), Ciulla (1955), Niesert (1955) и других авторов, при позднем токсикозе беременности повышается фибринолитическая активность крови.

Willson и Munnell (1946) обнаружили, что у здоровых беременных женщин фибринолитическая активность крови была незначительной и заметно повышалась при позднем токсикозе беременности. Повышение фибринолитической активности соответствовало тяжести заболевания. Мы исследовали фибринолитическую активность крови методом М. А. Котовщиковой и Б. И. Кузник (1961) у 25 женщин, страдавших поздним токсикозом беременности. При этом обнаружено, что фибринолитическая активность крови у них составила в среднем 17,6% в сравнении с 11,9—12,5% у здоровых беременных женщин. Основываясь на данных Б. А. Кудряшова и П. Д. Улитиной (1958), Б. А. Кудряшова (1960) о противосвертывающей системе крови, можно думать, что увеличение фибринолитической активности крови при позднем токсикозе беременности является следствием повышения уровня прокоагулянтов как защитная мера организма для предупреждения внутрисосудистого свертывания и рассасывания отлагающегося в сосудах фибрина.

Однако при нарушении координирующих механизмов, удерживающих в равновесии свертывающую и противосвертывающую системы крови, фибринолитическая активность может резко усилиться, что приведет к значительному снижению в крови фибриногена и других факторов свертывания. Следовательно, повышение фибринолитической активности может быть еще одной причиной, вызывающей нарушения в свертывающей системе крови при позднем токсикозе беременности.

Лабильность и функциональная неустойчивость свертывающей системы крови во время беременности и особенно во время родов, осложненных поздним токсикозом, с нашей точки зрения, объясняется одновременным воздействием на нее нескольких факторов в различных сочетаниях, в зависимости от степени тяжести токсикоза.

Усиление свертывающей способности крови при легких формах токсикоза, видимо, является следствием

двух причин: повышенной проницаемости сосудистой стенки и токсического раздражения печени.

При токсикозе средней тяжести активность и количество прокоагулянтов ниже, чем при легкой форме токсикоза. Особенно понижено количество проконвертина. По-видимому, синтез компонентов свертывания крови на этой стадии токсикоза уже страдает, но до определенного времени этот факт маскируется повышенным содержанием в крови грубодисперсных глобулинов.

При тяжелом токсикозе беременности способность печени синтезировать факторы свертывания, видимо, значительно снижается, так как их уровень, несмотря на имеющийся сдвиг в сторону грубодисперсных фракций белков, остается низким.

Как указывалось выше, при тяжелых формах позднего токсикоза к концу родового акта происходит снижение уровня некоторых факторов коагуляции и ухудшение свертываемости крови. По-видимому, причины этого заключаются, во-первых, в значительной активности антикоагулянтов (фибринолизина), и во-вторых, в процессах внутрисосудистого свертывания, которые легче происходят при позднем токсикозе, на фоне гиперкоагуляции крови. Кроме того, роды при токсикозе, когда имеется несостоятельность маточно-плацентарного барьера, создают благоприятные условия для внедрения тромбопластина из матки в материнский кровоток «тромбопластиновая инвазия» (Wille, 1957), так как часто сопровождаются энергичными схватками, ранним или преждевременным отхождением вод или ранним искусственным вскрытием плодного пузыря, многоплодием, преждевременной отслойкой плаценты и т. д.

Лабильность и функциональная неустойчивость свертывающей системы крови создают благоприятные условия для нарушения нормального гемостаза в послеродовом периоде при позднем токсикозе беременности. Гестоз в различных формах представляет оптимальную почву для проявления геморрагического синдрома (Reveli, 1961).

Поэтому женщины, страдающие поздним токсикозом беременности, нуждаются в тщательном наблюдении за состоянием показателей коагуляции, особенно в конце родов и раннем послеродовом периоде, а также в случаях кровотечений, развивающихся у таких больных.

## СОСТОЯНИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, В РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ

Артериальная гипотония у практически здоровых людей встречается, по разным авторам, в 0,7—50,0% (Н. С. Молчанов, 1962).

Классификация артериальной гипотонии по Н. С. Молчанову (1962)



Существует много классификаций гипотонических состояний. Большого внимания среди них заслуживает классификация, предложенная Н. С. Молчановым (1962).

Среди беременных и рожениц частота артериальной гипотонии колеблется от 2,9 (И. И. Яковлев, Л. Э. Вайсман, 1962) до 18,8% (Л. Г. Месропова, 1960—табл. 14).

Таблица 14

**Частота гипотонии и кровотечений во время  
беременности и родов (в %)**

Авторы	Год	Частота гипотонии при беременности и родах	Частота кровотечений во время родов
Л. Э. Вайсман . . . . .	1956	4,5	10,6
О. О. Лебедь . . . . .	1961	6,4	24,5
К. Е. Левченко . . . . .	1961	—	17,6
В. А. Кузнецов, В. П. Ми- рошниченко . . . . .	1962	7,1	—
Р. Г. Скачедуб . . . . .	1962	13,7	—
Т. Г. Волкова . . . . .	1963	10,2	22,8
К. М. Узилевская . . . . .	1964	—	23,2
Л. П. Данилова, Н. М. Зе- ленина . . . . .	1964	10,0	—
О. В. Богоявленский	1964	4,9	9,8
И. И. Бенедиктов, А. С. Галеева . . . . .	1964	—	28,4



Некоторые авторы считают артериальную гипотонию у беременных женщин токсикозом беременности (Л. Э. Вайсман, 1956; Л. Г. Месропова, 1960; И. И. Бенедиктов, Л. С. Галеева, 1964, и др.).

В. К. Пророкова (1965) различает 4 формы артериальной гипотонии у беременных и рожениц: а) первичную физиологическую у практически здоровых беременных, б) первичную патологическую, для которой характерны нейроциркуляторные расстройства, в) вторичную, обусловленную заболеваниями, сопутствующими беременности, г) гипотонию при предлежании плаценты, пороках развития матки, травмах шейки матки.

По данным разных авторов, кровотечения во время родов у женщин с артериальной гипотонией встречаются значительно чаще, чем у здоровых рожениц, — в 10,6 — 28,4% случаев (см. табл. 14).

Однако причины такого увеличения частоты акушерских кровотечений у женщин с артериальной гипотонией остаются не совсем ясными. Фактически нет работ о состоянии свертывающей системы крови при беременности и во время родов у женщин с артериальной гипотонией.

Подобная работа была проведена нашим аспирантом Л. А. Суслопаровым (1964, 1965, 1966) на базе родильного дома № 1 г. Кирова. Под его наблюдением состояло 1739 беременных с артериальной гипотонией. Данные о течении у них беременности и родов представлены в табл. 15.

Кровопотеря в родах более 400 мл наблюдалась у 11,5% женщин с артериальной гипотонией. В то же время, по отчетам родильного дома, кровопотеря более 400 мл была в 1964—1965 гг. в 5,7—6,1% всех родов. Распределение кровопотери во время родов у женщин с артериальной гипотонией представлено в табл. 16.

Функциональное состояние свертывающей системы крови изучено у 146 беременных: у 32 из них была первичная (нейроциркуляторная) гипотония, у 21 — симптоматическая и у 93 — гипотония беременных<sup>1</sup>. В контрольную группу вошли 70 женщин с нормально протекающей

---

<sup>1</sup> В группу «гипотония беременных» вошли здоровые женщины, у которых снижение артериального давления наблюдалось только во время беременности. После родоразрешения артериальное давление у них нормализовалось.

Течение беременности и родов у женщин, страдающих артериальной гипотонией  
(по данным роддома № 1 г. Кирова)

7 Зак. 896

Год	Состояло под наблюдением женской консультации			Исход беременности			Время наступления родов						Аномалии родовых сил					
	всего беременных	беременных с гипотонией		роды	самопроизвольные аборты	выбыли из под наблюдения	срочные		преждевременные		запоздалые		быстрые и стремительные роды		слабость родовой деятельности			
		абсолютные числа	%				абсолютные числа	%	абсолютные числа	№	абсолютные числа	%	абсолютные числа	%	абсолютные числа	%	абсолютные числа	%
1960	1484	313	21,1	272	0	41	254	92,9	16	6,3	2	0,8	38	13,9	5	1,8		
1961	1483	414	27,9	357	5	52	330	91,8	22	6,7	5	1,5	29	8,1	9	2,5		
1962	1605	316	19,7	282	0	34	245	86,9	17	6,0	20	7,1	28	9,9	8	2,8		
1963	1470	346	23,5	288	9	49	242	84,6	28	9,8	16	5,6	43	14,9	17	5,9		
1964	1037	350	33,8	332	2	16	303	90,5	18	5,9	11	3,6	35	10,6	16	4,8		
Всего	7079	1739	24,3	1533	16	190	1376	88,7	101	7,4	54	3,4	173	9,9	55	3,2		

97

Кровопотеря в родах и раннем послеродовом периоде у женщин, страдающих артериальной гипотонией  
(по данным родильного дома № 1 г. Кирова)

Год	Количество наблюдений	Кровопотеря в мл										Средняя кровопотеря	Крайние варианты
		до 200		200—399		400—599		600—999		1009 и более			
		абсолютные числа	%	абсолютные числа	%	абсолютные числа	%	абсолютные числа	%	абсолютные числа	%		
1960	261	80	30,3	156	59,6	16	6,1	8	3,6	1	0,4	244	50—1200
1961	345	159	46,0	155	45,0	19	5,5	11	3,2	1	0,3	214	50—1150
1962	278	92	33,1	150	54,0	23	8,3	11	3,9	2	0,7	240	50—1000
1963	283	78	27,6	173	61,1	16	5,7	12	4,2	4	1,4	248	30—1300
1964	320	57	17,8	215	67,2	26	8,1	21	6,6	1	0,3	265	50—1050
Всего	1487	466	31,4	849	57,1	100	6,7	63	4,2	9	0,6	240	50—1300

беременностью и 60 практически здоровых женщин (доноры).

При нормальном течении беременности после 20 недель наблюдалось укорочение времени рекальцификации на 9—13 сек по сравнению с контролем (у доноров время рекальцификации 88,4 сек). Дальнейшее укорочение времени рекальцификации отмечено в III периоде родов (до  $63 \pm 6,1$  сек). Аналогичные изменения отмечены у беременных с артериальной гипотонией.

Толерантность крови к гепарину<sup>1</sup>, по данным Л. А. Суслопарова и С. Г. Конюхова, у доноров составила 142 сек, а у здоровых беременных женщин—108—112 сек. Во время родов этот показатель сократился до  $103 \pm 7,4$  сек в I периоде и до  $88 + 7,7$  сек в III периоде. Последующее понижение толерантности крови к гепарину до 107—110 сек наблюдалось на 5—7-й дни послеродового периода. У беременных женщин с артериальной гипотонией динамика толерантности крови к гепарину была аналогичной.

Протромбиновая активность крови (определяемая с использованием змеиного яда)<sup>2</sup> у здоровых беременных женщин (118—128%) достоверно не отличалась от таковой у беременных с артериальной гипотонией (111—117%). У доноров протромбиновая активность крови с ядом гюрзы была 99,4%. Во время родов протромбиновая активность крови с ядом в обеих группах женщин повысилась до 116—127%, а к 7-му дню послеродового периода понизилась до  $109 \pm 3,2\%$  у здоровых рожениц и  $110 \pm 2,7\%$  — у рожениц с артериальной гипотонией.

Протромбиновая активность крови, определяемая с помощью тромбопластина, у доноров соответствовала 95,1%. У здоровых беременных и беременных с артериальной гипотонией также наблюдалось постепенное повышение протромбиновой активности крови с 111—112% в 24 недели до 117—122% — в конце беременности. Во время родов у здоровых женщин отмечено дальнейшее повышение протромбиновой активности крови по методу Quick до  $126 \pm 3,3\%$ . В то же время у женщин с артери-

<sup>1</sup> Определение толерантности крови к гепарину проводилось по методу Niesert (1956).

<sup>2</sup> Протромбиновая активность крови определялась с помощью яда змеи гюрзы (И. Н. Большев, С. Г. Конюхов, 1955) и тромбопластина (метод Quick, 1935).

альной гипотонией протромбиновая активность крови повышалась очень незначительно ( $116 \pm 3,0\%$ ), достоверно отличаясь от протромбиновой активности крови здоровых рожениц ( $p < 0,05$ ).

К 7-му дню послеродового периода у женщин обеих групп наблюдалось снижение протромбиновой активности крови до  $111 \pm 2,0\%$  и  $113 \pm 2,9\%$ .

Л. А. Суслопарову не удалось выявить существенной разницы в активности плазменных факторов V, VII и IX<sup>1</sup> на протяжении беременности и родов у здоровых женщин и женщин с артериальной гипотонией. В обеих группах активность указанных факторов (115—125%) существенно превышала таковую у небеременных женщин (96—99%).

Количество фибриногена<sup>2</sup> у здоровых небеременных женщин соответствовало  $263 \pm 9,9$  мг%. У здоровых женщин к концу беременности количество фибриногена повысилось до  $473 \pm 18,1$  мг%, а во время родов — до  $552 \pm 29,9$  мг%. У женщин с артериальной гипотонией в 30—34 недели беременности уровень фибриногена соответствовал  $436—440$  мг% и далее прогрессивно снижался до  $400$  мг% к концу беременности. Тенденция к снижению количества фибриногена у женщин с артериальной гипотонией по сравнению со здоровыми роженицами сохранялась в I и III периодах родов. В первый день послеродового периода у здоровых родильниц количество фибриногена соответствовало  $508 \pm 18,0$  мг%, а у родильниц с гипотонией  $479 \pm 21,6$  мг%.

Наибольшие изменения установлены Л. А. Суслопаровым в динамике фибринолитической активности крови<sup>3</sup>. У здоровых небеременных женщин фибринолитическая активность крови соответствовала  $192 \pm 7,0$  мин. У здоровых женщин во второй половине беременности отмечено уменьшение фибринолитической активности до  $230—264$  мин с последующим увеличением в процессе родового акта. У беременных с артериальной гипото-

---

<sup>1</sup> Активность плазменных факторов V и VII определялась по методу Koller и соавторов (Perlick, 1960). Активность фактора IX определялась по методу Wartelle (1958).

<sup>2</sup> Количество фибриногена определялось суховоздушным методом Р. А. Рутберг (1961).

<sup>3</sup> Фибринолитическая активность крови определялась методом Kowalski и соавторов (1959).

нией, в отличие от здоровых беременных женщин, с 26 недель беременности наблюдалось усиление фибринолитической активности крови до 163—143 мин. Высокая фибринолитическая активность сохранялась во время родов ( $152 \pm 10,2$  мин в I периоде и  $174 \pm 18,3$  мин в III периоде), достоверно отличаясь от активности здоровых рожениц ( $p < 0,05$ ).

По мнению Л. А. Суслопарова, высокая фибринолитическая активность крови и меньшая активность прокоагулянтов у женщин с артериальной гипотонией по сравнению со здоровыми беременными и роженицами объясняют причину увеличения кровотечений в родах у этой группы женщин.

Мы полагаем, что не меньшее значение для возникновения кровотечений в родах имеет лабильность, функциональная неустойчивость свертывающей системы крови, выявленная автором у женщин с артериальной гипотонией на протяжении беременности и родов.

У женщин с различными формами артериальной гипотонии выявлены следующие различия в функциональном состоянии свертывающей и противосвертывающей систем крови: при первичной (нейроциркуляторной) гипотонии активность и количество прокоагулянтов и активность фибринолитической системы крови повышены по сравнению с таковыми у здоровых женщин. При симптоматической гипотонии наблюдается обратное явление: уровень и активность прокоагулянтов и фибринолитическая активность крови ниже, чем у здоровых женщин и женщин, страдавших нейроциркуляторной формой гипотонии. При гипотонии беременных показатели коагулограммы обычно занимают промежуточное значение между показателями I и II групп.

Исходя из представленных данных, следует полагать, что наибольшая склонность к кровотечениям во время родов, зависящая от функционального состояния свертывающей системы крови, должна проявляться у рожениц, страдающих симптоматической формой гипотонии. При первичной (нейроциркуляторной) гипотонии тенденция к кровотечениям во время родов, связанная с состоянием свертывающей системы крови, должна быть минимальной.



## СОСТОЯНИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ И ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМ КРОВИ ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У РОДИЛЬНИЦ

Согласно данным ряда отечественных и зарубежных авторов, частота тромбоэмболических осложнений у терапевтических больных, у лиц, подвергшихся различным оперативным вмешательствам, и у родильниц в последние годы несколько увеличилась.

Б. П. Кушелевский (1958) выявил за 8 лет (1949—1956) на 3659 секций 710 сосудистых тромбозов — 19,4%. По Институту акушерства и гинекологии АМН СССР тромбофлебит диагностирован в 27% аутопсий (Л. И. Бубличенко, 1949). Высокую летальность от тромбоэмболических заболеваний у родильниц (7,5%) выявили В. П. Михайлов и А. А. Терехова (1957).

По данным различных авторов, частота тромбоэмболических осложнений у родильниц колеблется в больших пределах (табл. 17), что, по-видимому, зависит от тщательности обследования женщин, достоверности диагноза, особенностей отбора больных (одни авторы включают в статистику только тромбофлебиты глубоких вен, другие — все тромбоэмболические заболевания) и многих других причин. Schulman и Zatuschni (1964) полагают, что любая необъяснимая температура у послеродовых и послеоперационных гинекологических больных может быть вызвана только тромбофлебитом тазовых вен. С другой стороны, С. Г. Хаскин (1966) под пуэрперальным тромбофлебитом понимает острый воспалительный процесс, поражающий внутреннюю оболочку поверхностных и глубоких вен с образованием пристеночного или обтурирующего тромба.

По данным двух крупнейших родовспомогательных учреждений Ленинграда — Института акушерства и гинекологии (ИАГ) АМН СССР и родильного дома им. проф. Снегирева, в последнее трехлетие (1963—1965 гг.) частота тромбоэмболических осложнений (0,32—0,2%) весьма незначительно отличается от данных одного из этих же учреждений в 1908—1940 гг. (Л. И. Бубличенко, 1949) (см. табл. 17).

Тромбоэмболические осложнения чаще наблюдаются у повторнородящих и многорожавших женщин. По данным Rårre (1963), в 1950—1961 гг. процент тромбофлебитов поверхностных вен у первородящих колебался в пределах 0,61—1,63%, а у повторнородящих — 1,67—4,78%. Согласно данным Niedner и Jäger (1960), частота послеродовых тромбофлебитов у первородящих составляет 0,43%, а у многорожавших женщин — 3,2%. По нашим данным, тромбоэмболические осложнения также достоверно чаще развиваются у повторнородящих женщин ( $p < 0,05$ ) (табл. 18).

Предрасполагающими моментами для развития тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде являются ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, сердечно-сосудистые заболевания, отягощенный акушерский анамнез и т. д. (В. П. Михайлов, А. А. Терехова, 1957; С. Г. Хаскин, 1966, и др.). Согласно нашим данным, неосложненное течение беременности наблюдалось у 23 из 74 женщин с тромбофлебитами (31,1%). Сердечно-сосудистые заболевания, ожирение были у 17 женщин (23,0%), инфекция при беременности у 13 женщин (17,5%) (табл. 19). В 44,6% случаев (33 больных) выявлен поздний токсикоз беременности различной тяжести. Связь позднего токсикоза беременности с послеродовыми тромбоэмболиями отмечена многими авторами. По данным Л. П. Зубаревой (1966), поздний токсикоз беременности наблюдается в 37,3% тромбофлебитов, а сердечно-сосудистая патология — в 22,1%. Согласно Niedner, Jäger (1960), у женщин, страдавших преэклампсией и эклампсией, тромбозы наблюдаются в три раза чаще (2,8%) в сравнении с родильницами, не имевшими этого осложнения (0,89%).

В ИАГ АМН СССР и родильном доме им. проф. Снегирева за 1963—1965 гг. разрешились 23 223 женщины. Поздний токсикоз беременности наблюдался у 3 722



Частота тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде  
(по данным разных авторов)

Автор, год	Учреждение	Годы наблюдения	Количество родов	Число тромбоэмболических осложнений	% тромбоэмболий к числу родов
Л. И. Бубличенко, 1949	Институт акушерства и гинекологии АМН ССР, Ленинград	1908—1915	25 863	41	0,16
Л. И. Бубличенко, 1949	То же	1915—1929	23 917	46	0,19
Л. И. Бубличенко, 1949	» »	1929—1940	45 984	70	0,15
В. П. Михайлов, А. А. Терехова, 1957	Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии	1947—1956	14 698	66	0,45
А. Д. Исаева, 1960	Акушерская клиника Харьковского медицинского института	1958	1310	16	1,22
А. Д. Исаева, 1961	То же	1958—1959	2526	26	1,02
С. Г. Хаскин, 1966	Институт акушерства и гинекологии АМН ССР, Ленинград	1948—1964	—	155 *	0,25
Stenström, 1955	Гинекологический департамент Оребро, Швеция	июль 1950 — январь 1952	2 601	17	0,65

Thomascheck, 1956	Университетская женская клиника, Гамбург	1920—1950	44 857	389	0,87
Thomascheck, 1956	Университетская женская клиника, Цюрих	1922—1942	35 204	494	1,4
Thomascheck, 1956	Университетская женская клиника, Берлин	1951—1953	6165	56	0,9
Thomascheck, 1956	Городская женская клиника, Берлин	1950 — апрель 1955	7797	110	1,41
Thomascheck, 1956	Университетская женская клиника, Берлин-Шарлоттенбург	1950—1955	5784	70	1,21
Niedner, Jäger, 1960		—	9228	87	0,93
Räppe, 1963		1950—1961	30 937	639 **	2,06
Собственные данные	Институт акушерства и гинекологии АМН СССР, Ленинград	1963 — 1 июль 1966	14 911	48	0,32
Собственные данные	Акушерская клиника Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (родильный дом им. Снегирева)	1963—1965	10 651	26	0,2

\* Учтены только тромбофлебиты глубоких вен таза и нижних конечностей.

\*\* Учтены только тромбофлебиты поверхностных вен.

Таблица 18

Некоторые данные о течении беременности, родов и послеродового периода у женщин, разрешившихся в ИАГ АМН СССР и родильном доме им. проф. Снегирева (1963—1965 гг.)

Группы обследованных и виды патологии	Общее число родов			Число родов, осложнившихся тромбофлебитом			
	всего	%	$\pm m$	всего	%	$\pm m$	$p$
Первородящие	16 418	70,7	0,3	44	59,5	5,7	$< 0,05$
Повторнородящие	6 805	29,3		30	40,5		
Преждевременные роды . . . . .	2 408	10,4	0,2	7	9,4	3,4	$> 0,5$
Поздний токсикоз беременности . . . . .	3 722	16,0	0,2	33	44,6	5,8	$< 0,001$
Кровотечения при беременности и в родах . . . . .	2 088	8,9	0,19	25	33,8	5,5	$< 0,001$
Анемия в послеродовом периоде . . . . .	—	4,4	0,2	19	25,6	5,1	$< 0,01$

Таблица 19

Некоторые данные о течении беременности и родов у родильниц, страдавших тромбофлебитами по материалам ИАГ АМН СССР и родильного дома им. проф. Снегирева (1963—1965 гг.)

Течение беременности и родов	Число наблюдений	% $\pm m$
Беременность без осложнений . . . . .	23	$31,1 \pm 5,4$
Поздний токсикоз беременности . . . . .	33	$44,6 \pm 5,8$
Сердечно-сосудистые заболевания, ожирение . . . . .	17	$23,0 \pm 4,9$
Инфекция при беременности (хронический тонзиллит, фурункулез и т. д.) . . . . .	13	$17,5 \pm 4,4$
Роды без осложнений . . . . .	13	$17,5 \pm 4,4$
Раннее и преждевременное отхождение вод	27	$36,5 \pm 5,6$
Последовые и ранние послеродовые кровотечения . . . . .	16	$21,6 \pm 4,8$
Повреждения тканей мягких родовых путей . . . . .	33	$44,6 \pm 5,8$
Прочие осложнения (преждевременная отслойка нормально расположенной и предлежащей плаценты и т. д.) . . . . .	9	$12,2 \pm 3,8$
Оперативное родоразрешение, в том числе кесарское сечение . . . . .	21	$28,4 \pm 5,2$
	12	$16,2 \pm 4,3$
Внутриматочные вмешательства . . . . .	14	$18,9 \pm 4,5$

(в 16,0% всех родов), т. е. достоверно реже, чем у рожениц с тромбоэмболическими осложнениями ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 18).

А. И. Котельникова (1963), С. Г. Конюхов (1965), Stenström (1955) и другие авторы полагают, что, как правило, послеродовые тромбозы развиваются в первые 6—13 дней послеродового периода.

Таблица 20

**Начало заболевания тромбозом и его локализация у рожениц по данным ИАГ АМН СССР и родильного дома им. проф. Снегирева за 1963—1965 гг.**

Начало заболевания и его локализация	Число наблюдений	% ± m
Во время беременности . . . . .	4	5,4 ± 2,6
1—3-й дни послеродового периода . . . . .	13	17,5 ± 4,4
4—6-й » » » . . . . .	15	20,3 ± 4,7
7—10-й » » » . . . . .	14	18,9 ± 4,5
10—19-й » » » . . . . .	22	29,7 ± 5,3
20-й день и позже . . . . .	6	8,2 ± 3,2
<b>Локализация</b>		
Вены малого таза . . . . .	3	4,2 ± 2,3
Вены матки . . . . .	12	16,2 ± 4,1
Глубокие вены левой нижней конечности . . . . .	12	16,2 ± 4,1
» » правой » » . . . . .	8	10,8 ± 3,6
» » обеих нижних конечностей . . . . .	5	6,7 ± 2,9
Поверхностные вены левой нижней конечности . . . . .	14	18,9 ± 4,5
Поверхностные вены правой нижней конечности . . . . .	15	20,3 ± 4,7
Поверхностные вены обеих нижних конечностей . . . . .	5	6,7 ± 2,9

По данным ИАГ АМН СССР и родильного дома им. проф. Снегирева за 1963—1965 гг., в первые 10 дней послеродового периода заболевание возникло лишь у двух третей больных (62,1%). В 37,9% всех случаев тромбоз развился позже 10-го, а в 8,2% случаев даже позже 20-го дня после родов (табл. 20). Наиболее частой локализацией тромбоза были поверхностные вены правой и левой нижней конечности, глубокие вены левой нижней конечности и вены матки. Реже наблюдался тромбоз глубоких и поверхностных вен обеих нижних конечностей и вен таза (см. табл. 20).

Известны три основные причины, приводящие к тромбозам: 1) изменения стенки сосуда, 2) замедление кровотока, 3) изменение биохимического состава крови. Последние две причины, по-видимому, играют наибольшую роль в возникновении послеродовых тромбозов.

В. К. Пророкова и А. А. Кругликова (1966) установили, что при неосложненном течении беременности и родов на третий день после родов средняя скорость кровотока имеет некоторую тенденцию к замедлению. Особенно резкое замедление кровотока на 3 и 7-й день послеродового периода отмечено у родильниц, предрасположенных к тромбозам (перенесших внутриматочные вмешательства, операцию кесарева сечения).

Изменению физико-химических свойств крови при тромбозах посвящено большое количество работ. Менее изучен этот вопрос в акушерско-гинекологической клинике (В. В. Черная, 1959, 1960; В. К. Гальченко, 1965, и др.).

А. Д. Исаева (1964) методом электрофореза исследовала белковый состав сыворотки крови у 67 родильниц с тромбозами и обнаружила, что глубина изменений белковых фракций находится в соответствии с тяжестью заболевания. В. К. Гальченко (1965) выявил, что во время операции и на 3—5-й день послеоперационного периода у гинекологических больных отмечается гиперкоагуляция крови.

Под гиперкоагуляцией или тромбофилией понимают такие изменения в качественном составе крови, которые приводят к повышению ее свертывающей способности (П. Н. Карпович, 1965) и при наличии провоцирующих моментов могут вызвать тромбоз (М. А. Котовщикова, 1965). М. А. Котовщикова (1965) предлагает следующую классификацию состояний гиперкоагуляции: 1) гиперкоагуляция при длительном воздействии различных агентов (опухоль, атеросклероз и др.), 2) гиперкоагуляция, возникающая при кратковременном воздействии агента (травма, операция, гормонотерапия), 3) физиологическая гиперкоагуляция, связанная с беременностью и родами, 4) компенсаторная гиперкоагуляция, развивающаяся вслед за гипокоагуляцией или после отмены антикоагулянтной терапии. Эта классификация

представляется нам заслуживающей большого внимания, так как в акушерской практике приходится сталкиваться по крайней мере с тремя из указанных выше факторов. Этими факторами являются физиологическая гиперкоагуляция при беременности и в родах, воздействие боли, травмы, психического возбуждения и других моментов, как правило, сопутствующих родовому акту, и акушерские кровотечения на фоне гипокоагуляции, после которых можно ожидать компенсаторной гиперкоагуляции в послеродовом периоде.

Влияние травм, операций, кровотечений во время родов и послеродовых анемий на развитие тромбоэмболических состояний у родильниц несомненно (Г. Г. Геворкян, 1957; С. Г. Конюхов, 1965; Stenström, 1955, и др.).

По данным Л. П. Зубаревой (1966), среди 158 родильниц, перенесших тромбоз глубоких вен различной локализации, оперативное родоразрешение было у 55%, в том числе кесарское сечение у 20,8%, акушерские щипцы—у 10,7%. По материалам ИАГ АМН СССР за 1955—1963 гг. частота тромбозов после самопроизвольных родов была 0,13%, после кесарского сечения—2,4%, после акушерских щипцов—0,8%, при других влагалищных операциях—0,4% (Л. П. Зубарева, 1966). Niedner и Jäger (1960) также отмечают, что при спонтанных родах частота тромбозов в послеродовом периоде почти в 2 раза меньше (0,9%), чем при оперативном родоразрешении (1,5%). Особенно высок процент тромбозов после кесарского сечения (2,3%).

По нашим данным, неосложненное течение родов среди родильниц с тромбозами было лишь в 17,5%. Оперативное родоразрешение имело место у 28,4% больных, в том числе кесарское сечение у 16,2%. В 18,9% всех родов наблюдались внутриматочные вмешательства (ручное обследование полости матки, ручное отделение последа и его частей) (см. табл. 19).

Выше указывалось, что свертываемость крови ускоряется под влиянием болевого раздражения и травмы (Н. С. Джавадян, 1954; В. П. Балуда, 1958; А. А. Маркосян, 1960, и др.).

А. А. Маркосян (1960) показал, что неоднократно повторяющееся болевое раздражение неизменно ускоряет свертываемость крови, способствует увеличению количества тромбоцитов и фибриногена, причем содержание

последнего после кратковременного болевого раздражения быстро возвращается к норме, а после длительно-го — удерживается на высоких цифрах продолжительное время. Beller и Mammen (1955) считают, что боль во время родов способствует возникновению послеродовых тромбозов.

Аналогичны данные, касающиеся наблюдений за состоянием системы свертывания крови при хирургических операциях. Wright (1942) отметил значительный тромбоцитоз (до 587 000—697 000) после различных операций на 7—10-й послеоперационные дни. В. П. Балуда и В. В. Черная (1961) наблюдали после операций в малом тазу тромбоцитоз и увеличение адгезивных свойств тромбоцитов. Shagnoff и соавторы (1960) считают, что наибольшее увеличение числа тромбоцитов происходит во время операции и в первый день после нее, а также у части больных на 5—10-й послеоперационные дни. Н. В. Беликина и Л. И. Прокофьева (1959) исследовали показатели коагуляции у больных, оперированных по поводу язвы или рака желудка, и выделили 3 типа сдвигов в свертывании крови: 1) адекватная реакция — повышение свертываемости крови по ходу оперативного вмешательства, 2) парадоксальная реакция — замедление свертываемости при операции, 3) повышенная вегетативная ареактивность — двухфазная реакция: начальное снижение уровня протромбина и удлинение времени свертывания с последующим кратковременным повышением протромбина и ускорением времени свертывания. Jatain с соавторами (1958) с помощью тромбоэластографии выявил выраженную гиперсвертываемость плазмы во время операции кесарского сечения. А. М. Королева (1957) на основании наблюдений за 60 больными, перенесшими кесарское сечение, смогла показать, что на 2, 3 и 4-й послеоперационные дни содержание протромбина значительно увеличивается, а затем прогрессивно снижается.

Нами изучено состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови у 17 женщин, подвергшихся операции кесарского сечения по поводу клинически узкого таза, аномалий родовой деятельности, неправильного положения плода, угрожающего разрыва матки и других причин. Наиболее выраженные изменения в свертывающей и противосвертывающей системах крови выявлены с 3-го дня послеоперационного периода.

В это время отмечено наиболее значительное повышение уровня фибриногена ( $M=597,1 \text{ мг}\%$ ) при одновременном усилении фибринолитической активности крови ( $M=14,7\%$ ), повышение протромбиновой активности ( $M=119,7\%$ ), фактора VII ( $M=147,3\%$ ) и резкий тромбоцитоз (табл. 21).

В последующие 8 и 11-й дни послеоперационного периода активность и количество факторов, участвующих в свертывании крови, продолжали оставаться статистически достоверно повышенными по сравнению с теми же показателями у здоровых родильниц ( $p<0,01$ ;  $p<0,001$ ). В то же время, фибринолитическая активность крови на 8 и 11-й послеоперационные дни достоверно не отличалась от фибринолитической активности самостоятельно родоразрешившихся женщин ( $p<0,1$ ).

Причины наблюдавшейся нами резкой гиперсвертываемости в 1, 3, 8 и 11-й дни после операции кесарского сечения вполне объяснимы — это результат травмы, болевых ощущений, состояния напряжения, которые организм испытывает не только во время операции, но и в послеоперационном периоде.

А. А. Маркосян (1965) полагает, что ведущим фактором в возникновении внутрисосудистого тромбоза является состояние симпатикоадреналовой системы, при повышенной возбудимости которой создается фон для тромбоэмболических осложнений. В. П. Балуда (1962, 1963, 1965) также указывает, что при стрессорных состояниях (в результате усиленной секреции АКТГ, кортизона, адреналина, при болевых раздражениях, угрозе кровотечения) происходит повышение свертываемости крови и снижение ее антикоагулянтной активности.

Ungar (1954) отмечает, что лечение АКТГ и кортизоном увеличивает возможность тромбоэмболических проявлений. Заключение автора построено на экспериментальных данных по развитию внутрисосудистого тромбоза под воздействием систематического стресса и гормонов коры надпочечников.

Имеются также данные, свидетельствующие, что причиной тромбоэмболических осложнений может быть чрезмерная антигенная стимуляция на фоне депрессии противосвертывающей системы крови (Д. Н. Маянский, 1965).



Динамика показателей свертывающей системы крови у родильниц, родоразрешенных операцией кесарского сечения

Дни послеоперационного периода		Фибриноген в $\mu\text{г} \%$	Фибринолитическая активность крови в $\%$	Протромбиновая активность в $\%$	Проконвертин в $\%$	Тромбоциты	Время свертывания в сек	Время ретракции в мин
1-й день	Здоровые родильницы	$391,5 \pm 24,0$	$12,2 \pm 0,8$	$110,0 \pm 3,1$	$134,0 \pm 5,5$	$297\ 500 \pm 13\ 900$	$101 \pm 6,6$	$24,2 \pm 1,3$
	Перенесшие операцию	$459,7 \pm 18,3$ $p < 0,05$	$14,7 \pm 0,9$ $p < 0,05$	$119,3 \pm 4,3$ $p < 0,2$	$163,4 \pm 6,1$ $p < 0,001$	$411\ 200 \pm 10\ 100$ $p < 0,001$	$102 \pm 4,2$ $p < 0,5$	$30,3 \pm 2,4$ $p < 0,02$
3-й день	Здоровые родильницы	$441,7 \pm 10,8$	$12,7 \pm 0,6$	$109,5 \pm 1,7$	$130,4 \pm 3,1$	$280\ 000 \pm 8\ 900$	$99 \pm 1,6$	$25,3 \pm 0,8$
	Перенесшие операцию	$597,1 \pm 17,4$ $p < 0,001$	$14,7 \pm 0,5$ $p < 0,02$	$119,7 \pm 2,9$ $p < 0,01$	$147,3 \pm 2,9$ $p < 0,001$	$578\ 000 \pm 7\ 100$ $p < 0,001$	$107 \pm 7,4$ $p < 0,1$	$28,6 \pm 4,7$ $p < 0,5$
8-й день	Здоровые родильницы	$343,7 \pm 21,4$	$13,1 \pm 0,5$	$99,2 \pm 1,4$	$109,8 \pm 3,7$	$242\ 100 \pm 16\ 200$	$129 \pm 11,0$	$23,8 \pm 0,9$
	Перенесшие операцию	$558,4 \pm 21,7$ $p < 0,001$	$14,2 \pm 0,4$ $p < 0,1$	$108,9 \pm 2,7$ $p < 0,001$	$143,5 \pm 4,1$ $p < 0,001$	$403\ 200 \pm 8\ 920$ $p < 0,001$	$123 \pm 5,9$ $p < 0,5$	$27,5 \pm 2,8$ $p < 0,2$
11-й день	Здоровые родильницы	$341,5 \pm 17,3$	$13,8 \pm 0,6$	$98,1 \pm 1,9$	$104,1 \pm 2,3$	$253\ 000 \pm 11\ 800$	$169 \pm 7,1$	$25,7 \pm 1,3$
	Перенесшие операцию	$498,3 \pm 20,1$ $p < 0,001$	$14,9 \pm 0,4$ $p < 0,1$	$109,4 \pm 3,1$ $p < 0,01$	$127,4 \pm 3,7$ $p < 0,001$	$417\ 600 \pm 13\ 400$ $p < 0,001$	$174 \pm 9,7$ $p < 0,5$	$29,3 \pm 3,1$ $p < 0,2$

По мнению З. С. Баркаган, Е. Я. Суховеевой (1964), в формировании предтромботических состояний ведущая роль принадлежит не повышению активности прокоагулянтов, а депрессии противосвертывающих факторов и угнетению фибринолиза.

В. П. Балуда (1962, 1963) считает, что склонность к тромбообразованию возможна при нормальной и даже сниженной концентрации прокоагулянтов в крови, и предлагает разграничивать два понятия — внутрисосудистое свертывание крови и внутрисосудистое тромбообразование. При торможении процесса фибринолиза и образовании нерастворимого фибрина внутрисосудистое свертывание может приводить к внутрисосудистому тромбозу.

Благоприятным фоном для развития послеродовых тромбофлебитов является анемия. Л. П. Зубарева (1966) выявила постгеморрагическую анемию при послеродовых тромбофлебитах в 37,9% случаев.

