

О ЛЕЧЕНИИ ГИПОФИБРИНОГЕНЕМИЧЕСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ¹

М. С. Мачабели

*Отделение эксп. и клин. коагулологии (зав. — проф. М. С. Мачабели)
Института эксп. и клин. хирургии и гематологии АМН СССР, Тбилиси*

Статья проф. С. Астринского «Гипо- и афибриногенемия как причина маточных кровотечений» еще в 1962 г. привлекла внимание акушеров к тому факту, что во время родов иногда развиваются угрожающие жизни нарушения в свертывающей системе крови. Кровь матери в значительной степени или даже полностью теряет способность к свертыванию и остается жидкой, несмотря на длительное хранение. Сообщение меняло взгляды врачей на лечение акушерских кровотечений, обращая их внимание на состояния, которые обычно в расчет не принимались. Поэтому в тот период статья сыграла весьма положительную роль, хотя в ней были некоторые сомнительные установки. Но публикацию статей, задержавшихся на уровне 1962 г., в 1966 г. нельзя назвать полезной. Ведь практические врачи уже получили возможность применять концентрированные растворы сухой лиофильной плазмы, очищенные препараты фибриногена, протамин-сульфат, эписилон-аминокапроновую кислоту (Э-АКК) и т. д., а необоснованное назначение этих средств может не только повредить здоровью женщины с осложненными родами, но и погубить ее. При физиологических же родах применение означенных препаратов существенного влияния на гемостаз не оказывает.

Прежде всего необходимо коснуться терминологии.

Следует помнить, что гипо-афибриногенемия (Г-АФГ) как нозологическая единица — это первичный геморрагический диатез вследствие врожденного дефицита одного из факторов свертывания крови (фибриногена), подобный гемофилиям, но встречающийся значительно реже. О нем ли говорят акушеры, когда применяют термин Г-АФГ? Нет, конечно. Если больная первичным геморрагическим диатезом дожила до детородного возраста, то она придет в клинику с диагнозом (хотя бы не дифференциальным), установленным в детстве.

Родоразрешение на фоне первичного геморрагического диатеза, так же как и на фоне вторичного, но не связанного с акушерской патологией (например, сопровождающего заболевания печени, болезни крови, лучевую болезнь, антикоагулянтную терапию и т. д.), — вопрос сложный и требующий специального внимания исследователей. Вторичные, приобретенные гипо-афибриногенемии в родах ничего общего с ними не имеют; они не связаны ни с первичной Г-АФГ, ни с вторичной, вызванной заболеваниями костного мозга и других органов, а только с акушерской патологией, и без нее не возникают. Значит, чем лучше будет поставлено родовспоможение, тем реже будут встречаться коагулопатические кровотечения в родах.

Раз наименование «Г-АФГ» говорит о первичном врожденном геморрагическом диатезе, о самостоятельной нозологической единице, то в отличие от нее в акушерской практике допустим термин «акушерская Г-АФГ» или же «гипофибриногенемическое кровотечение». Без подобных разъясняющих слов термин Г-АФГ, применяемый для обозначения акушерской коагулопатии, ориентирует неправильно. Ведь это состояние не развивается самостоятельно во время родов, а представляет собой следствие акушерской патологии, то есть оно всегда вторично. Не первично оно и в ряду следствий, так как акушерская патология не вызывает Г-АФГ непосредственно. Она приводит к развитию одного из коагулопатических синдромов, основным признаком которого и будет симптоматическая Г-АФГ.

Какой же это синдром и каков механизм его развития в родах?

Коагулопатические кровотечения в родах всегда связаны с тромбгеморрагическим синдромом той или иной степени. Характеристика этой коагулопатии как синдрома впервые дана в книге «Вопросы клинической коагулологии» (М. С. Мачабели, 1962), его стадии и классификация приведены в материалах Всесоюзного пленума хирургов (Тбилиси, 1966), а гемостатическая картина, дифференциальная диагностика и принципы лечения — в статье, принятой к печати журналом «Клиническая хирургия». Поэтому в подробном изложении гемокоагуляционной картины при таком состоянии необходимости нет. В иностранной литературе описание тромбгеморрагических явлений как многостадийного синдрома, осложняющего длительный ряд заболеваний, стало встречаться лишь с 1964 г. (Селье и др., 1964; Ревелли, 1964; Мачабели, 1965).

