

# ГЕМОКОАГУЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ МАТКИ И ИХ РОЛЬ В ГЕНЕЗЕ МЕНСТРУАЛЬНЫХ И ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

В. П. Скипетров

*Кафедра нормальной физиологии (зав.—проф. В. П. Скипетров) медицинского факультета Мордовского университета им. Н. П. Огарева*

В последние десятилетия установлено, что маточные кровотечения обусловлены нарушениями механизмов локального гемостаза и фибринолиза — процессов, которые во многом зависят от тканевых гемостоагулирующих агентов эндо- и миоэтрометрии, играющих важную, а возможно и ведущую роль в развитии менструальных и дисфункциональных маточных геморрагий. Однако сведения о влиянии слизистой и мышечной оболочек матки на свертывание крови и фибринолиз немногочисленны.

Основное значение в патогенезе менструальных и дисфункциональных маточных кровотечений большинство авторов придает внутриматочному фибринолизу, поэтому многие исследования посвящены фибринолитическим потенциям тканей матки.

Однако Альбрехтсен доказал, что фибринолитические свойства эндометрия связаны с наличием тканевого активатора плазминогена, а не фибринолизина (плазмина). Изучив 67 образцов эндометрия, он только в 2 случаях не нашел фибринолитической активности. У здоровых женщин концентрация тканевого активатора (ТА) в эндометрии составляет 105—432 ЕД. В секреторную фазу овариально-менструального цикла (ОМЦ) его содержание заметно выше, чем в фазу пролиферации. Активность ТА достигает максимума в первый день регул. Миоэтрометрия имеет более высокую фибринолитическую активность, нежели эндометрий. Содержание ТА в нем равно 720 ЕД (одна из самых высоких концентраций в тканях человека), причем оно не меняется с возрастом и не зависит от фазы ОМЦ.

Фибринолитические свойства матки изучались в разных аспектах. Нами подтверждено, что ее фибринолитическая активность очень велика. Экстракты эндометрия сокращают время лизиса зуглобулинового сгустка в 3—5, а миоэтрометрия — в 12 раз. Наряду с активаторами эти ткани содержат и ингибиторы фибринолиза [9, 10]. В нашей лаборатории обнаружено, что фибринолитическое действие экстрактов эндометрия сохраняется до их разведения в 500—1000 раз [2].

Фибринолитическая активность эндометрия зависит от фазы ОМЦ и заметно усиливается при дисфункциональных маточных кровотечениях (ДМК). В секреторную фазу ОМЦ экстракты эндометрия в 5 раз интенсивнее стимулируют фибринолиз, чем в фазу пролиферации. Столь же выражено возрастает содержание ТА при железисто-кистозной гиперплазии [17].

Рибо обнаружил, что концентрация ТА увеличивается в предменструальные дни, достигая максимума в 1-й день цикла. При меноррагиях его содержание выше, чем у здоровых женщин. Цикличность изменений фибринолитической активности эндометрия при ОМЦ и ее резкое повышение при ДМК отмечены многими авторами [1, 4, 5, 11, 18].

Изучение локализации фибринолитических агентов показало, что в эндометрии существует два вида фибринолитической активности — очаговая и диффузная. Первая присуща базальному слою и остается постоянной на протяжении ОМЦ. Вторая свойственна функциональному слою и меняется в зависимости от фаз ОМЦ, заметно возрастая в предменструальном периоде. ТА находится в эндотелии вен и венул. Чем сильнее васкуляризован функциональный слой эндометрия и чем дольше он отторгается, тем активнее и продолжительнее местный фибринолиз [21].

Помимо ТА, в эндометрии имеются и тканевые проактиваторы плазминогена, находящиеся в строме слизистой оболочки матки в обе фазы ОМЦ. В середине цикла они отсутствуют и появляются лишь перед менструальным кровотечением и во время его.

Наряду с этим матка выделяет свои активаторы фибринолиза в общий кровоток: фибринолитическая активность крови, оттекающей от матки, выше, чем притекающей [3 и др.]. По всей вероятности, это обусловлено освобождением в кровоток водорастворимой фракции ТА плазминогена.