По нашим данным, гипохромная анемия (количество гемоглобина ниже 58 единиц) сопутствовала послеродовым тромбофлебитам в  $25,6 \pm 5,1\%$  случаев. В эти же годы частота анемии в послеродовом периоде к общему числу родильниц была лишь  $4,4 \pm 0,2\%$ , т. е. достоверно меньше ( $p < 0,01$ ) (см. табл. 18).

У родильниц, страдавших тромбофлебитами, соответственно чаще наблюдались кровотечения при беременности и во время родов ( $33,8 \pm 5,5\%$  по сравнению с  $8,9 \pm 0,19\%$  к общему числу родильниц,  $p < 0,001$ ) (см. табл. 18). Средняя кровопотеря у женщин с тромбофлебитами была 366 мл (крайние варианты 50—1600 мл).

Исследованиями ряда авторов установлено, что после кровопотери развивается состояние гиперкоагуляции, которое может приводить к распространенному тромбозу. П. Н. Карпович (1965) с помощью тромбоэластографии показал наличие гиперкоагуляции при постгеморрагических анемиях, что, по его мнению, зависит от нарушения условий для освобождения гепарина в связи со спазмом капилляров. Сходные тромбоэластографические данные (укорочение времени образования сгустка крови) у родильниц с постгеморрагической анемией и тромбофлебитами нижних конечностей обнаружены С. Метлер (1965). Согласно В. П. Балуда (1962), в основе гиперкоагуляции после острой кровопотери лежит снижение антикоагулянтной активности крови и увели-

чение скорости образования и концентрации тромбина. Вместе с тем, содержание фибриногена после острых кровопотерь уменьшено (Д. М. Зубаиров, 1962), что, наряду с тромбоцитозом и анемией, усиливает ретракцию кровяного сгустка и тем самым также способствует развитию тромботических тенденций в организме (В. П. Балуда, В. Н. Маляровский, И. А. Ойвин, 1962).

Нами обследованы 82 родильницы с кровопотерей в родах более 300 мл: 39 — с кровопотерей 310—500 мл и 43 — с кровопотерей 510—1000 мл. У этих женщин в разные дни послеродового периода определялись фибриноген, протромбиновая активность, фактор VII, тромбоциты, время свертывания и ретракция кровяного сгустка. Кроме того, у 27 родильниц первой группы и 15 родильниц — второй исследовалась фибринолитическая активность крови.

В качестве контроля использовались данные коагулограмм здоровых родильниц с физиологической кровопотерей во время родов.

В результате проведенного обследования установлено, что в первый день послеродового периода при кровопотере в родах 310—500 мл имеется достоверное снижение фибриногена ( $p < 0,05$ ) протромбиновой активности крови ( $p < 0,01$ ), фактора VII ( $p < 0,001$ ), укорочение времени свертывания цельной крови ( $p < 0,05$ ), а также тенденция к снижению числа тромбоцитов и фибринолитической активности крови ( $p < 0,5$ ). При кровопотере 510—1000 мл эти изменения выражены резче, но вместо тенденции к тромбоцитопении наблюдается выраженный тромбоцитоз ( $p < 0,001$ ) (табл. 22). На третий день послеродового периода при кровопотере 310—500 мл существенных нарушений в системе гемокоагуляции не обнаружено, а при кровопотере 510—1000 мл выявлены изменения, которые характерны для предтромботических состояний организма: достоверное снижение фибринолитической активности крови ( $p < 0,05$ ), тромбоцитоз ( $p < 0,01$ ) и укорочение времени свертывания ( $p < 0,001$ ). Эти изменения выражены еще резче на восьмой день послеродового периода: при кровопотере 510—1000 мл отмечено достоверное увеличение фибриногена, протромбиновой активности крови, фактора VII, тромбоцитоз, укорочение времени свертывания и снижение фибринолитической активности крови ( $p < 0,05—0,001$ ).

Динамика показателей свертывающей системы крови в разные дни послеродового периода у женщин с физиологической и патологической кровопотерей во время родов

Дни послеродового периода	Величина кровопотери в родах в мл	Фибриноген в мг %	Фибринолитическая активность в %	Протромбиновая активность в %	Прокоагулянт в %	Тромбоциты	Время свертывания в сек	Ретракция сгустка в мин
1-й день	До 300	391,5 ± 24,0	12,2 ± 0,8	110,0 ± 3,1	134,0 ± 5,5	297 500 ± 13 900	161 ± 6,6	24,2 ± 1,3
	310—500	332,5 ± 19,7 <i>p</i> < 0,05	10,7 ± 0,9 <i>p</i> < 0,5	97,5 ± 3,6 <i>p</i> < 0,01	107,8 ± 3,2 <i>p</i> < 0,001	280 000 ± 10 500 <i>p</i> < 0,5	108 ± 5,9 <i>p</i> < 0,05	26,4 ± 0,9 <i>p</i> < 0,2
	510—1 000	292,7 ± 24,7 <i>p</i> < 0,01	12,0 ± 0,7 <i>p</i> > 0,5	89,7 ± 2,5 <i>p</i> < 0,005	98,5 ± 3,6 <i>p</i> < 0,001	369 700 ± 10 200 <i>p</i> < 0,001	99 ± 7,6 <i>p</i> < 0,05	28,1 ± 2,4 <i>p</i> < 0,2
3-й день	До 300	441,7 ± 10,8	12,7 ± 0,6	109,5 ± 1,7	130,4 ± 3,1	280 000 ± 8 900	159 ± 1,6	25,3 ± 0,8
	310—500	407,9 ± 21,5 <i>p</i> < 0,2	10,9 ± 0,6 <i>p</i> < 0,5	108,2 ± 2,4 <i>p</i> < 0,5	121,3 ± 2,1 <i>p</i> < 0,02	285 600 ± 9 100 <i>p</i> < 0,5	84 ± 7,2 <i>p</i> < 0,001	23,1 ± 1,7 <i>p</i> < 0,5
	510—1 000	472,7 ± 18,4 <i>p</i> < 0,2	10,1 ± 0,7 <i>p</i> < 0,05	105,6 ± 2,1 <i>p</i> < 0,2	104,4 ± 4,6 <i>p</i> < 0,001	322 100 ± 10 200 <i>p</i> < 0,01	82 ± 6,6 <i>p</i> < 0,001	28,9 ± 1,3 <i>p</i> < 0,02
8-й день	До 300	343,7 ± 21,4	13,1 ± 0,5	99,2 ± 1,4	109,8 ± 3,7	242 100 ± 16 200	179 ± 11,0	23,8 ± 0,9
	310—500	419,4 ± 18,2 <i>p</i> < 0,01	11,1 ± 0,7 <i>p</i> < 0,02	104,5 ± 3,3 <i>p</i> < 0,2	114,8 ± 3,2 <i>p</i> < 0,5	327 400 ± 13 100 <i>p</i> < 0,01	147 ± 13,8 <i>p</i> < 0,02	23,9 ± 0,5 <i>p</i> > 0,5
	510—1 000	467,5 ± 17,1 <i>p</i> < 0,001	10,5 ± 0,9 <i>p</i> < 0,01	112,4 ± 2,2 <i>p</i> < 0,001	119,5 ± 2,7 <i>p</i> < 0,05	331 700 ± 11 700 <i>p</i> < 0,001	87 ± 5,1 <i>p</i> < 0,001	25,1 ± 2,7 <i>p</i> < 0,5
11-й день	До 300	341,5 ± 17,3	13,8 ± 0,6	98,1 ± 1,9	104,1 ± 2,3	253 000 ± 11 800	169 ± 7,1	25,7 ± 1,3
	310—500	347,8 ± 25,3 <i>p</i> > 0,5	11,9 ± 0,2 <i>p</i> < 0,01	94,2 ± 3,7 <i>p</i> < 0,5	105,2 ± 2,5 <i>p</i> > 0,5	276 000 ± 14 300 <i>p</i> < 0,2	187 ± 10,5 <i>p</i> < 0,2	26,9 ± 2,1 <i>p</i> < 0,5
	510—1 000	401,8 ± 15,6 <i>p</i> < 0,05	11,0 ± 0,9 <i>p</i> < 0,02	105,2 ± 1,7 <i>p</i> < 0,01	118,1 ± 4,1 <i>p</i> < 0,01	358 400 ± 9 870 <i>p</i> < 0,001	109 ± 6,7 <i>p</i> < 0,001	25,2 ± 4,1 <i>p</i> > 0,5

Аналогичные изменения, хотя менее выраженные, выявлены в этот день у родильниц с кровопотерей в родах 310—500 мл (см. табл. 22). У женщин, перенесших большую кровопотерю во время родов (510—1000 мл), указанные изменения гемокоагуляции в полной мере сохраняются и на 11-й день послеродового периода: достоверно повышены количество фибриногена ( $p < 0,05$ ), протромбиновая активность ( $p < 0,01$ ), фактор VII ( $p < 0,01$ ), наблюдается тромбоцитоз, укорочение времени свертывания и снижение фибринолитической активности крови ( $p < 0,02—0,001$ ). При кровопотере 310—500 мл к 11-му дню послеродового периода изменения в свертывающей системе крови идентичны данным контрольной группы. Достоверно сниженной остается лишь фибринолитическая активность крови.

На основании полученных данных, по нашему мнению, можно сделать следующее заключение:

1) при повышенной кровопотере во время родов и послеродовом периоде развивается состояние гиперкоагуляции, которое выражается в гиперфибриногемии, увеличении протромбиновой активности крови, тромбоцитозе, гиперпроконвертинемии, укорочении времени свертывания и снижении фибринолитической активности;

2) глубина изменений в свертывающей системе крови зависит от степени кровопотери во время родов: более выраженная гиперкоагуляция наблюдается при больших кровопотерях в родах;

3) наиболее значительные «предтромботические» изменения в свертывающей системе крови при больших кровопотерях во время родов наблюдаются на 3-й и особенно 8-й и 11-й дни послеродового периода;

4) при умеренных кровопотерях во время родов состояние гиперкоагуляции крови менее продолжительно, чем при массивных кровопотерях. Наиболее выраженные изменения в свертывающей системе крови при этом наблюдаются на 8-й день послеродового периода.

Аналогичные изменения в свертывающей системе крови при флебитах выявили Stringa и Bellone (1963), которые установили, что при флеботромбозах имеется гиперкоагуляция в периферическом кровотоке по сравнению с центральным. Ciulla (1954) обнаружил при флебитах увеличение процентного уровня фактора VII

и, что особенно важно, усиление тромбопластического эффекта тромбоцитов.

Состояние гиперкоагуляции (укорочение времени рекальцификации, повышение толерантности плазмы к гепарину, высокую степень тромботеста и др. изменения) у родильниц, предрасположенных к тромбофлебитам, и у родильниц с тромбофлебитами выявила Л. П. Зубарева (1965, 1966). С другой стороны, Т. М. Гуровская (1966), обследовав 23 больных с тромбофлебитами после родов, абортот и гинекологических операций, наблюдала гиперкоагуляцию не во всех случаях острых тромбофлебитов: протромбиновый индекс был нормальным или даже сниженным у всех 23 больных, число тромбоцитов, тромботропин и фактор VII были на нормальных уровнях или снижены у 21—18 женщин. Одновременно автор обнаружила у многих больных повышение активности противосвертывающей системы крови.

Таким образом, несмотря на большое количество исследований свертывающей и противосвертывающей системы крови при тромбозах и предтромботических состояниях, данные различных авторов противоречивы, что находит свое отражение во взглядах на патогенез внутрисосудистого тромбообразования. По мнению В. П. Балуда (1965), первопричиной тромбозов является повреждение эндотелия сосуда, при котором выделяется в кровоток фермент фибриназа, превращающая легко растворимый фибрин s в нерастворимый фибрин i. Способствуют образованию тромба гиперкоагуляция крови и снижение фибринолитической активности крови. Согласно данным других авторов, изменение антикоагулянтной активности крови для процессов внутрисосудистого тромбообразования имеет второстепенное значение, а главным фактором является изменение скоростей реакций, которые определяют образование тромбопластина.

Поэтому дефекты в образовании тромбопластина наиболее значительно влияют на процессы свертывания крови (Д. М. Зубаиров, 1962).

Большой вклад в правильное понимание патогенеза внутрисосудистых тромбозов внесли исследования Б. А. Кудряшова и его сотрудников. По мнению Б. А. Кудряшова, жидкое состояние крови в организме обеспечивается рефлекторно-гуморальными реакциями,

которые приводят в действие два агента — тромбин и плазмин<sup>1</sup>. Появление в сосудистом русле пороговой концентрации плазмина способствует проявлению «тромбинового эффекта», рефлекторная дуга которого замыкается в гипоталамической области. При появлении в организме тромбина проявляется «плазминовый эффект» с центром рефлекторной дуги в ретикулярной формации продолговатого мозга (Б. А. Кудряшов и соавт., 1961).

Быстрое внутривенное введение животным тромбопластина, способствующее образованию в крови тромбина, вызывает частичное или полное нарушение свертывания крови в результате включения рефлекторного механизма — противосвертывающей системы крови, функция которого проявляется в мгновенном выделении гуморальных агентов, препятствующих внутрисосудистому свертыванию крови (Б. А. Кудряшов, П. Д. Улитина, 1958; Б. А. Кудряшов, 1960). Противосвертывающая система крови не едина, а состоит из двух частей: первая нейтрализует незначительные количества тромбина при медленном его образовании, вторая — включается при быстром введении больших количеств тромбина — под ней подразумевается рефлекторно-гуморальный механизм, дуга которого замыкается на уровне продолговатого мозга (Б. А. Кудряшов, 1962, 1965). При блокаде любого участка рефлекторной дуги второй части противосвертывающей системы могут возникать предтромботические состояния организма, о которых можно думать при следующих изменениях в свертывающей системе крови: понижение фибринолитической активности; понижение активности липопротеидной липазы плазмы; повышение количества фибриногена; повышение активности фактора VIII (антигемофилического глобулина А); повышение активности антиплазмينا; увеличение концентрации фибринстабилизирующего фактора; повышение толерантности плазмы к гепарину (Б. А. Кудряшов, 1965).

---

<sup>1</sup> Выше указывалось, что у фибринолизина имеются синонимы: плазмин, лизин, фибриногеназа и др. Наибольшее распространение получили два названия: плазмин и фибринолизин. В связи с тем, что фибринолизин разрушает не только фибрин, но и другие белки плазмы — фибриноген, фактор V, фактор VIII и т. д., некоторые авторы предпочитают название «плазмин» (Л. Ф. Доннер, 1965).

В связи со сказанным встает вопрос о лабораторном диагнозе предтромботических состояний в условиях акушерско-гинекологических стационаров, так как определение активности и количества многих из перечисленных выше компонентов трудно выполнимо или невыполнимо для широкого круга лабораторий.

Для диагноза предтромботических и тромботических состояний наиболее распространенным методом в настоящее время является определение протромбиновой активности (протромбинового индекса, протромбинового времени) по Quick в модификации В. П. Туголукова. Вместе с тем, появляется все большее количество работ, свидетельствующих, что при указанных состояниях динамика протромбинового времени не отражает тяжести и особенностей течения заболевания (В. П. Балуда, В. В. Черная, 1961; В. П. Балуда, 1963; В. К. Гальченко, 1965; Т. М. Гуровская, 1966; Л. П. Зубарева, 1966, и др.).

Несмотря на имеющиеся возражения, следует все же отметить, что метод определения протромбинового времени по Quick достаточно прост, доступен, надежен. С помощью этого метода выявляется не только протромбиновая активность крови, но и активность компонентов всего протромбинового комплекса (фактора VII, фактора V), в связи с чем он остается пригодным для контроля за лечением синтетическими антикоагулянтами — кумарином, индандионом и их производными (Б. Е. Лукомский, П. В. Казьмина, 1961).

Однако несомненно, что, поскольку при предтромботических и тромботических состояниях часто наблюдается снижение антикоагулянтной активности крови, для лучшего и более надежного диагноза следует шире применять такие методы, как определение толерантности плазмы к гепарину<sup>1</sup> и фибринолитической активности крови<sup>2</sup>. Кроме того, для суждения о гиперкоа-

---

<sup>1</sup> Простым и доступным в акушерской практике методом является микрометод определения толерантности плазмы к гепарину в модификации В. П. Балуда. Описание метода дано в книге В. П. Балуда, В. Н. Маляровского, И. А. Ойвина «Лабораторные методы исследования свертывающей системы крови», М., 1962.

<sup>2</sup> Для суждения о спонтанном фибринолизе можно использовать легко доступный метод естественного лизиса, предложенный М. А. Котовщиковой и Б. И. Кузник. Описание метода дано в книге А. Н. Филатова и М. А. Котовщиковой «Свертывающая система крови в клинической практике». Л., 1963.



гуляции крови можно использовать тромботест, предложенный М. А. Котовщиковой (1960). По мнению автора, указанный метод является дополнительной к протромбиновому времени, легко выполнимой реакцией, свидетельствующей либо о тенденции к тромбообразованию, либо о тенденции к пониженной свертываемости крови.

Наконец, для суждения о предтромботических и тромботических состояниях в последние годы все более широкое применение получает метод тромбоэластографии (А. Н. Филатов, М. А. Котовщикова, 1963; П. Н. Карпович, 1965, и др.).

В настоящей работе мы не касаемся всех методов профилактики и лечения предтромботических и тромботических состояний у родильниц, так как этим вопросам посвящены многие руководства и исследования.

Среди методов лечения тромбоэмболических осложнений у родильниц наибольшего внимания заслуживает антикоагулянтная терапия, которая, как правило, комбинируется с терапией антибиотиками широкого спектра действия, а в некоторых случаях — с тромболитиком (С. Г. Конюхов, 1965) и лигированием вен (Solomon, 1963).

Принципы антикоагулянтной терапии при тромбоэмболических состояниях у родильниц можно свести к следующим положениям: 1) при тяжелых тромбоэмболических состояниях показана комбинированная терапия гепарином и синтетическими антикоагулянтами (С. Г. Конюхов, 1965; В. К. Гальченко, 1965); 2) из синтетических антикоагулянтов для лечения послеродовых тромбозов заслуживают наибольшего применения пеллентан, неодикумарин, кумарин, фенилин, омефин (А. И. Котельникова, 1963; Vrobel, Mach, 1963, и др.); 3) применение антикоагулянтов должно быть длительным — до полного исчезновения клинических проявлений тромбоза (А. Д. Исаева, 1961), разумеется, под контролем методов, характеризующих состояние свертывающей системы крови; 4) антикоагулянтная терапия должна начинаться возможно раньше. Возможно ее применение с профилактической целью — у родильниц, склонных к тромбоэмболическим осложнениям (В. П. Балуда, В. В. Черная, 1961; Л. П. Зубарева, 1966, и др.).

Основными методами профилактики тромбоэмболических осложнений у родильниц являются следующие

мероприятия: 1) раннее вставание и ранние активные упражнения (лечебная физкультура); 2) контроль за состоянием свертывающей и противосвертывающей систем крови с помощью указанных выше методов у рожениц, перенесших оперативное родоразрешение, большую кровопотерю во время родов, страдающих ожирением, варикозным расширением вен, сердечно-сосудистыми заболеваниями, нефропатией и т. д.; 3) эффективное лечение анемии с применением в необходимых случаях гемотрансфузий; 4) профилактическое введение антикоагулянтов, начиная с 4—6-го дня послеродового периода, в тех случаях, когда выявлены гиперкоагуляция и снижение активности противосвертывающей системы крови.

**НАРУШЕНИЯ В СВЕРТЫВАЮЩЕЙ  
И ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМАХ КРОВИ  
КАК ПРИЧИНА АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ГИПО- И АФИБРИНОГЕНЕМИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ВО ВРЕМЯ РОДОВ**

Первые данные относительно нарушений в системе свертывания крови при акушерской патологии были представлены De Lee (1901), наблюдавшим два случая смертельного кровотечения при преждевременной отслойке плаценты на почве «временной гемофилии».

В 1936 г. Dieckmann сообщил, что «временная гемофилия» при отслойке плаценты связана со значительным снижением уровня фибриногена в материнской крови.

В дальнейшем систематические исследования свертывающей и противосвертывающей систем крови при осложненной беременности и родах, проведенные отечественными и зарубежными авторами, показали основные причины и механизм этих нарушений. Было установлено, что причина многих кровотечений, трактованных ранее как результат гипотонии или атонии матки, заключается в резком снижении, вплоть до полного исчезновения из кровотока, ряда факторов свертывания и в первую очередь фибриногена, затем тромбоцитов (Hodgkinson и соавт., 1954; Jackson и соавт., 1955; Reid и соавт., 1956), протромбина (Page и соавт., 1953; Drescher, Endreß, 1958), фактора V (Johnson и соавт., 1952; Albrechtsen, 1959), фактора VII (Malagamba, 1960), фактора VIII (Greenwalt, Triantaphyllopoulos, 1954, и др.).

Существует известный разнобой в названии изменений, происходящих в свертывающей системе крови при акушерской патологии. Наиболее часто употребляемым является термин «афибриногенемия». Существуют термины «гипофибриногенемия», «дефибринация», «афибринемия», «фибринопения» (Finke, 1958). Некоторые авторы считают, что вместо «гипо» и «афибриногенемия» следует применять названия «фибриногенопатия» и «дисфибриногенемия», а в тех случаях, когда, кроме снижения фибриногена, имеются и другие изменения в свертывающей системе крови, — «нарушения токогемостаза» (Beller и соавт., 1961). Учитывая разнообразие изменений в системе свертывания крови, Kaser (1956) полагает более приемлемым для таких состояний название «акушерский геморрагический синдром».

Точность и полноценность указанных обозначений спорна. Наиболее распространенными, хотя и не раскрывающими полностью сущности заболевания, остаются в настоящее время термины «гипо» и «афибриногенемия», так как они выражают наиболее важные изменения, происходящие в свертывающей системе крови.

По мнению Lewis и соавторов (1958), геморрагический диатез в акушерстве сопровождается уменьшением белков плазмы (альбуминов) и всех факторов свертывания (протромбина, антигемофилического глобулина и т. д.), среди которых фибриноген является наиболее резистентным. Его снижение или исчезновение из кровотока указывает на глубокий дефект коагуляции.

Guilhem и соавторы (1960) полагают, что снижение фибриногена является лишь показателем других нарушений в свертывающей системе крови.

Геморрагический диатез в результате снижения или исчезновения из кровотока факторов свертывания описан почти при всех осложнениях беременности и родов.

З. С. Шулева (1960, 1961), Sexton и соавторы (1950), Valensi и соавторы (1957), Kimbrough (1959), Marziale (1961) и другие описали дефект коагуляции при преждевременной отслойке нормально прикрепленной плаценты; Veprovsky, Levin (1956), Kinch (1956), Raiti (1960) и др. — при длительной задержке мертвого плода в матке; А. И. Дмитриева (1961); Klein и соавторы (1956), Kotasek и соавторы (1958) и др. — при последовых и ранних послеродовых кровотечениях;

Runge и Pfau (1960) — при инфицированных абортах; Masure, Schockaert (1954), Fuchs (1959), Zwinger (1961) и др. — при missed abortion; Malinas, Beyroûti (1959); Brzezinski, Koren (1961) — при абортах; Clark, Bennett (1959) и др. — при позднем токсикозе беременности; Weischer (1959, 1961) и др. — при предлежании плаценты; Duchaine (1957), Quinlivan (1960), Glattaar (1961) и др. — при спонтанных нормальных родах; Phillips и соавторы (1957), Longo и соавторы (1959) и др. — при разрыве матки, кесарском сечении и ручном отделении плаценты; Vin Vũ chang, Li Shou jou (1959) — при плацентарном полипе.

Кроме того, имеются сообщения о рецидивах нарушений свертывания крови в позднем послеродовом периоде (Rosenzweig, Drazancic, 1960); (Banssillon и соавт., 1960), а также о повторных заболеваниях афибриногемией при последующих беременностях (Fyfe, Grant, 1960).

В связи с тем, что внимание врачей-акушеров привлечено к проблеме афибриногемии у беременных и рожениц лишь недавно и выявляется она еще далеко не во всех случаях, в настоящее время трудно судить о действительной частоте этого осложнения. По данным Cherry и соавторов (США, 1961), на 20 000 родов с 1956 по 1960 г. в Слоане было 50 случаев гипофибриногемии (0,25% к общему числу родов). Согласно Roskey и Crichton (1961), частота гипофибриногемии к общему числу родов составляет 0,18%. Тейлор (1965) (Нью-Йорк) в течение последних 10 лет наблюдал гипофибриногемию у 101 беременной и роженицы. По его мнению, было просмотрено много других случаев. По данным Paxson и соавторов (США, 1958), за 1954—1956 гг. на 215 432 родов было 46 случаев афибриногемии (0,02%).

В Институте акушерства и гинекологии АМН СССР (Ленинград) за 1963—1966 гг. было диагностировано 13 случаев гипо- и афибриногемии на 16 737 родов (0,08%). Наиболее частой причиной афибриногемии была преждевременная отслойка плаценты (6 больных). У трех женщин афибриногемия наблюдалась при массивном кровотечении в раннем послеродовом периоде, в 3 случаях — в результате эмболии околоплодными водами, в одном — в результате замершей

беременности у женщины с резусотрицательной принадлежностью крови (длительность пребывания мертвого плода в матке была 9 недель). У 7 из 13 больных имелись симптомы позднего токсикоза беременности разной тяжести. Величина кровопотери в родах колебалась от 1200 до 4000 мл. Средняя кровопотеря была 2220 мл.

Значение афибриногемии как причины акушерских кровотечений возрастает при анализе массивных кровопотерь. По данным того же института частота афибриногемии при массивных кровотечениях в родах (1000 мл и более) составляет 8,1% (13 гипо- и афибриногемий на 161 случай массивной кровопотери в родах).

В родильном доме им. проф. Снегирева (Ленинград) в 1960—1963 гг. гипофибриногемия разной степени, чаще нерезко выраженная, наблюдалась в 20—25% всех кровотечений при беременности и во время родов.

По данным Kowalski (Польша, 1958), половина кровотечений в третьем периоде родов сопровождалась снижением в крови фибриногена до 100—62 мг%. Guilhem и соавторы (1960) полагают, что нарушения в свертывающей системе крови не являются нозологической единицей, осложняющей некоторые патологические состояния, а наблюдаются при всех акушерских кровотечениях, представляя их терминальный период.

Имеются разные взгляды на патогенез гипо- и афибриногемии при беременности и во время родов.

Weiner и соавторы (1950) полагают, что токсические субстанции, исходящие из плаценты или от плода, могут поражать печеночную ткань и, следовательно, подавлять продукцию фибриногена в печени. Однако сами же авторы отмечают, что, кроме небольшого увеличения содержания уробилиногена у одной из больных, они не смогли выявить никаких других изменений функций печени при афибриногемии.

Эта гипотеза не может объяснить причины внезапности и кратковременности синдрома и возможности спонтанного восстановления уровня фибриногена в течение 6—24 ч после заболевания, на что указывают Winch и Bruans (1960). Можно полагать, что тяжелые поражения печени лишь усиливают дефибринацию, но не являются причиной острой афибриногемии.

Большого внимания заслуживает гипотеза внутрисосудистого свертывания крови как причины афибриногенемии.

Известно, что околоплодные воды, децидуальная ткань, плацента богаты тромбопластином, солями кальция и другими факторами свертывания крови (Е. Г. Розенбаум, 1958; Rendelstein, 1951; Slunsky, 1958, и др.).

Reid и соавторы (1953) показали, что околоплодная жидкость способна сокращать время свертывания гемофилической крови. По данным Wille (1956), околоплодные воды содержат тромбопластин высокой активности, так как разведение их в 1000 раз снижает эту активность лишь вполовину.

Высокую тромбопластическую активность чешуйчатого эпителия околоплодных вод и нецентрифугированной околоплодной жидкости выявил Brozman (1961).

В. П. Скипетров (1965, 1966) смог показать присутствие в плаценте мощного тромбопластического фактора: гомогенаты плацент в разведении 1:320 000 существенно сокращали время рекальцификации и повышали степень тромботеста, гомогенаты в разведении 1:80 000 увеличивали потребление протромбина. Кроме того, плацентарные экстракты сокращали протромбиновое время обычной плазмы, а также плазмы, лишенной факторов V и VII.

Slunsky (1961) обнаружил, что наиболее богата активным тромбопластином околоплодная жидкость в первые и последние месяцы беременности и еще большей тромбопластической активностью обладают экстракты плаценты.

Howell (1941) показал, что введение собакам больших (летальных) доз солевых экстрактов плаценты вызывало внезапную смерть от массивного внутрисосудистого свертывания, а введение меньших (сублетальных) доз — нарушение свертывания крови с исчезновением из кровотока фибриногена. Впоследствии Chargaff (1945), Dieckmann (1952) и другими авторами из легких и особенно плаценты были выделены белковые фракции, обладающие высокой тромбопластической активностью.

Schneider (1951) установил, что один грамм ткани легкого содержит 200 единиц тромбопластина, один грамм децидуальной ткани в первом триместре бере-

менности — 2000 единиц, а в конце ее — 1500 единиц тромбопластина. Автор показал, что раздражение (щипки) беременной матки крольчихи могут явиться причиной преждевременной отслойки плаценты, при которой выделяются такие количества тромбопластина, которые могут привести к смерти животных от внутрисосудистого свертывания. После внутривенного введения мышам сублетальных доз плацентарных экстрактов у них развивалась рефрактерная фаза, продолжительностью 8—12 ч, в течение которой животные противостояли введению летальных доз препарата. В это время кровь животных теряла способность свертываться (Fulton, Page, 1948).

В 1955 г. Schneider показал, что суспензия человеческого мекония в разведении 1:10 в солевом растворе при введении животным вызывала резкое увеличение содержания гепарина в плазме, количество которого зависело от дозы вводимого мекония.

Д. М. Зубаиров (1962) наблюдал резкое увеличение времени свертывания вплоть до полного несвертывания крови и уменьшение в 2—3 раза количества фибриногена при стимуляции противосвертывающей системы крови массивными дозами тромбина. Автор считает, что удлинение времени свертывания крови зависит при этом не только от снижения количества прокоагулянтов, но и от уменьшения сродства фибриногена к тромбину.

Впоследствии было отмечено, что введение тканевых экстрактов плаценты и других тромбогенных веществ вызывает две фазы изменений в свертывающей системе крови: вначале заметное усиление свертывания, а затем — нарушение свертывания крови (В. П. Балуда, И. А. Мухамеджанов, 1962; В. П. Балуда, 1963; Г. П. Русакова, 1965, и др.).

Stefanini, Turpini (1959) при введении солевых экстрактов плаценты крольчихам отметили, что первая фаза длилась около 60 мин и сопровождалась тромбоцитозом, почти немедленным падением фибриногена и увеличением фибринолитической активности. Вторая фаза продолжалась около 24 ч и характеризовалась очень низким уровнем фибриногена, тромбоцитов, лабильного фактора и повышенным фибринолизом. В последующие 72 ч происходило медленное нарастание содержания указанных факторов до нормы.



Г. П. Русакова (1965) в опытах на собаках также показала, что при быстром внутривенном введении тромбопластина в первые несколько минут свертывание крови ускоряется, а затем заметно замедляется, сопровождаясь снижением концентрации фибриногена и появлением его качественных изменений. Происходящее при этом образование фибриногена В так же, как и снижение количества фибриногена, свидетельствуют, по мнению автора, о внутрисосудистом свертывании крови.

Как показали исследования А. А. Маркосяна (1965, 1966), фактором саморегуляции свертывающей системы крови является порог концентрации тромбина: при медленном введении больших доз тромбина на протяжении 50—60 мин происходит значительное замедление свертывания крови, меньшие дозы тромбина в течение этого же времени вызывают ускорение свертывания крови, совсем малые дозы на свертывание крови не влияют. Проникновению активного тромбопластина в материнский кровоток способствуют травмы, повреждения и изменения в матке, плаценте, децидуальной ткани. Попадая в кровяное русло, тромбопластин вызывает внутрисосудистое свертывание крови той или иной степени (Schneider, 1947, 1950). Вследствие процессов внутрисосудистого свертывания количество фибриногена и других прокоагулянтов снижается, т. е. развивается гипо- или афибриногенемия.

Благодаря физиологической гиперкоагуляции, у беременных создаются оптимальные условия для быстрого наступления внутрисосудистого свертывания в случае поступления в кровоток активного тромбопластина.

Остается спорным вопрос относительно мест отложения фибрина при внутрисосудистом свертывании крови. В связи с тем, что массы фибрина в сосудах часто вообще не обнаруживаются, некоторые авторы отрицают в ряде случаев возможность внутрисосудистого свертывания крови. Вместе с тем, имеются данные, что при внутривенном введении пороговых доз тромбогенных веществ всегда происходит внутрисосудистое свертывание крови. (В. П. Балуда, 1963). По мнению автора, величина сгустков зависит при этом от характера введения тромбина или тромбопластина

и скорости кровотока: при большей скорости кровотока и медленном поступлении тромбогенных веществ образуются мелкие сгустки, которые быстро разносятся по капиллярам малого круга, вызывая их эмболию. Последующая активация фибринолитической системы способствует лизису фибриновых эмболов.

Page и соавторы (1951, 1953) и др. также полагают, что формирующийся при внутрисосудистом свертывании крови фибрин широко рассеивается быстрым током крови по большой сети мелких сосудов, отлагаясь на стенках капилляров и артериол в микроскопических количествах.

Bartholomew и соавторы (1949) на основании данных аутопсии считают, что микроскопические фибриновые эмболы распределяются в основном в артериолах легких. По данным Schneider (1951), микроэмболы фибрина обнаруживаются в сосудах печени и легких (особенно в случаях смерти от эклампсии).

Malagamba (1960) также считает, что образующийся фибрин отлагается на стенках артериол и капилляров легких, печени, почек.

Аналогичной точки зрения придерживаются Sharp и соавторы (1958), Belscher (1961), Stefanini, Turpini (1959) и др. Последние авторы находили микроскопические отложения фибрина в сосудах легких и печени у животных, убитых не позже чем через 48—96 ч после введения им плацентарных экстрактов.

При внутрисосудистом свертывании крови часто поражаются сосуды почек (Weiner и соавт., 1953; Hester и Salley, 1957; Paxson и соавт., 1958; Belscher, 1959, и др.).

Hodkinson (1957), отмечая связь афибриногенемии с поражением почек, считает, что изменения в почках — свидетельство фибринэмболии, при которой наиболее тяжело поражаются артериолы типа концевых артерий.

Rosenzweig, Drazancic (1960) сообщают, что острая канальцевая недостаточность почек регулярно сопутствует афибриногенемии, развивающейся в результате отслойки плаценты и несостоявшегося выкидыша.

По мнению Murphy и соавторов (1956), смерть при кровотечениях в результате афибриногенемии при отслойке плаценты наступает от почечной и гипофизарной

недостаточности, так как эти состояния имеют общий патогенез.

В связи с тем, что афибриногемии предшествует фаза гиперкоагуляции, в течение которой формируются небольшие сгустки, приводящие к эмболии артериол и капилляров почек, торможение активации фибринолитической системы может способствовать развитию острой почечной недостаточности. В отделении искусственной почки Института акушерства и гинекологии АМН СССР (Ленинград) за 1964—1966 гг. в числе больных с острой почечной недостаточностью находились 10 родильниц, перенесших массивное кровотечение во время родов. С нашей точки зрения, у 7 женщин из 10 имелись достаточные клинические данные для диагноза афибриногемии (обильное кровотечение жидкой кровью из родовых путей, мест разрезов, уколов). Типичным для афибриногемии был и характер акушерской патологии: у двух женщин — преждевременная отслойка плаценты, у одной — разрыв тела и шейки матки, у остальных — несостоятельный рубец на матке, переносная беременность, крупный плод, многоводие, длительный безводный период. У пяти женщин был поздний токсикоз беременности. В шести случаях из 7 произведена операция кесарского сечения и в шести случаях — надвлагалищная ампутация матки. У всех женщин в ближайшие часы и сутки после родоразрешения развилась острая почечная недостаточность. В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больная М., 33 лет, история болезни 2040, доставлена в отделение искусственной почки из Вологодской области 19/III 1966 г. с диагнозом: состояние после надвлагалищной ампутации матки по поводу раннего послеродового кровотечения в результате гипофибриногемии. Острая почечная недостаточность. В анамнезе 1 роды, закончившиеся кесарским сечением в связи с клинически узким тазом, 1 самопроизвольный и 6 искусственных абортов. В течение последней беременности периодически беспокоили боли внизу живота, которые усилились к концу беременности. Из-за несостоятельного рубца на матке 16/III 1966 г. при доношенной беременности была произведена повторная операция кесарского сечения. Извлечена живая девочка весом 3500,0, длиной 53 см. Через 1 ч 30 мин после окончания операции у родильницы началось массивное кровотечение из влагалища жидкой, не свертывающейся кровью. Одновременно обильно промокла повязка на брюшной стенке. Состояние больной резко ухудшилось, артериальное давление — 80/40, пульс — 140 ударов в минуту, нитевидный. Приступлено к внутри-

артериальному нагнетанию крови. Произведена релапаротомия — надвлагалищная ампутация матки с трубами. Во время операции было значительное кровотечение из мест разрезов и уколов. В брюшной полости находилось 400 мл жидкой, без сгустков крови. Общая кровопотеря — 3100 мл. Состояние больной во время операции было крайне тяжелым. Наблюдалась однократная остановка дыхания. Произведены трансфузии 2200 мл крови из них 240 мл теплой), 200 мл плазмы и соответствующие реанимационные мероприятия. После операции кровотечение прекратилось, состояние больной несколько улучшилось. К началу 2 суток послеоперационного периода развилась анурия. В течение трех последующих суток выделила 50,0—100,0—80,0 мочи. Анурия удерживалась и в первые дни пребывания больной в отделении искусственной почки. Наблюдалась азотемия, гиперкалиемия, гипергидратация. Мочевина в крови 229,2—231,6 мг%, кальций в сыворотке 22,2—22,6 мг%, натрий в сыворотке 256,2—266,8 мг%. В связи с продолжающейся анурией произведена операция гемодиализа. На третьи сутки после операции восстановился диурез, улучшились биохимические показатели крови. Однако состояние больной продолжало оставаться тяжелым. Диагностирован сепсис (из крови высеян гемолитический стрептококк). Наблюдалась тяжелая анемия. Применена соответствующая терапия антибиотиками, препаратами, корригирующими метаболизм, витаминами и др. средствами, после чего состояние больной постепенно улучшилось. В удовлетворительном состоянии выписана 21/V 1966 г. на амбулаторное лечение.

Можно полагать, что в данном случае не было патологического усиления фибринолитической активности крови, так как с кровотечением удалось справиться без применения ингибиторов фибринолиза. По-видимому, основной причиной афибриногемии явилось внутрисосудистое свертывание крови в результате проникновения тромбогенных веществ в материнский кровоток из матки во время операции кесарского сечения. Подтверждением этому является некоторый срок, прошедший после операции до начала кровотечения (1,5 ч), во время которого, возможно, имелась фаза гиперкоагуляции, и развитие острой почечной недостаточности после родов.