¹ От редакции. Статья печатается в порядке обсуждения. Предлагаемое проф. М. С. Мачабели лечение коагулопатических акушерских кровотечений гепарином опробовано на небольшом материале лишь зарубежными исследователями. Поэтому редакция не может пока рекомендовать этот метод для широкого внедрения в практику.

Чтобы лучше представить механизм развития тромбгеморрагического синдрома, нужно вспомнить, что во время беременности активность свертывающей системы крои прогрессивно нарастает, а противосвертывающей — падает. Развивается типичное претромботическое состояние, которое, однако, тромбозом не сопровождается, несмотря на появление к концу беременности фибриногена В. Физиологический тромбоз сосудов плацентарной площадки матки происходит только в третьем родовом и раннем послеродовом периодах, причем именно на месте локальных изменений гемостаза, там, где сокращаются сосуды, выделяется содержащий в децидуальной оболочке матки и в плаценте тканевой тромбопластин, где активируется фактор контакта и другие компоненты кровяного тромбопластина. Ионов кальция в крови для реакции свертывания крови всегда хватает. В результате местно создаются условия для перехода протромбина в тромбин; при этом концентрация тромбина должна стать достаточно высокой, так как без воздействия тромбина фибрин (основа тромба) не может быть образован из фибриногена. У здоровой женщины тромботический процесс распространиться не может, так как он блокируется тут же на месте путем сокращения сосудов. Так происходит физиологический тромбоз сосудов плацентарной площадки матки и остановка маточного кровотечения в последовом и в раннем послеродовом периодах.

При некоторых акушерских осложнениях сокращения сосудов матки может не произойти. Тогда скопившийся в ретроплацентарной гематоме тканевой тромбопластин не остается на месте, а проникает в общий кровоток матери. Он может быть занесен не только с кровью, но и с околоплодными водами, с клетками децидуальной оболочки, меконием и другими элементами плодного яйца. Стационарное состояние системы свертывания крови при этом начинает отклоняться в сторону усиления активности вплоть до внутрисосудистого свертывания. Быстрота и широта его распространения зависят от концентрации и количества попавшего в кровоток тромбопластина, от скорости его смешивания с кровью, от степени разведения с ней, от исходного состояния гемостатической системы организма, от состояния кровеносного русла, нервной регуляции и других моментов. Следовательно, повышенная свертываемость крови беременных способствует развитию этой патологии.

Для быстрых сдвигов в системе свертывания крови изменение скорости синтеза коагуляционных факторов не имеет существенного значения, но имеют значение их активация и потребление. С забросом же тканевого тромбопластина в кровоток происходят быстрые сдвиги: часть факторов, неактивных в физиологическом состоянии, начинает активироваться, а часть (под воздействием активаторов) — потребляться в процессе начинающегося свертывания. Коагулограмма в этот момент говорит об усилении активности первых и о снижении уровня вторых (тромбгеморрагический синдром), а также об активации фибринолитического процесса, который здесь носит вторичный, рефлекторный, приспособительный характер. Не затрагивая динамику изменения всех факторов, чтобы не усложнять изложение, выделим лишь основные звенья процесса.

Заброс тромбозиназы приводит к образованию в кровотоке основного агента свертывающей системы крови — тромбина. Тромбин немедленно приводит к превращению фибриногена в фибрин S. Когда количество фибрина в кровотоке достигнет определенного уровня, развивается состояние, названное Шнейдером (1951) «фибрин-эмболизмом», что связано не с протеолитическим разрушением фибриногена, как иногда думают, а с его превращением под воздействием тромбина в присутствии антитромбина VI в профибрин. Клинически это выражается мраморностью кожи, состоянием коллапса и даже шока. Коллапс или шок предшествуют кровотечению, а не следуют за ним.