Фибринолитическая активность присуща не только матке, но и фаллопиевым трубам, причем здесь она больше, чем в миоэтрометрии. Фибринолитические потенции труб изучены и в нашей лаборатории [2]. Экстракты труб в 12 раз сокращают время лизиса зуглобулинового сгустка, сохраняя свое стимулирующее действие до разведения в 500 раз. Помимо ТА, трубы содержат и ингибиторы фибринолиза. В трубах, иссеченных при трубной беременности, фибринолитическая активность гораздо ниже. Данный факт указывает, что имплантация оплодотворенной яйцеклетки в трубу заметно снижает ее фибринолитические свойства; вместе с тем нельзя исключить и того, что это может быть одной из причин трубной беременности.

Слизь из цервикального канала содержит ничтожные количества ТА, проактиватора плазминогена и плазминогена, концентрация которых составляет 0,2% их уровня в крови [15].

Высокой фибринолитической активностью отличается также маточная кровь. При ДМК маточная кровь имеет более выраженные фибринолитические потенции, чем при регулах. И. Б. Пчелкина установила, что сыворотка менструальной крови ускоряет эуглобулиновый фибринолиз на 30% по сравнению с контролем. Сыворотка маточной крови при ДМК детородного периода сокращает время лизиса на 37,6%, а при климактерических геморрагиях — на 44,2%. Нами показано, что маточная кровь при ДМК ускоряет лизис эуглобулинового сгустка более чем в 3 раза [9, 10]. М. Э. Лысенко обнаружила, что сыворотка маточной крови при ДМК на фибриновых пластинках растворяет зону, которая примерно в 2 раза больше, чем от сыворотки менструальной крови. Высокая фибринолитическая активность маточной крови при регулах и ее усиление при различных видах ДМК отмечены многими исследователями [5, 8, 16, 22].

Природа фибринолитической активности маточной крови была расшифрована Альбрехтсеном, обнаружившим, что маточная кровь содержит много ТА, кровяного проактиватора, а также следы плазмينا. Плазминогена в ней практически нет. Предполагается, что фибринолитические свойства маточной крови обусловлены ТА, освобождающимся при некрозе и отторжении эндометрия. Это подтверждается тем, что в 1—2-й дни регул, когда удаляется основная масса клеток, кровь содержит намного больше ТА, чем на 3—4-й день. В крови из матки плазминогена гораздо больше, чем в крови, содержащейся во влагалище. Это объясняется наличием в слизи цервикального канала активной протеолитической системы.

Информация о гемокоагулирующих свойствах тканей матки намного беднее, чем о фибринолитических потенциях. При тромбозаграфических исследованиях обнаружено, что добавление менструальной сыворотки к плазме ускоряет время реакции и уменьшает максимальную резистентность тромба [16]. Прибавление к маточной крови фибриногена выявляет ее повышенную тенденцию к свертыванию. При обильных геморрагиях маточная кровь свертывается тотчас после выделения [20].

Тромбопластические свойства тканей матки были изучены в нашей лаборатории [9, 10]. Экстракты эндометрия сохраняют свою тромбопластическую активность до разведения их в 160—320 тыс. раз, а миометрия — в 5—10 тыс. раз. Аналогичные факты получены В. Н. Бесединым, который отметил, что в фазу секреции тромбопластические свойства эндометрия усиливаются.

Экстракты эндометрия в 7,4 раза, а миометрия — в 2 раза повышают толерантность плазмы к гепарину и существенно сокращают протромбиновое время обычной плазмы (на 19 и 5% соответственно). Наряду с этим они заметно ускоряют образование тромбина в бесконвертиновой плазме, что может зависеть от наличия в тканях энзима, подобного фактору VII.

Ткани матки существенно влияют и на 3-ю стадию свертывания крови. Экстракты эндометрия сокращают тромбиновое время плазмы на 16%, а 0,4% раствора фибриногена — на 22%. Подобное действие экстрактов объясняется их антигепариновыми и тромбинакцелераторными свойствами. Экстракты миометрия обладают еще фибрин-стабилизирующей активностью, способствуя образованию окончательного фибрина. В эндометрии это действие выражено не отчетливо. Нами обнаружено, что экстракты эндометрия и миометрия ускоряют лабильзацию тромбоцитов, увеличивая индекс адгезивности и вызывая быструю агрегацию, вязкий метаморфоз и распад кровяных пластинок, что способствует освобождению тромбоцитарных факторов и их вступлению в реакции свертывания крови.