Н. Николов и соавторы (1963) обнаружили при острой почечной недостаточности в связи с беременностью дегенеративные изменения в дистальных и проксимальных отделах канальцев (верхний нефрон — нефроз) или преимущественно в коллекторной части нефрона (нижний нефрон — нефроз).

Некроз передней доли гипофиза и билатеральный некроз коры почек после кровотечений, связанных с гипофибриногемией, наблюдали Jewett (1957), Belscher

(1961), Clark и Bennett (1959), Beller и соавторы (1961) и др. Vin Vü-chang и Li Shou-jou (1959) также полагают, что синдром Sheehan и некроз коры почек являются различным проявлением одного и того же состояния — процесса отложения фибрина в результате внутрисосудистого свертывания крови и снижения фибринолитической активности.

Sheehan установил, что у беременных женщин имеется выраженная гипертрофия передней доли гипофиза с физиологическим замедлением кровотока к родам. При массивных кровотечениях, в результате внутрисосудистого свертывания и дальнейшего замедления кровотока на фоне сосудистого коллапса, происходит тромбоэмболия капилляров и артериол гипофиза, которая приводит к ишемическому некрозу. Согласно Sheehan (1937) некроз передней доли гипофиза — обычная находка у беременных и рожениц, погибших от кровотечения и коллапса.

В отечественной литературе о связи тяжелых кровотечений и коллапса в родах с атрофией передней доли гипофиза и послеродовым гипопитуитаризмом сообщают С. Б. Рафалькес (1961), С. Н. Давыдов (1961), Э. Н. Синдеева (1962), А. С. Толстых (1963), С. Н. Хейфец (1964), Л. Л. Лихт, Е. З. Неймарк (1965), В. П. Грицкевич, Г. Т. Гельман (1965), Х. Кантер, Ю. Гросс (1965), С. П. Паша (1965).

Некоторые авторы полагают, что при гипо- и афибриногенемии снижение или исчезновение фибриногена из кровотока связано не с внутрисосудистым свертыванием крови, а с утилизацией белка в ретроплацентарной гематоме (Dieckmann, 1952; Ashworth, Stouffer, 1956, и др.). Последние авторы считают, что количество фибриновых эмболов в кровеносных сосудах, как правило, не соответствует степени гипофибриногенемии, а поэтому более вероятно, что отложение фибрина происходит в месте образования активного тромбoplastина, т. е. в плаценте. Из плацент рожениц, страдавших афибриногенемией, указанные авторы выделили до 28 г сгустков, содержащих фибрин, отметив при этом, что часть его находилась в межворсинчатых пространствах и поэтому не могла быть выделена.

Nilsen (1958) также выделил из сгустков, собранных из матки при кровотечении в результате афибри-

ногенемии, 11,4 г свободного от гемоглобина материала, который он считает фибрином.

Pritchard, Wright (1959), изучив содержание фибриногена в плазме и фибрина в матке у 7 больных афибриногенемией, обнаружили, что количество восстановленного из матки фибрина варьирует обратнопропорционально уровню фибриногена плазмы во время родов: в случае, где содержание фибриногена составляло 255 мг%, из матки удалось выделить лишь 3,3 г фибрина; а при уровне фибриногена 40—50 мг% из матки было получено 8,5—9,3 г фибрина.

На основании проведенных наблюдений авторы считают, что восстановленный из сгустков фибрин в среднем составляет до  $\frac{2}{3}$  потерянного фибриногена и указывают, что часть фибрина не может быть восстановлена, так как остается в межворсинчатых пространствах, а часть подвергается лизису.

Fitzgerald, Jackson (1956) в случае последового кровотечения получили из матки сгусток, содержащий 63 г фибрина.

На основании изучения 150 плацент Boyd (1957) установил, что отложения фибрина в плаценте в средних количествах — процесс общий почти для каждой беременности, но имеется зависимость между более выраженной степенью отложений фибрина, частотой плацентарных инфарктов и послеродовыми кровотечениями.

Boyd полагает, что гипофибриногенемия скорее может развиваться у беременных, страдающих поздними токсикозами, так как именно у них наиболее часто встречаются инфаркты плаценты. Однако он допускает возможность развития внутрисосудистого свертывания и без поражения плаценты.

Vin Vü-chang и Li Shou-jou (1959) считают, что при кровотечениях в результате нарушений свертывания крови могут быть два основных типа плацент: 1) тип, характеризующийся наличием чрезмерного количества децидуальной ткани, 2) фиброзный тип (наиболее часто встречающийся), при котором материнская поверхность плаценты покрыта частично или целиком фиброзным слоем. Микроскопически при этом определяется различная степень фибриновых отложений во всех частях плаценты.

Исходя из наличия двух типов плацент, авторы допускают возможность двух механизмов развития дефибринации: при плаценте с чрезмерным количеством децидуальной ткани избыток ее, а следовательно, и тромбопластина, может дать начало внутрисосудистому свертыванию; при фиброзном типе плаценты дефибринация наступает за счет отложений фибрина в самой плаценте. Это отложение может быть медленным, но прогрессивным процессом, при котором постепенно потребляется фибриноген из плазмы.

Отводя важную роль травмам плаценты в развитии дефектов свертывания крови, Guilhem и соавторы (1960) полагают, что в зависимости от причин и быстроты процесса могут быть как генерализованные, так и ограниченные маткой формы внутрисосудистого свертывания.

По мнению Viegme, Ducos (1957), проникновению активного тромбопластина в материнский кровоток способствуют увеличение маточного тонуса, аномалии схваток, повышение внутриматочного давления по отношению к материнским венозным синусам. Различные клинические формы заболевания зависят скорее от характера высвобождения и проникновения тромбопластина в материнские сосуды, нежели от его количества: быстрое и внезапное освобождение тромбопластина (например, при эмболии околоплодными водами) вызывает очень тяжелую картину — медленное его высвобождение в несколько этапов (при внутриутробной гибели плода) приводит к наступлению дефибринации этапами и, наконец, тромбопластин может пропитывать матку, как губку — в этом случае при травмах матки (разрывы, кесарское сечение) начинается вначале локализованный процесс свертывания, который вскоре превращается в общий.

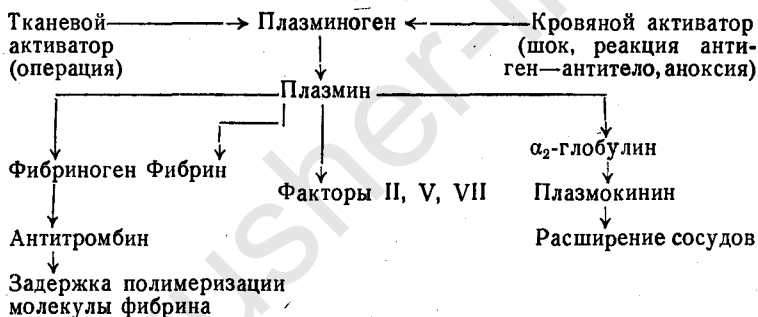
В основе другой гипотезы афибриногенемии находятся процессы фибринолиза и фибриногенолиза.

В связи с одинаковым средством фибринолизина к фибриногену и фибрину, при активации фибринолитической системы протеолитическому распаду подвергаются оба белка (Sherry и соавт., 1959). Одновременно возможен гидролиз протромбина, проакцелерина, проконвертина и других факторов свертывания крови (Ferguson, 1956; Levis с соавт., 1958; Beller с соавт., 1961). В процессе протеолиза освобождаются биологи-

чески активные продукты распада, тормозящие полимеризацию фибриновой молекулы (Deutsch, 1960). Vaker и Jacob (1960) наблюдали смертельное кровотечение у беременной женщины из-за присутствия в крови антикоагулянта, мешавшего превращению фибриногена в фибрин.

Beller и соавторы (1961) в серии экспериментов показали, что под влиянием плазмينا фибриноген теряет способность превращаться в фибрин в присутствии тромбина, но как несвертывающийся альбумин он имеется в крови в количествах, превышающих «критический уровень». Авторы охарактеризовали этот процесс, при котором фибриноген теряет свою биологическую активность, как фибринолизис. Ниже приводится схема фибринолиза по Jung, Duckert.

#### Расширенная схема фибринолиза по Jung и Duckert (1960)



Не всегда удается выявить наличие высокой фибринолитической активности в крови беременных и рожениц с гипо- и афибриногенемией. Biezenski, Mooge, (1959), обследовав беременных с токсокозом и рожениц с кровотечением в родах, не смогли найти связи между уровнем фибриногена и степенью фибринолиза. Р. А. Рутберг (1965) также отмечает, что нет прямой зависимости между фибринолитической активностью крови, фибринолизом и содержанием фибриногена.

По мнению Phillips (1959), это обстоятельство зависит от лабильности и быстрого распада энзима. Автор полагает, что даже небольшие признаки гидролиза



*in vitro* указывают, что *in vivo* имеется более активная реакция.

Некоторые сторонники фибринолитической теории афибриногенемии полагают, что внутрисосудистое свертывание крови имеет значение в патогенезе нарушения коагуляции, однако редкость нахождения фибриновых сгустков на аутопсии объясняется последующей активацией фибринолитической системы, растворением отлагающегося фибрина и, следовательно, предохранением сосудов от закупорки их фибриновыми эмболами.

Schneider (1959) также допускает возможность активации фибринолитической системы в ответ на проникновение в кровоток тромбoplastина, отводя процессу фибринолиза активную роль в растворении и удалении сгустков фибрина (но не циркулирующего фибриногена). Локальный фибринолиз, по мнению Schneider, помогает объяснить отсутствие фибрина в сосудах после введения тканевых экстрактов. Согласно Johnson и Tillet (1952), фибринолизин может разрушать и фибриноген, и фибрин, но антифибринолитическая система предохраняет фибриноген от растворения, и фибринолизин, адсорбируясь на фибрине, растворяет только последний.

Исходя из этого, Schneider (1956) полагает, что в организме фибринолизин — антифибринолизинная система — проявляется хорошо адаптированной к удалению формирующегося фибрина, но имеет физиологический механизм, действующий предохраняюще, или вызывающий минимальный фибринолизис. На основе опытов с введением тканевого тромбoplastина автор считает, что фибринолиз является скорее физиологическим процессом, который по мере свертывания может стать таким эффективным, что фибрин будет разрушаться по мере образования, т. е. раньше, чем сгустки станут видимыми.

По мнению ряда авторов, в патогенезе гипо- и афибриногенемии имеют значение оба фактора — внутрисосудистое свертывание крови и последующая активация фибринолитической системы (Weiner и соавт., 1953; Sbrocca, Pagliani, 1959; McKay и соавт., 1959; и др.). Последние авторы провели три серии опытов на кроликах: 1) введением стрептокиназы вызывали фибринолиз — выраженной гипофибриногенемии при

этом не наблюдалось; 2) введением бактериального эндотоксина вызывали диссеминированное внутрисосудистое свертывание — уровень фибриногена падал значительно больше, чем в первой группе животных; 3) при сочетании внутрисосудистого свертывания с фибринолизом содержание фибриногена было минимальным в сравнении с предыдущими сериями. У 2 из 11 животных развилось кровотечение из ушей, носа, мест венепункции и т. д. Исходя из приведенных данных, авторы полагают, что быструю и значительную гипофибриногемию вызывает комбинация двух факторов: внутрисосудистого свертывания и фибринолиза.

Vin Vü-shang, Li Shou-jou (1959) считают, что нарушение баланса между внутрисосудистым свертыванием крови и процессом фибринолиза приводит либо к фибриногенолизу, либо к фибриновому эмболизму, в связи с которым, по их мнению, находится синдром Sheehan.

Согласно Soulier (1956), фибринолиз может быть острым и подострым. Первый вызывает разрушение не только фибрина, фибриногена, но и других белков крови, при втором — растворяются только сгустки.

Гипокоагуляции крови часто предшествует гиперкоагуляция, особенно в случаях позднего токсикоза беременности (Szirmai, 1956; Vara, Kotsalo, 1958, и др.).

Jamaín и соавторы (1958), Wille (1958) с помощью тромбозластографии смогли выявить в процессе развития афибриногемии две фазы: гипертромбопластическую и фибринолитическую.

Ducos и Bierme (1957) также полагают, что при дефибрикации гипертромбопластического характера в результате внутрисосудистого свертывания крови развивается вторичная фибринолитическая активность. В острых случаях дефицит фибриногена отягощает кровотечение: развивается шок, который сам вызывает протеолиз, — образуется порочный круг: исчезновение компонентов свертывания, альбуминов, шок и анемия.

По мнению Battle и соавторов (1956), внутрисосудистое свертывание крови приводит к фибринэмболии и шоку, в результате которого происходит усиление фибринолитической активности, в свою очередь увеличивающее дефибринацию.

В процессе гиперкоагуляции, предшествующей афибриногенемии, в сосудах формируются небольшие сгустки, приводящие к микроэмболам в органах и особенно в почках. Если при этом отсутствует физиологический фибринолиз, при котором растворяются внутрисосудистые отложения фибрина, то возникает опасность серьезного поражения почек и других органов. Физиологическому фибринолизу противопоставляется фибриногенолизис, как первичный патологический процесс, который наблюдается в случаях снижения концентрации ингибиторов фибринолизина или увеличения его активности (Beller, 1957).

Миометрий и эндометрий человека богаты тканевым активатором профибринолизина — фибринокиназой (Albrechtsen, 1956, 1959). Phillips и соавторы (1956) показали, что экстракты плаценты, миометрия, децидуальной ткани способны гидролизировать фибриноген как спонтанно, так и в присутствии способного к активации профибринолизина. Содержание активатора увеличивается при аутолитических изменениях в тканях, например мацерация при длительной задержке мертвого плода в матке (Lewis, Ferguson, 1952). Поэтому некоторые авторы полагают, что при наличии соответствующих условий при осложненной беременности и родах фибринокиназа, как и тромбопластин, может проникать в материнский кровоток и активировать профибринолизин плазмы. В результате активации фибринолитической системы происходит гидролиз циркулирующего фибриногена, т. е. развивается гипо- и афибриногенемия.

Нам представляется сомнительной возможность внедрения цитофибринокиназы в материнский кровоток, тем более что по данным ряда авторов в плаценте и децидуальной ткани ее, по-видимому, нет (В. П. Скипертов, 1965; Albrechtsen, 1956, 1959). Основываясь на данных Б. А. Кудряшова, Н. А. Шилко (1963) представляет активацию фибринолитической системы как результат повышения тромбогенных свойств крови на 15-й и 45-й мин после рождения плода.

Определенный интерес представляют экспериментальные данные Н. С. Джавадяна (1952). Автор показал, что при обескровливании организма происходит параллельное снижение общего белка и фибриногена.

Максимальное снижение фибриногена наблюдается при максимальной кровопотере и самых низких цифрах артериального давления, что, по мнению автора, зависит от активации фибринолитической системы под влиянием сопутствующих кровотечению асфиксии и аноксии.

Выше указывалось, что работами Б. А. Кудряшова и П. Д. Улитиной (1958) и Б. А. Кудряшова (1960) было доказано существование в организме физиологической противосвертывающей системы крови, функция которой заключается в выделении в кровяное русло гуморальных агентов, предотвращающих внутрисосудистое свертывание крови. Этими гуморальными агентами являются гепарин, гепариноподобные вещества, активаторы пламиногена, ингибиторы пламина и другие факторы. В результате активации пламина происходит лизис фибрина, фибриногена и потеря последним свойств превращаться в фибрин-мономер.

Развитию гипофибриногенемии способствует одновременная блокада ингибиторов пламина, при которой сильнее проявляется фибринолитическая активность плазмы (Б. А. Кудряшов, Г. В. Андреев, Т. М. Калишевская, 1964). Противодействует внутрисосудистому свертыванию крови процесс комплексообразования, ведущий к временной гипо- и афибриногенемии и являющийся основным биохимическим звеном в гуморально-рефлекторном акте противосвертывающей системы крови (Б. А. Кудряшов, 1965). В результате комплексообразования возникают комплексы «гепарин — антиплазмин», «гепарин — фибриноген», «гепарин — плазмин» и др. Гепарин нейтрализует некоторые белки, необходимые для образования тромбина, тромбин и усиливает активность липопротеидной липазы, уменьшая этим возможность тромбиногенеза в организме (Б. А. Кудряшов, 1965).

В свете представленных данных Б. А. Кудряшова становятся понятными сообщения ряда авторов о появлении в крови беременных и рожениц больших количеств гепарина, вызывавших развитие кровотечений (И. М. Старовойтов, 1963; В. В. Штейнгауэр, 1963; С. Г. Конюхов, Л. А. Суслопаров, 1965; Willoughby, 1963; Marzetti, 1964, и др.).

Лабораторные признаки гепаринемии были получены в случаях кровотечений при септическом аборте, эмболии

околоплодными водами, преждевременной отслойке плаценты, ручном удалении плаценты (Ratnoff u. Vosburg, 1952; Masure, Schockaert, 1964; Jürgens, Stein, 1954, и др.).

Эти клинические наблюдения подтверждены экспериментами: Schneider (1953) показал, что шок, вызванный инфузией мекония, сопровождается значительным освобождением гепарина, количество которого зависело от дозы введенного мекония.

На основании собственных клинических наблюдений и литературных данных мы полагаем, что механизм развития афибриногенемии неодинаков во всех случаях акушерских кровотечений. При кровотечениях, связанных с преждевременной отслойкой нормально расположенной и предлежащей плаценты, эмболией околоплодными водами, внутриутробной смертью плода, можно думать о влиянии на свертывающую систему крови обоих факторов — внутрисосудистого свертывания крови (в результате выделения в материнский кровоток тромбогенных веществ из матки) и последующей рефлекторной активации противосвертывающей системы крови с появлением в кровотоке фибринолизина, гепарина, гепариноподобных веществ и других антикоагулянтов. В большинстве случаев первопричиной кровотечений при беременности и во время родов являются различные акушерские осложнения, не связанные с нарушениями в свертывающей системе крови: задержка последа и его частей, травмы мягких родовых путей, гипотония матки в раннем послеродовом периоде. Однако в связи с тем, что большие кровопотери способствуют активации фибринолитической системы, в наиболее тяжелых ситуациях: при обильных кровотечениях, зависящих от значительной травмы мягких родовых путей, гипотонии и атонии матки, на фоне чрезмерного напряжения организма, в периоде, приближающемся к терминальному, — возможны вторичные изменения в свертывающей системе крови типа гипо- и афибриногенемии, еще более отягощающие состояние больных. В этих случаях возникновение афибриногенемии представляется нам зависящим целиком от активации противосвертывающей системы крови под влиянием таких факторов, как боль, гипоксия тканей, нервное напряжение и шок.

## ЭМБОЛИЯ ОКОЛОПЛОДНЫМИ ВОДАМИ

Длительное время сама возможность эмболии околоплодными водами подвергалась сомнению, хотя характерные патологоанатомические данные были известны еще в конце XIX столетия. В 1893 г. (Schmogl) нашел в капиллярах и артериолах легких погибших от эклампсии большие многоядерные клетки разнообразной формы, полагая, что их источником является плацента. Согласно концепции автора, многоядерные клетки верхних слоев эпителия ворсин увлекаются током крови в правое сердце, а затем в легкие, где и осаждаются, как на фильтре, так как по своим размерам не могут пройти через легочные капилляры. В случаях внезапной смерти рожениц Schmogl наблюдал эти клетки свободно лежащими в межворсинчатых пространствах и в венах матки.

Н. Е. Касьянов (1896) провел аналогичные исследования легких рожениц, погибших от кровотечений, и обнаружил в них те же «плацентарные гиганты». Он полагал, что во время схваток разрывается связь последа со стенкой матки и происходит проникновение «плацентарных гигантов» в материнский кровоток. В некоторых случаях он наблюдал плацентарные клетки лежащими в синусах мышечной части матки, т. е. уже в системе кровообращения матери.

Однако в дальнейшем этим сообщениям уделяли мало внимания и неясные случаи внезапной смерти рожениц относили за счет шока, отека легких и других причин.

В 1927 г. Warden показал возможность смертельной эмболии околоплодными водами на животных, а в 1941 г. Steiner и Lushbaugh сообщили о синдроме эмболии околоплодными водами у рожениц и родильниц и воспроизвели заболевание на кроликах и собаках путем внутривенного введения амниотической жидкости и мекония человека.

В последующие годы в литературе появилось много аналогичных сообщений (Lushbaugh, Steiner, 1942; Mallogu и соавт., 1950; Kantor, 1959; Shelley и соавт., 1959, и др.).

Не совсем ясна частота этого синдрома у рожениц и родильниц. Однако очевидно, что в последние годы эмболия околоплодными водами стала диагностироваться чаще. Так, по материалам Steiner и Lushbaugh (1941),

частота смертельных эмболий составляла 0,2% всех аутопсий, а, по данным Varно и Freeman (1959), среди причин материнской смертности эмболия околоплодными водами уже занимала пятое место. По мнению Malagamba (1960), молниеносная клиническая картина заболевания с тяжелыми симптомами шока, катастрофическим кровотечением в результате «гемостатической анархии», трудность терапии должны настораживать врачей относительно возможности диагноза эмболии околоплодными водами.

Reid и соавторы также полагают, что эмболия будет диагностироваться чаще, если проводить тщательное гистологическое исследование легких во всех случаях смерти от кровотечения, шока, атонии и разрыва матки.

Существует несколько взглядов на пути проникновения околоплодных вод в материнский кровоток. По мнению Shotton, Taylor (1949), Reid и соавторов (1953), наиболее частым путем являются эндоцервикальные вены верхней части шейки, входящие в состав нижнего сегмента матки и травмирующиеся во время родов. При вскрытии оболочек дистальный конец нижнего сегмента и эндоцервикальные вены могут приходить в контакт с околоплодной жидкостью и тем самым способствовать ее проникновению в материнский кровоток. Подтверждением этому служит нахождение чешуек эпителия кожи плода и аморфного детрита в сосудах шейки матки у погибших от эмболии околоплодными водами (Sznejder, 1962). Другой возможный путь проникновения околоплодных вод в кровоток матери — зияющие вены (либо децидуальной оболочки, либо миометрия) при травмах матки (разрыв матки, операция кесарского сечения), при преждевременной отслойке нормально расположенной и подлежащей плаценты, при ручном отделении плаценты и т. д. (Landing, 1950; Varно, Freeman и др.).

Landing особо подчеркивает это обстоятельство, указывая, что при обследовании большого числа послеродовых маток (87 случаев) им ни разу не были обнаружены признаки проникновения околоплодных вод в сосуды нормальной, не поврежденной плацентарной площадки.

Тем не менее, некоторые авторы полагают, что возможно трансплацентарное внедрение околоплодных вод. Leary и Hertig (1950) при гистологическом исследовании 14 плацент выявили небольшие разрывы амниона,

через которые чешуйчатые клетки проникали в пространство между амнионом и хорионом и в синусы децидуальной ткани на материнской стороне.

Storekova (1958) на серийных срезах матки с целым плодным яйцом обнаружила на разных уровнях элементы околоплодных вод.

Эмболии околоплодными водами способствуют много факторов: переносимая беременность, повторные роды (особенно с большим перерывом между ними), пожилой возраст рожениц (старше 30 лет), наличие крупного плода, неправильные положения плода и особенно бурные схватки и несвоевременное отхождение вод (Attwood, 1956, и др.). Бурная родовая деятельность способствует повышению давления внутри амниотической полости по сравнению с давлением в венозной системе матери, облегчая, таким образом, внедрение околоплодных вод в материнский кровоток. На это обстоятельство особое внимание обращает Н. С. Бакшеев (1966). Энергичные и судорожные схватки и потуги при эмболии околоплодными водами наблюдали многие авторы (Foukas, 1961; Finestone и Beecham, 1961, и др.). По данным Barno и Freeman, сильные схватки отмечены у 14 из 15 рожениц, погибших от эмболии околоплодными водами. Некоторые авторы связывают эмболию околоплодными водами с применением для целей родостимуляции препаратов задней доли гипофиза (питуитрина и его производных), особенно у многорожавших женщин (Reid и соавт., 1953; Attwood, 1956; Foukas, 1961, и др.). Freeman и Barno (1961) полагают, что 9% всех случаев материнской смертности прямо или косвенно связаны с применением субстанций питуитрина.

Важным условием для трансплацентарной и трансцервикальной эмболии околоплодными водами является преждевременное или раннее отхождение вод. По тем же данным Barno и Freeman, из 15 случаев летальной эмболии у 14 было раннее спонтанное и искусственное вскрытие плодного пузыря. Н. С. Бакшеев (1966) указывает, что проникновение околоплодных вод в межворсинчатое пространство возможно либо при разрыве оболочек выше внутреннего зева, либо при вставившейся головке (если разрыв оболочек происходит на уровне внутреннего зева). С этой точки зрения понятно, что наличие крупного плода, головка которого достаточно



плотно вставляется в родовой канал, препятствуя выходу околоплодных вод, будет также способствовать эмболии околоплодными водами (Pardini, 1960).

Типичная клиническая картина эмболии околоплодными водами очень характерна. Она, как правило, развивается во время родов на фоне сильных, частых схваток или чаще на фоне потуг и носит внезапный, бурный характер. Главными симптомами являются резкое беспокойство, расстройство дыхания (в результате механической блокады легочных сосудов с последующей острой легочной гипертензией), нередко отек легких, и быстрая смерть в результате рефлекторного угнетения сердечной деятельности, спазма легочных сосудов и рефлекторного бронхоспазма (Steiner и Lushbaugh, 1941. В случаях, где блокада легких не так массивна, чтобы вызвать быструю смерть, вскоре (через несколько минут или 1—2 ч) развивается тяжелое кровотечение. На это обратили внимание еще Steiner и Lushbaugh, правильно объясняя его возникновение атонией матки, наступающей в результате шока и анафилактической реакции.

Ratnoff и Vosburgh (1952) впервые показали, что кровотечение при эмболии околоплодными водами связано с серьезными нарушениями в системе свертывания крови. Вслед за ними гипофибриногемию, сопровождающуюся снижением компонентов протромбинового комплекса, тромбоцитопенией, гипергепаринемией и усилением фибринолитической активности, наблюдали многие авторы (Г. Е. Гофман и Е. М. Юсим, 1963; Reid и соавт., 1953; Tuller, 1957; Malagoli, 1959; Malagamba, 1960, и др.). По мнению Finestone и Beecham (1961), связь соответствующей клинической картины с кровотечением в результате дефекта коагуляции делает диагноз эмболии околоплодными водами еще более убедительным.

В послеродовом периоде диагноз эмболии околоплодными водами может быть подтвержден рентгенологическим обследованием легких (Canley и соавт., 1959; Finestone, Beecham, 1961).

На аутопсии макроскопически определяются диффузный застой в паренхиматозных органах, отек легких и часто острое расширение правого сердца с наличием в полостях сердца и сосудах жидкой крови. При микроскопическом исследовании легких находят массивную

диффузную эмболию капилляров, артериол и артерий с диаметром менее 1 мм. Материалом эмболов являются плоскоклеточный эпителий, лануго, сыровидная смазка, фибриновые и тромбоцитарные тромбы. Эмболы окружены лейкоцитарным инфильтратом.

Следует отметить, что выраженная клиническая картина эмболии околоплодными водами с наличием указанных выше симптомов и патологоанатомических данных наблюдается далеко не всегда. Несомненно, имеются стертые формы синдрома, а в тяжелых случаях преобладают симптомы, либо связанные с механической эмболией сосудов легких, либо с дефектом свертывания крови. В связи с этим в литературе имеются некоторые разногласия относительно характера действия околоплодных вод на организм. Так, Reid и соавторы (1953) основную роль в синдроме отводят не механической закупорке сосудов легких элементами околоплодных вод, а постепенному внутрисосудистому свертыванию и последующей дефибринации под действием тромбопластина амниотической жидкости. С целью выделить именно эту особенность синдрома авторы предлагают ему иное название «вливание околоплодных вод» («amniotic fluid infusion»). Landing (1950) также считает, что клиническая картина синдрома, связанная с механической эмболией околоплодными водами, встречается редко, а в большинстве случаев основным проявлением эмболии является кровотечение за счет дефекта коагуляции. С другой стороны, Finke (1958), указывая на высокую летальность при эмболии околоплодными водами (до 60%), особенно подчеркивает, что большая часть женщин погибает непосредственно от эмболии и лишь немногие — от кровотечений за счет гипо- и афибриногенемии.

Нам представляется правильным мнение Н. С. Бакшеева и А. А. Лакатоша (1965), которые полагают, что эмболия околоплодными водами является полипатогенетической формой патологии и что многообразие действия околоплодных вод на организм зависит от многих факторов: состава вод, содержания в них мекония, чешуйчатого эпителия, сыровидной смазки, гистамина, гиалуронидазы и других компонентов, а также от количества и скорости поступления околоплодных вод в материнский кровоток и состояния роженицы, на фоне которого происходит эмболия.

Наглядным подтверждением этого явились экспериментальные исследования ряда авторов. Koutsky и соавторы (1961) показали, что при введении фильтрата околоплодных вод животным развития синдрома у них не происходит; последнее наступает, если жидкость не фильтруется и смешивается с меконием, что указывает на механическую блокаду легочного кровообращения. Поэтому авторы полагают, что эмболия околоплодными водами возможна лишь в тех случаях, где околоплодные воды содержат много корпускулярных элементов.

По мнению Reid и соавторов (1953), клиническая картина эмболии околоплодными водами зависит от концентрации в них тромбопластина и характера их внедрения в кровотоки: в случае быстрого введения массивных доз развивается механическая эмболия, вызывающая смерть раньше, чем наступят изменения в свертывающей системе крови; при дробном поступлении сравнительно небольших количеств околоплодных вод развивается дефибринация.

Многочисленные эксперименты Slunsky (1958, 1961, 1962, 1965) также свидетельствуют о том, что введение в кровяное русло «загрязненных» или очень концентрированных вод приводит к остановке сердечной деятельности и смерти за счет механической закупорки сосудов легких; введение (медленное) небольших количеств «чистых» вод вызывает нарушение свертывающей системы крови под воздействием тромбопластина и гиалуронидазы.

В экспериментальных исследованиях на собаках Н. С. Бакшеев и А. А. Лакатош (1965) установили, что околоплодные воды, содержащие большое количество корпускулярных элементов, вызывали истинную эмболию. При этом наблюдалось заметное повышение систолического и диастолического давления в легочной артерии, усиливалась деятельность правого сердца и снижалось артериальное давление в большом круге кровообращения. При небольшом количестве плотных элементов в околоплодных водах гипертензия в легочной артерии была незначительной, постепенно снижалось давление в большом и малом кругах кровообращения, развивались тахикардия, коронарная недостаточность и признаки токсического поражения сердца.

В. А. Загребина (1965) вводила околоплодные воды рожеиц в разных количествах 30 кроликам и также от-

метила, что реакция животных зависела от качества вводимых вод: при введении вод, загрязненных меконием и сыровидной смазкой, изменения в организме животных наступали раньше и носили более выраженный характер.

Развитие легочной гипертензии, артериальной гипоксии и другие нарушения при введении профильтрованных и нефильтрованных околоплодных вод в летальных и сублетальных дозах и при введении гистамина наблюдали Cavalli (1960), Halmagyi с соавторами (1962) и другие авторы.

При наличии в околоплодных водах мекония его элементы, проникая в материнский кровоток, утяжеляют клиническую картину анафилактическим шоком (Schneider, 1953; Rendina, 1958). Steiner и Lushbaugh (1941) наблюдали эмболию меконием у 4 из 8, а Barno и Freeman (1959) — у 4 из 15 женщин. Brozman (1958) при экспериментальной эмболии околоплодными водами с меконием обнаружил, что составные части мекония постепенно удаляются из легких; в то же время в легочных сосудах образуются пластинчатые тромбы и эмболы.

Особый интерес при эмболии околоплодными водами представляют нарушения в свертывающей системе крови.

Еще Steiner и Lushbaugh (1941, 1942) в экспериментах на животных обратили внимание на то обстоятельство, что внутривенное введение околоплодных вод скорее вызывало смерть от внутрисосудистого тромбоза, чем от механической эмболии элементами вод.

Известно, что околоплодные воды очень богаты тромбопластином, количество которого особенно велико в начале и в конце беременности (Slunsky, 1958, 1961). Редкость коагулопатий в первые месяцы беременности объясняется, по мнению Slunsky, тем, что в маленькой матке меньше возможностей для внедрения вод в материнский кровоток.

Weiner и соавторы (1949, 1950) также отмечают выраженную коагулирующую активность околоплодных вод, полагая, что благодаря этому свойству во время нормальных родов воды участвуют в свертывании крови внутри матки, содействуя таким образом послеродовому гемостазу.

По данным Wille (1956), разведение околоплодных вод в 1000 раз снижает их тромбопластическую актив-

ность лишь в половину. При проникновении околоплодных вод между хорионом и децидуальной тканью они, возможно, получают еще добавочные количества тромбобластина из прилегающей децидуальной ткани. Поэтому околоплодные воды, попадающие в венозные синусы, могут содержать более высокие концентрации тромбобластина.

Если в околоплодных водах имеется меконий, то вместе с ним в кровоток могут проникать гепариноподобные вещества, обладающие способностью блокировать фибриноген и тромбин (Brozman, 1962).

В настоящее время достаточно хорошо изучен механизм дефибрикации при эмболии околоплодными водами. Он вполне соответствует описанному выше механизму развития афибриногемии и протекает в две фазы. В результате высокой тромбобластической активности околоплодных вод их проникновение вызывает на первом этапе внутрисосудистое свертывание крови. На втором этапе содержание в крови фибриногена и других факторов свертывания резко снижается отчасти за счет внутрисосудистого свертывания, а отчасти за счет активации фибринолитической системы.

Giасоріно и соавторы (1960) полагают, что для наступления серьезных нарушений в свертывающей системе крови необходима массивная и быстрая диффузия околоплодных вод в материнский кровоток.

По данным Slunsky, Mirejovsky (1962), при медленной инфузии малых количеств чистых околоплодных вод происходит образование тромбоцитарных тромбов и отложений фибрина, за которым следует нарушение свертывания крови. Авторы вводили небеременным и беременным крольчихам как их собственные околоплодные воды, так и воды человека — в последнем случае изменения в свертывающей системе крови носили более выраженный характер.

Stefanini и Turpini (1959) показали, что введение собакам 110 мл околоплодных вод вызывало у них острое снижение количества тромбоцитов и фибриногена. Через несколько часов после инъекции в больших легочных сосудах животных обнаруживались отложения фибрина и элементы плодных вод. Введение меньших количеств вод вызывало лишь небольшое снижение фибриногена, но при повторном введении даже малых порций вод у жи-

вотных развивалась гипотензия, фибриногенопения и тромбоцитопения продолжительностью в несколько часов. О. П. Кузнецова и Г. П. Русакова (1964) вводили околоплодные воды рожениц без примеси крови и мекония собакам из расчета 3 мл вод на 1 кг веса. При быстром внутривенном введении вод авторы во всех случаях наблюдали выраженную двигательную реакцию у животных, учащение и углубление дыхания, тахикардию. Через 2—3 мин появлялось обильное, непрекращающееся кровотечение из отсепарованного участка; свертывание крови через 3—60 мин замедлялось по сравнению с исходными величинами в 3—4 раза, быстро уменьшалась толерантность плазмы к гепарину, удлинялось время рекальцификации, протомбиновое время, нередко снижалось количество фибриногена и появлялся фибриноген В. Последнее обстоятельство свидетельствует, по мнению авторов, о том, что при введении околоплодных вод нарушение свертывания крови происходит не за счет снижения фибриногена, а вследствие появления ингибитора полимеризации фибрина.

Б. С. Пойзнер (1966), В. К. Пешков (1966) указывают, что введение различных по чистоте околоплодных вод животным (крольчихам) вызывает разнообразные изменения в свертывающей системе крови: при введении центрифугированных вод не было резких изменений в свертывающей системе крови; введение нецентрифугированных вод создавало готовность к тромбозу, внутривенное введение вод, содержащих меконий, в первые минуты ускоряло свертывание крови, а затем наблюдалось резкое снижение показателей времени свертывания и появлялась склонность к кровотечению.

В миометрии родильницы, погибшей от эмболии околоплодными водами, Р. Слунский (1965) наблюдал проникновение фибриновых волокон через сосудистую стенку в промежуточную соединительную ткань области капилляров. По мнению автора, повышению проницаемости сосудистой стенки, приводящему к выходу из кровотока фибрина, способствует повреждающее сосуды действие гиалуронидазы, что играет существенную роль в патогенезе гипофибриногемии.

Усиление фибринолитической активности крови при эмболии околоплодными водами отмечено Ratnoff и Vosburgh (1952); Albrechtsen и соавторами (1955) и др.

По данным Albrechtsen и Trolle (1955), околоплодные воды человека содержат большие количества предшественника активатора плазминогена, который при добавлении стрептокиназы превращается в активатор плазминогена. По мнению авторов, фибринолитическая система в околоплодных водах подобна фибринолитической системе в крови человека. Beller и соавторы (1963) полагают, что усиление фибринолитической активности крови играет главную роль в развитии нарушений свертывания крови при эмболии околоплодными водами.

Представляется, однако, более вероятным участие в нарушении свертывающей способности крови обеих факторов—внутрисосудистого свертывания и усиления фибринолитической активности крови.

### **ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОТСЛОЙКА ПЛАЦЕНТЫ КАК ПРИЧИНА ГИПО- И АФИБРИНОГЕНЕМИИ**

В настоящее время общепризнанно, что наиболее частой причиной гипо- и афибриногенемии является преждевременная отслойка нормально прикрепленной плаценты. По данным ряда авторов (Dyeg с соавт., 1959; Ciulla, 1961; Maurizio, 1961), тяжелые нарушения свертывания крови при преждевременной отслойке плаценты встречаются в 10—13% случаев. Maurizio при этом полагает, что далеко не все случаи дефекта коагуляции распознаются, а поэтому действительный процент гипо- и афибриногенемии при отслойке плаценты значительно больше. Действительно, по данным Reid и соавторов (1956), гипофибриногенемия наблюдается в  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  всех выраженных клинических форм отслойки плаценты, а согласно Stevenson и соавторов (1953) нарушения свертывания крови сопутствуют всем случаям тяжелой отслойки и многим—средней тяжести.

Нарушения свертывания крови при преждевременной отслойке плаценты выражаются прежде всего в гипофибриногенемии, а затем—в тромбоцитопении, удлинении протромбинового времени, снижении концентрации антигемофилического глобулина и в повышении фибринолитической активности (З. С. Шунева, 1960;

Goodfriend и соавт., 1953; Jewett, 1957; Zsolnai, 1959; Chien Tien Hsu, 1960; Ziclińska a. Klosowski, 1960, и др.).