Количество образующегося фибрина зависит от концентрации тромбина, но одновременно фибрин способствует и удалению тромбина из кровотока, так как тромбин обладает способностью осаждаться на фибрин в момент его образования. Фибрин откладывается вдоль стенок сосудов и закупоривает капилляры, а уровень фибриногена (соответственно его потреблению в процессе внутрисосудистого свертывания) падает, т. е. развивается гипофибриногенемия. Таким образом, гипофибриногенемия в родах есть следствие тромбинемии — появления в крови тромбина. Это типичная «коагулопатия потребления», сопровождающаяся иногда вторичным рефлекторным фибринолизом приспособительного характера.

Если акушерская патология не устранена и в зияющие сосуды продолжает поступать тромбопластин, а в кровотоке — образовываться тромбин, то весь фибриноген может превратиться в фибрин, и развивается афибриногенемия — крайняя степень выражения тромбгеморрагического синдрома. Афибриногенемия была замечена раньше начальных стадий синдрома и потому названа «синдромом дефибрации». Мы рассматриваем это состояние как «дефибриногенную стадию тромбгеморрагического синдрома». В таком представлении заключается указание на причину афибриногенемии, динамику процесса, а вместе с ними и на соответствующую профилактику и лечение.

Однако на афибриногенемии процесс не заканчивается. Закупорка свернувшейся кровью различных участков сосудистого русла (фибринэмболизм) ведет к нарушению гемодинамики и падению кровяного давления в них, что стимулирует во время шока рефлекторное выделение адреналина. Из сосудистой стенки в кровоток поступает при

этом не только тканевой тромбопластин, но и активаторы фибринолитического процесса. Активация фибринолитического процесса может носить приспособительный характер и, не вызвав кровотоочивости, привести к восстановлению гемодинамики. Однако если реканализация всех закупоренных сосудов не произойдет и давление крови в соответствующих участках сосудистого русла останется пониженным, то в связи с продолжающимся рефлекторным выделением адреналина активация фибринолитического процесса может достичь высокой степени и одновременно с афибриногемией привести к кровотечению.

В то же время всякое (частичное и полное) растворение мелких и крупных сгустков ведет к возвращению в кровоток осевшего на фибрине тромбина. Продукты протеолитического разрушения, в частности антитромбин VI, в свою очередь блокируют действие тромбина, и порочный круг продолжает свое движение. Активация такого вторичного фибринолитического процесса, дойдя до значительной степени, может стать самостоятельной угрозой для жизни. Однако медикаментозное пресечение его будет пресечением лишь заключительной стадии тромбгеморрагического синдрома и патогенетического значения в лечении иметь не может.

В подавляющем большинстве случаев акушерскую патологию сопровождает фибринолиз вторичного порядка как закономерное развитие тромбгеморрагического синдрома, а первичный фибринолиз, как самостоятельный коагулопатический синдром, может иногда к нему присоединиться, если тканевые соки содержали и достаточное количество активатора.

Рассмотрим, при какой конкретно акушерской патологии они встречаются. Не вызывает сомнений, что чаще всего гипофибриногемическое кровотечение в родах наблюдается при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, когда находящийся в матке плод мешает сокращению сосудов плацентарной площадки. Приток крови в них приводит к увеличению давления в ретроплацентарной гематоме, и если оно превысит давление в венах матки, то кровь из гематомы, богатая тканевым тромбопластином, проникнет в общий кровоток матери и тромбгеморрагический синдром начнет свое последовательное развитие.

Различные виды предлежания плаценты также могут привести к зиянию венозных сплетений матки и к попаданию в них тромбопластических веществ. Такие же условия могут создаться при затяжных родах и при операциях на матке.