Выраженной тромбопластической активностью отличаются и маточные трубы: их экстракты проявляют подобное действие до разведения в 50 000 раз. Вместе с тем они в 6 раз повышают толерантность плазмы к гепарину, на 13% сокращают протромбиновое и на 30% удлиняют тромбиновое время плазмы. В трубах, иссеченных при трубной беременности, тромбопластическая активность выше в 5—10 раз. Их экстракты сильнее сокращают протромбиновое (на 19%) и слабее удлиняют тромбиновое (на 22%) время плазмы. Экстрактам труб при внематочной беременности присуще фибриназное действие, которое не свойственно экстрактам труб здоровых женщин [2].

Знание гемокоагулирующих свойств тканей матки позволяет понять те изменения свертывания и фибринолиза, которые наблюдаются в крови, выделяющейся при регулах и ДМК. Известно, что менструальная кровь не свертывается, что в первую очередь связано с отсутствием фибриногена. Маточная кровь имеет признаки гемолиза, ее гематокрит ниже, чем венозной крови. В ней отсутствуют или содержатся в крайне небольшом количестве тромбоциты, факторы II, V, VIII и XIII. Содержание факторов VII, IX и X тоже заметно уменьшено [14, 20]. Аналогичные изменения наблюдаются после свертывания в сыворотке венозной крови. Следовательно, жидкая часть маточной крови является не плазмой, а сывороткой.

Не встретив в литературе сведений о тромбопластической активности маточной крови, мы провели соответствующие исследования, при которых выяснилось, что сыворотка маточной крови до разведения в 500—1000 раз существенно сокращает время рекальцификации и увеличивает утилизацию протромбина. Поступление тканевого тромбопластина в маточную кровь подтверждается наблюдениями Циллиакуса и сотр.

(1968) о том, что маточная кровь при геморрагической метропатии свертывается быстрее венозной. Еще больше гемокоагуляция ускорялась при выскабливании матки, что говорит об освобождении тканевого тромбопластина из эндометрия.

Нами показано, что маточная кровь резко сокращает протромбиновое (на 30%) и заметно удлиняет тромбиновое (на 29%) время обычной плазмы. Последнее обусловлено присутствием в маточной крови продуктов фибринолиза, концентрация которых колеблется от 5 до 150 мг%.

Менструальные и дисфункциональные маточные кровотечения сопряжены не только с действием тканевых гемокоагулирующих соединений матки. Немаловажное значение имеет и нарушение сосудистого компонента гемостаза — резистентности и проницаемости сосудов системы микроциркуляции. В дни регул и при ДМК резистентность капилляров кожи и шейки матки понижается [8]. Проницаемость сосудов во многом зависит от состояния мукополисахаридов. При ОМЦ наступлению регул предшествует накопление кислых мукополисахаридов в строме эндометрия. Перед менструацией наблюдается деполимеризация мукополисахаридов, что повышает проницаемость капилляров. При ДМК эти процессы расстраиваются. Особенно нарушается накопление кислых мукополисахаридов, что приводит к образованию стромы с пониженной вязкостью и нарушению взаимоотношений между мелкими сосудами эндометрия и окружающей их тканью [7]. Проницаемость стенок сосудов зависит от активности гиалуронидазы, определяющей полимерное состояние гиалуроновой кислоты. При фибриомах матки активность этого фермента увеличена в 2—3 раза [12].

Каков же механизм менструальных и дисфункциональных маточных кровотечений?

Уайтхауз первым предположил, что кровь и матке сначала свертывается, а затем растворяется. Данную концепцию поддержал Альбрехтсен и многие другие исследователи. Предполагается, что первичная гемокоагуляция в матке ограничивает кровопотерю.