Вопросы патогенеза афибриногенемии при преждевременной отслойке плаценты, как и патогенеза афибриногенемии при других акушерских осложнениях, остаются спорными. По мнению Weiner и соавторов (1953), Marx и Pfaller (1959), Forages и соавт. (1960) и др., нарушения коагуляции при отслойке плаценты происходят в основном за счет внутрисосудистого свертывания. Проникновению тромбoplastических веществ из матки в материнский кровоток при этом способствует увеличение внутриматочного давления и увеличение давления в ретроплацентарной гематоме. Доказательством подобного механизма дефибринации авторы считают факт отсутствия нарушений свертывания при небольших степенях отслойки, где нет значительной разницы в давлении внутри матки и в венозных синусах, и факт уменьшения дефибринации и даже восстановления первоначального уровня фибриногена при искусственном вскрытии оболочек, способствующем снижению внутриматочного давления. К последнему доказательству следует, однако, отнестись с осторожностью, так как клинические наблюдения показывают, что при тяжелых степенях отслойки плаценты искусственное вскрытие плодного пузыря не спасает больных от кровотечения в результате гипо- и афибриногенемии. Pritchard (1958) также сообщает о случае, когда после искусственного вскрытия плодного пузыря продолжала развиваться гипофибриногенемия и через 2 ч после амниотомии уровень фибриногена составил лишь 122 мг%.

По мнению Weiner и соавторов (1950), степень снижения фибриногена при преждевременной отслойке плаценты зависит от площади отслоившейся плаценты, повреждения децидуальной ткани и миометрия. Важную биологическую роль в послеродовом гемостазе Bieniarz (1956, 1957) отводит фибринопластическим факторам плаценты, которые в норме способствуют внутрисосудистому свертыванию крови в участках ее отделения от стенки матки. Исходя из этого, автор полагает, что тяжелая клиническая картина преждевре-



менной отслойки плаценты объясняется несвоевременной активацией фибринопластических веществ внутри сосудов материнского кровотока.

По мнению Pritchard и Wright (1959), афибриногенемия при преждевременной отслойке плаценты зависит не столько от внутрисосудистого свертывания крови, сколько от отложения фибрина в самой плаценте. В случаях преждевременной отслойки плаценты и гипофибриногенемии автор находил в матке до  $\frac{3}{4}$ , а в среднем  $\frac{2}{3}$  всего фибриногена в виде фибриновых сгустков.

Niesert и Schneider (1962) также полагают, что дефибринация при отслойке плаценты происходит за счет быстрого свертывания крови в ретроплацентарной гематоме. Согласно их данным, имеется зависимость между количеством фибрина в гематоме и уровнем фибриногена в крови рожениц и родильниц.

Известный интерес представляют работы Magais (1962), исследования которого показали наличие фибриновых тромбов в сосудах децидуальной оболочки. Чрезмерному распространению тромбов в сосудах плацентарной площадки препятствуют процессы локального фибринолиза, в результате которых растворяются фибриновые отложения в плаценте. В связи со снижением фибринолитической активности крови к концу беременности количество тромбов в сосудах плацентарной площадки возрастает. Распространенность тромбоза и последующего некроза спиральных артерий плаценты увеличивается при позднем токсикозе беременности. В зависимости от тяжести и продолжительности токсикоза тромбоз захватывает большое количество артериол, образуя красные, а затем белые инфаркты. Значительный тромбоз с последующим разрывом сосудов и образованием различных по величине ретроплацентарных гематом наблюдается при преждевременной отслойке плаценты.

Указанным поражениям маточно-плацентарных сосудов с образованием тромбов придается большое значение в патогенезе маточно-плацентарной апоплексии (Л. Ф. Колпаков, 1964).

В связи с этим возникает вопрос о времени появления гипофибриногенемии при преждевременной отслой-

ке плаценты. Если процессы внутрисосудистого тромбоза в маточно-плацентарных участках предшествуют отслойке плаценты, то следует ожидать развития гипофибриногенемии до начала преждевременной отслойки плаценты. Действительно, некоторые авторы полагают, что гипофибриногенемия не только предшествует, но и способствует преждевременной отслойке плаценты (Pozzi, Pachi, 1961). По мнению Vin Vü-chang и Li Shou-jou, гипофибриногенемия приводит к кровотечению из участков плаценты. Это вызывает образование гематом, способствующих отслойке плаценты. Об интересном случае повторной преждевременной отслойки плаценты у женщины с хронической гипофибриногенемией сообщает Pritchard (1961). Когда женщина не была беременной, уровень фибриногена у нее постоянно удерживался в пределах 115 мг%. В результате четыре следующие одна за другой беременности заканчивались каждый раз преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Нельзя было связать отслойку плаценты с токсикозом беременности, так как соответствующие симптомы (гипертензия) наблюдались лишь при первой беременности.

С другой стороны, многие авторы полагают, что нарушения в свертывающей системе крови развиваются вслед за отслойкой плаценты, а не предшествуют ей (Weiner и соавт., 1953; Phillips и соавт., 1957, и др.). По данным Phillips и соавторов, время от начала отслойки плаценты до появления дефекта коагуляции составляет 4 ч. По данным Pritchard (1958), нарушения свертывания крови чаще всего развиваются в течение 2—6 ч после того, как произошла преждевременная отслойка плаценты.

Немаловажную роль в процессе дефибрикации при преждевременной отслойке плаценты играет активация фибринолитической системы крови (Tagnon и Petterman, 1949; Phillips и соавт., 1962, и др.). По мнению Malagoli (1961), Maurizio (1961), усиление фибринолитической активности крови при преждевременной отслойке плаценты является защитной реакцией организма на внутрисосудистое отложение фибрина. Указанные авторы полагают, что в клинической картине дефекта свертывания крови отчетливо выделяются две

фазы: фаза внутрисосудистого свертывания, обусловленная проникновением в кровоток активного тромбопластина, и фаза повышенной фибринолитической активности, необходимая для поддержания равновесия между факторами свертывания и антикоагулянтами — «контрольный фибринолиз» (Maurizio, 1961).

Несомненно, внедрение тромбогенных веществ из ретроплацентарной гематомы в материнский кровоток, особенно на фоне физиологической гиперкоагуляции за счет беременности, способствует быстрой активации противосвертывающей системы крови. Однако мы полагаем, что внутрисосудистое свертывание крови происходит не после, а до отслойки плаценты и в основном не в материнском кровотоке, а в сосудах маточно-плацентарного участка, что подтверждается приведенными выше сообщениями. Так как в процессе тромбообразования снижается количество фибриногена и других факторов свертывания, то отслойка плаценты происходит уже на фоне определенного дефекта коагуляции. Наличие гипофибриногемии утяжеляет клиническую картину преждевременной отслойки плаценты: нарастает анемия, гипоксия, циркуляторные нарушения, углубляются шок и коллапс, увеличиваются изменения в самой матке вплоть до возникновения маточно-плацентарной апоплексии. Усиление патологических симптомов, особенно состояния напряжения и шока, является главной причиной активации фибринолитической системы крови. Таким образом, резкая активация фибринолитической системы происходит после преждевременной отслойки плаценты, на фоне уже развившейся раннее гипофибриногемии, как результат напряжения и шока. Повышение фибринолитической активности крови способствует дальнейшему углублению дефекта коагуляции вплоть до афибриногемии и резкого снижения других факторов свертывания, что еще больше усиливает кровотечение, анемию, гипоксию, шок, замыкая порочный круг. В результате развивается тяжелая клиническая картина, нередко наблюдаемая при преждевременной отслойке плаценты, плохо поддающаяся терапии и в ряде случаев приводящая к летальному исходу.

## АФИБРИНОГЕНЕМИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРЕБЫВАНИИ В МАТКЕ МЕРТВОГО ПЛОДА

В 1950 г. Weiner и соавторы впервые описали развитие гипофибриногенемии при внутриутробной гибели плода. Последующие сообщения Pritchard и Ratnoff (1955), Levine с соавторами (1962) и других показали, что в случае длительного пребывания мертвого плода в матке (более 4—5 недель) у беременных отмечается постепенное снижение уровня фибриногена. Кроме гипофибриногенемии, иногда наблюдается тромбоцитопения, гипопротромбинемия, снижение уровня ускорителей превращения протромбина (Reid и соавт., 1953; Malagamba, 1960), гипергепаринемия и усиление фибринолитической активности крови (Beller, 1957; Phillips, 1959, и др.).

Необходимым условием для развития гипофибриногенемии является длительное пребывание мертвого плода в матке. По данным Pritchard (1959), у 18 находившихся под его наблюдением больных с гипофибриногенемией (уровень фибриногена 46—134 мг%) средний срок пребывания мертвого плода в матке составил 9 недель. Согласно Б. Н. Пурандаре (1965), должно пройти не менее пяти недель пребывания мертвого плода в матке, прежде чем возникнет гипофибриногенемия.

Winch и Bryans (1960) наблюдали случай абдоминальной беременности, где гипофибриногенемия развилась через 7 недель после операции из-за оставленной в брюшной полости плаценты.

Известный интерес представляют статистические данные З. Г. Петренко (1964). Автор указывает, что на 400 родов с антенатальной смертью плода патологическая кровопотеря (более 400 мл) в среднем составляла 17%, причем при преждевременных родах — в 11,4%, при срочных — в 25,4% и запоздалых — в 33,4% случаев.

Количество патологических кровопотерь нарастало со сроком пребывания мертвого плода в матке: при продолжительности пребывания мертвого плода 1—14 дней патологическая кровопотеря наблюдалась в 9,9—10,2% случаев, при пребывании плода в матке более 80 дней — в 25% случаев.

В течение последних 10—15 лет несколько изменились взгляды на патогенез гипофибриногенемии при длительной задержке в матке мертвого плода.

В более ранних работах (Weiner и соавт., 1950) высказывалось мнение относительно возможности развития гипофибриногенемии за счет угнетения фибриногеносинтетической функции печени продуктами аутолиза мертвого плода. Основательным аргументом против этого мнения является факт быстрого нарастания фибриногена после опорожнения матки, свидетельствующий, что снижение фибриногена происходит за счет его повышенной утилизации, а не за счет поражения печени.

Правда, Hodgkinson и соавторы (1955) наблюдали пониженное содержание фибриногена в течение нескольких дней после эвакуации из матки мертвого плода.

Согласно данным Reid и соавторов (1953), Pritchard (1959) и других, основным фактором, способствующим развитию нарушений свертывания, являются продукты аутолиза децидуальной ткани и плаценты (степень аутолиза при этом может быть различной — от небольших морфологических изменений до полного разжижения ткани — Murphy и соавт., 1956). Доказательством этой концепции, по мнению авторов, является факт, что гипофибриногенемия никогда не развивается раньше, чем через несколько недель после смерти плода.

Adams, Crawley (1959) полагают, что гипофибриногенемия в случае внутриутробной гибели плода редко развивается до наступления родов, так как для проникновения в материнский кровоток тромбопластина (обладающего из-за аутолитических изменений в плодном яйце очень высокой активностью) необходимы сокращения матки. Выше указывалось, что Winch, Bryans (1960) считают главным источником аутолитического материала не плод, а плаценту, так как им пришлось наблюдать случай гипофибриногенемии, развившийся через 7 недель после операции по поводу удаления абдоминальной беременности, во время которой плацента была оставлена в брюшной полости.

В противоположность авторам, относящим нарушения свертывания крови при мертвом плоде за счет повышенной утилизации фибриногена в результате попа-

дания в кровоток активного тромбопластического материала, Jatain и соавторы (1958) с помощью тромбоэластографии показали уменьшение активности тромбопластина в случае задержки мертвого плода в матке.

Holmes и Euears (1957), Phillips и соавторы (1957) и другие наблюдали, что в случаях длительного пребывания мертвого плода в матке значительно увеличивается фибринолитическая активность крови. Этому есть несколько объяснений. Weiner и соавторы считают, что усиление фибринолитической активности в случаях длительной задержки мертвого плода в матке — результат шока. Bellef относит эти случаи к иммунокоагулопатиям, полагая, что активации фибринолитической системы способствуют антитела, возникающие в связи с присутствием в матке мертвого плода. Наконец, поступление активатора профибринолизина из подвергнутого аутолізу плодного яйца в материнский кровоток также может способствовать усилению фибринолитической активности крови.

Мы полагаем, что как и при других акушерских осложнениях, при длительной задержке мертвого плода в матке возникновение гипофибриногенемии может зависеть от нескольких причин.

Необходимость длительного пребывания мертвого плода в матке для возможности развития коагулопатии свидетельствует о роли аутолитического процесса в патогенезе гипофибриногенемии.

С другой стороны, наблюдения Weiner и соавторов (1953), Pecham и Middlebrook (1953), Ratnoff и соавторов (1959) указывают на более короткие сроки пребывания мертвого плода в матке до развития нарушений свертывания, а также на большой процент несовместимых с матерями по группе крови и Rh-фактору плодов, что свидетельствует о возможности развития у беременных коагулопатий в результате иммуногематологического конфликта, сходного с тем состоянием, которое развивается при переливании несовместимой крови.

Гипофибриногенемия при внутриутробной гибели плода, как правило, возникает в больших сроках беременности (Pritchard, 1956), так как, согласно Slunsky (1961) небольшая матка в первые месяцы беременности

дает меньше возможностей для проникновения тромбогенных веществ в материнский кровоток.

Однако Rozenzweig и Drazancic (1960) наблюдали афибриногемию при замершей беременности сроком менее 16 недель.

Нарушения в системе свертывания крови при внутриутробной гибели плода развиваются медленнее, чем при других осложнениях (Holmes, Eyears, 1957, и др.), в течение нескольких дней и даже недель, часто определенное время оставаясь бессимптомными (Pritchard, 1956).

Склонность больных к кровотечению может выявиться впервые в виде экхимозов, петехий, небольших кровоотделений из дыхательного и пищеварительного трактов, влагалища.

Учитывая особенности патогенеза коагулопатий при длительной задержке мертвого плода в матке, можно полагать, что у беременных с внутриутробно погибшим плодом имеется потенциальная опасность развития гипофибриногемии.

По данным Pritchard (1956), потенциальная опасность гипофибриногемии развивается у 27% беременных с мертвым плодом. Stouffer и соавторы (1958) полагают, что как только установлена смерть плода, беременная должна быть предупреждена о возможности кровотечения из влагалища, рта, носа, прямой кишки, под кожу. Не позднее, чем через 3 недели с момента гибели плода рекомендуется определение фибриногена: если имеется тенденция к его снижению, необходимо немедленное родоразрешение (Moloney, 1959).

Учитывая, что спонтанное восстановление дефекта свертывания крови у неродоразрешенных больных не наблюдается, а в связи с продолжающимся поступлением в кровоток субстанций, нарушающих свертывание, введение фибриногена до родоразрешения не способствует восстановлению его уровня в крови беременных, многие авторы считают, что не следует выжидать с родоразрешением более трех недель (Reid и соавт., 1953; Schwenzer, 1959; Б. Н. Пурандаре, 1965, и др.).

Вместе с тем, имеются более консервативные взгляды в отношении окончания беременности при внутриутробной смерти плода.

Levine и соавторы (1962) сообщили о случае спонтанной коррекции фибриногена у неродоразрешенной

больной через 8 недель пребывания мертвого плода в матке.

В связи с тем, что роды, как правило, начинаются раньше, чем развиваются нарушения в свертывающей системе крови, Belscher (1959) рекомендует не спешить с активным родоразрешением и дожидаться спонтанных родов.

Мы полагаем, что правильное решение вопроса заключается в постоянном лабораторном контроле за состоянием свертывающей системы крови у беременных, у которых погиб плод. Некоторое выжидание с родоразрешением возможно лишь в тех случаях, где систематическое исследование свертывающей системы крови не выявляет никаких нарушений. Однако при этом следует помнить, что нормальное состояние свертывающей системы крови при беременности не избавляет женщину от возможности возникновения гипофибриногемии во время родов, причем эта опасность возрастает с увеличением срока пребывания мертвого плода в матке.

#### **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГИПО- И АФИБРИНОГЕМИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ВО ВРЕМЯ РОДОВ**

Клиническая картина гипо- и афибриногемии зависит от степени и скорости снижения и исчезновения фибриногена и других факторов свертывания крови. В зависимости от этого различают два типа нарушений свертывания: *macerated stillborn type* — характерен для длительной задержки мертвого плода в матке (падение фибриногена и других факторов свертывания происходит медленно, постепенно и часто не достигает таких катастрофических цифр, как в случаях быстрого его исчезновения из кровотока). Первые проявления дефекта коагуляции часто начинаются с образования подкожных экхимозов, петехий в области бедер, живота, предплечий и в других областях тела; иногда присоединяются кровотечения из дыхательного и пищеварительного трактов, и особенно большие кровопотери наблюдаются в момент родоразрешения.

При эмболии околоплодными водами и преждевременной отслойке плаценты, когда происходит массивное поступление в кровоток сразу больших количеств тромбопластина, вызывающих быструю и почти полную



утилизацию фибриногена с одновременной активацией противосвертывающей системы, развивается картина *abruptio placenta* type, для которой характерны с самого начала тяжесть общего состояния, симптомы шока, развивающегося уже в первой фазе — фазе гиперкоагуляции (Mannherz, 1960) — и углубляющегося во второй фазе в результате появления продуктов расщепления белка при фибринолизе и массивной кровопотери (Steichele, Herschlein, 1962). При этом наиболее сильное кровотечение наблюдается из родовых путей. Одновременно начинается кровотечение из малейших повреждений, ссадин, разрезов, уколов, образуются подкожные гематомы, иногда появляется гематурия и кровавая рвота (Kirchoff, 1959).

Не всегда оба указанных типа можно достаточно ясно разграничить, так как, кроме снижения фибриногена и активации фибринолитической системы крови, на клиническую картину влияют общее состояние роженицы (или родильницы) к моменту развития афибриногенемии, наличие соматических заболеваний, осложнений беременности (токсикоз), травм во время родов, состояние сократительной способности миометрия и другие факторы.

Кроме выраженных форм афибриногенемии, наблюдаются стертые, abortивные формы. На это обращает внимание Beller (1957), указывая, что в одних случаях для нормализации дефекта свертывания достаточно небольших гемотрансфузий, тогда как в других переливание даже 30 литров (!) крови не оказывает эффекта.

Развитие гипо- и афибриногенемии чаще следует ожидать у повторнородящих женщин более старшего возраста, особенно при наличии крупного плода, многоплодной беременности, многоводия, раннего и преждевременного отхождения вод, аномалий родовой деятельности, позднего токсикоза беременности, отягощенного акушерского анамнеза (особенно в случаях, где имеются дегенеративные изменения эндо- и миометрия).

В институте акушерства и гинекологии АМН СССР за 1963—1966 гг. было 13 случаев афибриногенемии в родах с кровотечением от 1200 до 4000 мл (средняя кровопотеря 2220 мл). Причиной афибриногенемии были преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (у 6 больных), эмболия околоплод-

ными водами (3 больных), длительное (более 9 недель) пребывание мертвого плода в матке (у 1 женщины). В трех случаях афибриногенемия развилась в раннем послеродовом периоде на фоне гипотонического кровотечения. Средний возраст женщин, у которых наблюдалась афибриногенемия, составлял 31,8 лет (крайние варианты 26—38 лет). В этой группе было 7 первородящих и 6 повторнородящих женщин. У двух имелся отягощенный акушерский анамнез (мертворождения в результате резус-конфликта, кровотечения в родах). Многоводие, многоплодие, крупный плод были у 4 женщин. Более чем у половины больных (7 женщин из 13) диагностирован поздний токсикоз беременности. Следует отметить, что различные по тяжести симптомы позднего токсикоза наблюдались довольно часто при всех массивных кровопотерях (1000 мл и более) во время родов. За 4 года в Институте такая кровопотеря была у 161 женщины. Поздний токсикоз наблюдался у 64 из них ( $39,1 \pm 3,8\%$ ). Частота позднего токсикоза ко всем роженицам в эти годы составляла  $14,8 \pm 0,26\%$  (2508 случаев на 16 737 родов), т. е. была достоверно ниже, чем при массивных кровопотерях ( $p < 0,01$ ). У 9 женщин из 13 наблюдались различные соматические заболевания и патологические состояния организма: заболевания сердечно-сосудистой системы, туберкулез легких, хронический тонзиллит, хронический холецистит, анемия, токсическая струма, носовые кровотечения, кисты яичника и др.

С целью иллюстрации клинической картины афибриногенемии ниже приводятся выписки из истории родов женщин, родоразрешившихся в двух стационарах Ленинграда и перенесших эмболию околоплодными водами с последующей афибриногенемией.

Больная П., 35 лет, история родов 2096, поступила в родильный дом им. проф. Снегирева 18/11 1960 г. по поводу регулярных схваток, продолжающихся в течение 10 ч и раннего отхождения вод: Беременность восемнадцатая. В анамнезе 2 родов и 15 искусственных абортов, из которых только 3 произведены в условиях стационара. Последний аборт — в марте 1959 г.; последняя менструация — в мае 1959 г. При поступлении состояние удовлетворительное. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. Через 2 ч после поступления в роддом у роженицы началась потужная деятельность. С первой потугой ее состояние резко ухудшилось. Появился резкий цианоз лица, шеи, одышка; артериальное давление снизилось

до 70/00 мм рт. ст. Изменилось сердцебиение плода. В связи со значительным ухудшением состояния роженицы, появлением симптомов тяжелой острой легочной и сердечной недостаточности, начавшейся асфиксией плода, роды закончены операцией наложения выходных щипцов — извлечена девочка весом 3600,0, длиной 50 см. в тяжелой асфиксии, не оживлена. Состояние роженицы после рождения ребенка и введения сердечных средств несколько улучшилось, но началось кровотечение жидкой, несвертывающейся кровью из полости рта. Через 20 мин самостоятельно отделился послед, вслед за которым из матки также стала выделяться жидкая кровь, не образующая сгустков. Матка оставалась хорошо сокращенной. Произведено переливание крови (250 мл внутриартериально и 500 мл внутривенно), плазмы, применены средства, усиливающие сократительную способность матки, сердечные средства. Состояние роженицы продолжало ухудшаться, кровотечение жидкой кровью из полости рта, матки продолжалось. Появились кровоизлияния в местах инъекций.

Учитывая отсутствие эффекта от примененной терапии в связи с продолжающимся кровотечением, через 1 ч 15 мин от начала кровотечения произведена надвлагалищная ампутация матки. Продолжительность операции 30 мин. Во время операции наблюдалось значительное кровотечение из мест разрезов, укулов. Перелито еще 500 мл крови. Однако состояние после операции оставалось крайне тяжелым, кровотечение из влагалища (культи шейки матки) продолжалось, и через 40 мин больная умерла при нарастающих явлениях сердечно-сосудистой недостаточности.

На вскрытии обнаружено острое малокровие: множественные кровоизлияния в области поджелудочной железы, под эпикардом, в слизистую мочевого пузыря, множественные экстравазаты вокруг мест инъекций. Кровь в полостях сердца и сосудов находилась в жидком состоянии, почти без сгустков. Легкие застойны. С поверхности разреза стекает жидкая кровь. Альвеолы эмфизематозно расширены, с источником, местами с разрывами. В некоторых срезах видны немногочисленные тромбы в мелких сосудах.

На задней стенке матки слева, выше уровня внутреннего зева, имелось поверхностное расслоение мышц протяженностью до 4 см. Гистологическое исследование показало резкие диффузные дегенеративные изменения в стенке матки в виде резкого отека, дистрофических изменений в мышечных клетках. Плацентарная площадка располагалась по задней боковой стенке слева.

Во время операции у больной была взята кровь, результаты исследования которой следующие: время свертывания — кровь не свернулась — добавление активного тромбина к крови также не образовало сгустка; фибриноген, протромбин и протромбин не определяются. Тромбоциты 170 000.

На основании клинической картины, данных коагулограммы и патологоанатомических результатов поставлен диагноз эмболии околоплодными водами и афибриногенемии. Эмболия околоплодными водами, по-видимому, произошла в периоде изгнания. Способствовали ей интенсивные схватки, раннее отхождение вод и трав-

ма матки (частичное расслоение и дегенеративные изменения миометрия со стороны плацентарной площадки).

Клиническим проявлением эмболии околоплодными водами были нарушения дыхания (одышка, цианоз) и сердечной деятельности (гипотония, тахикардия, нитевидный пульс). Вскоре после примененных мер (сердечные средства, быстрое окончание родов) состояние больной выровнялось, но сразу же появился первый симптом дефекта коагуляции — кровотечение жидкой кровью из полости рта. После отделения последа источником кровотечения стала обширная плацентарная площадка. Надвлагалищная ампутация матки в данном случае была произведена с опозданием. Не проводилась достаточная борьба с дефектом коагуляции с помощью таких эффективных средств, как фибриноген,  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота ( $\epsilon$ -АКК), теплая кровь и т. д. О важности своевременного применения указанных средств свидетельствует следующее наблюдение.

Больная Л., 31 года, А (II), Rh+, история родов 2393, поступила в Институт акушерства и гинекологии АМН СССР 2/IV 1966 г. с жалобами на схваткообразные боли внизу живота нерегулярного характера. В анамнезе холецистит, ревмокардит с 1952 г. Беременность V. 4 предыдущих беременности закончились искусственными абортми. Настоящая беременность протекала с патологической прибавкой веса. За неделю до поступления перестала ощущать шевеление плода. Сердцебиение плода при поступлении в Институт не выслушивалось. 3/IV в 17 ч 30 мин началась родовая деятельность. Назначена родостимуляция (фолликулин, касторовое масло, хинин 0,05 № 4 и питуитрин 0,25 № 4). В течение следующих суток наблюдалась мало продуктивная родовая деятельность, в связи с чем повторно дважды применена родостимуляция хинином и питуитрином (последний раз 4/IV в 20 ч 15 мин). 4/IV в 18 ч 15 мин, при открытии зева на 2,5 пальца произведено вскрытие плодного пузыря — отошло умеренное количество околоплодных вод, окрашенных меконием.

В 22 ч 15 мин 4/IV начались потуги, и в 22 ч 30 мин родилась мертвая мацерированная девочка весом 2900,0, длиной 49 см. Общая продолжительность родов 29 ч 20 мин, продолжительность второго периода — 15 мин.

Через 5 мин после рождения плода состояние роженицы внезапно резко ухудшилось. Женщина потеряла сознание, появилось частое, шумное поверхностное дыхание (40—60 дыхательных движений в 1 мин), цианоз кожных покровов, нитевидный, не сосчитывающийся пульс, зрачки расширены, не реагируют на свет. Применены сердечные средства, кислород, глюкоза, после чего состояние постепенно стало улучшаться. В 22 ч 50 мин выделился послед, отечный, без дефектов плацентарной ткани, и сразу же началось

кровотечение жидкой кровью. Внутривенно введен 1 мл питуитрина на физиологическом растворе, кровотечение жидкой кровью продолжается. В 23 ч родильница пришла в сознание, цианоз уменьшился. Бледна. Пульс слабого наполнения, 120 ударов в 1 мин.

Взята кровь из вены для наблюдения за формированием сгустка — кровь не свернулась через 15 и 30 мин. В 23 ч 10 мин внутривенно введены фибриноген, 250,0 сухой плазмы, начато переливание крови и ε-АКК.

В 0 ч 50 мин 5/IV общая кровопотеря составила 1600 мл. Введено еще 250 мл плазмы. Кровь, взятая из вены повторно, свернулась через 1½ мин. Продолжается переливание крови.

В 1 ч 30 мин кровотечение вновь усилилось; матка расслаблена. Ввиду гипотонического состояния матки и продолжающегося кровотечения применена электротонизация матки разрядом в 3000 в, после чего матка хорошо сократилась и кровотечение вскоре прекратилось. Общая кровопотеря составила 2100 мл. За время реанимации родильнице внутривенно перелито 1500 мл крови, 500,0 — сухой плазмы, 500 мл — противошоковой жидкости, 0,5 г фибриногена, 150 мл — ε-АКК, сердечные средства, глюкоза, хлористый кальций.

Послеродовый период протекал без осложнений. Выписана на 9-й день после родов в удовлетворительном состоянии.

Диагноз: роды V срочные. Антенатальная смерть плода. Слабость родовой деятельности. Эмболия околоплодными водами. Афибриногенемия. Гипотония матки. Раннее послеродовое кровотечение.

В данном случае, как и в предыдущем, причиной афибриногенемии явилась эмболия околоплодными водами, которая произошла в последовом периоде — сразу после рождения мацерированного плода.

Клиническая картина эмболии в этом случае была очень тяжелой, что, по всей вероятности, зависело от попадания в кровяной ток мекония. На фоне еще не совсем купированной картины эмболии околоплодными водами началось кровотечение в результате афибриногенемии — кровь из вены не образовывала сгустка, из половых путей вытекала жидкая кровь. Своевременные мероприятия по восстановлению дефекта коагуляции (введение фибриногена, сухой плазмы, ε-АКК) способствовали сравнительно быстрому исправлению дефекта коагуляции, однако кровотечение продолжалось за счет гипотонии матки. Маточный тонус восстановился лишь после электротонизации матки.

Так как решающим критерием для диагноза, методов терапии и прогноза является содержание в крови фибриногена, то очень важно знать его уровень при акушерских кровотечениях.

В литературе имеются известные разногласия относительно порога содержания фибриногена, при котором развиваются кровотечения.

Согласно Сohn с соавторами (1946), кровотечение возникает лишь в тех случаях, где уровень фибриногена снижается до 60 мг%, т. е. до  $\frac{1}{5}$  нормальной величины. Однако, по мнению большинства авторов, границей для нормального гемостаза является количество фибриногена до 100—150 мг%, хотя, видимо, от этого уровня могут быть отклонения, зависящие от содержания других факторов свертывания, состояния противосвертывающей системы, сократительной способности матки и общего состояния больной. Поэтому Hodgkinson и соавторы (1955) полагают, что вообще нельзя говорить о критической величине фибриногена, при которой возникают кровотечения.

Думается, что для большей настороженности врачей в отношении возможного дефекта коагуляции у беременных и рожениц следует все же установить какой-то критический уровень фибриногена. По-видимому, этот уровень не должен быть ниже 150 мг%, так как учитывая особенности акушерских ситуаций (наличие обширной плацентарной площадки, иногда больших травм после родов), при которых особенно важную роль играют процессы тромбообразования в поврежденных сосудах, при содержании фибриногена ниже указанного уровня особенно в сочетании с гипотонией матки, в подобных ситуациях могут возникать тяжелые кровотечения.

С целью проверки высказанных соображений нами было проведено изучение свертывающей системы крови при ранних послеродовых кровотечениях в связи с гипотонией матки и кровотечениях, связанных с предлежанием плаценты. Этот вопрос нас интересовал еще и потому, что система коагуляции при указанных выше осложнениях изучена значительно меньше, чем при внутриутробной смерти плода и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

При кровотечениях в последовом и раннем послеродовом периодах О. П. Кузнецова (1965) выявила усиление активности системы свертывания крови. По мнению автора, кровопотерю, приближающуюся к 1300 мл, следует рассматривать как пограничную в смысле

компенсаторных возможностей организма, связанных с повышением свертывания крови.

Я. М. Кримкер (1959) в результате наблюдений за 30 беременными считает, что гемостаз после родов зависит не только от сократительной способности матки, но и от физико-химических свойств крови.

По данным автора, при концентрации протромбина ниже 60% и времени свертывания более 5,5 мин следует ожидать кровотечения в третьем периоде родов.

С. Б. Добрякова и Г. В. Иванова (1961) определяли время свертывания крови у 200 рожениц и выявили при этом, что замедление свертывания крови имеет определенное значение в патогенезе послеродовых и ранних послеродовых кровотечений.

В литературе имеются отдельные указания на расстройства коагуляции при предлежании плаценты (Е. П. Романова, 1928; Giorgetti, Maggiora-Vergano, 1961; Cherry и соавт., 1961).

Последние авторы полагают, что снижение фибриногена имеется во многих случаях предлежания плаценты, но оно не всегда диагностируется, так как часто выражено незначительно и поэтому исправляется переливанием крови.

На базе родильного дома им. проф. Снегирева нами обследовано 15 женщин с предлежанием плаценты (у 8 неполное и у 7 полное предлежание плаценты) и 1 — с шейчной беременностью в возрасте от 22 до 37 лет (средний возраст 29 лет). Среди обследованных было 3 первобеременных и 13 повторнобеременных и повторнородящих женщин. Беременности были закончены в родильном доме им. Снегирева у 12 из 16 женщин: у 2 были спонтанные роды без дополнительных акушерских вмешательств, у 2 — применялось наложение щипцов по Иванову с последующим извлечением плода вакуум-экстрактором у одной из них, у 1 — при тазовом предлежании произведено низведение ножки, у 1 (шейчная беременность) — экстирпация матки, у 6 — роды закончены операцией кесарского сечения. У одной больной из-за истинного приращения плаценты после кесарского сечения произведена надвлагалищная ампутация матки.

Средняя кровопотеря у родоразрешенных больных была 846 мл (крайние варианты 450—1550 мл). Коли-

чество фибриногена до начала кровотечения у женщин с предлежанием плаценты в последней трети беременности почти соответствовало уровню у здоровых беременных женщин ( $M=443,7$  мг%, крайние варианты 250,0—612,5 мг%). Во время кровотечения, связанного с предлежанием плаценты, количество фибриногена снизилось почти на 150 мг% (табл. 23).

У трех женщин выявлена гипофибриногенемия (фибриноген — 100—185,7 мг%) и у одной — афибриногенемия. В послеродовом периоде количество фибриногена быстро восстанавливалось.

Протромбиновая активность крови до начала кровотечения также соответствовала показателям здоровых беременных женщин ( $M=109,9\%$ , крайние варианты 84,0—130,0%). Во время кровотечения наблюдалась тенденция к снижению протромбиновой активности (см. табл. 23), однако очень слабо выраженная. У женщин с гипо- и афибриногенемией протромбиновая активность была в пределах 52—97%.

В момент кровотечения, связанного с предлежанием плаценты, отмечалась небольшая тенденция к снижению проконвертина и числа тромбоцитов (см. табл. 23). Выраженная тромбоцитопения (30 000—165 000) была у женщин с гипо- и афибриногенемией.

В случаях предлежания плаценты, осложненных дефектом коагуляции, терапия была особенно затруднительной. Кровотечение было остановлено только после массивных гемотрансфузий, применения антигемофильческой плазмы, сухой плазмы в концентрированном виде и других препаратов.

Особенно опасными при предлежании плаценты представляются повторные кровотечения на протяжении беременности, так как после их окончания уровень прокоагулянтов оказывается ниже исходных цифр (табл. 24).

Особенно сильно отражаются на свертывающей системе крови многократно повторяющиеся кровотечения, при которых не производится родоразрешение, а продолжается консервативная терапия (повторные гемотрансфузии, устранение повышенной возбудимости матки и т. д.).

Причины гипокоагуляции при кровотечениях в результате предлежания плаценты, видимо, связаны



Показатели системы коагуляции при предлежании плаценты

Периоды обследования	Статистический показатель	Фибриноген в мг %	Протромбиновая активность в %	Прокоагулянт в %	Тромбоциты	Время свертывания (по методу ЛИПК)	Ретракция сгустка в мин
До начала кровотечения (последняя треть беременности)	<i>M</i> <i>m</i>	443,7 ±43,8	109,9 ±12,1	129,2 ±5,1	312 500 ±17 200	2 мин 24 сек ±12,3 »	27,6 ±2,1
Во время кровотечения или сразу после его окончания (роды)	<i>M</i> <i>m</i>	296,5 ±59,4	91,1 ±7,9	90,4 ±6,9	207 700 ±14 750	3 мин 51 сек ±17,4 »	30,4 ±1,8
1—3-й дни после родов	<i>M</i> <i>m</i>	284,2 ±70,1	89,2 ±8,6	97,8 ±3,5	193 000 ±9 100	3 мин 47 сек ±25,5 »	33,0 ±1,7
4—10-й дни после родов	<i>M</i> <i>m</i>	412,5 ±64,7	96,5 ±5,2	107,2 ±3,1	322 500 ±17 900	3 мин 21 сек ±20,4 »	27,7 ±2,0
Более 10 дней после родов	<i>M</i> <i>m</i>	370,8 ±88,9	92,3 ±11,4	95,0 ±7,4	303 000 ±11 700	2 мин 57 сек ±19,9 »	27,7 ±2,9

**Динамика показателей свертывания крови при беременности,  
осложненной предлежанием плаценты**

Периоды исследования крови	Статистический показатель	Фибриноген в мг %	Протромбиновая активность в %	Проконвертин в %	Тромбоциты	Время свертывания (по методу ЛИПК)
До начала кровотечения	<i>M</i> <i>σ</i>	443,7 ±89,4	109,9 ±20,1	129,2 ±7,8	312 500 ±9 950	2 мин 24 сек ±27 »
Во время кровотечения или сразу после него	<i>M</i> <i>σ</i>	296,5 ±97,6	91,1 ±17,6	90,4 ±15,3	207 700 ±20 700	3 мин 41 сек ±34 »
Через 5—10 дней после кровотечения	<i>M</i> <i>σ</i>	350,0 ±73,8	102,4 ±11,2	104,5 ±10,7	251 000 ±17 100	2 мин 50 сек ±29 »

с усилением фибринолитической активности крови, что мы также могли наблюдать при этой патологии.

Фибринолитическая активность крови, исследуемая по методу М. А. Котовщиковой и Б. И. Кузник у 10 больных с предлежанием плаценты, во время кровотечения и в первые дни после его окончания колебалась в пределах 17,4—19,1%.

Таким образом, при беременности, осложненной предлежанием плаценты, имеются нарушения гемокоагуляции: тенденция к снижению прокоагулянтов и усилению фибринолитической активности крови. Если кровотечение при предлежании плаценты развивается в момент окончания беременности, то эти нарушения, как правило, выражены незначительно, хотя в определенном проценте случаев и наблюдается гипофибриногенемия. Многократно повторяющиеся кровотечения при беременности способствуют более глубоким изменениям в свертывающей системе крови.

При кровотечениях, связанных с задержкой последа и его частей и гипотонией матки, изменения в свертывающей системе крови были весьма разнообразны: у части больных наблюдалась гиперкоагуляция крови, у большей части — некоторая гипокоагуляция и у незначительного числа женщин (4 из 27 обследованных) —

гипо- и афибриногенемия (уровень фибриногена 0—80 мг%). При статистической обработке данных выяснилось, что средние показатели факторов коагуляции оказались сниженными не очень значительно: количество фибриногена—288,7 мг% (крайние варианты 0—400 мг%), протромбиновая активность—85,2% (крайние варианты 74—95%), проконвертин—90,2% (крайние варианты 61—111%), время свертывания—3 мин 26 сек (крайние варианты 2 мин 11 сек—4 мин 46 сек). Выраженной была тромбоцитопения—210 000 (крайние варианты 170 000—250 000) (табл. 25).