Продукты распада мертвого, в особенности мацерированного плода, попадая в кровоток матери, вносят в него мощный тканевой тромбопластин, а иногда и активаторы фибринолиза. Следовательно, здесь к тромбгеморрагическому синдрому может присоединиться синдром первичного фибринолиза. Однако фибринолиз, вызванный появлением в кровотоке активаторов, к сколько-нибудь значительному растворению фибриногена с падением его уровня привести не может. Если даже активатор переведет весь плазминоген крови в плазмин, то его будет в 30 раз меньше количества, способного нейтрализовать антиплазмин и начать фибринолиз (Норман, 1958, 1960; Л. Ф. Доннер, 1965). Фибринолиз же под действием тканевых активаторов осуществиться может, так как фибриновые сгустки адсорбируют на себя и активатор, и плазминоген и предохраняют этим образующийся плазмин от инактивации антиплазмином. Значит, вторичная Г-АФГ — верный дифференциальный признак тромбгеморрагического синдрома, а большая часть состояний, трактованных до сих пор как фибринолиз, на самом деле представляет собой одну из его заключительных стадий.

Г-АФГ может возникнуть при массивном атоническом кровотечении в родах и при кровотечении из мест разрывов, то есть в условиях, когда кровь, вытекая наружу, не позволяет тканевым сокам попасть из матки в кровоток. В таких случаях для заброса тканевого активатора условий нет и первичный фибринолиз развиваться не должен, но тромбгеморрагический синдром может появиться и даже дойти до дефибринационной стадии и вторичного фибринолиза. В этих случаях тканевые соки попадают в кровоток из стенок сократившегося вследствие острой потери крови всего сосудистого русла организма. Как и при типичном геморрагическом шоке, такая акушерская патология усугубляется внутрисосудистым свертыванием, то есть тромбгеморрагическим синдромом. Но в отличие от шокового состояния, развивающегося при забросе в общий кровоток тканевых соков из матки, он следует за кровотечением, а не предшествует ему.

Таким образом, диагноз акушерской Г-АФГ отнюдь не исключает диагноз гипотонии и атонии матки, как думают порою акушеры, хотя развитие тромбгеморрагического синдрома здесь идет совсем другим путем. Конечно, при вытекании крови наружу шансы на заброс тканевых соков в кровоток матери уменьшаются, но не исключаются. При атонии давление в полости матки все же может создаваться путем неправильного массирования, путем применения средств, сокращающих лишь ее нижние отделы, и тому подобных моментов.

Каковы должны быть принципы профилактики и лечения акушерских коагулопатических кровотечений?

Из изложенного вытекает, что никакой профилактики коагулопатических осложнений у здоровых беременных при помощи средств, воздействующих на механизмы свертывания крови, быть не может. В эксперименте, предусматривающем введение в кровоток околоплодных вод и других жидкостей, содержащих тканевые экстракты,

профилактика внутрисосудистого свертывания гепарином вполне уместна. По-видимому, уместна она и в клинике, если акушерская патология уже налично.

Тем не менее гемостатическое обследование беременных хотя бы перед родами должно стать таким же обязательным мероприятием, как исследование мочи и общий анализ крови. Оно дает возможность исключить или подтвердить наличие первичных геморрагических диатезов или вторичных нарушений гемостаза, не связанных с беременностью; выяснить, развиваются ли типичные для беременности физиологические отклонения в свертывающей системе крови.

Профилактика акушерских коагулопатических кровотечений заключается в акушерских мероприятиях, предупреждающих преждевременную отслойку плаценты, задержку мертвого плода в матке, атонию, разрывы и т. д. Лечение же должно включать средства, влияющие на гемокоагуляцию, но следует помнить, что если акушерская патология одновременно не устранена, сосуды продолжают зиять и входные ворота для тканевых соков открыты, то всякая гемокоагуляционная терапия лишена смысла. Необходимо прекратить поступление тканевого тромбопластина при помощи акушерских мероприятий и одновременно начать лечение коагулопатии специальными средствами.

При назначении протаминсульфата необходима большая осторожность. Уменьшение толерантности крови к гепарину и увеличение гепаринового времени если и встречаются в подобных случаях, то они связаны не с синдромом гипергепаринемии (который следует лечить протаминсульфатом), а с продуктами протеолитического распада, с появлением антитромбина VI. Протаминсульфат можно назначать лишь профилактически или в гиперкоагуляционную фазу ТГС в качестве антитромбопластина. Но как только внутрисосудистое свертывание началось, о чем можно судить по падению уровня фибриногена, он уже противопоказан, особенно при вторичном фибринолизе.