Внутриматочное свертывание крови при регулах и ДМК начинается, вероятно, с микроциркуляторного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза. При повреждении сосудов под влиянием комплекса различных факторов повышается адгезивность и наступает агрегация тромбоцитов, что ведет к образованию тромбоцитарной пробки. С появлением тромбина развивается вязкий метаморфоз кровяных пластинок и их необратимая агрегация, что делает тромбоцитарный тромб более плотным, а также сопровождается выделением пластиночных факторов, необходимых для последующих реакций свертывания крови.

Наряду с микроциркуляторным гемостазом в матке осуществляется и образование в сосудах эндометрия фибриновых тромбов. Очень важную роль в этом процессе играет, по нашему мнению, тромбопластин слизистой оболочки матки. Современные представления о механизме действия тканевой тромбокиназы позволяют думать, что при регулах она не только является фактором надежности, но и выполняет самостоятельную роль во внутриматочном гемостазе. Мы считаем, что большие количества тромбина при регулах и ДМК образуются под прямым действием тромбопластина эндометрия. По-видимому, мощная активность тромбопластина слизистой оболочки матки является одной из причин небольших кровопотерь при менструациях.

Помимо тканевых гемокоагулирующих соединений, свертывание крови в матке программируется эритроцитарным и тромбоцитарным тромбопластином, который образуется намного медленнее тканевой тромбокиназы.

Микроциркуляторный гемостаз, тканевой, эритроцитарный и тромбоцитарный тромбопластин являются теми факторами, которые определяют свертывание крови в поврежденных сосудах эндометрия при регулах и ДМК.

Освобождение матки от свернутой крови происходит за счет локального усиления фибринолиза, стимулируемого тканевыми активаторами плазминогена. Их концентрация в эндометрии очень высока, что обеспечивает достаточную скорость лизиса фибрина. После удаления функционального слоя фибринолитическая активность эндометрия понижается, растворение свертывающейся крови прекращается, что приводит к остановке кровотечения и внутриматочному гемостазу.

Вполне возможно, что в матке после свертывания и лизиса первых порций фибрина дальнейшая его полимеризация (а быть может, и стабилизация) нарушается продуктами фибринолиза. Растворение же фибрин-мономера и фибрин-полимера идет намного быстрее, чем окончательного фибрина. Поэтому можно думать, что при маточных кровотечениях процессы гемокоагуляции и фибринолиза весьма сближены. Несмотря на ведущую роль свертывания в генезе афибриногемии маточной крови, нельзя категорично отрицать и частичного растворения фибриногена. Высокое содержание ТА в эндометрии может привести к образованию таких количеств плазмина, которые способны вызвать и фибринолиз [10, 20].

Принципиальных различий между ферментативными механизмами менструальных и дисфункциональных маточных кровотечений, по-видимому, не существует. Развитие и тех, и других связано с увеличением содержания ТА в эндометрии. Гемостаз в матке возможен лишь после ослабления локального фибринолиза, что происходит только при полном удалении дегенерированного или патологически гиперплазированного эндометрия. Именно поэтому местный фибринолиз является ведущим звеном в патогенезе маточных геморрагий.

Продолжительность ДМК связана, очевидно, с одновременным и затяжным отторжением функционального слоя слизистой оболочки матки. Под влиянием тканевых активаторов оставшихся клеток растворяются сгустки, закрывающие просвет сосудов тех участков, где эндометрий уже отделен. В подобной ситуации внутриматочный гемостаз не может быть достигнут, что проявляется длительными и обильными кровотечениями.

Подобный механизм ДМК подтверждается тем, что лечебное выскабливание матки в большинстве случаев приводит к остановке кровотечений. Кюретаж освобождает матку от островков эндометрия и прекращает неадекватное растворение тромбов.

Для разработки патогенетической терапии и профилактики приобретенных нарушений гемокоагуляции необходимо знать, по какому коагулопатическому синдрому они формируются, а для этого требуется среди комплекса нарушений выделить то звено, которое является ведущей причиной расстройств свертывания крови.

По нашему мнению, динамика процессов гемокоагуляции в матке при регулах и ДМК укладывается в картину тромбгеморрагического синдрома (ТГС) М. С. Мачабели — развития кровоточивости вслед за свертыванием крови. Этот синдром протекает в 2 фазы — фазу гиперкоагулемии в результате тромболастемии и фазу гипокоагулемии, характеризующуюся усилением фибринолиза и антикоагулянтной активности крови.