Эта нерезкая гипокоагуляция зависела, по нашему мнению, не от кровотечения, а от тех осложнений, которые наблюдались у обследованных женщин при беременности и во время родов.

Обследование было проведено у 27 женщин в возрасте 22—39 лет (средний возраст 29,5 лет), из которых 13 были первобеременными, 3—повторнобеременными первородящими и 11—повторнородящими. У 8 из 27 женщин был поздний токсикоз, у 4—слабость родовой деятельности, у 3—многоплодие (двойни и тройни), у 5—крупный плод, у 6—преждевременное отхождение вод, у 8—аномалии родовой деятельности (в 4 случаях быстрые и стремительные роды и в 4 случаях—затяжные, продолжительностью более 30 ч).

В связи с перечисленными осложнениями были произведены следующие акушерские операции: 1) наложение выходных и полостных щипцов (по поводу тяжелого токсикоза)—в 3 случаях, 2) кесарское сечение (по поводу слабости родовой деятельности и узкого таза)—в 1 случае, 3) извлечение плода с помощью вакуум-экстрактора (по поводу слабости родовой деятельности или угрожающей асфиксии плода)—в 4 случаях, 4) поворот плода на ножку с последующим извлечением—в 2 случаях.

Иными словами, у подавляющего большинства женщин были выявлены те или иные осложнения, которые могли способствовать как гипотонии матки, так и развитию у части из них гипокоагуляции: токсикоз, перерастяжение матки, аномалии родовой деятельности, несвоевременное вскрытие плодного пузыря. Оперативные вмешательства (кесарское сечение, акушерские щипцы, вакуум-экстрактор, акушерский поворот и извлечение

Динамика показателей коагуляции при кровотечениях в последовом и раннем послеродовом периодах  
(величина кровопотери более 500 мл)

Периоды обследования	Статистический показатель	Фибриноген в мг %	Протромбиновая активность в %	Проконвертин в %	Тромбоциты	Время свертывания (по методу ЛИПК)
Во время кровотечения или сразу после его окончания	<i>M</i> <i>m</i>	288,7 ±80,7	85,2 ±20,1	90,2 ±8,7	210 000 ±10 800	3 мин 26 сек ±22 »
1-й день после родов	<i>M</i> <i>m</i>	341,7 ±65,4	102,7 ±17,5	99,7 ±6,3	226 000 ±11 440	2 мин 35 сек ±58 »
2—4-й дни после родов	<i>M</i> <i>m</i>	484,4 ±70,1	103,7 ±19,1	97,7 ±15,7	242 000 ±17 150	2 мин 47 сек ±31 »
Более 5 дней после родов	<i>M</i> <i>m</i>	450,0 ±41,6	110,7 ±11,2	119,7 ±23,4	269 000 ±15 000	2 мин 56 сек ±17 »

плода), связанные с ним травмы, состояние напряжения организма также влияют на свертывающую систему крови.

Создается впечатление, что гипокоагуляция, наблюдающаяся у некоторых женщин при кровотечениях в послеродовом и раннем послеродовом периодах, так же, как и гипотония матки, часто зависят от одних и тех же причин — осложненного течения беременности и родового акта и наступают одновременно, независимо друг от друга. В связи с тем, что оба фактора имеют очень большое значение в послеродовом гемостазе, их сочетание может крайне неблагоприятно отразиться на течении раннего послеродового периода и способствовать углублению дефекта одного из них.

Так как гипо- и афибриногенемия развивается остро и не связана с хроническим дефицитом фибриногена, представляется важным вопрос о продолжительности этого состояния. Очевидно, что в результате постоянной продукции фибриногена дефект коагуляции должен через какое-то время исправиться спонтанно.

Известно, что через 2 ч после полного удаления фибриногена в кровотоке обнаруживаются его следы, через 4—5 ч — 50%, а через 24 ч — 100% первоначального уровня (М. С. Мачабели, 1961). Эти данные подтверждаются наблюдениями Pritchard (1958), по данным которого в 4 случаях тяжелой гипофибриногенемии в родах (уровень фибриногена 10—67 мг%, в среднем 35 мг%) не применялось никаких средств для исправления дефекта коагуляции, кроме введения 200—500 мл крови. Через 24 ч уровень фибриногена достиг 250 мг%. Автор указывает, что для спонтанного достижения критического уровня в 150 мг%, при котором уже возможен удовлетворительный гемостаз, требуется 8—12 ч. По данным Belscher, уровень фибриногена восстанавливается спонтанно через 12—24 ч, по данным Hodgkinson, — через 5—6 ч.

По нашим наблюдениям, выраженные симптомы гипофибриногенемии и патологического фибринолиза (низкий уровень фибриногена, отсутствие или растворение сгустка венозной крови, появление на коже новых кровоизлияний, петехий, кровотечение жидкой кровью и др.) обычно проявляются в течение 6—8 ч, а затем постепенно исчезают. В зависимости от тяже-

сти синдрома, состояния больной, методов терапии в некоторых случаях исчезновение симптомов гипофибриногенемии наблюдается раньше — через 3—4 ч, или позже — через 9—12 ч. Длительно удерживается тромбоцитопения (2—4 дня).

С точки зрения специфических особенностей гемостаза в раннем послеродовом периоде продолжительность спонтанной коррекции фибриногена в течение 8—12 ч следует признать очень большой. Поэтому очевидно, что благоприятный исход при тяжелой гипофибриногенемии и афибриногенемии возможен только там, где применяется правильная и своевременная терапия.

Ниже представлены тромбоэластограммы, записанные во время кровотечения в результате афибриногенемии.

1. Больная И., 36 лет. Диагноз: срочные II роды. Предлежащие плаценты. Кровотечение в раннем послеродовом периоде. Афибриногенемия. Оперативные вмешательства: кесарское сечение, в дальнейшем — релапаротомия — надвлагалищная ампутация матки.

Данные коагулограммы в момент кровотечения: протромбиновая активность — 40%, фактор V — 72%, фактор VIII — 10%, толераптность плазмы к гепарину — 10 мин 20 сек, фибрин-стабилизирующий фактор — 24%, фибриноген (свернут тромбином) — 100 мг%, тромботест — 3-я степень. На тромбоэластограмме (первая часть) — резкое усиление фибринолитической активности крови (рис. 7). Применены трансфузии 750 мл крови, 300 мл 6% ε-АКК



Рис. 7. Тромбоэластограмма больной И. Срочные II роды. Предлежание плаценты. Кровотечение в раннем послеродовом периоде. Патологический фибринолиз.

и 1,0 фибриногена. Вторая часть тромбоэластограммы записана через сутки после кровотечения. Параметры тромбоэластограммы свидетельствуют о восстановлении свертывающей способности крови и исчезновении патологического фибринолиза.

2. Больная И., 31 года. Диагноз: срочные II роды. Преждевременная отслойка плаценты. Афибриногенемия. Геморрагический шок.

Роды спонтанные мертвым плодом, одновременно с которым выделился послед с большим количеством жидкой крови. Произведено ручное обследование полости матки и массаж матки на кулаке. Кровотечение жидкой кровью продолжалось. Появились петехии на верхних веках, шее, началось кровотечение из десен. Общая кровопотеря — 3000 мл. Произведена надвлагалищная ампутация матки. Во время операции обнаружены петехиальные высыпания на брызжейке. Резкий внутрисосудистый гемолиз. Фибриноген 0,03 г%. На тромбозастрограмме — линейное изображение, свидетельствующее о резком фибринолизе (рис. 8). Применены трансфузии: 2700 мл крови, 1,0 фибриногена, 100 мл 5% раствора альбуминов и 100 мл ингибитора фибринолиза ПАМБА. Вторая часть тромбозастрограммы записана через 30 мин после применения указанных средств — выявлена некоторая тенденция к уменьшению фибринолиза. Применены еще 0,5 г фибриногена и 200 мл 5% раствора альбуминов. На тромбозастрограмме, записанной через один час, — выраженный фибринолиз (рис. 9). Фибриноген (свернут тромбином) 75 мг%. Тромбозастрограмма, произведенная через 15 ч после лечения, свидетельствует о почти полном восстановлении свертывающей способности крови и исчезновении патологического фибринолиза (рис. 10). Уровень фибриногена — 150 мг%.

Несмотря на то, что в арсенале лечебных средств имеются такие препараты, как фибриноген, сухая плазма, ингибиторы фибринолиза и др., материнская летальность от гипо- и афибриногенемии продолжает оставаться высокой. По данным Рахсон и соавторов (1958), Mannherz (1960), материнская летальность при афибриногенемии составляет 12—17%, а согласно Moulinier (1960), она достигает 50%. Следует учесть, что в эти цифры обычно не включаются случаи, когда женщины, перенесшие гипо- и афибриногенемия в родах, погибают в послеродовом периоде от последствия дефекта коагуляции — острой почечной недостаточности, о чем указывалось выше.

Кроме поражений почек и гипофиза, для патологоанатомической картины афибриногенемии характерна тяжелая анемизация с наличием многочисленных диффузных кровоизлияний во внутренних органах и серозных оболочках. Кровоизлияния часто обнаруживаются под эндокардом обоих желудочков, на уровне разных зон мозговых полушарий, в стенке мочевого пузыря. В брюшной полости, аорте, сердце находится жидкая кровь. При гистологическом исследовании определяются некрозы, иногда фибриновые эмболы внутри сосудов различных органов.

Развитие гипо- и афибриногенемии при беременности и во время родов крайне неблагоприятно отражается



Рис. 8. Тромбоэластограмма больной И. Срочные II роды. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Патологический фибринолиз.



Рис. 9. Тромбоэластограмма больной И. Патологический фибринолиз.



Рис. 10. Тромбоэластограмма больной И. Записана через 15 ч после лечения фибриногеном и препаратом ПАМБА.



на состоянии новорожденных. Если нарушение свертывания крови происходит до рождения плода, то перинатальная смертность практически составляет 100% (Boyd, 1958; Belscher, 1959; Rockey, Crichton, 1961, и др.).

Boyd предположил, что высокая смертность новорожденных может быть результатом внутрисосудистого свертывания крови не только в кровотоке матери, но и в кровотоке плода. В связи с малым объемом крови у новорожденного (300 мл) для развития внутрисосудистого свертывания ему требуются очень малые количества тромбопластина. Фибриновые тромбы при этом оседают в основном в легочных артериях и даже венах, вызывая смерть плода вскоре после рождения от тяжелых респираторных нарушений. Это предположение, безусловно, заслуживает внимания, но требует тщательной дальнейшей проверки.

Несмотря на то, что клиническая картина гипо- и афибриногенемии очень характерна, очень важно подтвердить диагноз соответствующими лабораторными тестами и методами исследования свертывающей системы крови.

Однако внезапное начало и чрезвычайно быстрое течение заболевания часто затрудняют детальное исследование свертывающей системы крови. Поэтому помочь диагнозу при таких обстоятельствах могут быстрые и легко доступные пробы на свертываемость крови.

В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больная Б., история родов 5615, повторнородящая, 32 лет, поступила в родильный дом им. Снегирева 3/V 1961 г. Одна беременность закончилась в 1957 г. нормальными родами мальчиком весом 3150,0, длиной 50 см. Кровопотеря в родах — 50 мл. Настоящая беременность вторая, сопровождалась отеками. 28/IV в 12 ч у беременной отошли воды, а 1/V поднялась температура до 38°, появился озноб, головная боль, боли в пояснице и икроножных мышцах. Высокая температура оставалась в течение 2 дней — 1 и 2/V. К врачу не обращалась. 3/V в 9 ч 30 мин внезапно появились частые, продолжительные и очень болезненные схватки и через час больная была доставлена в родильный дом с диагнозом: преждевременные роды 36 недель, грипп. При поступлении температура 36,6°, артериальное давление 130/90. Роженица крайне беспокойна, цианоз лица и ногтевых фаланг, одышка. Пульс 100 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Тоны сердца приглушенные. В легких — рассеянные сухие хрипы. Через 30 мин после поступления в одну потугу родилась живая девочка весом

2300,0, длиной 45 см. Вслед за ребенком родился послед без видимых дефектов. С последом выделилось 250 мл жидкой темной крови без сгустков, и кровотечение жидкой кровью продолжалось. Произведено ручное обследование и массаж матки. Матка хорошо сократилась, однако кровотечение жидкой кровью продолжалось. Приступлено к гемотрансфузии. В это время была взята кровь из вены для определения количества фибриногена. Одновременно поставлена проба наблюдения за сгустком Вейнера—Рейда; кровь в



Рис. 11. Проба Вейнера—Рейда при гипофибриногемии у роженицы Б. (уровень фибриногена 80 мг %).



Рис. 12. Проба Вейнера—Рейда у роженицы Б. (уровень фибриногена 350—450 мг %).

пробирке не свернулась вообще. При инкубации крови в течение нескольких часов в условиях комнатной температуры в ней отделились и осели на дно пробирки форменные элементы, над которыми находилась плазма, окрашенная в красноватый цвет в связи с гемолизом эритроцитов (рис. 11). В момент постановки пробы количество фибриногена в крови роженицы было 80 мг %, протромбиновая активность 28 % (см. рис. 11).

На основании клинической картины и лабораторных данных поставлен диагноз гипофибриногемии. Так как кровотечение жидкой кровью из полости матки продолжалось, и общая кровопотеря составила уже 1500 мл, было произведено внутривенное вливание

500 г сухой плазмы в концентрированной форме на физиологическом растворе и введение антигемофильного глобулина (фракции I по Сohn) в количестве 5 г. Начато внутриартериальное переливание крови. После введения антигемофильного глобулина и сухой плазмы кровотечение значительно уменьшилось и состояние больной несколько улучшилось.

Произведена повторная коагулограмма: фибриноген 125 мг%, протромбиновая активность 57%, проконвертин 41%, тромбоциты 130 000 (см. рис. 13). Состояние больной продолжало улучшаться: артериальное давление 80/50, матка хорошо сокращена, из половых путей выделяется небольшое количество крови с маленькими сгустками. В 17 ч 30 мин произведена третья коагулограмма: фибриноген 112,5 мг%, протромбиновая активность — 63%, проконвертин 40%, тромбоциты 160 000 время свертывания — 6 мин 48 сек. Повторно поставлена проба Вейнера — Рейда — через полчаса после взятия крови образовался нежный, рыхлый маленький сгусток, который располагался в большом объеме сыворотки; на дно пробирки осели в значительном количестве эритроциты, которые не смог адсорбировать сгусток (см. рис. 13).

В связи с тем, что содержание фибриногена было еще недостаточным для нормального гемостаза (112,5 мг%) и продолжалось умеренное кровоотделение из половых путей, было введено еще 5 г I фракции Сohn, после чего кровотечение полностью прекратилось. Всего больной было перелито 1500 мл крови

внутривенно и внутриартериально, 500 мл полиглюкина, 500 г сухой плазмы, 10 г I фракции Сohn и 1500 мл физиологического раствора подкожно.

К утру 4/V состояние больной стало лучше, артериальное давление 85/50, небольшая одутловатость лица и иктеричность кожи и склер. Пульс 100 ударов в минуту удовлетворительного наполнения. Матка хорошо сокращена. Выделения кровянистые, скудные. Олигурия — за сутки выделила лишь 250 мл мочи.

4/V в 8 ч произведена четвертая коагулограмма: фибриноген 225 мг%, протромбиновая активность 76%, проконвертин 36%, тромбоциты 160 000, время свертывания 4 мин 10 сек (рис. 14) и поставлена проба Вейнера — Рейда: в пробирке образовался рыхлый сгусток значительно больших размеров; сыворотки по объему было уже значительно меньше, осадок форменных элементов был очень небольшим (рис. 15).

В последующие дни состояние больной постепенно улучшилось, повысился диурез. Одновременно нормализовались показатели коагуляции. При постановке пробы Вейнера—Рейда в пробирке формировался хороший сгусток, достаточно большой и крепкий, в сыворотке крови не было осадка форменных элементов, так как они почти полностью входили в состав сгустка (см. рис. 12).

Дальнейшее течение послеродового периода гладкое. Выписана на 14-й день после родов с ребенком.

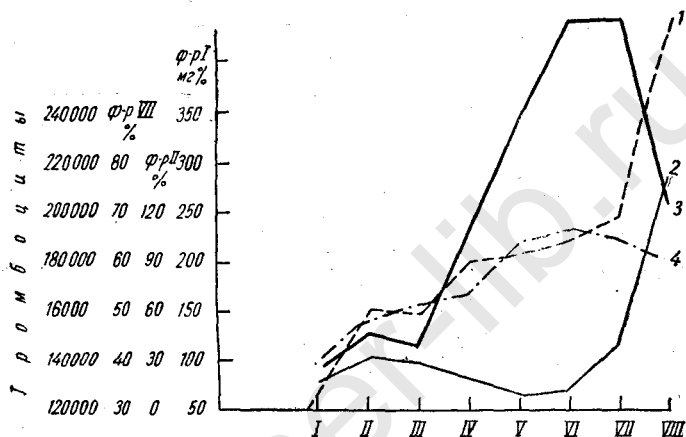


Рис. 14. Динамика фибриногена, проконвертина, тромбоцитов и протромбиновой активности крови у роженицы Б.

По оси ординат — показатели содержания тромбоцитов (в абсолютных единицах) факторов I, II, VII; по оси абсцисс — порядковые номера коагулограмм. 1 — тромбоциты; 2 — проконвертин; 3 — фибриноген; 4 — протромбиновая активность.

Из приведенного описания видно, что причиной гипофибриногемии здесь также, по-видимому, явилась эмболия околоплодными водами. Для развития эмболии имелись главные условия — наличие интенсивной родовой деятельности (общая продолжительность родов 1 ч 30 мин) у повторнородящей женщины и преждевременное отхождение вод. Диагноз эмболии околоплодными водами подтверждает клиническая картина — крайнее беспокойство роженицы, цианоз лица, ногтевых фаланг, одышка, нарушение сердечной деятельности, вслед за которыми началось кровотечение в результате гипофибриногемии. Можно полагать, что развитию

гипофибриногемии в данном случае способствовало внутрисосудистое тромбообразование, а не усиление

фибринолитической активности крови. Об этом свидетельствует состояние больной (при патологическом фибринолизе гипофибриногемия, как правило, протекает тяжелее), быстрый эффект от примененной терапии, в которую не были включены ингибиторы фибринолиза, развитие олигурии в первые сутки после родов (возможно, за счет фибринэмболии части капилляров почек) и, наконец, результаты пробы Вейнера — Рейда — при патологическом усилении фибринолитической активности крови наблюдалось бы растворение сформировавшегося сгустка, чего в данном случае не было. Результаты пробы Вейнера — Рейда у этой больной достаточно точно отражали изменения в свертывающей системе крови, и поэтому проба оказалась хорошим вспо-



Рис. 15. Проба Вейнера — Рейда у родильницы Б. (уровень фибриногена 225 мг%).

могательным тестом в постановке диагноза гипофибриногемии.

#### КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПО- И АФБРИНОГЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ И РОЖЕНИЦ

Проба наблюдения за сгустком (clot observation test), предложенная Weiner, Reid и Roby (1953): в пробирку берется около 5—7 мл венозной крови и проводится наблюдение за временем образования сгустка, его характером и стабильностью. При нормальной свертывающей способности крови сгусток образуется в течение 8—12 мин и не растворяется в течение последующих 24 ч. При дефекте коагуляции, выражающемся в снижении прокагулянтов и, в первую очередь, фибриногена, сгусток либо не образуется

вообще, либо представляется небольшим, нежным и рыхлым. При усилении фибринолитической активности крови через некоторое время после того, как сгусток сформировался, происходит его растворение.

На основании метода наблюдения за сгустком в 20 случаях гипофибриногенемии Belscher (1959) выявил следующее: 1) при уровне фибриногена выше 150 мг% формируется стабильный сгусток, 2) при уровне фибриногена между 150 и 100 мг% происходит частичное растворение сгустка, 3) при уровне фибриногена 60—100 мг% сгусток очень хрупкий и легко растворимый, 4) отсутствие сгустка указывает, что уровень фибриногена ниже 60 мг%.

Согласно Рое (1959), метод наблюдения за сгустком может достаточно точно отражать состояние свертывающей системы, если кровь брать в градуированную пробирку для определения процента сгустка, свободных клеток и сыворотки.

Проба с разведением предложена Schneider в 1952 г.: сразу после взятия венозная кровь разводится физиологическим раствором в соотношении 1:10; 1:100; 1:200; 1:400; 1:800; 1:1600, после чего производится наблюдение за формированием сгустка. Если сгусток образуется в разведении 1:400, то содержание фибриногена выше критического уровня. Если сгусток формируется в меньших разведениях— количество фибриногена снижено. Растворение сгустка цельной или разведенной крови в течение 24 ч свидетельствует о фибринолизе. Применение указанной пробы с целью диагностики гипофибриногенемии рекомендуют многие авторы (Л. З. Балезин, 1964; Elsner, 1958, 1959; Beischer, 1959, и др.). Несколько простых проб для диагноза афибриногенемии применяются в Ленинградском институте переливания крови (А. Н. Филатов, З. Д. Федорова, 1965; 1967).

Лизис сгустка. 1—2 мл излившейся крови помещаются на 1 ч в термостат при 37°. При нормальном свертывании крови образующийся сгусток находится у стенки пробирки на одном уровне с мениском сыворотки. В случае афибриногенемии сгусток либо не образуется, либо быстро растворяется.

Непрямой тест лизиса. 0,5 мл цитратной плазмы здорового человека смешивают с 0,5 мл стандартного

раствора тромбина. После образования сгустка добавляют 0,5 мл испытуемой плазмы. Растворение образовавшегося сгустка свидетельствует о патологическом фибринолизе.

Проба осаждения фибрина (по Шульцу). Испытуемая плазма нагревается в течение 10 мин при 56°, после чего наблюдают за выпадением фибрина. По степени выпадения фибрина судят о содержании фибриногена.

#### Испытуемая плазма (10 мин, 56°)

Нет помутнения	Легкое помутнение	Значительное выпадение фибрина
↓	↓	↓
Афибриногенемия	Гипофибриногенемия (фибриноген ниже 100 мг%)	Нормальное содержание фибриногена

Тромбиновая проба. 1—2 мл испытуемой крови смешивают с 0,2—0,4 мл раствора стандартного тромбина. Если свертывание крови не происходит в течение 2 мин, уровень фибриногена ниже 100 мг%.

Проба коррекции свертывания. Добавление к исследуемой несвернувшейся крови или плазме (при гипофибриногенемии) крови или плазмы здорового человека нормализует свертывание (происходит образование сгустка).

Проба наблюдения за свертыванием крови, вытекающей из матки. Предложена Л. А. Суслопаровым (1966). Основываясь на данных Б. И. Кузник и соавторов (1963), В. П. Скипетрова (1965) и других об избытке тромбопластических веществ и эквивалентов плазменных факторов свертываемости, экстрагирующихся из плаценты и децидуальной ткани в последовом периоде, Л. А. Суслопаров предлагает следующую пробу: 3—4 мл крови, вытекающей из матки забирают в пробирку и наблюдают 4—7 мин. Если в пробирке появляется рыхлый сгусток, растворяющийся через 10—20 мин, то это свидетельствует о гипофибриногенемии и усилении фибринолитической активности крови. Если кровь не свертывается в течение 4—7 мин, то производится повторный забор крови, вытекающей из матки, по 3 мл в 3 пробирки. В первую

пробирку добавляется 0,3 мл 1% раствора фибриногена, во 2-ю — 0,5 мл 1% раствора толуидиновой сини и в 3-ю — 0,3 мл 1% раствора фибриногена и 0,5 мл 1% раствора толуидиновой сини. При отсутствии фибриногена вместо его раствора можно применить 1 мл венозной крови здоровой беременной или роженицы.

Автор полагает, что появление сгустка в первой пробирке свидетельствует о наличии локальной афибриногенемии, появление сгустка во второй пробирке — о гипергепаринемии, появление сгустка только в третьей пробирке — о сочетании афибриногенемии с гипергепаринемией.

Если через 20—30 мин начнется растворение сгустка в первой пробирке, можно полагать, что имеется усиление фибринолитической активности крови; если начнется растворение сгустка в третьей пробирке — следует думать о сочетании патологического фибринолиза и гипергепаринемии.

Определение фибриногена по методу Р. А. Рутберг. Р. А. Рутберг (1961) предложила метод определения фибриногена по «воздушно-сухому» фибрину. Метод достаточно точен, сравнительно прост, не требует много времени для выполнения, что позволяет легко проводить исследования в динамике.

*Реактивы:* 1) 3,8% раствор лимоннокислого натрия, 2) 5% раствор хлористого кальция (из обезвоженного препарата, хранящегося в эксикаторе).

*Ход определения.* В мерную центрифужную пробирку с 0,5 мл цитрата натрия забирается 2 мл венозной крови. Кровь центрифугируется в течение 5—6 мин при 1500/2000 оборотах в минуту. Полученную после центрифугирования плазму отсасывают в количестве 1 мл в чистую сухую пробирку. К этой плазме добавляют 0,1 мл 5% хлористого кальция. Жидкости тщательно перемешивают и включают секундомер до появления сгустка в пробирке.

Время от момента смешения плазмы с хлористым кальцием до момента появления сгустка показывает скорость рекальцификации плазмы при комнатной температуре.

Образовавшийся в пробирке фибриновый сгусток с помощью гладкой стеклянной палочки переносят на



обеззоленный фильтр<sup>1</sup> и сжатием последнего удаляют из сгустка сыворотку.

Сжатие сгустка производится до тех пор, пока на фильтре в проходящем свете не будет заметно следов влаги.

Высушенный таким образом фибрин сразу взвешивается на торзионных весах типа ВТ до 500 мг.

Согласно данным А. А. Багдасарова и соавторов (1959), В. Н. Смилович и Л. И. Герасимовой (1960), содержание «воздушно-сухого» фибрина в норме составляет 9—12 мг на 1 мл цитратной плазмы, а по данным А. И. Воробьевой (1959), оно равно 6—11 мг.

Для пересчета веса «воздушно-сухого» фибрина на мг% фибриногена Р. А. Рутберг и В. И. Смилович экспериментальным путем установили переводной коэффициент, равный 22,2.

В ЛИПК этот коэффициент также экспериментальным путем установлен равным 25.

При умножении веса «воздушно-сухого» фибрина на переводной коэффициент получается число, соответствующее содержанию фибриногена в плазме с учетом ее разведения лимоннокислым натрием, выраженное в мг%. Согласно Р. А. Рутберг, в норме содержание фибриногена при определении указанной методикой составляет 200—300 мг%.

Определение фибринолитической активности крови (естественного лизиса) по М. А. Котовщиковой и Б. И. Кузнику. О степени спонтанного фибринолиза судят по количеству форменных элементов, выпадающих из сгустка по мере его растворения.

*Оборудование и реактивы:* мерные центрифужные пробирки; мешалки со стеклянным якорьком; термостат или водяная баня с температурой 37—38°; аппарат для определения гематокрита; раствор гепарина, содержащий 500 МЕ в 1 мл физиологического раствора.

*Ход определения.* В центрифужную пробирку забирают 3 мл крови, в которую погружают стеклянный якорек и помещают в термостат при температуре 37—

<sup>1</sup> Применение для удаления сыворотки из сгустка обеззоленного фильтра надежнее, нежели обычного, так как при высушивании сгустка с помощью последнего к нитям фибрина могут приклеиваться бумажные волокна.

38° на 3 ч. Проводят определение гематокрита. Через 3 ч извлекают из пробирки якорек, на котором помещается сформировавшийся сгусток. Оставшуюся сыворотку с форменными элементами центрифугируют 7—10 мин, после чего определяют объем форменных элементов. Если известен гематокрит, производится расчет фибринолиза.

*Пример расчета* (из А. Н. Филатова, М. А. Котовщиковой, 1963). Взято 3 мл крови. Гематокрит 48/52. Объем сыворотки и форменных элементов 1,6 мл, объем форменных элементов 0,2 мл.

3 мл принимают за 100%.

X мл (форменные элементы) = 48% (гематокрит 48/52)

$$X = \frac{3,0 \cdot 48}{100} = 1,44 \text{ мл}$$

1,44 мл принимают за 100% по отношению к объему всех форменных элементов. 0,2 мл (т. е. форменные элементы, выпавшие из сгустка) — за  $X_1\%$

$$X_1 = \frac{0,2 \cdot 100}{1,44} = 13,6\%$$

Таким образом, фибринолиз соответствует 13,6%. Нормальные показатели фибринолиза  $M \pm m = 15,5 \pm \pm 0,68\%$ .

Тромботест в модификации М. А. Котовщиковой. По характеру сгустка фибрина в растворе хлористого кальция метод позволяет судить о разных состояниях крови — гиперкоагуляции, нормальной коагуляции и гипокоагуляции.

Всего различают семь степеней свертываемости плазмы.

I и II степени — характерны для гипокоагуляции (в пробирке наблюдаются либо опалесценция раствора, либо пылинки фибрина).

III и VI степени — характерны для нормальной коагуляции (в пробирке видны либо отдельные хлопья фибрина, либо сеточка из волокон фибрина, либо тонкий сетчатый мешочек, занимающий почти весь объем раствора).

VII степень — характерна для гиперкоагуляции (в пробирке определяется плотный, большой мешок, занимающий весь объем).

*Ход определения.* Приготавливается оксалатная плазма (0,5 мл 1,34% оксалата натрия и 2 мл крови смешивают и центрифугируют). 0,1 мл оксалатной плазмы вносят в центрифужную пробирку с 5 мл хлористого кальция (0,25 г на 500 мл дистиллированной воды). Помешивают стеклянной палочкой и ставят в водяную баню при температуре 37° на 20—30 мин, после чего оценивают результат.

Метод тромбоэластографии помогает установить быстрый и точный диагноз коагулопатий в акушерстве: при нормальном процессе свертывания крови тромбоэластографическая кривая широкая (см. рис. 10), при недостаточности прокоагулянтов — узкая, при патологическом фибринолизе происходит быстрое растворение тромба, что отражается на тромбоэластограмме — максимальная амплитуда быстро уменьшается (см. рис. 7 и 8) (Elsner, 1958, 1959; А. З. Серикова, 1962; Н. Николов и соавт., 1964; А. А. Галочкина, 1966, и др.).

#### **ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ В СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЕ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ**

Борьба с акушерскими кровотечениями в результате нарушений в свертывающей системе крови чрезвычайно трудна. Ее успех зависит от своевременного диагноза, правильной оценки тяжести состояния больной и быстроты применяемых мероприятий.

Основные усилия по борьбе с гипо- и афибриногемией и патологическим фибринолизом должны быть направлены на 1) устранение дефекта коагуляции, 2) устранение шока и коллапса, 3) местную остановку кровотечения.

Для исправления дефекта коагуляции в настоящее время применяются две группы средств: 1) вещества, в результате недостатка которых возникла коагулопатия (фибриноген, прокоагулянты в виде I фракции Сohn, лиофилизированной плазмы, теплой донорской крови) и 2) ингибиторы фибринолиза и фибриногенолиза (в основном ипсилон-аминокапроновая кислота, реже протаминсульфат, синий толуидин и др. средства).

Введение фибриногена в акушерской практике впервые было осуществлено Moloney и соавторами (1949).

Имеются некоторые разногласия относительно дозы и момента введения фибриногена.

Некоторые авторы полагают, что введение фибриногена в момент, когда его утилизация за счет внутрисосудистого свертывания еще не закончена, может усилить отложение фибрина в сосудах и вызвать развитие острого *cor pulmonale* (Schneider, 1959; Beischer, 1961).

Исходя из этого, Schneider указывает на необходимость отдельного лечения разных фаз заболевания с применением в тромбопластической фазе антикоагулянтов, способных, по его мнению, предотвратить или уменьшить осложнения, возникающие в результате диссеминированной фибриновой эмболии.

Dieckmann (1952), Beller (1957) и другие предлагают с этой целью использовать гепарин, способствующий очень быстрому исчезновению тромбов. Тромбопластическую фазу, продолжительность которой составляет 30—40 мин, отличают головная боль, сонливость, беспокойство (З. Д. Федорова, 1967).

Однако практически выделить ее на фоне обычной клинической картины, сопровождающей родовой акт (болезненные схватки, связанное с ними беспокойство, усталость, головная боль при токсикозе и т. д.), бывает либо крайне трудно, либо почти невозможно. Поэтому о лечении отдельных фаз заболевания можно, с нашей точки зрения, говорить лишь при эмболии околоплодными водами.

В результате экспериментальных исследований на животных Koutsky, Vednar и Dejmál (1961) пришли к выводу о том, что при эмболии околоплодными водами для предупреждения внутрисосудистого тромбообразования возможно введение гепарина и протаминсульфата. Некоторые авторы предлагают с этой целью при эмболии околоплодными водами вводить 50 мг гепарина. Для предупреждения внутрисосудистого свертывания крови эта доза гепарина слишком мала, а применение более высоких доз нежелательно в связи с возможностью усилить последующий дефект коагуляции. Поэтому, с нашей точки зрения, при эмболии околоплодными водами в фазе внутрисосудистого свертывания не следует применять антикоагулянтную терапию.

Лечение эмболии на первом этапе должно заключаться в устранении шока и нарушений дыхания путем

дачи кислорода, морфия. Для блокады *nervus vagus* и расслабления спазма легочных сосудов и бронхов показано введение атропина, папаверина. В случае отека легких — кровопускание (Varno, Freeman, 1959).

Применение фибриногена на этом этапе заболевания нежелательно, так как может способствовать усилению внутрисосудистого свертывания крови и распространенной фибриновой эмболии.

Вводить фибриноген можно только после нейтрализации и исчезновения тромбопластина из кровотока, т. е. тогда, когда имеются выраженные симптомы гипофибриногенемии.

Использование фибриногена должно быть осторожным и, по возможности, ограниченным минимальными дозами (Adams, Crawley, 1959; Kirchoff, 1959, и др.). По мнению Revelli (1959), Phillips (1959) и других авторов, для лечения гипофибриногенемии достаточно 3—7 г фибриногена. Weischer (1961) наблюдал судороги и смерть через 10 мин после быстрого введения 5 г фибриногена.

С другой стороны, Jackson и соавторы (1955), Larkin и соавторы (1956), Dyer и McCaughey (1959) допускают возможность введения значительно больших доз фибриногена (8—15 г). Weischer (1959) для лечения афибриногенемии у 20 больных вводил до 28 г фибриногена (в среднем 10,2 г). У 2 больных при этом автор наблюдал «фибриногенный шок», развившийся, по-видимому, из-за фибрин-эмболии мелких сосудов.

Другая опасность от применения фибриногена заключается в возможном заражении реципиентов эпидемическим гепатитом. На это указывают Battle с соавторами (1956), Stouffer с соавторами (1958); Kinch (1956), Moloney (1959) и др.

По данным американской ассоциации акушеров-гинекологов, из 727 больных, леченных фибриногеном, у 37 (т. е. в 5% случаев) развилась инфекционная желтуха (Pritchard, 1958).

В Ленинградском институте переливания крови налажена технология получения очищенного фибриногена и I фракции по Sohn — антигемофилического глобулина (З. Д. Федорова). Антигемофилический глобулин в крови здоровых людей находится в соединении с фибриногеном. При фракционировании плазмы методом Sohn

в I фракции содержится почти весь фибриноген и антигемофилический глобулин. Поэтому в клинической практике I фракция по Сohn используется для лечения различных видов геморрагических диатезов и как препарат фибриногена и как препарат антигемофилического глобулина (А. Н. Филатов, Л. Г. Богомолова, И. Г. Андрианова, 1964).

С целью длительного сохранения препарата, его подвергают высушиванию в вакууме из замороженного состояния. Препарат представляет собой сыпучий порошок светло-желтого цвета, быстро и хорошо растворимый в физиологическом растворе и дистиллированной воде. З. Д. Федорова (1964), А. Н. Филатов, З. Д. Федорова (1966) указывают, что гемостатический эффект достигается при применении 2—3 г, а в отдельных случаях даже 0,5 г препарата. В Институте акушерства и гинекологии АМН СССР фибриноген Ленинградского института переливания крови в сочетании с другими методами лечения был применен у 12 из 13 больных с кровотечением во время родов в результате афибриногемии. Доза препарата варьировала от 0,5 до 4,0 г. Во всех случаях применение фибриногена оказало стойкий гемостатический эффект. Осложнений от введения препарата (эпидемический гепатит и др.) не было.

Кроме фибриногена, важная роль в лечении нарушений свертывания крови в акушерстве отводится плазме, преимущества которой заключаются в том, что, наряду с фибриногеном, она содержит другие факторы свертывания, белки, гормоны (В. Н. Шапов и А. Н. Филатов, 1940; Longo и соавт., 1959; Zielinska, Klosowski, 1960; Tronconi, 1961, и др.).

В 1934 г. Н. Г. Карташевский и А. Н. Филатов обратили внимание на то, что после переливания плазмы свертывание крови ускоряется. Тогда же была начата разработка методов сохранения плазмы в пригодном для переливания состоянии и изучение механизма действия вводимой плазмы. В 1946 г. А. Н. Филатов и соавторы предложили переливание плазмы больным с пониженной свертываемостью крови, а в 1959 г. А. Н. Филатов с соавторами рекомендовал ее использование в случаях гипо- и афибриногемии.

Л. Г. Богомолова (1943) показала, что сильным гемостатическим действием обладает сухая плазма,

преимущества которой перед нативной заключаются в возможности длительного хранения (свыше 2 лет) без снижения ее активности.

При применении плазмы нужно учитывать, что в ней содержатся изогемагглютинины  $\alpha$  и  $\beta$ . Не содержит изогемагглютининов только плазма от доноров группы АВ (IV). Поэтому переливать следует лишь одногруппную и соответствующую по Rh-фактору плазму. Больным группы 0 и Rh— можно переливать плазму любой группы крови (А. Н. Филатов и соавт., 1964).

Хороший лечебный эффект от введения сухой плазмы при афибриногемии отметили Viegme и Ducos (1957), предложившие широкое ее использование при нарушениях свертывания крови у беременных и рожениц. Авторы указывают, что сухая плазма содержит протромбин, проконвертин, антигемофилический глобулин, факторы IX и X и антифибринолизин из тромбоцитов. Благодаря наличию белков в плазме, ее введение поднимает кровяное давление.

Vara и Kotsalo (1958), Zsolnai (1959), Guilhem и соавторы (1960) предлагают применять сухую плазму в концентрированной форме, указывая, что ее введение исправляет дефицит глобулинов и является хорошим мероприятием по борьбе с шоком.