Если поступление тканевого тромбопластина прекращено проведением акушерских мероприятий, то единственным путем к пресечению внутрисосудистого свертывания крови и предупреждению развития вторичного фибринолиза будет удаление из кровотока образовавшегося в нем тромбина. Отсюда, как это ни парадоксально, гепарин (наиболее мощный антитромбин) является основным гемокоагуляционным средством лечения гипофибриногемических кровотечений в родах. Инактивируя тромбин, гепарин разрывает цепную реакцию тромбогеморрагического синдрома и прекращает свертывание. Заместительная терапия без гепарина не может привести к цели, так как введенный фибриноген тоже свернется, как и фибриноген крови больной.

Гепарин необходимо вводить даже в дефиринационной стадии, ибо тромбин, оставшийся в кровотоке, продолжает мешать замещающему действию препаратов. К тому же дефиринационная стадия обычно сопровождается вторичным фибринолизом. Фибринолиз же, растворяя сгустки, освобождает осевший на них тромбин, и если его не нейтрализовать, то он снова становится способным свернуть фибриноген, введенный в кровоток с лечебной целью. Чтобы введенный препарат фибриногена и фибриноген концентрированных растворов сухой плазмы и других фракций крови оказал полезное заместительное действие, его надо защитить от воздействия тромбина гепарином.

Препараты витамина К, викасолная кровь и кальций противопоказаны. Назначение эпислон-аминокапроновой кислоты (Э-АКК), обладающей высокой антифибринолитической активностью, полезно только при первичном фибринолизе, а он в акушерской патологии играет второстепенную роль, сопровождаая иногда тромбогеморрагический синдром. При вторичном же фибринолизе, достигшем высокой степени, симптоматическое лечение Э-АКК мало эффективно, так как прерывает лишь финальные реакции тромбогеморрагического процесса.

Однако даже при диагнозе первичного акушерского гиперфибринолиза следует рекомендовать введение Э-АКК обязательно вместе с гепарином, так как в родах тканевой активатор без тканевого тромбопластина в кровяное русло попасть не может. По данным В. П. Скинпетрова (1966), ткани матки и плацента не содержат к моменту родов ни активных, ни активирующих фибринолитических агентов. Больше того, с развитием беременности ткани плаценты обогащаются антифибринолизмом. Результаты этих исследований говорят о том, что для развития первичного фибринолиза во время родов условий нет.

Введение Э-АКК без гепарина при вторичном фибринолизе, не достигшем высокой степени, противопоказано. Такой вторичный фибринолиз носит приспособительный характер, организм собственными силами борется с внутрисосудистым полимикросвертыванием. Э-АКК, безвредная для женщин с нормальным течением родов (Герл и Бонов, 1964), может погубить больную с тромбогеморрагическим синдромом, приводя к тотальному внутрисосудистому свертыванию (Найе, 1962). Поэтому при вторичном фибринолизе высокой степени введение Э-АКК допустимо лишь одновременно с гепарином.

Еще не так давно наши работы с сообщением о необходимости лечения гепарином некоторых кровотечений, характеризующихся гипо- и афибриногемией и симптомами вторичного фибринолиза, отвергались даже коагулологами. Поэтому мы можем сослаться лишь на две наши работы в этом плане, опубликованные в 1965

(М. С. Мачабели и др.) и в 1966 г. (М. С. Мачабели и Л. Ф. Кантер). Но во Франции и других странах лечение акушерских и хирургических гипофибриногемических кровотечений гепарином и под его защитой уже вошло в практику (Хауги, 1963; Верстрате и др., 1963; Франкен и др., 1963; Шейе и др., 1965; Филипс и Шарра, 1965; Шмидт-Маттизен, 1965; Сальмон, 1966, и персональное сообщение проф. Г. А. Алексеева).