Для срочной остановки кровотечения все усилия следует направить на борьбу с чрезмерным локальным фибринолизом, который может быть подавлен медикаментозным или хирургическим путем. Ингибирование внутриматочного фибринолиза различными антифибринолитическими средствами (тризололом, эпсилонаминокапроновой или парааминометилбензойной кислотами и др.) дает хорошие результаты при лечении ДМК. Этот способ терапии эффективен потому, что антифибринолитические препараты активно вмешиваются в патогенетические механизмы ДМК, обрывая патологическое течение локального ТГС и приводя к внутриматочному гемостазу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беседин В. Н. Тромбопластическая и фибринолитическая активность тканей внутренних половых органов женщин при некоторых патологических состояниях. Автореф. канд. дисс., Львов, 1968.— 2. Вдовина Г. Ф. В кн.: Материалы межвузовской конф. молодых ученых Волго-Вятского региона. Саранск, 1972.— 3. Коваленко Л. А. Состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови у больных миомой матки и изменение их в процессе лечения. Автореф. канд. дисс., Донецк, 1970.— 4. Лысенко М. Э. Лечение ингибиторами фибринолиза больных с маточными кровотечениями. Автореф. канд. дисс., Краснодар, 1971.— 5. Мазитов И. М. Свертывающая и фибринолитическая система крови и эстрогенная насыщенность организма при дисфункциональных маточных кровотечениях. Автореф. канд. дисс., Казань, 1967.— 6. Мачабели М. С. Некоторые вопросы клинической коагулологии. Тбилиси, 1962; Коагулопатические синдромы. Медицина, М., 1970.— 7. Пчелкина И. Б. Характеристика свертывающей системы крови, изменений эндометрия при дисфункциональных маточных кровотечениях и опыт лечения последних гидрохлоридом Е-аминокапроновой кислоты. Автореф. канд. дисс., Новосибирск, 1968.— 8. Радионченко А. А. К патогенезу функциональных маточных кровотечений. Автореф. докт. дисс., Томск, 1964.— 9. Скипетров В., Рейман Л., Корешкова Г. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1964, 8.— 10. Скипетров В. П. О роли тканевых факторов свертывания крови в патогенезе акушерского афибриногенемического синдрома. Автореф. докт. дисс., Семипалатинск, 1966; Акуш. и гинекол., 1966, 3; 1968, 4; 1972, 1; В кн.: Материалы конф. работников гематологии и службы крови. Куйбышев, 1967; Здравоохр. Казахстана, 1968, 12; В кн.: Вопросы нервно-гумор. регуляции свертывания крови (Труды Всесоюз. симпозиума). Чита, 1971.— 11. Секретарь В. Е. Некоторые вопросы этиологии, патогенеза и лечения дисфункциональных маточных кровотечений. Автореф. канд. дисс., Львов, 1967.— 12. Тимошенко Л. В., Матлашевский Л. П. Педиатр. акуш. гинекол., 1969, 6.— 13. Albrechtsen O. Acta endocr. (Cbh.), 1956, 23, 2, 207.— 14. Beller F., Graf H. Arch. Gynäk., 1957, 188, 5, 411.— 15. Beller F., Weiss G. Fert., Steril., 1966, 17, 5, 654.— 16. Eiert R., Nold B. Schweiz. med. Wschr., 1956, 86, 36, 999.— 17. Fuhrman K. Zbl. Gynäk., 1962, 38, 1457.— 18. Koutský J., Kubes Z., Rybak H. Gynaecol., 1961, 151, 4, 301.— 19. Rybo G. Acta obstet. gynec. scand., 1966, 45, 4, 429.— 20. Stamm H. Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. Basel—New York, 1962.— 21. Todd A. Brit. Med. Bull., 1964, 20, 3, 210.— 22. Yamamoto M. J. Tokyo Med. Coll., 1957, 15, 3, 689.— 23. Whitehouse B. Lancet, 1914, 1, 877.

Получила 19 марта 1973 г.