А. П. Кучук (1965, 1966) показала, что в плазме, высушенной методом лиофилизации, при длительном ее хранении (свыше 2,5 лет) хорошо сохраняются фибриноген, протромбин, антигемофилический глобулин, постепенно снижается активность фактора VII, фибринолитическая активность крови и почти не меняется образование эндогенного тромбопластина. По мнению автора, плазма, высушенная методом лиофилизации, является хорошим средством в борьбе с геморрагическими диатезами.

Мы в настоящее время при кровотечениях в результате гипо- и афибриногемии широко применяем сухую плазму Ленинградской городской станции переливания крови, важным преимуществом которой является возможность приготовления из нее концентрированных растворов, с которыми в кровоток быстро вводятся большие количества прокоагулянтов и, в частности, фибриногена.

Применение 1—2 флаконов плазмы по 250—300 мл обычно способствует исправлению нетяжелого дефекта

коагуляции и, как правило, поднимает артериальное давление. Однако при глубоких нарушениях в свертывающей системе крови (афибриногемия с патологическим фибринолизом) применение одной сухой плазмы недостаточно. Мы полагаем, что сухая плазма является хорошим дополнительным средством в лечении коагулопатий в акушерстве.

В подавляющем большинстве случаев терапию кровотечений в результате гипо- и афибриногемии осложняет патологический фибринолиз, в результате которого происходит разрушение вводимых факторов свертывания и, в частности, фибриногена.

Длительное время акушеры были практически беспомощными при кровотечениях, связанных с патологическим фибринолизом. В качестве ингибиторов фибринолиза предлагали применять соевые бобы в количестве 300—400 мг (Neuson, Peers, Tagnon, 1958) и толудиновую синь (Klein и соавт., 1956; Ingram и соавт., 1960), которая одновременно является ингибитором гепарина. Затем появились сообщения о применении и других ингибиторов фибринолиза.

Levy с соавторами (1961) провели успешную терапию кровотечения после родов в результате патологического фибринолиза применением ингибитора Kunitz. Препарат представляет собой изолированный Kunitz и Northgor (1936) из поджелудочной железы полипептид, тормозящий действие трипсина.

Legoux и соавторы (1962) в двух случаях акушерских кровотечений применили энзим-ингибирующую субстанцию — цимофрен (Zymofren или 9921 RP), представляющую собой полипептид, экстрагированный из слюнных желез быка.

Marx с соавторами (1959), Steichele, Herschlein (1961, 1962) показали, что ингибитором фибринолиза является трасилол (trasyloл, или Kallikrein — Trypsin), который тормозит превращение плазминогена в плазмин, а также блокирует фибринолитический распад фибрина и фибриногена.

Markwardt и соавторы (1962, ГДР) предложили в качестве эффективного ингибитора фибринолиза *p*-аминометилбензойную кислоту (pamba — *p*-aminomethylbenzoessäure), которая препятствует активации плазминогена в плазмин. Препарат применяется в виде одноразовых



внутривенных или внутримышечных инъекций в дозе 50—100 мг.

Выраженной способностью блокировать активацию плазминогена в плазмин обладает  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота (Alkjaersig и соавт., 1959). Этот препарат получил широкое применение для лечения патологического фибринолиза в Советском Союзе.

В Ленинградском институте переливания крови  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота ( $\epsilon$ -АКК) синтезирована методом гидролиза капролактама, разработанным З. А. Чаплыгиной и В. К. Безносовой. Препарат представляет собой мелкий кристаллический порошок белого цвета, без запаха, хорошо растворимый в физиологическом растворе, 5% растворе глюкозы.  $\epsilon$ -АКК обладает способностью купировать действие активаторов плазминогена, не токсична (З. А. Чаплыгина, 1964; З. А. Чаплыгина, В. К. Безносова, 1965). Применяется внутривенно капельно в виде 6% раствора по 100 мл. При необходимости возможно повторное применение  $\epsilon$ -АКК до 3—4 раз в сутки. Возможно применение 6% раствора  $\epsilon$ -АКК по 50 мл два раза в сутки (для лечения подострого и хронического фибринолиза). На эффективность применения  $\epsilon$ -АКК в акушерской практике указывают И. И. Бенедиктов (1964), А. В. Мазурин, Т. Г. Плахута (1965), С. Д. Астринский, А. А. Коган (1966), Л. Н. Азбукина (1966) и др.  $\epsilon$ -АКК обладает антиаллергическим действием (Г. В. Андреевко, 1967).

Некоторые авторы рекомендуют профилактическое применение  $\epsilon$ -АКК (В. В. Черная, 1966, и др.).

Вместе с тем, имеются сообщения о смертельных исходах в результате передозировки  $\epsilon$ -АКК. Stamm, Calfish и Mall (1963) сообщили о двух случаях афибриногенемии, закончившихся смертельно после применения  $\epsilon$ -АКК в количестве 100 г вместе с 10 г фибриногена. Смерти предшествовали резкие нарушения циркуляции с некрозом коры почек, анурией, отеком мозга и другими расстройствами. На вскрытии обнаружены массивные отложения фибрина в сосудах всех органов (особенно почек, мозга, легких). В связи с тем, что фибринолизин растворяет внутрисосудистые отложения фибрина, авторы совершенно справедливо полагают, что при внутрисосудистом свертывании крови усиление фибринолитической активности — желательное явление,

препятствующее смертельной закупорке сосудов. По мнению авторов, подавляться должен лишь такой фибринолиз, который по своему клиническому проявлению является чрезмерным. Так как доза  $\epsilon$ -АКК, примененная в указанных случаях (100 г) в 5—7 раз превышает те, которые применяются в наших родильных домах (6—18 г: 6% раствор по 100 мл 1—3—4 раза в сутки), то предостережение о ее передозировке кажется излишним. Тем не менее, в случаях профилактического использования препарата при небольших кровопотерях, связанных с незначительным усилением фибринолитической активности крови (и тем более без заметного усиления фибринолитической активности), применение  $\epsilon$ -АКК в указанных выше и даже меньших дозах, по нашему мнению, является нежелательным. Профилактическое применение  $\epsilon$ -АКК тем более опасно и не может быть широко рекомендовано, что далеко не во всех стационарах возможен контроль за фибринолитической активностью крови. Нам пришлось наблюдать несколько случаев тромбозов у родильниц, которым с гемостатической целью в родах применялась  $\epsilon$ -АКК. Б. А. Кудряшов (1965) также указывает, что при неосторожном применении  $\epsilon$ -АКК и ее передозировке возможен последующий тромбоз, что следует иметь в виду в клинической практике. В ИАГ АМН СССР  $\epsilon$ -АКК в дозе от 50,0 до 400,0 успешно применена в 11 случаях афибриногенемии в родах.

Мы полагаем, что  $\epsilon$ -АКК является крайне необходимым средством для лечения гипо- и афибриногенемии в акушерской практике. Однако применение ее должно проводиться по строгим показаниям, с учетом особенностей каждого случая и только при кровотечениях, связанных с патологическим фибринолизом.

При акушерских кровотечениях в результате усиления фибринолитической активности и гепаринемии некоторые авторы предлагают применять протаминасульфат (Н. С. Бакшеев, 1965; Masure, Schockaert, 1954; Wille, 1958; Longo и соавт., 1959, и др.). Препарат относится к низкомолекулярным белкам, обладает выраженным антитромбопластическим, антифибринолитическим и антитриптическим эффектом (Beller, 1957) и тормозит действие гепарина (Ingram и соавт., 1960).

Как указывалось выше, Б. А. Кудряшов и сотрудники показали, что в ответ на введение избытка тромбина в крови происходит усиление фибринолитической активности крови и одновременно в кровотоке появляются гепарин и гепариноподобные вещества. Активация фибринолитической системы приводит к временной гипофибриногемии и вероятной потере фибриногеном свойства превращаться в фибрин-мономер под действием тромбина. По мнению Б. А. Кудряшова, Г. В. Андреевко, Т. М. Калишевской (1964), протаминсульфат в соответствующих дозах восстанавливает способность фибриногена превращаться в фибрин-мономер.

Л. Н. Азбукина (1966) на основании экспериментальных исследований и клинических наблюдений пришла к выводу о том, что при кровотечениях в результате гипофибриногемии действие протаминсульфата является более эффективным, чем действие  $\epsilon$ -АКК.

Некоторые авторы относятся отрицательно к применению протаминсульфата при гипофибриногемии. В связи с антитромбопластическим эффектом протаминсульфата, препарат может действовать как антикоагулянт. Имея в виду именно это свойство протаминсульфата, его предлагают использовать в фазе внутрисосудистого свертывания при эмболии околоплодными водами. Поэтому при гипофибриногемии не рекомендуют вводить более 200 мг препарата. Beller (1957) предлагает применять эту дозу дробно: вначале однократное введение 100 мг, в случае необходимости повторное его введение дважды по 50 мг с интервалами в 30 мин. По мнению Kirshhoff (1959), протаминсульфат следует вводить по 10 мл 1% раствора 1—2 раза с получасовым интервалом.

На основании клинических наблюдений за эффектом протаминсульфата и  $\epsilon$ -АКК мы полагаем, что по своему действию они не могут конкурировать друг с другом.  $\epsilon$ -АКК незаменима при кровотечениях, связанных с гипофибриногемией и повышенным фибринолизом. Небольшие дозы протаминсульфата, по нашему мнению, показаны лишь в случаях гепаринемии, либо как самостоятельной причины кровотечения в родах, либо сопутствующей патологическому фибринолизу.

При кровотечениях, связанных с гипо- и афибриногемией, параллельно борьбе с дефектом коагуляции

должна проводиться активная терапия шока и коллапса, первое место в которой отводится трансфузиям крови, особенно свежей, теплой (А. И. Дмитриева, 1961; В. Т. Плешаков и соавт., 1965; С. Г. Конюхов, Л. А. Суслопаров, 1965; Goodfriend и соавт., 1953; Kinch, 1956; Firkin и соавт., 1957, и др.) и концентрированной эритроцитарной взвеси (А. Н. Филатов, З. Д. Федорова, 1965).

Цельная кровь является хорошим источником проакцелерина, антифибринолизина (Phillips, 1959; Giorgetti и соавт., 1961), обладает гемостатическим эффектом, особенно в случаях, где содержание факторов свертывания понижено (А. Н. Филатов, 1958; Н. С. Перевалов, 1959). Согласно А. Н. Филатову, гемостатический эффект от переливания крови является следствием введения с кровью тромбопластина и других факторов, имеющих существенное значение в процессе свертывания крови. Кроме того, переливание крови является толчком к образованию фибриногена (Beller, 1957).

В случаях кровотечений на почве гипофибриногенемии особенно благоприятный эффект оказывают прямые трансфузии теплой донорской крови, так как такая кровь богата прокоагулянтами, и поэтому наряду с заместительным действием способствует исправлению дефекта коагуляции.

В экспериментальном исследовании В. Л. Леменев (1963) показал, что прямые переливания и трансфузии свежеситратной крови активируют свертывающую систему и снижают антикоагулянтную активность крови реципиента. Учитывая эту особенность теплой донорской крови, в случаях отсутствия фибриногена, сухой плазмы,  $\epsilon$ -АКК и других препаратов возможно самостоятельное лечение афибриногенемии массивными трансфузиями такой крови.

Несколько иным должно быть отношение к консервированной крови, особенно длительных сроков хранения.

Как показывают исследования ряда авторов, консервированная кровь бедна фибриногеном и другими факторами свертывания, а также содержит большое количество токсических веществ, вредно влияющих на организм.

Rritchard (1958) исследовал содержание фибриногена в консервированной крови и обнаружил, что немедленно

после взятия крови его уровень снижался до 194 мг% и оставался в этих пределах в течение последующих трех недель. Исходя из этих данных, автор полагает, что трансфузии консервированной крови могут помочь лишь в случаях, где уровень фибриногена не падает ниже 125—150 мг%.

Н. А. Иванова (1963) наблюдала, что после переливания 150—200 мл консервированной крови у подавляющего большинства больных уже через 15—30 мин происходит отчетливое снижение фибриногена и увеличение свободного гепарина, уровень которых в некоторых случаях нормализуется через 2 ч, а в части случаев остается измененным более длительное время.

По данным В. Л. Леменева (1963), массивные трансфузии консервированной крови длительных сроков хранения способствуют снижению количества прокоагулянтов в крови реципиента и повышают ее антикоагулянтную активность.

С. М. Мартынов, А. П. Кучук (1965) в результате исследования стабильности факторов свертывания в крови, консервированной разными методами, пришли к выводу, что консервированная кровь более 5 суток хранения непригодна для борьбы с геморрагическими диатезами. В спирто-глюкозо-цитратной крови заметные расстройства в механизме свертывания крови (резкое нарушение образования тромбопластина) наблюдаются еще раньше — начиная со вторых суток хранения.

При длительном хранении консервированной крови в ней происходят значительные биохимические изменения: нарастает ацидоз, изменяются состав и свойства белков, нарастает гемолиз, увеличивается содержание калия и аммиака (А. Е. Бородин, 1952, 1965; П. В. Кравченко и соавт., 1966, и др.). Последние авторы указывают, что массивные и быстрые переливания консервированной крови приводят к гиперкалиемии, которая оказывает токсическое действие на сердце, вплоть до его остановки. Согласно их данным, в консервированной крови 2—20 дней хранения количество калия в 3—4 раза выше (54,3 мг%) по сравнению с уровнем в плазме доноров (17,3 мг%).

Нормальное содержание аммиака в крови человека составляет в среднем 0,06 мг% (И. П. Верещагин и соавт., 1965), или 40—100 мкг% (А. Б. Итин, 1965). В глюкозо-

цитратной консервированной крови уже в первые сутки хранения концентрация аммиака возрастает до  $0,31 \text{ мг}\%$ , а после 3 недель хранения его уровень составляет  $1,03 \text{ мг}\%$  (И. П. Верещагин и соавт., 1965). По данным А. Б. Итина, в консервированной крови 3—20 дней хранения концентрация аммиака составляет  $180\text{—}790 \text{ мкг}\%$ . Применение консервированной крови может привести к аммиачной интоксикации, которая особенно опасна при заболеваниях печени. Учитывая это, И. П. Верещагин и соавторы рекомендуют больным с повреждениями печени переливать только свежую кровь и с целью обезвреживания избытка аммиака вводить глутаминовую кислоту.

Имеются также сообщения, что при введении массивных количеств цитратной крови может развиваться цитратная гипокальциемия, так как цитратные ионы связывают присутствующие в крови ионы кальция (Kinch, 1956; Ludbrook, Wynn, 1958; Ulin и соавт., 1958; Buckwalter, Connog, 1960, и др.).

Биохимические изменения, происходящие в консервированной крови длительных сроков хранения, делают трансфузии такой крови не только не полезными, но в ряде случаев просто вредными.

Б. В. Петровский и соавторы (1965) категорически избегают переливания консервированной крови и эритроцитной массы длительных сроков хранения.

При небольших гемотрансфузиях ( $150\text{—}250 \text{ мл}$ ) изменения биохимического состава консервированной крови, по всей вероятности, не оказывают заметного влияния на организм. Однако в случаях кровотечений при беременности и в родах, зависящих от гипо- и афибриногенемии, приходится, как правило, прибегать к массивным трансфузиям крови. В этих условиях применение консервированной крови длительных сроков хранения должно оказывать неблагоприятное влияние на организм и не будет способствовать исправлению дефекта коагуляции.

Во избежание возможных осложнений, связанных с переливанием консервированной крови длительных сроков хранения, мы стараемся соблюдать следующие меры предосторожности: 1) не применять для массивных гемотрансфузий консервированную кровь более 3—5 суток хранения, 2) особенно тщательно придерживаться этого

правила в случаях переливания крови беременным и роженицам с тяжелыми формами позднего токсикоза беременности, у которых в связи с поражением печени скорее может возникнуть аммиачная интоксикация.

Применение хлористого кальция или глюконата кальция при гемотрансфузиях широко рекомендуется и стало фактически правилом в последние годы. Оба препарата уменьшают цитратную гипокальциемию, являются антидотами калия и уменьшают ацидоз (В. А. Неговский, К. С. Киселева, 1961; П. В. Кравченко и соавт., 1966; Quinlivan, 1960, и др.). Применение хлористого кальция при гемотрансфузиях у беременных и рожениц тем более необходимо, что у женщин в связи с беременностью обычно развивается гипокальциемия, а введение цитратной крови усиливает ее еще больше (Lees, Gate, 1962). На литр крови можно применять 20—30 мл 10% раствора хлористого кальция, который лучше вводить после гемотрансфузии. По мнению И. М. Старовойтова, В. П. Рудной, Л. А. Чурило (1965), введение хлористого кальция до возмещения кровопотери является нежелательным. Авторы в экспериментах на собаках смогли показать, что применение хлористого кальция при низком артериальном давлении и невозмещенной кровопотере приводит к желудочковой экстрасистолии, а в тяжелых случаях — к фибрилляции желудочков и смерти.

В последние годы в числе реанимационных мероприятий при тяжелом шоке и коллапсе рекомендуется внутриартериальное нагнетание крови (В. А. Неговский, К. С. Киселева, 1961; Л. С. Персианинов, 1961, 1962; И. И. Гришель, 1963; И. Р. Петров, 1965; Shulman и соавт., 1956; Gronsoni, 1961, и др.). Вместе с тем, имеются указания, что внутриартериальное переливание крови является далеко не безвредной процедурой и способствует в ряде случаев развитию ишемических расстройств с гангреной конечностей (А. Н. Филатов, 1966, и др.). Опыт показывает, что правильное и своевременное применение комплекса реанимационных мероприятий, как правило, позволяет спасти больную и без внутриартериального нагнетания крови.

В Институте акушерства и гинекологии АМН СССР за 1963—1966 гг. наблюдался 161 случай массивных кровопотерь в родах (от 1000 до 4000 мл). Несмотря на то, что состояние многих больных было крайне

тяжелым, всех женщин удалось спасти. Летальных исходов не было. Во всех случаях проводились только внутривенные гемотрансфузии в комплексе с другими мероприятиями. Внутриаартериальное нагнетание крови не применялось.

Поэтому мы полагаем, что рекомендации внутриаартериального нагнетания крови должны быть строго ограниченными и применяться лишь лицами, хорошо знакомыми с техникой этой операции.

Спорным является вопрос о применении кровозамещающих растворов при кровотечениях, связанных с гипо- и афибриногенемией. Согласно А. Н. Филатову (1944), А. Н. Филатову и М. Е. Депп (1956), И. Р. Петрову и А. Н. Филатову (1958), применение кровозамещающих и плазмозамещающих растворов необходимо сочетать с переливанием крови, используя как дополнительное средство при кровотечениях, так как они обладают заместительным, стимулирующим, гемостатическим, дезинтоксикационным и питательным действием.

В настоящее время имеется большое количество кровозаменителей с различным составом и механизмом действия. Некоторые из них непригодны для борьбы с массивными кровопотерями, так как либо вызывают нарушения в свертывающей системе крови, как препарат БК-8 (И. П. Сарницкий, 1963; Д. Г. Петров, Б. Т. Савкив, 1964), либо быстро покидают сосудистое русло, как солевые кристаллоидные растворы. Другие кровозамещающие растворы (жидкость И. Р. Петрова, синтетические коллоидные растворы) оказывают хороший лечебный эффект при кровопотерях и более пригодны в борьбе с нарушениями гемодинамики, так как длительное время удерживаются в кровотоке и мобилизуют депонированную кровь (И. Р. Петров, 1965; Д. З. Симановский, 1965).

Однако мы полагаем, что успешное их применение возможно лишь в случаях нетяжелых кровопотерь в родах. При кровотечениях в результате гипо- и афибриногенемии синтетические коллоидные растворы вообще не следует применять. Синтетические коллоидные растворы (в Советском Союзе наиболее распространены полиглюкин и синкол) представляют собой высокомолекулярные соединения полимеров глюкозы. Вместе с тем, некоторые авторы (Bierme, Ducos, 1957; Giorgetti,



Maggiore-Vergano, 1961) предупреждают об опасности и не всегда достаточной эффективности от введения макромолекулярных растворов, так как они вызывают быстрое повышение артериального давления за счет мобилизации депонированной крови и могут создать ложное впечатление о благополучном состоянии больной, а введение декстрана иногда способствует понижению свертывания крови (И. Р. Петров и А. Н. Филатов, 1958).

По данным Guilhem и соавторов (1957), высокомолекулярные растворы типа декстрана вызывают снижение фибриногена, протромбина, тромбоцитов, снижают резистентность капилляров.

Согласно Rickets (1952) и Scott (1955), декстран входит в соединение с фибриногеном и таким образом инактивирует его, а, по данным de Nicola (1955), при его введении развивается фибринолитический шок. Предостерегают от введения декстрана при синдроме острой дефибринации в акушерстве Dorobisz, Janiakowa, Klawe, Matezuk (1962) и другие авторы.

Hodgkinson и соавторы (1955), Schwenzer (1959) для борьбы с шоком при афибриногемии рекомендуют вводить адренкортикотропный гормон, стимулирующий выделение кортизона, необходимого для организма, находящегося в состоянии напряжения. По мнению Vaga и Kotsalo (1958), введение АКГГ стимулирует костный мозг, что приводит к увеличению числа тромбоцитов, обкладывающих стенки капилляров и тем самым препятствующих фибринолизу. Longo и соавторы (1959), Valensi и соавторы (1957), Mannherz (1960) и другие предпочитают в этих случаях применять кортизон в количестве 100—200 мг.

В Институте акушерства и гинекологии АМН СССР в последние годы гидрокортизон в дозах до 200 мг успешно применяется не только при кровотечениях, связанных с афибриногемией, но и при любых массивных кровопотерях в родах. Одновременно проводится комплекс следующих мероприятий: 1) своевременное восполнение кровопотери с помощью внутривенных гемотрансфузий, 2) достаточная оксигенация эндотрахеальным путем, 3) применение ганглиоблокирующих средств (чаще всего 5% раствора пентамина, 1—2 мл) с целью расслабления спазма периферических сосудов, 4) в слу-

чае резкого падения артериального давления применяются препараты группы симпатомиметических аминов (мезатон, норадреналин), 5) в достаточных количествах вводятся витамины (аскорбиновая кислота, витамин В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>) в растворах глюкозы.

В послеродовом периоде проводится профилактика острой почечной недостаточности, которая включает в себя контроль за диурезом, удельным весом мочи, выделением мочевины и восстановлением общей и почечной гемодинамики. С этой целью возможно подкожное введение раствора новокаина, внутривенное введение растворов глюкозы с витаминами, уменьшение нагрузки водой и в случае необходимости применение осмотических диуретических средств (маннитол).

С 1 января 1966 г. при Ленинградском городском отделе здравоохранения созданы круглосуточные дежурства гематологической бригады в составе врачей, фельдшеров и лаборантов. В задачу бригады входит оказание квалифицированной помощи при кровотечениях, связанных с нарушениями в свертывающей системе крови.

Несомненно, что попытки ликвидировать дефект коагуляции и борьба с шоком не будут эффективными без мероприятий, направленных на местную остановку кровотечения. Когда афибриногемия развивается при беременности или во время родов (преждевременная отслойка плаценты, длительная задержка в матке мертвого плода), успешность всех мероприятий будет зависеть от быстреего родоразрешения.

Некоторые авторы полагают, что наилучшим способом родоразрешения в этих случаях являются спонтанные роды. Прекращению дальнейшей дефибринации помогает при этом искусственное вскрытие плодного пузыря, способствующее прерыванию гидравлического механизма всасывания тромбoplastина в материнский кровоток (Weiner и соавт., Teräsvoori, Pyöälä, 1961, и др.).

Среди имеющихся способов родоразрешения (спонтанные роды, абдоминальное кесарское сечение, оперативное родоразрешение через естественные родовые пути), по нашему мнению, безусловное предпочтение следует отдать кесарскому сечению. Как показывают наблюдения, искусственное вскрытие плодного пузыря редко прекращает дальнейшую отслойку плаценты и

развитие дефекта коагуляции. Неопорожденная матка продолжает оставаться источником тромбопластических субстанций, приводящих к внутрисосудистому свертыванию, последующей активации противосвертывающей системы и дефибринации. Возникающая в ряде случаев маточно-плацентарная апоплексия, еще усиливающаяся при затяжных родах, способствует послеродовой гипотонии матки. Поэтому при спонтанных родах в случаях преждевременной отслойки плаценты часто в раннем послеродовом периоде полностью клинически выявляются оба фактора — гипотония матки и афибриногенемия. Быстрому ухудшению состояния больных способствует то обстоятельство, что к моменту родов, как правило, еще не компенсированы нарушения, связанные с кровопотерей при отслойке плаценты. Еще больший вред в этих случаях приносят влагалищные операции (экстракция плода, расширение и рассечение зева и т. д.), так как неизбежная при них травматизация тела и шейки облегчает возможность эмболии тромбопластических элементов в материнский кровоток.

Наиболее быстрому опорожнению матки способствует операция кесарского сечения. В случаях необходимости она облегчает быструю оперативную остановку кровотечения путем перевязки магистральных сосудов, ампутации или экстирпации матки.

Более сложным представляется решение вопроса о методах остановки кровотечения, связанного с афибриногенемией в раннем послеродовом периоде. Относительно местной остановки кровотечения в настоящее время существуют два основных направления — консервативное и радикальное. В пользу каждого из них имеются веские доводы.

Сторонники консервативного направления главное внимание уделяют исправлению дефекта коагуляции, полагая, что ампутация или экстирпация матки в этих случаях является чрезвычайно сомнительной мерой, так как в результате нарушения гемостаза во время операции присоединяется кровотечение из областей вне тела матки: мест разрезов, уколов, культи, шейки матки и т. д. (Weiner и соавт., Murphy и соавт., 1956; Varga, Kotsalo, 1958; Finke, 1958, и др.). Кроме того, добавочная травма, которую получают во время операции боль-

ные с профузным кровотечением, утяжеляет общее состояние и усиливает шок.

Учитывая это, с целью местного гемостаза в послеродовом периоде некоторые авторы предлагают местное применение смеси плазмы, тромбина и хлористого кальция, вводимого в полость матки с помощью шприца или тампона (Cadergas de Kerleau и соавт., 1961), тампонаду матки с прокладкой из фибриновой пены (Drescher и Endreß, 1958, и др.) и другие методы, решаясь на гистерэктомию лишь в крайних случаях, когда другие виды лечения безуспешны.

По-видимому, в некоторых случаях остановка кровотечения возможна с помощью перевязки магистральных сосудов по Д. Р. Цицишвили. С этой точки зрения представляет интерес сообщение Д. Ю. Мирович (1964). Автор полагает, что перевязка сосудистых пучков (маточных, яичниковых и круглых связок), в состав которых входят артерии, вены и лимфатические сосуды, предотвращает проникновение тромбoplastина в материнский кровоток.

Теоретически, однако, трудно допустить, что операция перевязки магистральных сосудов может способствовать местному гемостазу во всех случаях гипо- и афибриногенемии, особенно связанных с патологическим фибринолизом — процессом общим, а не локально связанным с маткой. Кстати, различные степени патологического фибринолиза, как правило, сопровождают все случаи коагулопатий в акушерстве.

Практически перевязка магистральных сосудов также не всегда прекращает кровотечение, связанное с гипо- и афибриногенемией. В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больная Т., история родов 7538, первородящая, 26 лет. Поступила в ИАГ АМН СССР 29/XII 1965 г. с доношенной беременностью. При поступлении общее состояние удовлетворительное, артериальное давление 110/70, жалобы на подтекание вод. Родовой деятельности нет. Положение плода продольное, предлежание головное. Сердцебиение отчетливое. Влагалищное исследование: шейка сохранена. Цервикальный канал проходим для 1 пальца за внутренних зев. Плодный пузырь цел. В связи с отсутствием родовой деятельности назначена родостимуляция (эстрогены, касторовое масло, очистительная клизма, дробные дозы хинина и питуитрина). Через 2 ч 30 мин появились короткие схватки. Одновременно из влагалища выделился сгусток крови около 30 мл. Произведено повторное влагалищное исследование (данные те же), во время

которого вскрыт плодный пузырь. Через 15 мин после вскрытия пузыря роженица внезапно потеряла сознание, появился резкий цианоз губ, лица, артериальное давление снизилось до 80/50—70/40. Вскоре состояние больной несколько улучшилось, но появились боли в животе. Матка напряжена, болезненна при пальпации в левом отделе. Артериальное давление 80/50. Поставлен диагноз: преждевременной отслойки нормально прикрепленной плаценты, в связи с чем произведена операция кесарского сечения. Извлечен живой мальчик весом 4300,0 длиной 54 см в асфиксии, оживлен с помощью интубации, искусственного дыхания и других мер. На задней стенке матки обнаружены участки кровоизлияния; матка плохо сокращается. Произведена операция перевязки магистральных сосудов по Цицишвили. После операции состояние больной продолжало оставаться тяжелым: бледна, артериальное давление 50/30, продолжалось кровотечение жидкой, несвертывающейся кровью. Несмотря на проводимые мероприятия (внутривенное переливание крови, введение сердечных средств, гидрокортизона и др.), в последующие 2 ч состояние больной стало крайне тяжелым, перестал прощупываться пульс на лучевой артерии (общая кровопотеря 1500 мл). Произведена интубация и под эндотрахеальным наркозом (смесь закиси азота и кислорода) приступлено к релапаротомии — операции надвлагалищной ампутации матки. Помимо гемотрансфузий (всего перелито крови 2250 мл) во время операции вводились 5-АКК; фибриноген, хлористый кальций, глюкоза с витаминами и другие средства. После операции кровотечение прекратилось и состояние больной постепенно улучшилось. В послеоперационном периоде наблюдалась гипохромная анемия. Выписана на 32-й день после родов в удовлетворительном состоянии, с ребенком.

Причиной афибриногенемии в данном случае, вероятно, явилась эмболия околоплодными водами, которой способствовала преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Об этом свидетельствует клиническая картина: внезапное ухудшение состояния больной, респираторные нарушения, падение артериального давления, потеря сознания. Быстро произведенные операции кесарского сечения и перевязки магистральных сосудов не ликвидировали опасности дефибринации. Остановить кровотечение и спасти большую оказалось возможным только с помощью гистерэктомии (при одновременной терапии дефекта коагуляции и шока).

Сторонники радикальной местной остановки кровотечений, связанных с гипо- и афибриногенемией, полагают, что следует шире прибегать к удалению матки и считают необоснованной боязнь кровотечения из разрезом, так как большие сосуды лигируются, а кровотечение из мелких менее опасно, чем из сосудов послеро-

довой матки (Subert, 1958; Malinas и Beygouti, 1959; Adams и Crawley, 1959; Marziale, 1961, и др.).

Так как матка является источником активного тромбопластина и активатора профибринолизина, некоторые авторы полагают, что ее удаление может прекратить дальнейшую дефибринацию (Moloney и соавт., 1949; Kirchhoff, 1959; Starzewski и соавт., 1961) и нормализовать свертывающую систему крови. По мнению Jackson и соавторов (1955), Larkin и соавторов (1956), Zsolnai (1959) и других, после опорожнения или удаления матки, из которой поступает субстрат, ухудшающий свертывание, в нетяжелых случаях дефект коагуляции восстанавливается спонтанно в течение нескольких часов. Lees и Gate (1962) также считают, что риск, связанный с операцией гистерэктомии, оправдан, так как она удаляет источник тромбопластина и главный источник кровотечения. Согласно Albrechtsen (1959), при коагулопатиях, связанных с усилением фибринолитической активности крови, помимо введения ингибиторов фибринолиза, лечение должно также направляться на удаление причин фибринолиза (эвакуация содержимого матки, удаление самой матки). По мнению некоторых авторов, показанием для удаления матки являются отсутствие плазмы и препаратов, исправляющих дефект коагуляции, а также те случаи, где во время кесарского сечения обнаружена геморрагическая инфильтрация матки.

Мы полагаем, что выбор метода местной остановки кровотечения должен решаться индивидуально. Наблюдения показывают, что при нетяжелых формах гипофибриногенемии кровотечение из полости матки обычно прекращается после исправления общего дефекта коагуляции применением  $\epsilon$ -АКК, фибриногена, сухой плазмы и других препаратов. Однако значительно чаще кровотечение при гипо- и афибриногенемии с самого начала приобретает тяжелый характер: дефект коагуляции постоянно поддерживается продолжающимся поступлением из матки в кровоток тромбопластических субстанций, нейтрализующих препараты, вводимые больной с лечебной целью; и усугубляется еще больше обычно сопутствующей гипотонией матки, вызванной поражением миометрия. В такой ситуации единственной правильной мерой будет, по нашему мнению, срочное удаление матки. Промедление с операцией способствует углублению

симптомов шока, быстрому нарастанию кровопотери и ухудшает прогноз. Поэтому запоздалое оперативное лечение на фоне тяжелого шока, действительно, является дополнительной травмой, с которой истощенный организм не может справиться. В связи с этим возникает вопрос о характере оперативного вмешательства. Как правило, при кровотечениях, связанных с афибриногенемией, достаточно произвести суправагинальную ампутацию матки, так как именно тело матки является основным источником тромбопластина, с одной стороны, и главным источником кровотечения — с другой. Кроме того, ампутация технически проще и быстрее выполняется, чем экстирпация матки. Вместе с тем, некоторые авторы полагают, что в случаях кровотечений, связанных с нарушением свертывания крови, лучше производить экстирпацию матки, так как шейка также может явиться источником сильного кровотечения (Е. В. Кравкова, 1964, и др.).

Выше указывалось, что в Институте акушерства и гинекологии АМН СССР за четыре последних года было 13 случаев массивных кровопотерь в связи с гипо- и афибриногенемией. Наряду с мероприятиями, восстанавливающими дефект коагуляции, этим больным были применены следующие оперативные вмешательства: кесарское сечение в 6 случаях, ручное обследование полости матки и ручное удаление послеродового — в 5 случаях, наложение щипцов по Тавхелидзе — в 1 случае, электротонизация матки по Чиладзе — в трех случаях, перевязка сосудов по Цицишвили — в 1 случае. Надвлагалищная ампутация матки применена 8 больным из 13, в том числе в двух случаях после электротонизации матки и в одном — после перевязки магистральных сосудов. У одной больной после ампутации матки производилась релaparотомия с целью экстирпации шейки. Ниже приводится выписка из истории родов.

Больная И., история родов 5912, повторнородящая, 29 лет. В анамнезе нормальные срочные роды живым ребенком весом 3500 г в 1955 г. и 2 самопроизвольных аборта в 1960 и 1961 г. Поступила в ИАГ АМН СССР 17/XII 1963 г. с доношенной беременностью, жалобами на боли внизу живота и ухудшение самочувствия. За три дня до поступления в стационар перестала ощущать шевеление плода. При поступлении резко бледна, пульс 66 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения, артериальное давление 100/70. Матка напряжена, болезненна при

пальпации. Влагалищное исследование: шейка сохранена, цервикальный канал проходим для одного пальца за внутренний зев. Плодного пузыря нет. Головка высоко над входом в таз. Диагноз: беременность 39/40 недель. Преждевременное отхождение вод. Частичная преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Антенатальная смерть плода. При последующем наблюдении за больной выявлено продолжающееся ухудшение ее состояния, в связи с чем через 4 ч после поступления произведена операция кесарского сечения. Во время операции обнаружена маточно-плацентарная апоплексия: матка по величине соответствовала доношенной беременности, с многочисленными пятнами различной окраски от синего до темно-багрового цвета. Висцеральная брюшина местами имела трещины от напряжения, через которые просачивалась кров. Извлечен мертвый плод мужского пола весом 3000 г, длиной 50 см. Вместе с плодом спонтанно выделилась плацента со значительным количеством жидкой крови и сгустков. Матка оставалась дряблой, не сокращалась после применения соответствующих средств, кровотечение продолжалось, в связи с чем произведена надвлагалищная ампутация матки. Внутривенно введено 330 мл сухой плазмы и внутримышечно 25 мг гидрокортизона. Вскоре после окончания операции состояние больной вновь ухудшилось. Возобновилось кровотечение жидкой кровью из влагалища (культя шейки матки) — выделилось около 400 мл жидкой крови и кровотечение продолжалось (общая кровопотеря с начала родов 2900 мл). Кроме продолжающихся гемотрансфузий (всего было перелито 2250 мл консервированной крови и 350 мл теплой донорской крови), применено повторное внутривенное введение сухой плазмы 300 мл внутривенно, введены также 1,5 г фибриногена, 5 мл протаминасульфата, 20% глюконат кальция 2 мл, 10% хлористый кальций 20 мл, глюкоза с витаминами и другие средства. Учитывая, что источником продолжающегося кровотечения явилась культя шейки матки, одновременно с применением указанных выше средств произведена релапаротомия и экстирпация шейки матки. Культя шейки матки была деформирована, темно-синего цвета обильно имбибирована кровью. После экстирпации шейки матки кровотечение прекратилось и состояние больной постепенно улучшилось. В послеоперационном периоде проводилось лечение гипохромной анемии. Выписана на 14-й день после операции в удовлетворительном состоянии.

Существенным звеном в борьбе с кровотечениями на почве гипо- и афибриногемии является их профилактика. К сожалению, в имеющейся литературе этому вопросу уделено мало внимания.

По мнению Revelli (1959), в целях профилактики афибриногемии следует тщательнее наблюдать за беременными, страдающими токсикозами или имеющими в анамнезе неврогематогенный шок. В случаях, когда производятся операции, травмирующие матку, следует, по мнению автора, обращать внимание на состояние печени, помнить о субклинических формах, чаще



определять содержание фибриногена там, где анамнез указывает на изменение функции или болезни печени.

Vin Vü-chang и Li Shou-jou (1959) также указывают на необходимость более тщательного изучения анамнеза, так как большие кровопотери в предшествующих родах должны настораживать относительно возможности развития дефекта свертывания. Mannherz (1960) считает, что эмболия околоплодными водами бывает чаще, чем думают, и в связи с этим высказывается против применения методов Кристеллера и Креде. Sbriggs, Pagliani (1959) с целью профилактики коагулопатий предлагают вскрытие оболочек и введение антиспастических веществ во всех случаях перерастяжения матки и повышения внутриматочного давления.

Многие авторы высказываются против применения ряда лекарственных препаратов, как способствующих нарушению свертывания.

Bruntsch (1957) наблюдал афибриногемию с обильным послеродовым кровотечением в результате введения эрастина с целью родообезболивания. Согласно Rosenzweig и Drazancic (1960), фактором, способствующим развитию афибриногемии, является стильбестрол.

Большие разногласия в литературе вызывает вопрос о роли препаратов гипофиза (питуитрина, питоцина, окситоцина) в развитии коагулопатий у рожениц. Reid и соавторы (1953) считают, что надо ограничить применение указанных препаратов, так как они вызывают сильные схватки и могут способствовать эмболии околоплодными водами. Stevenson и соавторы (1953) советуют избегать использования окситоцина при всех формах токсикозов беременности. По данным Salvaggio (1960), у 55 женщин, которым для родовозбуждения внутривенно вводился питоцин 1:1000, через час после родов развивалась тенденция к уменьшению фибриногена в крови.