Ответственность за лечение акушерских коагулопатических кровотечений нельзя целиком возложить на акушеров. Устранение акушерской патологии как первопричины коагуляционных расстройств безусловно входит в их функции, но лечение акушерских коагулопатий должны проводить гемокоагулологи.

Гемокоагулологи должны взять на себя лечение не только акушерских коагулопатий, но и коагулопатий, сопровождающих хирургические, гематологические, терапевтические и другие заболевания. В клинических отделениях акушерских, гематологических, терапевтических и др. стационаров следует создать специализированные палаты для больных с гемокоагуляционными нарушениями, а также для больных, находящихся на антикоагулянтной терапии, и вменить в обязанности гемокоагулологов их обслуживание.

Для этого необходимо воспитать кадры специалистов гемокоагулологов, введя изучение предмета гемокоагулологии в программу медвузов и институтов усовершенствования врачей. Но прежде всего для успешного лечения коагулопатий и целенаправленного развития науки о свертывании крови надо выделить гемокоагулологию в качестве самостоятельной медицинской специальности и включить ее в соответствующую номенклатуру.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астринский С. Д. Сов. мед., 1962, 11. — 2. Доннер Л. Ф. Пробл. гемат. и перел. крови, 1965, 10. — 3. Мачабели М. С. Вопросы клинической коагулологии. Тбилиси, АН ГССР, 1962; Тез. докл. Всесоюз. пленума хирургов. Тбилиси, 1966. — 4. Мачабели М. С. и др. Мат. конф. по физиол., биохим., фармакол. и клин. применению гепарина. М., 1965. — 5. Мачабели М. С., Кантер Л. Ф. Тез. докл. XVIII научн. сессии НИИ гематол. и перел. крови, посв. 800-летию Ш. Руставели. Тбилиси, 1966. — 6. Скипетров В. П. О роли тканевых факторов свертывания крови в патогенезе акушерского афибриногемического синдрома. Автореф. докт. дисс., Семипалатинск, 1966. — 7. Van Francken I. a. o. Lancet, 1963, 1, № 7272, 70—73. — 8. Gerl, Bonow. Dtsch. Gesundh., 1964, 14, H. 19, 858—860. — 9. Matchabéli M. Nuclear Energy, 1965, Juli, 220—223. — 10. Naeye R. L., Blood, 19, № 6, 694—701. — 11. Norman P. S. J. exp. Med., 1958, 108, 53; Am. J. Cardiol., 1960, 6, 390. — 12. Phillips L. L., Sciarra J. J. Am. J. Obst. Gyn., 1965, 92, 8, 1161—1162. — 13. Revelli E. Minerva ginec., 1965, 17, 11, 543—553. — 14. Salmon J. Rev. Méd. Liège, 1966, 2, № 5, 108—112. — 15. Schneider C. L. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 1951, 58, 4, 538—554. — 16. Selye H. a. o. Blood, 1965, 26, № 5, 533—540. — 17. Schmidt-Matthiesen H. Zbl. Gynäk., 1965, H. 23, 782—796. — 18. Verstraete M. a. o. Lancet, 1963, 1, № 7478, 446—447.

УДК 618.2—616—071

ДИАГНОСТИКА РАННИХ СРОКОВ БЕРЕМЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Л. М. Ишимова и Н. А. Шамова

Кафедра патологической физиологии (зав. — проф. А. Д. Адо) и кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета (зав. — проф. А. А. Лебедев)

II Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова

В нашем предыдущем сообщении детально описаны иммунологические методы определения хорионического гонадотропина в моче беременных.

В настоящей работе мы ставили следующие задачи:

1. Проверить точность реакции торможения геммагглютинации для диагностики ранних сроков беременности и дифференциальной диагностики патологической беременности и подозрений на беременность.

2. С помощью количественного иммунологического теста исследовать динамику экскреции гонадотропина с мочой при нормальной беременности.

Иммунологический тест ставился в разные сроки нормальной беременности, при подозрении на маточную и внематочную беременность.