На возможность возникновения афибриногемии в связи с применением окситоцина указывают Murphy и соавторы (1956); Paxson и соавторы (1958); Guilhem и соавторы (1960) и др.

С другой стороны, некоторые авторы не отмечают вредного влияния указанных препаратов на содержание циркулирующего фибриногена (Pritchard, 1956; Stouffer

и соавт., 1958; З. А. Смирнова, 1961, и др.). Г. К. Школьный (1961) применил окситоцин для лечения гипотонии матки в раннем послеродовом периоде и слабости родовой деятельности у 87 женщин. Осложнений от введения препарата автор не наблюдал.

О роли родового наблюдения, особенно при отягощенном акушерском анамнезе, осложнениях беременности и т. д. в профилактике нарушений свертывания крови свидетельствуют данные Рахсон и соавторов (1958), которые сообщили, что из 76 случаев наблюдавшихся ими коагулопатий в родах большой процент выпал на негритянок, что, по их мнению, объясняется худшими социальными условиями и, следовательно, худшим наблюдением за беременными среди негритянского населения. Среди белых женщин, находившихся в плохих условиях и лишенных наблюдения врачей при беременности, афибриногемия развивалась так же часто, как и среди негритянок. В обеих группах было много тяжелых токсикозов беременности, чаще встречались преждевременная отслойка плаценты и другие акушерские осложнения, ведущие к нарушениям свертывания крови.

По данным тех же авторов, среди беременных, находившихся под тщательным наблюдением до родов, коагулопатии были крайне редки и зависели лишь от введения им с целью родоускорения окситоцина.

Мы также полагаем, что главным профилактическим звеном в борьбе с афибриногемией в акушерстве является систематическое наблюдение за беременными женщинами. Тщательное и квалифицированное наблюдение позволяет своевременно выявить и лечить поздний токсикоз беременности, предлежание плаценты, сенсбилизацию материнского организма к резус- и групповым антигенам плода и другие осложнения, приводящие к преждевременной отслойке плаценты, внутриутробной смерти плода и последующей афибриногемии. По нашему мнению, в целях профилактики афибриногемии в женских консультациях нельзя ограничиваться только акушерским обследованием беременных. Наряду с ним требуется и соответствующее гематологическое обследование женщин (определение фибриногена, фибринолитической активности, толерантности крови к гепарину и др.), хотя бы в случаях

осложненной беременности — при длительной задержке в матке мертвого плода, тяжелой форме позднего токсикоза, многоводии, многоплодии, крупном плоде, у пожилых беременных и рожениц.

В процессе родового акта профилактикой афибриногенемии является правильная регуляция схваток и своевременное лечение как слабости родовой деятельности, так и стремительных родов. По нашим наблюдениям, применение препаратов задней доли гипофиза (питуитрина Р, питуитрина М, окситоцина и др.) в дозировках, принятых в акушерских стационарах нашей страны, не влияет на свертывающую систему крови и не способствует развитию афибриногенемии. Однако все же следует учитывать такую возможность у пожилых рожениц при наличии перерастяжения матки крупным плодом, многоплодием, многоводием, при позднем токсикозе и т. д. В подобных случаях применение родостимуляции должно сопровождаться особенно тщательным контролем за характером и интенсивностью схваток. Профилактикой афибриногенемии в родах является также ограничение и даже отказ от таких травмирующих тело и шейку матки способов родоразрешения, как искусственное расширение и рассечение зева, наложение высоких акушерских щипцов, поворот при неполном открытии маточного зева и т. д.

Возникновению афибриногенемии способствует любая травматизация матки, так как она создает возможность проникновения тромбoplastина в материнский кровоток. Поэтому ограничение метода Креде в послеродовом периоде и отказ от грубого, частого наружного массажа матки в раннем послеродовом периоде также являются профилактикой нарушений свертывания крови у рожениц и родильниц.

Таким образом, тщательное акушерское и гематологическое обследование беременных женщин, своевременное выявление и лечение осложнений беременности и родов, правильное ведение родов, хорошее обезболивание родов и всех связанных с ними операций, отказ от травмирующих матку и родовые пути влагалищных операций и грубых манипуляций в послеродовом и раннем послеродовом периоде является, по нашему мнению, лучшей профилактикой акушерских кровотечений, связанных с гипо- и афибриногенемией.

## ЛИТЕРАТУРА

- Агишева М. Х. Труды Волгоградского мед ин-та. Волгоград, 1964, т. 15, 538—540.
- Азбукина Л. Н. Акуш и гин., 1966, 6, 51—55.
- Айламазян Н. М. Труды Ереванского ин-та усовершенствования врачей, в. I. Ереван, 1965, 231—237.
- Александров Е. К. Сборник научн. трудов Ивановского мед. ин-та, в. 28. 1963, 223—231.
- Алексеев В. А. Акуш. и гин., 1964, 5, 110—114.
- Альперин П. М., Шарова Ю. А. Врач. дело, 1964, 3, 10—13.
- Андреев Г. В. Фибринолиз. Химия и физиология процесса. М., 1967.
- Астринский С. Д., Коган А. А. Профилактика и терапия кровотечений в родах. Ташкент, 1966.
- Багдасаров А. А., Альперин П. М., Демидова Н. В., Шарова Ю. А. Тер. арх., 1959, 11, 3—12.
- Бакиева Р. Г., Королькова О. А., Миронова Т. А. Научн. труды Казанского мед. ин-та. т. 14, Казань, 1964, 363—365.
- Бакшеев Н. С. Вторая научно-практическая конференция акушеров-гинекологов УССР (тезисы докладов). 1961, 3—4.
- Бакшеев Н. С. Труды XI Всесоюзн. съезда акушеров-гинекологов. М., 1965, 212.
- Бакшеев Н. С., Лакатош А. А. Акуш. и гин., 1965, 4, 9—18.
- Бакшеев Н. С. Маточные кровотечения в акушерстве, Киев, 1966.
- Балаховский С. Д. Врач. дело, 1957, 6, 562—567.
- Балезин Л. З. Труды Свердловск. мед. ин-та. Свердловск, 1964, в. 47, 211—217.
- Балезин Л. З. Труды Свердловск. мед. ин-та, в. 47. Свердловск, 1964, 21—24.
- Балуда В. П. Влияние болевого раздражения на функциональное состояние свертывающей системы крови. (Экспериментальное исследование). Автореф. дисс. Томск, 1958.
- Балуда В. П. Пат. физиол. и экспер. тер., 1959, 5, 79—86.
- Балуда В. П. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1962, 1, 10—16.
- Балуда В. П. Пат. физиол. и экспер. тер., 1963, 1, 6—13.
- Балуда В. П. Тезисы докладов к научной сессии по фибринолизу. Л., 1965, 5—6.
- Балуда В. П., Черная В. В. Акуш. и гин., 1961, 2, 48—55.
- Балуда В. П., Мухамеджанов И. А. Пат. физиол. и экспер. тер., 1962, 4, 45—50.
- Балуда В. П., Маляровский В. Н., Ойвин И. А. Лабораторные методы исследования свертывающей системы крови. М., 1962.

- Барак Т. Ф. *Вопр. охр. мат. и дет.*, 1965, 6, 49—53.  
 Баркаган З. С., Суховеева Е. Я. *Пробл. гематол. и перелив. крови*, 1964, 3, 22—26.  
 Бахарева Е. М. *Труды Куйбышевск. мед. ин-та*, т. 25, 1963, 81—84.  
 Белик Я. В., Ходорова Е. Л. *Биохимия свертывания крови*. Киев, 1957.  
 Беликина Н. В. и Прокофьева Л. И. Тематическая сессия Иркутского научно-исслед. ин-та ортопедии и травматологии по проблеме свертывания крови. Иркутск, 1959.  
 Бенедиктов И. И. *Труды Свердловского мед. ин-та*, в. 47, 1964, 9—20, 157—170.  
 Бенедиктов И. И., Галеева Л. С. *Акуш. и гин.*, 1964, 1, 75—80.  
 Бижан У. И. *Вопр. охр. мат. и дет.*, 1964, 3, 52—54.  
 Бижан У. И. *Сов. здравоохран.* Киргизии, 1965, 2, 18—20.  
 Богомолова Л. Г. *Труды Лен. ин-та переливания крови*, т. V, 1943, 37—48.  
 Богоявленская Н. В. Изучение роли нервной системы в регуляции уровня протромбина, тромботропина и гепарина в кровяном русле. Автореф. дисс. М., 1955.  
 Богоявленский О. В. *Труды Волгоградского мед. ин-та*, т. 15, 1964, 534—538.  
 Бокова Л. Б. *Акуш. и гин.*, 1963, 5, 51—56.  
 Большев И. Н., Конюхов С. Г. *Клин. мед.*, 1955, 1, 86—89.  
 Бородин А. Е. О некоторых биохимических изменениях в длительно консервированной крови. Автореф. дисс., Иркутск, 1952.  
 Бородин А. Е. *Труды Благовещенского мед. ин-та*, т. 7, в. I, 1965, 47—48.  
 Братчиков Н. *Врач. дело*, 1938, 4, 291—292.  
 Бубличенко Л. И. в кн.: *Послеродовая инфекция*, М., 1949, 228—279.  
 Вайсман Л. Э. *Акуш. и гин.*, 1956, 4, 41—47.  
 Василейский С. С., Иванов И. П. *Акуш. и гин.*, 1964, 1, 48—52.  
 Веселкин П. Н., Ильин В. С., Чаплыгина З. А. *Вопр. мед. химии*, 1955, 1, в. 2, 121—127.  
 Верещагин И. П., Евнина И. И., Панкрушина Г. В., Дмитриева В. А. *Пробл. гематол. и перелив. крови*, 1965, 10, 10, 43—44.  
 Виноградова С. И. *Труды Саратовск. мед. ин-та*, т. 2, ч. 2—3, 1939, 45—50.  
 Виноградова Ю. А. и др. Тезисы докл. XI Всесоюзного съезда акуш. — гинекологов. М., 1963, 167.  
 Волкова Т. Г. *Труды Куйбышевского мед. ин-та*, 1963, т. 25, 90—96.  
 Волкова Л. С. VII международн. конгресс антропологич. и этнографич. наук. М., 1964.  
 Вольфсон Т. И., Крайзмер К. Ф. *Стоматология*, 1954, 1, 31—33.  
 Воробьева А. И. *Клин. мед.*, 1959, XXXVII, 5, 50—53.  
 Вязов О. Е. *Иммунология эмбриогенеза*. М., 1962.  
 Вязов О. Е., Волкова Л. С. Тез. докладов XII сессии общего собрания АМН СССР, 14—19 апреля 1958 г. Минск, 1958, 17—20.

- Галочкина А. А. *Вопр. охр. мат. и дет.*, 1966, 11, 10, 70—75.
- Гальченко В. К. *Изменения некоторых показателей свертывающей и антисвертывающей систем крови при гинекологических кровотечениях. Автореф. дисс.*, Львов, 1965.
- Геворкян Г. Г. *Акуш. и гин.*, 1957, 5, 78—88.
- Гоменюк И. П. *Акуш. и гин.*, 1958, 6, 32—35.
- Гофман Г. Е., Юсим Е. М. *Акуш. и гин.*, 1963, 4, 85—89.
- Грабовецка Л., Лесиньски Я. *Труды XI Всесоюзн. съезда акушеров-гинеков. М.*, 1965, 254—255.
- Григорян А. А. *Труды Ереванского мед. ин-та. в. 14*, 1965, 525—529.
- Гришаев А. Ф. *Акуш. и гин.*, 1953, 2, 43—45; 5, 78—83.
- Гришаев А. Ф. *Колебание протромбина крови у спортсменок и не спортсменок при неосложненной беременности и при токсемиях по ходу ее. Автореф. дисс.*, Куйбышев, 1955.
- Гришель И. И. *Здравоохр. Белоруссии*, 1963, 8, 31—34.
- Грицкевич В. П., Гельман Г. Т. *Здравоохр. Белоруссии*, 1965, 6, 65—67.
- Грищенко В. И. *Труды Харьковского мед. ин-та, в. 61*, 1964, 35—41.
- Гуровская Т. М. *Акуш. и гинеков.*, 1966, 8, 57—60.
- Данилова Л. П., Зеленина Н. М. *Сов. здравоохр. Киргизии*. 1964, 6, 27—32.
- Давыдов С. Н. *Акуш. и гин.*, 1961, 1, 88—89.
- Джавадян Н. С. *Бюлл. экспер. биол. и мед.*, 1952, 34, 6, 12, 29—32.
- Джавадян Н. С. *Арх. пат.*, 1954, 1, 22—33.
- Дмитриева А. И. *Акуш. и гин.*, 1961, 6, 41—43.
- Доброхотов Г. С. *Тер. арх.*, 1957, XXIX, 8, 79—84.
- Добрякова С. Б., Иванова Г. В. *Сов. мед.*, 1961, 10, 123—125.
- Доннер Л. Ф. *Пробл. гематол. и перелив. крови*, 1965, 10, 10—18.
- Дорогов В. Н., Веденева Г. К., *Научн. записки Ужгородск. унив.*, т. 45, 1961, 64—66.
- Дульцин Я. А. *XI Всесоюзный съезд акушеров-гинекологов, тез. докладов. М.*, 1963, 136—139.
- Елизаров Н. Н. *Акуш. и гин.*, 1963, 5, 61—65.
- Еремеев В. С., Мазурин А. В. *Педиатрия*, 1963, 10, 21—26.
- Жордания И. Ф. *Основные вопросы течения и ведения родов в последовом и раннем послеродовом периодах. М.*, 1956.
- Жученко П. Г. *Акуш. и гин.*, 1964, 1, 64—69.
- Зарембина В. А. *Акуш. и гин.*, 1965, 3, 94—100.
- Зубаиров Д. М. *Влияние интросцептивных рефлексов и функционального состояния высших отделов центральной нервной системы на свертываемость крови. Автореф. дисс. Казань*, 1957.
- Зубаиров Д. М. *Казанск. мед. журн.*, 1958, 39, 1, 21—26.
- Зубаиров Д. М. *Бюлл. экспер. биол. и мед.*, 1962, 11, 33—36.
- Зубаиров Д. М. *Пробл. гематол. и перелив. крови*, 1962, 7, 12, 32—39.
- Зубарева Л. П. *Научн. записки, т. XLVII, Ужгород*, 1962, 98—102.
- Зубарева Л. П. *Акуш. и гин.*, 1965, 1, 56—60; 1966, 8, 49—53.
- Иванова Н. А. *Пробл. гематол. и перелив. крови*, 1963, 8, 4, 56—61.

- Ильин В. С. Труды Сталинабадского мед. ин-та, т. I, Сталинабад, 1941, 107—113.
- Ильин В. С. Успехи совр. биол., 1948, 26, 3 (6) 853—862.
- Ильин В. С. Биохимия, 1949, 14, 4, 354—360.
- Иртуганова Г. Х. Акушерско-гинекологич. практика в Забайкалье, в. 2, 1964, 13—18.
- Исаева А. Д. Труды Харьковского мед. ин-та, в. 56, 1960, 100—106.
- Исаева А. Д. Акуш. и гин., 1961, 3, 83—89.
- Исаева А. Д. Труды Харьковского мед. ин-та, в. 61, 1964, 98—105.
- Исхаков А. И. Мед. журн. Узбекистана, 1963, 3, 32—36.
- Итин А. Б. Probl. гематолог. и перелив. крови, 10, 10, 1965, 45—47.
- Кантер Х., Гросс Ю. Клин. мед., 1965, 43, 6, 21—24.
- Капетанаки К. Т. и Котовщикова М. А. Сов. мед., 1959, 9, 51—55.
- Карпович П. Н. Клин. мед., 1965, 43, 8, 95—99.
- Карташевский Н. Г., Филатов А. Н. Сов. хир., 1934, 7, 2—3, 372—376.
- Касьянов Н. Е. К вопросу об эмболии легких плацентарными гигантами. Дисс. Петербург, 1896.
- Климец И. И. Вопр. охр. мат. и дет., 1967, 8, 63—67.
- Климова М. С. Труды Саратовского гос. мед. ин-та, т. I, ч. 4, 1936, 127—144.
- Кобозева Н. В. Тезисы докл. XI Всесоюзн. съезда акуш.-гинекол. М., 1963, 176—177.
- Ковалевский А. А. Труды Томского мед. ин-та, т. 15, Томск, 1949, 287—298.
- Коваленко В. Н., Котовщикова М. А. Актуальные вопросы перелив. крови, 1958, 6, 194—207.
- Колпаков Л. Ф. Труды Свердловского мед. ин-та, в. 47. 1964, 36—42; 64—66.
- Колпакова Л. Л. Акуш. и гин., 1965, I, 130—133.
- Конюхов С. Г. Тезисы докладов II съезда акуш.-гинекол. РСФСР. М., 1965, 197—199.
- Конюхов С. Г., Суслопаров Л. А. Тезисы докладов к научной сессии по фибринолизу. Л., 1965, 44—46.
- Конюхов С. Г., Суслопаров Л. А. Труды Пермского мед. ин-та, в. 62. 1965, 327—330.
- Копалейшвили Б. И. Гин. и акуш., 1931, 6, 517—521.
- Корнилова Г. Г. Нарушения некоторых функций печени при поздних токсикозах у беременных женщин. Автореф. дисс. Л., 1958.
- Королева А. М. Акуш. и гин., 1957, 5, 89—93.
- Косьяков П. Н., Уринсон Р. М. Probl. гематол. и перелив. крови, 1959, 10, 3—7.
- Котасек А. Акуш. и гин., 1962, 4, 13—22.
- Котельникова А. И. Акуш. и гин., 1963, 3, 85—88.
- Котовщикова М. А. Сборник научных работ ЛИПК, 10. Л., 1960, 111—115.
- Котовщикова М. А. Тезисы докладов к научн. сессии по фибринолизу. Л., 1965, 8—9.
- Котовщикова М. А. и Блексмит З. Д. Probl. гематол. и перелив. крови, 1957, 3, 53—55.

- Котовщикова М. А., Кузник Б. И. Тез. докл. 5-й Всесоюзной конференции врачей-лаборантов. Л., 1961.
- Кравкова Е. В. Акуш. и гин. 1964, 2, 48—55.
- Кравченко П. В., Волков В. Е., Федотов С. Д. Пробл. гематол. и перелив. крови. 1966, 11, 1, 40—41.
- Кримкер Я. М. Педиатр., акуш. і гінек., 1959, 5, 51—53.
- Кудряшов Б. А. Докл. АН СССР, 1948, 60, 8, 1469—1472.
- Кудряшов Б. А. Клин. мед., 1958, 10, 3—19.
- Кудряшов Б. А. Проблемы свертывания крови и тромбообразования. М., 1960.
- Кудряшов Б. А. Вопр. мед. химии, 1960, VI, 1, 3—13.
- Кудряшов Б. А. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1962, 7, 12, 3—14.
- Кудряшов Б. А. Тезисы докл. к научн. сессии по фибринолизу. Л., 1965, 3—5.
- Кудряшов Б. А. Труды XI Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. М. 1965, 229—230.
- Кудряшов Б. А. и Улитина П. Д. Доклады АН СССР, 1958, 120, 3, 677—680.
- Кудряшов Б. А. и др. Клин. мед., 1961, 39, 3, 19—30.
- Кудряшов Б. А., Андреев Г. В., Калишевская Т. М. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1964, 9, 4, 12—15.
- Кудряшов Б. А., Молчанова Л. В., Базазьян Г. Г. Вопр. мед. химии, 1965, 11, 6, 77—79.
- Кузнецов В. А., Мирошниченко В. П. Сов. мед., 1962, 3, 118—121.
- Кузнецова О. П. Акуш. и гин., 1965, 3, 88—93.
- Кузнецова О. П. Здравоохр. Таджикистана, 1965, 1, 38—41.
- Кузнецова О. П., Русакова Г. П. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1964, 58, 7, 41—43.
- Кузник Б. И. Влияние фолликулина, прогестерона, плацентина и спермина на свертываемость крови и время кровотечения. Автореф. дисс., Свердловск, 1954.
- Кузник Б. И. Успехи совр. биологии, 1963, 56, 2, 180—196.
- Кузник Б. И. и др. Тезисы докл. к научной сессии по фибринолизу. Л., 1965, 9—10.
- Кузник Б. И., Альфонсов В. В., Скипетров В. П., Чирейкин Л. В. В кн.: Итоги научных работ, выполненных в Ленингр. ин-те перелив. крови в 1963 г. Л., 1964, 45—47.
- Кузник Б. И., Котовщикова М. А. Лаб. дело, 1963, 2, 19—24.
- Кузник Б. И., Слобожанкина И. К. Лаб. дело, 1965, 8, 481—483.
- Кулиева Н. Г. Здравоохр. Туркменистана, 1957, 4, 3—7.
- Куликова Н. Н. Тезисы докладов II съезда акуш.-гинеко. РСФСР. 1965, 176—177.
- Кучук А. П. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1965, 10, 8, 42—45.
- Кучук А. П. Гематология и перелив. крови. Киев, 1966, 107—112.
- Кущелевский Б. П. Очерки по антикоагулянтной терапии. М., 1958.
- Кытманова Г. Д. Вопр. охр. мат. и дет., 1962, 7, 9, 56—60.
- Лебедева И. М. Влияние острой кровопотери в поздние сроки беременности при разных функциональных состояниях ц. н. с.



- беременных животных на течение внутриутробной асфиксии. Автореф. дисс., Фрунзе, 1958.
- Лебедь О. О. Педиатрия, акуш., гин., 1961, 2, 42—45.
- Левченко К. Е. Педиатр., акуш. и гин., 1961, 2, 45—46.
- Леменов В. Л. Пат. физиол. и экспер. тер., 1963, 7, 4, 45—50.
- Леменова Л. Н. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1963, 8, 12, 36—38.
- Лиходаева Л. Л. Акуш. и гин., 1961, 2, 28—26.
- Лихт Л. Л., Неймарк Е. З. Клин. мед., 1965, 43, 6, 143—145.
- Лукомский П. Е., Казьмина П. В. Кардиология, 1961, 4, 3—13.
- Лукомский П. Е., Лакин К. М., Казьмина П. В. Кардиология, 1965, 5, 1, 24—29.
- Лурье А. Ю. Избранные труды, Киев, 1960, 226—241.
- Мазурин А. В., Плахута Т. Г. Вопр. охр. мат. и дет., 1965, 10, 2, 54—58.
- Макеева О. В. Профилактика заболеваемости матерей и новорожденных. М., 1957.
- Маркосян А. А. Нервная регуляция свертывания крови. М., 1960.
- Маркосян А. А. Экспер. хир. и анестезиолог., 1965, 3, 7—13.
- Маркосян А. А. Тезисы докладов к научной сессии по фибринолизу. Л., 1965.
- Маркосян А. А. Физиология свертывания крови. М., 1966.
- Мартьянов С. М., Кучук А. П. Гематология и перелив. крови (Киевский ин-т перелив. крови). 1965, 1, 112—118.
- Мачабели М. С. Система свертывания крови. Тбилиси, 1961.
- Маянский Д. Н. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1965, 10, 3, 16—19.
- Медведицын Г. П. Труды Крымского мед. ин-та, т. 32, 1961, 137—143.
- Месропова Л. Г. Клиника гипотонии беременных. Автореф. дисс., Ташкент, 1960.
- Метлер С. Труды XI Всесоюзн. съезда акуш.-гинеколог. М., 1965, 267.
- Мещеров Х. Х., Сотникова Л. Г. Научн. труды Казанского мед. ин-та, т. 14, 1964, 486—486.
- Миревич Д. Ю. Акуш. и гин., 1964, 2, 65—69.
- Михайлов В. П., Терехова А. А. Акуш. и гин., 1957, 5, 58—77.
- Молчанов Н. С. Гипотонические состояния. Л., 1962.
- Музафаров Н., Соловых Л. Мед. жур. Узбекистана, 1963, 12, 31—32.
- Нааритс С. О. Учен. записки Тартуского ун-та, в. 147, № 7, 1964, 13—19.
- Неговский В. А., Киселева К. С. 2-я Всесоюзная конференция по патологии и терапии терминальных состояний. М., 1961, 57—59.
- Николов Н., Георгиева М., Попиванов С. Акуш. и гин., 1963, 3, 16—20.
- Николов Н., Георгиева М., Васильева И. Акуш. и гин., 1964, 6, 46—49.
- Никольская А. А. Ученые записки Ставропольск. мед. ин-та, в. 4, 1961, 129—133.

- Новиков Ю. И. В сб.: Поздние токсикозы беременности. Л., 1955.
- Новиков Ю. И. Акуш. и гин., 1958, 2, 18—24.
- Новиков Ю. И. Некоторые особенности сосудисто-рефлекторных реакций у беременных женщин. Автореф. дисс. Л., 1955.
- Орлова Л. Д., Фриновская И. В. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1966, 11, 1, 18—24.
- Паллади Г. А. Здравоохранение (Кишинев), 1962, 3, 6—10.
- Партев З. Х., Парейшвили Е. А., Авдалбекян Л. М., Пхрикан Ж. А. III республиканская научная сессия по вопросам гематологии и переливания крови 28 сент.—1 окт. 1954 г., тез. докладов, Ереван, 1954, 23—26.
- Паршина Л. А. Акуш. и гин., 1963, 5, 56—60.
- Паршина Л. А. Материалы теоретич. и клинич. медицины (Томский мед. институт), 1965, в. 5, 250—253.
- Паршина Л. А. Свертывающая система крови в акушерстве и гинекологии. Томск, 1966, 20—27.
- Паша С. П. Акуш. и гин., 1965, 4, 102—106.
- Паша С. П. Здравоохранение (Кишинев). 1965, 3, 33—36.
- Персианинов Л. С. 2-я Всесоюзная конференция по патологии и терапии терминальных состояний. М., 1961, 59—61.
- Персианинов Л. С., Порай-Кошиц К. В. Сов. мед., 1965, 3, 60—66.
- Персианинов Л. С., Малиновская С. Я. Акуш. и гин., 1962, 6, 3—12.
- Петраш О. Г., Жилев И. Ф., Фогель П. И. Научн. записки Ужгор. Университета, т. 47, 1962, 78—81.
- Петренко З. Г. Труды Свердловского мед. ин-та, в. 47, 1964, 121—125.
- Петров Д. Г., Савкив Б. Т. Пробл. гематол. и переливан. крови, 1964, 9, 2, 44—48.
- Петров И. Р. Труды XI Всесоюзн. съезда акуш. гинекол. М., 1965, 224—228.
- Петров И. Р., Филатов А. Н. Плазмозамещающие растворы, Л., 1958.
- Петров-Маслаков М. А. Акуш. и гин., 1961, 2, 9—15.
- Петров-Маслаков М. А. Сов. мед., 1962, 3, 8—16.
- Петровский Б. В., Соловьев Г. М., Гусейнов Ч. С., Пятницкая Г. Х., Смирнова Л. А. К научной сессии по фибринолизу. Л., 1965, 37—39.
- Пешков В. К. В кн.: Свертывающая система крови в акушерстве и гинекологии. Томск. 1966, 33—44.
- Плешаков В. Т., Онущенко Б. Н., Клур В. Ю. Тез. докладов к научн. сессии по фибринолизу. Л., 1965, 40—41.
- Пойзнер Б. С. В кн.: Свертывающая система крови в акушерстве и гинекологии. Томск, 1966, 3—10.
- Помаскина А. Н. Акуш. и гин., 1960, 5, 14—16.
- Порай-Кошиц К. В. Акуш. и гин., 1961, 6, 35—41.
- Порай-Кошиц К. В. Вопр. охр. мат. и дет., 1965, 10, 6, 53—57.
- Пророкова В. К. II съезд акушеров-гинекологов РСФСР, тезисы докладов. М., 1965, 92—93.
- Пророкова В. К., Кругликова А. А. Акуш. и гин., 1966, 8, 53—56.
- Пулатова М. Т. Здравоохр. Таджикистана, 1964, 1, 23—26.

- Пулатова М. Т. Научн. конф., посвященная 40-летию Таджикской ССР и Коммунистической партии Таджикистана. Тезисы докладов. Душанбе, 1964, 152—153.
- Пулатова М. Т. Изв. АН Таджикской ССР, отдел. биол. наук, 1965, 4 (21) 112—114.
- Пулатова М. Т. Здравоохранение Таджикистана, 1965, 2, 45—48.
- Пулатова М. Т. Изв. АН Таджикской ССР, отдел. биол. наук, 1965, 2 (19), 99—101.
- Пулатова М. Т. Здравоохранение Таджикистана, 1965, 6, 27—30.
- Пурандаре Б. Н. Труды XI Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. М., 1965, 234—237.
- Радионченко А. А., Паршина Л. А., Якутенок А. Б., Михайлов В. Д. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1965, 8, 28—30.
- Рафалькес С. Б. Акуш. и гин., 1961, 1, 83—88.
- Рейниш М. С. Тез. докладов к научн. сессии по фибринолизу, Л., 1965, 15.
- Репина М. А. Вопр. охр. мат. и дет., 1962, 9, 60—66.
- Репина М. А. Состояние системы свертывания крови у беременных и рожениц. Автореф. дисс. Л., 1963.
- Розенбаум Е. Г. Акуш. и гин., 1958, 6, 36—38.
- Романова Е. П. Клин. мед., 1928, VI, 3, 161—166.
- Рубинштейн Д. Л., Петрова М. П. Бюлл. exper. биол. и мед., 1947, XXIII, 6, 434—437.
- Русакова Г. П. Пат. физиол. и exper. тер., 1965, 9, 5, 82—84.
- Рутберг Р. А. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1957, 3, 25—33.
- Рутберг Р. А. Лаб. дело, 1961, 6, 6—7.
- Рутберг Р. А. Тезисы докл. к научн. сессии по фибринолизу. Л., 1965, 10.
- Рыбалко Е. Л. Акуш. и гинеко., 1963, 5, 32—38.
- Садыков Б. Г., Семкина Д. П. Научн. труды (Казанский мед. ин-т), т. 14, 1964, 533—534.
- Сарницкий И. П. Вопросы соврем. хирургии (Киевский ин-т усоверш. врачей). в. 2, 1963, 91—104.
- Серикова А. З. Лаб. дело, 1961, 4, 8—10.
- Серикова А. З. Вестн. АМН СССР, 1962, 7, 54—59.
- Синдеева Э. Н. Сов. мед., 1962, 4, 48—52.
- Скачедуб Р. Г. Труды Пермского мед. ин-та, т. 40, в. 4, 1962, 83—90.
- Скипетров В. П. Тезисы докладов II съезда акушеров-гинекологов РСФСР, 1965, 186—187.
- Скипетров В. П. Материалы конференции по пробл. сверт. крови. Баку, 1966, 268—270.
- Слунский Р. Труды XI Всесоюзного съезда акушеров-гинеколов. М., 1965, 285—286.
- Смидович В. Н. и Герасимова Л. И. Хирургия, 1960, 5, 96—104.
- Смирнова З. А. Медикаментозная профилактика повышенных кровопотерь в последовом и раннем послеродовом периоде. Автореф. дисс. Харьков, 1961.
- Соловьева Т. Г. Значение резус-фактора в клинической практике. Автореф. дисс. Л., 1956.
- Сотникова Л. Г. Казанск. мед. журн., 1964, 3, 62—63.
- Сотникова Л. Г. Сов. мед., 1966, 1, 64—67.

- Старовойтов И. М. В кн.: Профилактика и лечение кровотечений в родах. Под ред. И. М. Старовойтова. Минск, 1963.
- Старовойтов И. М., Рудная В. П., Чурило Л. А. Труды XI Всесоюзн. съезда акуш.-гинеколог. М., 1965, 269—272.
- Степанкина М. К. Труды Саратовского мед. ин-та. т. 6, Саратов, 1947, 75—78.
- Стецюра А. Т. Київський Державний медінститут. Праці кафедри патологічної фізіології, Київ, 1938, 217—239.
- Суслопаров Л. А. Выездная сессия Ученого совета филиала ЛИПК в г. Кирове, тезисы докладов. 1965, 89—92.
- Суслопаров Л. А. Материалы научно-практической конференции работников службы крови и гематологии, посвящ. XXX-летию службы крови в Челябинской области, 1966, 178—180.
- Сыроватко Ф. А., Волков Я. Н., Любимов Н. И. Акуш. и гин., 1955, 2, 64—68.
- Тейлор Г. [H. Taylor] Труды XI Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. М., 1965, 222—224.
- Тельнова Р. П. Значение кровопотери в последовом и послеродовом периода. Автореф. дисс. Киев, 1954.
- Теодор Л. Б., Васюк Н. А., Кантониста Е. Г., Паляница В. Н. Труды XI Всесоюзн. съезда акуш.-гинеколог. М., 1965, 231—234.
- Терехова А. А. Акуш. и гин., 1955, 2, 44—55.
- Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София, 1959.
- Толстых А. С. Тезисы докладов XI Всесоюзн. съезда акуш.-гинеколог., М., 1963, 144—145.
- Туголуков В. Н. Врач дело, 1953, 2, 151—154.
- Туголуков В. Н. О способах определения протромбина крови и применении их в клинике. Автореф. дисс. Л., 1953.
- Узилевская К. М. Сборник научн. трудов Витебского мед. ин-та, в. II, 1964, 391—394.
- Умнова М. А., Уринсон Р. М. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1960, 7, 3—10.
- Федорова З. Д. Совр. пробл. гематол. и перелив. крови, в. 36, М., 1964, 211—216.
- Федорова З. Д. 42-й Пленум Ученого совета ЦОЛИПК «Иммунология и препараты крови». М., 1965, 99—101.
- Федорова З. Д. Материалы юбилейной научн. конфер. ЦОЛИПК, М., 1967, 171—173.
- Филатов А. Н. Кровозамещающие растворы, их приготовление и применение. Л., 1944.
- Филатов А. Н. Вестн. хир., 1946, 66, 3, 56—63.
- Филатов А. Н. Краткий справочник по перелив. крови для врачей больниц, Л., 1958.
- Филатов А. Н., Вестн. хир., 1966, 7, 3—10.
- Филатов А. Н., Богомолова Л. Г., Андрианова И. Г. Лечебные препараты из крови и их клиническое применение. Л., 1959.
- Филатов А. Н., Богомолова Л. Г., Андрианова И. Г. Сухая плазма крови. Л., 1964.
- Филатов А. Н., Депп М. Е. Памятка для врачей по применению в клинической практике белковых гидролизатов. Л., 1956.

- Филатов А. Н., Котовщиков М. А. Свертывающая система крови в клинической практике. Л., 1963.
- Филатов А. Н., Федорова З. Д. Руководство по применению крови и кровозаменителей. Л., 1965, 407—415.
- Филатов А. Н., Федорова З. Д. Тезисы докладов к научн. сессии по фибринолизу. Л., 1965, 39—40.
- Филатов А. Н., Федорова З. Д. Материалы конфер. по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, 301—302.
- Хавкин Ю. А. Об изменчивости сывороточного белка при нефропатии беременных. Автореф. дисс. Ташкент, 1959.
- Хаскин С. Г. Акуш. и гин., 1966, 8, 42—45.
- Хейфец С. Н. Акуш. и гин., 1964, 4, 135—137.
- Цирульников М. С. Акуш. и гин., 1963, 5, 65—68.
- Цобкалло Г. И. Физиол. журн. СССР, 1947, 33, 5, 651—655.
- Цобкалло Г. И. Бюлл. exper. биол. и мед., 1951, 32, в. 2, 8, 154—157.
- Чаплыгина З. А. ДАН СССР, 1950, LXXII, 2, 355—358.
- Чаплыгина З. А. Современные проблемы гематологии и перелив. крови, в. 36, М., 1964, 268—272.
- Чаплыгина З. А., Безносикова В. К. Проблемы гематол. и перелив. крови, 1965, 10, 8, 17—20.
- Чаплыгина З. А., Безносикова В. К. Тезисы докладов к научн. сессии по фибринолизу. Л., 1965, 46—47.
- Чеботарев Д. Ф. Гипертензивный синдром беременных. Киев, 1956.
- Черная В. В. Акуш. и гин., 1959, 6, 75—79.
- Черная В. В. Акуш. и гин., 1960, 3, 100—102.
- Черная В. В. Акуш. и гин., 1964, 2, 60—65.
- Черная В. В. Тезисы докладов II съезда акуш.-гин. РСФСР, 1965, 189—190.
- Черная В. В. в кн.: Свертывающая система крови в акушерстве и гинекологии. Томск, 1966, 28—32.
- Чумбуридзе Э. Ш. Акуш. и гин., 1966, 7, 48—52.
- Чунихина Н. А. Тезисы докладов на 13-й научной конф. Лен. мед. ин-та им. И. П. Павлова. 1959, 88—89.
- Шамов В. Н., Филатов А. Н. Руководство по переливанию крови. Л., 1940.
- Шауэр И., Кулих В. Акуш. и гин., 1964, 2, 38—40.
- Шевченко А. М. Труды Свердловского мед. ин-та, в. 47, 1964, 138—144.
- Шевченко А. М. Акуш. и гин., 1964, 1, 54—59.
- Шилейко В. А. Врач. дело, 1965, 9, 61—64.
- Шилко Н. А. Акуш. и гин., 1961, 6, 28—35.
- Шилко Н. А. II научно-практич. конф. акуш.-гинеколог. УССР, тезисы докладов. Киев, 1961, 6—7.
- Шилко Н. А. Акуш. и гин., 1963, 2, 52—59.
- Шимонаева Е. Е. Сравнительное изучение свойств тромбопластина, Ас-глобулина и фактора VII. Автореф. дисс. М., 1957.
- Школьный Г. К. Акуш. и гин., 1961, 2, 44—48.
- Штейнгауэр В. В. Вопрос. охр. мат. и дет., 1963, 8, 10, 69—75.
- Штейнгауэр В. В. Вопрос. охр. мат. и дет., 1965, 10, 9, 57—61.
- Штерн И. А., Королева А. М. Вопрос. охр. мат. и дет., 1963, 8, 1, 39—44.

- Штерн И. А., Королева А. М., Павлова Л. С., Тезисы докладов IX научной сессии ИАГ АМН СССР Л. 1957, 152—153.
- Шунова З. С. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (некоторые вопросы этиопатогенеза, клиники, терапии). Автореф. дисс. Л., 1960.
- Шунова З. С. Акуш. и гин., 1961, 1, 65—69.
- Эфендиева А. М. Свертывающая и антисвертывающая система крови в процессе нормальных родов и при некоторой акушерской патологии. Автореф. дисс. Баку. 1966.
- Юсупова С. А. Мед. журн. Узбекистана, 1963, 3, 15—17.
- Яковлев И. И., Л. Э. Вайсман. Акуш. и гин., 1962, 5, 52—60.
- Якутенок А. В. Материалы теоретич. и клинич. медицины. Томский мед. ин-т, в. 4, 1964, 137—144.
- Якутенок А. В. В кн.: Свертывающая система крови в акушерстве и гинекологии. Томск, 1966, 11—19.
- Яхтина К. И. Сумовская А. Е. Сборник научн. работ Саратовского мед. ин-та. 1964, 44, 340—344.
- Adams C. N., Crawley S. J. Am. J. Obstet. Gynec., 1959, 77, 2, 382—385.
- Albrechtsen O. K. Acta Endocr., 1956, 23, 2, 219—226.
- Albrechtsen O. K. Acta Endocr., 1956, 23, 2, 207—218.
- Albrechtsen O. K. Acta Physiol. Scand., 1959, 47, 165, 1—112.
- Albrechtsen O. K., Thaysen J. H. Acta Physiol. Scand., 1955, 35, 2, 138—145.
- Albrechtsen O. K., Trolle D. Acta Haemat., 1955, 14, 6, 376—382.
- Albrechtsen O. K., Storm O., Trolle D. Ugeskr. Laeg., 1955, 117, 39, 1276—1279.
- Alexander B. a. oth., New Engl. J. Med., 1956, 254, 8, 358—363.
- Alkjaersig N., Fletcher A. P., Sherry S. J. Biol. Chem., 1959, 234, 4, 832—837.
- Ashworth C. T., Stouffer J. G. Am. J. Clin. Path., 1956, 26, 9, 1031—1043.
- Astrowe P. S. JAMA, 1922, 79, 18, 1511—1514.
- Astrup T. Blood, 1956, XI, 9, 781—806.
- Astrup T. Lancet, 1956, 11, XI, 565—568.
- Astrup T., Sterndorff J. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1952, 81, 3, 675—678.
- Attwood H. D. J. Clin. Path., 1956, 9, 1, 38—46.
- Baker S. F., Jacob E. J. Clin. Path., 1960, 13, 3, 214—219.
- Banssillon E., Pouyet M., Brizard C., Neyron de St. Juleien C. Bull. Fed. Soc. Gynec., Obstet. franc., 1960, 12, 4, 602—604.
- Barno A., Freeman D. W. Am. J. Obstet. Gynec., 1959, 77, 6, 1199—1210.
- Bartholomew R. A., Colvin E. D., Grimes W. H., Fich J. S. Am. J. Obstet., Gynec., 1949, 57, 1, 69—84.
- Battle R., Camo G., Lieb J., Cazal P., Graafland R. Sang, 1956, 27, 1, 80—84.
- Beller F. K. Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen. Leipzig, 1957.
- Beller F. K. Dtsch. med. Wschr., 1957, 23, 912—918.
- Beller F., Mammen E. Klin. Wschr., 1955, 33, 7/8, 155—156.
- Beller F. K., Glas P., Roemer H. Am. J. Obstet. Gynec., 1961, 82, 3, 620—624.

- Beller F. K., Douglas G. W., Debrovner C. H., Robinson R. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 87, 1, 48—55.
- Belscher N. A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 82, 3, 625—630.
- Belscher N. A. *Med. J. Austr. Advert.*, 1959, 11, 6, 180—183.
- Bieber G. F. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1953, 65, 257—265.
- Bieniarz J. *Zbl. Gynäk.*, 1956, 78, 35, 1369—1385.
- Bieniarz J. *Zbl. Gynäk.*, 1957, 79, 19, 747—751.
- Bierme R., Ducos J. *Sang.*, 1957, 7, 673—681.
- Biezenski J. J. *J. Clin. Path.*, 1960, 13, 3, 220—223.
- Biezenski J. J., Moore H. C. *J. Clin. Path.*, 1958, 11, 4, 306—310.
- Biezenski J. J., Moore H. C. *J. Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1959, 66, 1, 82—85.
- Biggs R., Macfarlane R. G., Pilling J. *Lancet*, 1947, 252, 6447, 402—405.
- Biggs R. *a. oth. Brit. Med. J.*, 1952, 4799, 1378—1382.
- Biggs R., Macfarlane R. G. *Human blood coagulation and its disorders.* Oxford, 1957.
- Borum A., Loyd H. O., Talbot T. R. *JAMA*, 1957, 164, 10, 1087—1088.
- Boyd L. F. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1957, 105, 6, 741—746.
- Boyd L. F. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1958, 106, 2, 176—178.
- Brewer T. H. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 83, 10, 1352—1359.
- Brody J. I., Finch S. C. *New Engl. J. Med.*, 1960, 263, 20, 996—999.
- Bromberg V. M., Salzberger M., Abrahamov A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1957, 74, 3, 674—676.
- Brozman M. *Bratislav. lek listy*, 1958, 2, 8, 444—456.
- Brozman M. *Zbl. Gynäk.*, 1961, 83, 1922—1928.
- Brozman M. *Zbl. Gynäk.*, 1962, 6, 221—226.
- Bruntsch K. H. *Münch. Med. Wschr.*, 1957, 26, 967—968.
- Brzezinski A., Koren Z. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 82, 3, 616—619.
- Buckwalter J. A., Connor W. E. *JAMA*, 1960, 174, 2, 73—77.
- Caderas de Kerleau J., Izarn P., Viala J. L., Serre L. *Gynec. et Obst.*, 1961, 13, 4, 432—433.
- Canley L. P., Douglass R. C., Schneider C. L. *Obstet. Gynecol.*, 1959, 14, 5, 615—620.
- Cavalli D. *Minerva Ginec.*, 1960, 12, 13, 658—661.
- Chargaff E. *J. Biol. Chem.*, 1945, 161, 1, 389—394.
- Cherry S. H., Adamsons K., Phillips L. L. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1961, 112, 5, 551—558.
- Chien Tien Hsu *a. oth. Am. J. Obstet. Gynec.*, 1960, 80, 2, 263—271.
- Chown B. *Lancet*, 1954, 6824, 1213—1215.
- Chown B. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1955, 70, 6, 1298—1308.
- Christensen J. J. *Obstet. Gynec. Brit. Commonwealth*, 1962, 69, 5, 757—760.
- Ciulla U. In: *Thrombose und Embolie.* Basel, 1954, 120—123.
- Ciulla U. *Minerva Ginec.*, 1961, 13, 5, 299—301.
- Clark J. F. J., Bennett R. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1959, 78, 6, 1161—1164.
- Cohn E. J. *a. oth. J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 3, 459—475.

- Comminos A., Adamis D. Rev. Franc. Gynec. Obstet. 1959, 54, 5, 367—372.
- Cope J. J. Obstet. Gynec. Brit. Commonwealth, 1961, 68, 3, 413—416.
- Cope J., Simmoons E. J. Obstet. Gynec. Brit. Emp., 1958, 65, 3, 414—418.
- Daro A. F., Collin H. A., Nora E. G., Primiano N. Am. J. Obstet. Gynec., 1956, 72, 599—603.
- De Alvares R. R., Alfonso J. F., Sherrard D. J. Am. J. Obstet. Gynec., 1961, 82, 5, 1096—1110.
- De Lee J. B. цит. по А. Е. Weiner и соавт., 1953.
- Deutsch E. Schweiz. med. Wschr., 1960, 44, 1252—1257.
- Dieckmann W. J. Am. J. Obstet. Gynec., 1936, 31, 5, 734—745.
- Dieckmann W. J. The Toxemias of Pregnancy. St. Louis, 1952.
- Dieckmann W. J., Wegner C. R. Arch. Intern. Med., 1934, 53, 3, 353—366.
- Dienst Arch. Gynaek., 1918, 109, 3, 669—702.
- Dorobisz T., Janiakowa A., Klawe H., Matezuk W. Ginek. Polska, 1962, 33, 1, 9—18.
- Drescher H., Endreß W. Zbl. Gynäk., 1958, 80, 8, 285—291.
- Duchaine P. Am. J. Obstet. Gynec., 1957, 73, 6, 1195—1200.
- Ducos J., Bierme R. Sang, 1957, 7, 666—673.
- Dumont M. Gynec. et Obstet., 1961, 60, 4, 417—428.
- Dumont M. Gynec. Obstet., 1962, 61, 5, 733—745.
- Dyer I., McCaughey E. V. Am. J. Obstet. Gynec., 1959, 77, 6, 1176—1186.
- Dyggve H. Acta Med. Scand., 1947, CXXVII, V, 382—395.
- Elsner P. Wien. klin. Wschr., 1958, 36, 726—729.
- Elsner P. Gynaecologia (Basel), 1959, 147, 5/6, 497—505.
- Ferguson J. H. Am. J. Obstet. Gynec., 1956, 72, 6, 1315—1318.
- Finestone A. J., Beecham C. T. Obstet. Gynec., 1961, 17, 486—489.
- Finke L. Med. Klin. 1958, 53, 1143—1147.
- Firkin B. G., Reed S. H., Blackburn C. B. Brit. J. Haematol., 1957, 3, 2, 193—201.
- Fitzgerald T. B., Jackson S. H. Lancet, 1956, 270, 6920, 412—414.
- Fonio A. Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk., 1953, 1, 24—34.
- Forgacs J., Kovacs E., Elek E. Z. Geb. Gynäk., 1960, 154, 3, 340—347.
- Forwell G. D., Ingram G. I. C. J. Physiol., 1957, 135, 5, 371—383.
- Foukas M. Zbl. Gynäk., 1961, 83, 7, 2 269—275.
- Freda V. I. Am. J. Obstet. Gynec., 1958, 76, 2, 407—416.
- Freeman D. W., Barno A. Obstet. Gynec., 1961, 18, 729—731.
- Fuchs K. Gynaecologia (Basel), 1959, 148, 6, 407—411.
- Fulton L. D., Page E. W. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1948, 68, 594—596.
- Fyfe A. E., Grant M. J. Obstet. Gynec. Brit. Emp., 1960, 67, 4, 649—651.
- Giacopino D., Ruozzi L., Colavita D. Minerva gynec., 1960, 12, 982—986.
- Giorgetti G., Maggiora-Vergano T. Minerva Gynec., 1961, 13, 6, 353—357.
- Glatthaar E. Gynaecologia (Basel), 1961, 152, 2, 77—80.



- Goodfriend M. J., Shey J. A., Siegelbaum H. L. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1953, 65, 5, 1034—1037.
- Greenwalt T. J., Triantaphyllopoulos D. C. *Am. J. Clin. Path.*, 1954, 24, 1, 1246—1249.
- Greig H. B. W., *Lancet*, 1956, 271, 6932, 16—18.
- Guilhem P., Pontonnier A., Monrozies M., Bierme R., Diuiciois J. *Gynec. et Obstet.*, 1957, 56, 1, 19—33.
- Guilhem P., Pontonnier A., Monrozies M. *Gynec. et Obstet.*, 1960, 59, 1, 111—117.
- Haanen C. A., *Acta Haemat.*, 1956, 16, 6, 363—375.
- Halbrecht J. *Am. J. Dis. Child.*, 1944, 68, 4, 248—249.
- Halmagyi D. F. J., Starzecki B., Shearman R. P., *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 84, 2, 251—256.
- Hester L. L., Salley J. *Am. J. Obstet., Gynec.*, 1957, 74, 6, 1218—1227.
- Heuson J. C., Peers W., Tagnon H. J. *Blood*, 1958, 13, 9, 874—882.
- Hirschboeck J. S. J. *Lab. Clin. Med.*, 1948, 33, 3, 347—355.
- Hodgkinson C. P. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1957, 74, 1218—1227.
- Hodgkinson C. P., Margulis R. R., Luzadre J. H. *JAMA*, 1954, 154, 557—561.
- Hodgkinson C. P., Luzadre J. H., Pifer P. W., Swinehart L. A., Remp D. G. *Obstet. Gynec.*, 1955, 5, 465—493.
- Holmes I. M., Eyears L. W. S. J. *Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1957, 64, 6, 903—904.
- Howell W. H. *JAMA*, 1941, 117, 13, 1059—1062.
- Huntsman R. G., Hurn A. L., Lehmann H. J. *Clin. Path.*, 1960, 13, 2, 99—101.
- Ingram G. J. C., Norris P. R., Tanner E. J. J. *Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1960, 67, 3, 367—383.
- Jackson D. P., Hartmann R., Busby T. *Obstet. Gynec.*, 1955, 5, 223—247.
- Jamain B., Leroux M., Lambert G. *Gynec. et Obstet.*, 1958, 53, 11, 741—767.
- Jamain B., Leroux M., Letessier A. *Gynec. et Obstet.*, 1958, 57, 1, 81—89.
- Jang E. G., Duckert F. *Schweiz. med. Wschr.*, 1960, 44, 1239—1251.
- Jewett J. F. *New Engl. J. Med.*, 1957, 257, 24, 1196—1197.
- Jewett J. F. *New Engl. J. Med.*, 1960, 262, 25, 1294—1295.
- Jillman T., Naidoo S. S., Hathorn M. *Lancet*, 1959, 7092, 70—71.
- Johnson I. F. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, 94, 1, 92.
- Johnson J. F., Seegers W. H., Braden R. G. *Am. J. Clin. Path.*, 1952, 22, 322—326.
- Johnson A. J., Tillett W. S. J. *Exp. Med.*, 1952, 95, 5, 449—463.
- Jürgens J., Stein F. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, 84, 12, 346—351.
- Kantor J. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1959, 77, 6, 1199—1211.
- Käser O. *Schweiz. med. Wschr.*, 1956, 86, 36, 991—996.
- Kennan A. L., Bell W. N. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1957, 73, 1, 57—64.
- Kennan A. L., Bell W. N., Creskoff A., Bachman C. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1957, 74, 5, 1029—1042.

- Kimbrough R. A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1959, 78, 6, 1161—1168.  
 Kinch R. A. H. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1956, 71, 746—753.  
 Kirchhoff H. *Med. Klin.*, 1959, 54, 12, 493—495.  
 Kishore N., Aggarwal P. K., Pathak P. *Antiseptic*, 1962, 59, 5 379—383.  
 Klein M., Biskind J., Silverberg A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1956, 71, 1, 51—56.  
 Koller F., Held E. *Gynaecologia (Basel)*, 1952, 134, 1, 43—46.  
 Kotasek A., Kuzel D., Filip J., Papezova R. *Csl. gynek.*, 1958, 1/2, 70—74.  
 Kotasek A., Kuzel D. *Csl. gynek.*, 1959, 4, 265—268.  
 Kotasek A., Kuzel D. *Csl. gynek.*, 1959, 8, 599—601.  
 Koutsky I. *Csl. gynek.*, 1958, 6, 485—490.  
 Koutsky U., Bednar B., Dejmál V. *Gynaecologia (Basel)*, 1961, 151, 4, 261—282.  
 Kowalski E. *Gynec. Polska*, 1958, 29, 1, 43—50.  
 Kowalski E., Kopec M., Niewiarowska S. *J. Clin. Path.*, 1959, 12, 3, 215—218.  
 Kozanecki B. *Gynec. Polska*, 1958, 29, 2, 275—280.  
 Kristoffersen K. *J. Obstet. Gynec. Brit. Commonwealth*, 1962, 69, 5, 753—756.  
 Kubes Z. *Csl. gynek.*, 1958, 23—37, 6, 476—485.  
 Kunitz M., Northrop J. H. *J. Gen. Physiol.*, 1936, 19, 6, 991—1007.  
 Lamy F., Waugh D. F. *J. Biol. Chem.*, 1953, 203, 1, 489—499.  
 Landing B. H. *New Engl. J. Med.*, 1950, 243, 14, 590—596.  
 Lane R. E., Andelman S. L. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 85, 1, 52—69.  
 Larkin J. M., Philipp E. E. *J. Obst. Gynec., Brit. Emp.*, 1956, 63, 3, 422—429.  
 Leary O. C., Hertig A. T. *New Engl. J. Med.*, 1950, 243, 14, 588—590.  
 Lees D. H., Gate J. J. *Obstet. Gynec. Brit. Commonwealth*, 1962, 69, 2, 324—330.  
 Lenzi E. *Riv. ital. ginec.*, 1961, 44, 6, 429—436.  
 Leroux M. *Gynec. Obstet.*, 1956, 55, 4, 357—381.  
 Leroux M., Leroux P., Hermouet L., Leroux M. J., Blain C. *J. Med. Nantes*, 1962, 2/3, 195—204.  
 Levine W., Rosengart M., Siegler A. M. *Obstet. Gynec.*, 1962, 19, 4, 551—552.  
 Levy M. M. J., Parent B., Nicolas A., Merger R. *Presse Med.*, 1961, 19, 849—850.  
 Lewis J. H., Ferguson J. *Am. J. Physiol.*, 1952, 170, 636.  
 Lewis J. H., Fresh J. W., Ferguson J. H. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, 84, 3, 651—654.  
 Lewis J. H., Leary D. C., Fresh L. W., Ferguson J. H. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1958, 75, 2, 417—419.  
 Loeliger A., Koller F. *Acta Haemat.*, 1952, 7, 3, 157—161.  
 Longo L. D., Caillouette T. C., Russel K. P. *Obstet. Gynec.*, 1959, 14, 1, 97—106.  
 Ludbrook J., Wynn V. *Brit. Med. J.*, 1958, 2, 523—528.  
 Lushbaugh C. C., Steiner P. E. *Am. J. Obstet. Gynec.* 1942, 43, 5, 833—838.  
 Macfarlane R. G., Biggs R. *Blood*, 1948, 111, 10, 1167—1187.

- Malagamba C. *Deutsch. Gesundheitsw.*, 1960, XV, 37/38, 1888—1892.
- Malagoli F. *Ann. Ostet. Ginec.*, 1959, 81, 577.
- Malagoli F. *Minerva ginec.*, 1961, 13, 5, 301—303.
- Malinas I., Beyroufi R. *Rev. Franc. gynéc. et d'obstet.*, 1959, 54, 7—8, 515—527.
- Mallory G. K., Blackburn N., Sparling J., Nickerson D. A. *New Engl. J. Med.*, 1950, 243, 16, 583—587.
- Mannherz K. H. *Med. Welt*, 1960, 5, 254—260.
- Marais W. D. J. *Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1962, 69, 1, 1—12.
- Marais W. D. J. *Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1962, 69, 2, 213—224.
- Marbet R., Winterstein A. B. *Кн.: Thrombosis and Embolism.* Basel, 1954, 52—54.
- Marx R., Clemente P., Werle E., Appel W. *Blut*, 1959, 5, 6/7, 367—375.
- Marx R., Pfaller G. *Blut*, 1958, 4, 212—221.
- Marzetti L. *Clin. Obstet. Ginec.*, 1964, 66, 7, 399—410.
- Marziale P. *Minerva ginec.*, 1961, 13, 5, 295—297.
- Masure R., Schockaert J. A. *Gynaecologia (Basel)*, 1954, 138, 1, 75—86.
- Maurizio E. *Minerva ginec.*, 1961, 13, 5, 289—290.
- McKay D. G., Merrill S. F., Weiner A. E., Hertig A. T., Reid E. E. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1953, 66, 3, 507—539.
- McKay D. G., Hardaway R. M., Wahle G. H., Edelstein R., Tartock D. E. *Am. J. Surg.*, 1955, 89, 3, 583—592.
- McKay D. G., Kliman A., Alexander B. *New Engl. J. Med.*, 1959, 261, 23, 1150—1154.
- McKay D., Bergher de Bacalao E., Sedlis A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 90, 8, 1315—1318.
- Miller S. P. *Blood*, 1959, XIV, 12, 1322—1338.
- Miraglia F., Orlandini E., Micheletti G., Beolchini P. *Minerva ginec.*, 1958, X, 23, 921—928.
- Moloney W. C., Egan W. J., Gorman A. J. *New Engl. J. Med.*, 1949, 240, 15, 596—598.
- Moloney W. C. *Blood*, 1959, XIV, 12, 1354—1367.
- Mor A. *Obstet. Gynec.*, 1960, 16, 3, 338—343.
- Mor A., Jang W., Schwarz A., Jones W. C. *Obstet. Gynec.*, 1960, 16, 338—343.
- Moulinier I. *Maternité*, 1960, 6, 213—229.
- Murphy C. I., Picot H., Thompson H. C. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1956, 72, 6, 1197—1206.
- Nicola P., de. *Schweiz. med. Wschr.*, 1953, 83, 43, 1047—1048.
- Nicola P., de. *Blood*, 1953, VIII, 10, 947—954.
- Nicola P., de. *Thrombelastography, USA*, 1957.
- Niedner K., Jöger G. Z. *Geburtsh. Gynäk.*, 1960, 154, 2, 129—151.
- Niesert H. W. *Arch. Gynäk.*, 1955, 187, 2, 144—153.
- Niesert H. W. *Ärztl. Wschr.*, 1956, 3, 63—65.
- Niesert W., Schneider J. *Geburtsch. Frauenheilk.*, 1962, 10, 1002—1006.
- Nilsen P. A. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1958, 37, 195—260.
- Nold B., Osterwald L. *Zbl. Gynäk.*, 1959, 81, 5, 155—163.
- Norman P. S. J. *Exp. Med.*, 1958, 108, 1, 53—68.
- O'Connor W. J., Shields G., Kohl Sch., Sussman M. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1957, 73, 4, 768—776.

- Owen C. A., Bollman I. L. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, 67, 2, 231—234.
- Owren P. A. *Acta med. Scand.*, 1947, CXXVIII, 194, 1—327.
- Page E. W., Fulton L. D., Glendening M. B. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1951, 61, 5, 1116—1122.
- Page E. W., Glendening M. B., Strei L., Scott K. G. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1953, 65, 4, 789—795.
- Pardini J. *Minerva gynec.*, 1960, 12, 9, 463—476.
- Paxson N. F., O'Riordan I. P., Gollub S., Alpizer S., Riezs P. B. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1958, 75, 3, 618—630.
- Pechet L., Alexander B. *New Engl. J. Med.*, 1961, 265, 22, 1093—1097.
- Peckham C., Middlebrook L. F. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1953, 65, 3, 644—650.
- Perlick E. *Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis*. Leipzig, 1960.
- Phillips L. L. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1959, 75, 2, 676—684.
- Phillips L. L., Butler B. C., Taylor H. C. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1956, 71, 342—349.
- Phillips L. L., Montgomery G., Taylor H. C. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1957, 73, 1, 43—56.
- Phillips L. L., Skrodellis V., Taylor H. C. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 84, 11, 1447—1456.
- Poe M. F. *Anesthesiology*, 1959, 20, 6, 825—829.
- Pozzi V., Pachi A. *Minerva gynec.*, 1961, 13, 5, 311—313.
- Presl J. *Csl. gynek.*, 1958, 23/37, 6, 425—429.
- Pritchard J. A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1956, 72, 5, 946—953.
- Pritchard J. A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1958, 76, 2, 347—362.
- Pritchard J. A. *Obstet. Gynec.*, 1959, 14, 5, 573—580.
- Pritchard J. A. *Obstet. Gynec.*, 1961, 18, 2, 146—151.
- Pritchard J. A., Weisman R., Ratnoff O. D., Wosburgh G. I. *New Engl. J. Med.*, 1954, 250, 3, 89—98.
- Pritchard J. A., Ratnoff O. D. *Surg., Gynec., Obstet.*, 1955, 101, 4, 467—477.
- Pritchard J. A., Wright M. R. *New Engl. J. Med.*, 1959, 261, 5, 218—222.
- Quick A. J. *Am. J. Physiol.*, 1943, 140, 2, 212—220.
- Quick A. J. *Am. J. Physiol.*, 1947, 151, 1, 63—70.
- Quick A. J., Stanley-Brown M., Bancroft F. W. *Am. J. Med. Sci.*, 1935, 190, 2, 501—511.
- Quinlivan W. L. G. *Canad. Med. Ass.*, 1960, 82, 7, 371.
- Räppe S. *Zbl. Gynäk.*, 1963, 85, 19, 657—663.
- Ratnoff O. D., Vosburgh G. J. *New Engl. J. Med.*, 1952, 247, 25, 970—973.
- Ratnoff O. D., Colopy I. E., Pritchard J. A. *J. Lab. Clin. Med.*, 1954, 44, 3, 408—415.
- Ratnoff O. D., Holland T. R. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1959, 75, 2, 626—633.
- Ravenscroft J. W. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 83, 11, 1498—1501.
- Reid D. E. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1959, 75, 2, 685—689.
- Reid D. E. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 87, 3, 344—353.
- Reid D. E., Weiner A. E., Roby C. C. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1953, 66, 3, 465—475; 500—506.

- Reid D. E., Roby C. C., Weiner A. E. JAMA, 1956, 151, 13, 1244—1248.
- Reilly C. T., Zito A. I. Amer. J. Obstet. Gynec., 1959, 77, 2, 375—381.
- Rendelstein F. H., Frischauf H., Deutsch E. Acta Haemat., 1951, 6, 18—31.
- Rendina G. M. Riv. ostet. ginec., 1958, 40, 9, 945—958.
- Revelli E. Minerva ginec., 1959, 11, 4, 133—154.
- Revelli E. Minerva ginec., 1961, 13, 6, 348—353.
- Ricketts C. R. Biochem. J., 1952, 51, 1, 129—133.
- Rockey T., Crichton D. Afr. Med. J., 1961, 35, 765—768.
- Rosenthal R. L., Dreskin O. H., Rosenthal N. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1953, 82, 1, 171—174.
- Rosenthal R. L., Dreskin O. H., Rosenthal N. Blood, 1955, 10, 2, 120—131.
- Rosenzweig E., Drazancic A. Zbl. Gynäk., 1960, 82, 18, 659—665.
- Rucknagel D. L., Chernoff A. J. Blood, 1955, 10, 11, 1092.
- Runge H., Pfau P. Münch. med. Wschr., 1960, 102, 41, 1949—1955.
- Rupp H. Zbl. Gynäk., 1954, 76, 47, 2067—2071.
- Salvaggio A. T. Obstet. Gynec., 1960, 15, 6, 757—760.
- Samet S., Bowman H. S. Am. J. Obstet. Gynec., 1961, 81, 1, 49—56.
- Santoni G. Riv. ostet. ginec., 1959, 41, 6, 533—541.
- Sbrocca L., Pagliani G. Minerva ginec., 1959, 11, 20, 865—876.
- Schauta F. Цит. по: A. L. Kennan et al., 1957.
- Schiff F., Sasaki H. Klin. Wschr., 1932, 11, 33, 1426—1429.
- Schmitz A. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 1936, 244, 1/2, 89.
- Schmorl G. Цит. по Н. Е. Касьянову, 1896.
- Schneider C. L. Am. J. Physiol., 1947, 149, 1, 123—129.
- Schneider C. L. Surg. Gynec., Obstet., 1950, 90, 5, 613—622.
- Schneider C. L. J. Obstet. Gynec. Brit. Emp., 1951, 58, 4, 538.
- Schneider C. L. Surg. Gynec., Obstet., 1951, 92, 1, 27—34.
- Schneider C. L. Am. J. Obstet. Gynec., 1952, 64, 1, 141—147.
- Schneider C. L. Am. J. Obstet. Gynec., 1953, 65, 2, 245—256.
- Schneider C. L. Am. J. Obstet. Gynec., 1955, 69, 4, 758—775.
- Schneider C. L. Progr. hematol., 1956, 1, 202—220.
- Schneider C. L. Ann. New York Acad. Sci., 1959, 75, 2, 634—675.
- Schnitzler B. Münch. med. Wschr., 1957, 99, 3, 81—84.
- Schulman H., Zatuchni G. Am. J. Obstet. Gynec., 1964, 90, 8, 1293—1296.
- Schwenzer A. W., Klotsch B., Roka L. Arch. Gynäk., 1958, 191, 1, 8—25.
- Schwenzer A. W. Dtsch. med. Wschr., 1959, 84, 52, 2321—2328.
- Scott J. S. Brit. Med. J., 1955, 4934, 290—293.
- Seitz D. L. В кн.: Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. VIII, München—Berlin—Wien, 1955, 786—856.
- Serafini U., Centurelli G. Il. progr. med., 1957, 13/19, 645.
- Sexton L. J., Hertig A. T., Reid D. E., Kellogg F. S., Patterson W. S., Am. J. Obstet. Gynec., 1950, 59, 1, 13—24.
- Sharnoff J. G. a. oth. Surg. Gynec., Obstet., 1960, III, 4, 469.
- Sharp A. A., Howie B., Biggs R., Methuen D. T. Lancet, 1958, 2, 7060, 1309—1312.
- Sheehan H. L. J. Path. Bact., 1937, 45, 1, 189—214.

- Shelley R. J., Dennison A. D., Thompson J. V. *Dis. Chest*, 1959, 36, 6, 616—623.
- Sherry S., Fletcher A., Alkjaersig N. *Physiol. Rev.*, 1959, 39, 2, 343—382.
- Shotton D. M., Taylor C. W. *J. Obstet. Gynec., Brit. Emp.*, 1949, 56, 1, 46—53.
- Shulman A., Ratzan W. J., Grossbard P., Lawrence A. C. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1956, 71, 1, 37—44.
- Sieroszewski J., Pajszczyk T., Kieszkiewicz I. *Ginec. Polska*, 1961, 32, 2, 203—214.
- Slunsky R. *Csl. Gynek.*, 1958, 23—37, 5, 377—382.
- Slunsky R. Z. *Geburtsh., Gynäk.*, 1961, 156, 3, 351—357.
- Slunsky R. Z. *Geburtsh., Gynäk.*, 1962, 159, 1, 64—67.
- Slunsky R., Mirejovsky P. Z. *Geburtsh., Gynäk.*, 1962, 158, 3, 319—338.
- Smith O. W. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1947, 54, 2, 201—211.
- Solomons E. *Postgrad. Med.*, 1963, 34, 2, 105—111.
- Soulier J. P. *Presse méd.*, 1952, 60, 22, 479—479.
- Soulier J. P. *Presse méd.*, 1956, 64, 10, 212—213.
- Soulier J. P. *Sang*, 1959, 4, 262—297.
- Stahuke E. *Zbl. Gynäk.*, 1922, 46, 10, 391—392.
- Stamm H., Caflisch A., Mall M. *Gynaecologia (Basel)*, 1963, 156, 1, 12—17.
- Starzewski W. a. oth. *Polski Tyg. Lek.*, 1960, XV, 24, 897—902.
- Starzewski W. a. oth. *Ginec. Polska*, 1960, XXXI, 3, 360—366.
- Starzewski W. a. oth. *Ginec. Polska*, 1960, XXXI, 5, 579—586.
- Starzewski W. a. oth. *Ginec. Polska*, 1960, XXXI, 6, 661—667.
- Starzewski W. a. oth. *Ginec. Polska*, 1960, XXXI, 6, 669—674.
- Starzewski W. a. oth. *Ginec. Polska*, 1961, XXXII, 6, 709—717.
- Stefanini M. *Lancet*, 1951, 6655, 606—610.
- Stefanini M., Dameshek W. *The Hemorrhagic Disorders*. New York—London, 1955.
- Stefanini M., Turpini R. A. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1959, 75, 2, 601—625.
- Steichele D. F., Herschlein H. J. *Med. Welt*, 1961, 42, 2170—2172.
- Steichele D. F., Herschlein H. J. *Med. Welt*, 1962, 3, 141—143.
- Steiner P. E., Lushbaugh C. C. *JAMA*, 1941, 117, 14, 1245—1254.
- Stenström B. *Nord. Med.*, 1955, 54, 30, 1159—1162.
- Stevenson C. S., Braden R. G., Schneider C. L., Johnson J. F., Seegers W. H. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1953, 65, 1.
- Stopekova M. *Bratisl. lek. listy*, 1958, 2, 8, 466—475.
- Stouffer J. G., Ashworth C. T. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1958, 75, 2, 407—417.
- Stringa L., Bellone F. *Clin. Ostet. Ginec.*, 1963, 65, 4, 173—181.
- Subert M. *Csl. Gynek.*, 1958, 23/37, 6, 494—496.
- Szinnyai M., Csomor S., Kaplar Z. *Zbl. Gynäk.*, 1962, 13.
- Szirmai E. *Gynaecologia (Basel)*, 1956, 141, 359—374.
- Szirmai E. *Folia haemat.*, 1956, 74, 2, 207—220.
- Sznejder M. A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 84, 2, 249—250.
- Tagnon H. J., Levenson S. M., Davidson C. S., Taylor F. H. L. *Am. J. Med. Sci.*, 1946, 211, 1, 88—96.

- Tagnon H. J., Petermann M. L. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1949, 70, 2, 359—360.
- Teräsvuori H., Pyörälä T. *Ann. Chir. Gynaec. Fenniae*, 1961, 50, 1, 36—44.
- Thomascheck G. *Zbl. Gynäk.*, 1956, 78, 36, 1405—1416.
- Tronconi G. *Minerva Ginec.*, 1961, 13, 6, 357—360.
- Tuller M. A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1957, 73, 2, 273—285.
- Turksoy R., Phillips L., Southam A. L. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 82, 6, 1211—1215.
- Ulin A. W., Gollub S. W., Winchell H. S., Ehrlich E. W. *JAMA*, 1958, 168, 15, 1971—1973.
- Ungar G., Damgaard E. *J. Exp. Med.*, 1951, 93, 1, 89—99.
- Ungar G. В кн.: *Thrombosis and Embolism*. Basel, 1954, 421—428.
- Valensi G., Lebourg P., Perez C., Cohen M. *Tunisian med.*, 1957, 4, 351—355.
- Vara P., Kotsalo K. *Ann. Chir. Gynaec. Fenniae*, 1958, 47, 2, 207—225.
- Veprovsky E. C., Levin A. C. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1956, 71, 1, 215—217.
- Vin Vü-chang, Li Shou-jou. *Chin. Med. J.*, 1959, 79, 2.
- Vrobel T., Mach M. *Čsl. Gynek.*, 1963, 4, 245—247.
- Ward C. V., MacArthur J. L. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1948, 55, 4, 600—608.
- Warden M. R. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1927, 14, 292—300.
- Ware A. G., Guest M. U., Seegers W. H. *Science*, 1947, 106, 2740, 41—42.
- Wartelle O. *Rev. de l'Hematol.*, 1958, 13, 1, 100—106.
- Weekes L. R., O'Toole D. M. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1956, 71, 1.
- Weiner A. E., Reid D. E., Roby C. C. *Science*, 1949, 110.
- Weiner A. E., Reid D. E. *New Engl. J. Med.*, 1950, 243, 14.
- Weiner A. E., Reid D. E., Roby C. C., Diamond L. K. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1950, 60, 5, 1015—1022.
- Weiner A. E., Reid D. E., Roby C. C. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1953, 66, 3, 475—500.
- Wille P. *Zbl. Gynäk.*, 1956, 78, 38, 1514—1523.
- Wille P. *Zbl. Gynäk.*, 1957, 79, 45, 1740—1749.
- Wille P. *Arch. Gynäk.*, 1958, 191, 1, 37—44.
- Willoughby M. L. N. *J. Clin. Path.*, 1963, 16, 2, 108—111.
- Willson J. R., Munnell E. R. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1946, 62, 2, 277—279.
- Winch G. C., Bryans F. E. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Emp.*, 1960, 67, 4, 646—648.
- Winzeler H., Reif W., Schmutzler R., Zollinger W. *Gynaecologia (Basel)*, 1963, 155, 2, 132—136.
- Witte S., Dirnberger P. *Acta haemat.*, 1953, 9, 6, 380—388.
- Wright H. P. *J. Path. Bact.*, 1942, 54, 4, 461—468.
- Wright J. S. *Thromb. Diath. Haem.*, 1962, VII, 3/4, 381—388.
- Zielinska C., Klosowski C. *Ginek. Polska*, 1960, XXXI, 5, 603—608.
- Zielinska C., Solecka W. *Ginek. Polska*, 1962, 4, 553—556.
- Zinser H. K. *Zbl. Gynäk.*, 1950, 72, 129—135.
- Zsolnai B. *Zbl. Gynäk.*, 1959, 81, 9, 356—367.
- Zwinger A. *Zbl. Gynäk.*, 1961, 83, 8, 301—305.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
<b>Глава I. Современные представления о свертывающей системе крови</b>	<b>9</b>
Номенклатура факторов свертывания крови	—
Факторы свертывания крови, содержащиеся в тромбоцитах и эритроцитах	13
Схема свертывания крови	15
Ингибиторы свертывания крови	19
<b>Глава II. Состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови у здоровых женщин во время нормально протекающей беременности, родов и послеродового периода</b>	<b>25</b>
Функциональное состояние системы свертывания крови у беременных, рожениц и родильниц	—
Факторы, влияющие на свертывающую систему крови во время беременности и родов	47
<b>Глава III. Функциональное состояние свертывающей системы крови при осложненной беременности</b>	<b>59</b>
Состояние свертывающей системы крови при изосерологически несовместимой беременности	—
Состояние свертывающей системы крови при позднем токсикозе беременности	67
Состояние свертывающей системы крови при беременности, в родах и послеродовом периоде у женщин, страдающих артериальной гипотонией	95
<b>Глава IV. Состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови при тромбоэмболических заболеваниях у родильниц</b>	<b>102</b>
<b>Глава V. Нарушения в свертывающей и противосвертывающих системах крови как причина акушерских кровотечений</b>	<b>122</b>
Современные представления о патогенезе кровотечений в результате гипо- и афибриногенемии при беременности и во время родов	—
Эмболия околоплодными водами	141
Преждевременная отслойка плаценты как причина гипо- и афибриногенемии	150
Афибриногенемия при длительном пребывании в матке мертвого плода	155
Клиническая картина гипо- и афибриногенемии при беременности и во время родов	159
Клиническая диагностика гипо- и афибриногенемии у беременных и рожениц	180
Лечение и профилактика нарушений в свертывающей системе крови у беременных, рожениц и родильниц	186
<b>Литература</b>	<b>211</b>



**Михаил Андреевич Петров-Маслаков,  
Маргарита Александровна Репина**

**БЕРЕМЕННОСТЬ И СВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ**

**Редактор В. И. Алипов  
Художественный редактор А. И. Приймак  
Переплет художника Л. А. Рониса  
Технический редактор Т. И. Вугрова  
Корректор Т. Е. Манарова**

Сдано в набор 20/IX 1967 г. Подписано к печати 24/XI 1967 г. Формат бу-  
маги 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Бум. л. 3,625. Печ. л. 7,25. Условных л. 12,18. Учетно-  
изд. л. 12,98. ЛН-76. Заказ 886. Цена 1 р. 02 к. Тираж 10 000 экз. Бумага  
типографская № 2.

Издательство „Медцина“, Ленинградское отделение.  
Ленинград, Д-104, ул. Некрасова, д. 10.

Ленинградская типография № 2 имени Евгении Соколовой  
Главполиграфпрома Комитета по печати при Совете Министров СССР.  
Измайловский проспект, 29.