

На правах рукописи

Батайкина Виктория Владимировна

**РОЛЬ ЛЕГКИХ В РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОСТАЗА
ПРИ НОРМАЛЬНОМ И ОСЛОЖНЕННОМ
ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ.**

14. 00. 17 – Нормальная физиология

14. 00. 16 – Патологическая физиология

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук.

г. Москва 2000

Работа выполнена на базе Областного перинатального центра г Петропавловска (Казахстан), Акмолинской Государственной медицинской Академии (Казахстан).

Научные руководитель:

член – корреспондент АМН РК, доктор медицинских наук,
профессор Лысенков С. П.

Научный консультант:

академик АМН РК, доктор медицинских наук, профессор Тель Л. З.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Филимонов В Г

доктор медицинских наук, профессор Радыш И. В

Ведущая организация –

Российский государственный медицинский университет.

Защита состоится "15" марта 2000 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д. 053.22.04 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклуха – Маклая, д. 8, медицинский факультет.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу 117198, г. Москва, ул. Миклуха – Маклая, д. 6.

Автореферат разослан "11" февраля 2000 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Н. В. Ермакова

Общая характеристика работы.

Актуальность темы Проблема изучения метаболических, в том числе фибринолитических, функций легких привлекает внимание исследователей уже два десятилетия. Имеются работы, доказывающие ведущую роль нарушений метаболической функции легких в патогенезе легочных осложнений (А.П. Зильбер, 1989, И.А. Козлов, 1983, Н.В. Сыромятникова с соавт., 1987, В.Б. Скобельский, 1996). Фибринолитическая функция легких освещалась как в работах экспериментального характера (И.Р. Вазина с соавт., 1970, Г.М. Соловьев, 1970, И.С. Русейкин, 1974, Александров О.В. с соавт., 1982, Williams J. et al., 1990), так и в клинических наблюдениях при различной патологии: сочетанной травме, кровотечении, перитониге, черепно-мозговой травме (Н.Д. Чухриенко, 1980, Л.И. Кательницкая, 1985, В.А. Гологорский с соавт., 1992, М.К. Мурадов с соавт., 1996, И.Г. Бобринская с соавт., 1997, Dahl O.E. et al., 1993). В то же время эта функция в нормальных условиях оказалась не исследованной.

Известно, что беременность, как физиологический процесс, также протекает с системными изменениями гемостаза, направленными на обеспечение нормального вынашивания беременности и течения родов (Г.М. Савельева с соавт., 1986, В.Н. Серов с соавт., 1996, Hawkins T. et al., 1993). Изменения гемостаза при беременности, осложненной гестозом, имеют уже патологический характер и описываются как хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (А.Д. Макацария с соавт., 1987, М.А. Репина с соавт., 1984, Freidman S.A. et al., 1991). Коагуляционные нарушения при осложненной беременности являются наиболее частой причиной гибели рожениц (Х.М. Бикташева с соавт., 1999, И.Б. Манухин с соавт., 1999, Martin J. N., et al., 1993). Однако, участие легких в этом процессе до сих пор не изучено. Более того, функция легких не исследована при указанной патологии в условиях поражения легких (шоковое легкое, отек легких), когда синдром дыхательной недостаточности становится доминирующим.

Несмотря на то, что роль нарушений гемостаза в развитии неспецифических поражений легких при терминальных состояниях в настоящее время доказана убедительно (О.А. Леденева, 1980, А.В. Облывач, 1989, А.Б. Грузман с соавт., 1991), функция самого легкого, как органа регуляции гемостаза, исследована недостаточно.

Цель работы. Изучить роль легких в регуляции гемостаза в норме, при физиологической беременности и при беременности, осложненной гестозом.

Задачи исследования.

1. Получить данные о влиянии легких на различные звенья гемостаза в норме и при физиологической беременности.
2. Изучить роль легких в регуляции системы гемостаза при беременности, осложненной гестозом.
3. Исследовать взаимообусловленность нарушений газообменных функций легких и изменений гемостаза у беременных

5
0. 94

4. На основе полученных результатов предложить прогностические и диагностические критерии а также возможные пути коррекции этих нарушений в клинике.

Научная новизна. Впервые изучена гемостазирующая функция легких в физиологических условиях (вне беременности и при нормально протекающей беременности) и при гестозе различной степени тяжести. Показана роль нарушений коагулолитического и фибринолитического легочного фильтра в прогрессировании гестоза и развитии осложнений. Доказано, что направленность артерио-венозной разницы зависит от исходных нарушений в венозном русле: повышения или снижения агрегационной способности тромбоцитов, гипер- или гипокоагуляции, уровня фибриногемии и степени фибринолитической активности крови. Выявлено, что наиболее уязвимым звеном, страдающим при гестозе, является антикоагулянтная система крови, нарушения которой выявляются уже при легкой степени гестоза. При состояниях, сопровождающихся гиперкоагуляцией, значительное потребление антитромбина-III происходит на уровне легких. Показано, что нарушения отдельных звеньев гемостаза связаны с развитием дыхательных осложнений, а в целом, нарушения гемостазирующей функции легких при гестозе тяжелой степени (преэклампсии, эклампсии) сходны с нарушениями этой функции при респираторном дистресс-синдроме взрослых (РДСВ), вызванном повреждением легких.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные данные о роли легких в регуляции различных звеньев гемостаза расширяют представление о физиологии и патофизиологии метаболических функций легких. Результаты гемостазиологического исследования артериальной и венозной крови при гестозе различной степени тяжести выявляют роль нарушений гемостазирующей функции легких в прогрессировании гестоза и развитии его осложнений. Представленные данные могут быть использованы в учебном процессе и для изучения патогенеза нарушений коагуляционных свойств крови.

Полученные результаты позволяют рекомендовать для изучения артерио-венозную разницу показателей гемостаза с целью выявления нарушений гемостазирующей функции легких как прогностического и диагностического критерия РДСВ - одного из проявлений синдрома полиорганной функциональной недостаточности при гестозе. Предложено в качестве прогностических и диагностических критериев гестоза тяжелой степени выявление повышения фактора Виллебранда в артериальной крови, определение дефицита антитромбина-III в венозной крови. В качестве наиболее эффективного способа коррекции коагуляционных нарушений при осложненном гестозе обосновано введение антикоагулянтов (гепарина) на фоне восполнения АТ-III.

Полученные данные внедрены в Областном перинатальном центре, в 3-й городской больнице г. Петропавловска (Казахстан), в Областной клинической больнице г. Астана (Казахстан).

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на Международном симпозиуме "Теоретические и практические проблемы современной реаниматологии" (Москва, 1999), Международном конгрессе акушеров-

гинекологов “Актуальные проблемы репродуктологии” (Алматы, 1999), научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов Казахстана (Астана, 1999), заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии Акмолинской государственной медицинской академии (Астана, 26.10.99 г.). Международной конференции “Здоровье студентов”(Москва, 1999), Международной конференции “Хроноструктура и хроноэкология репродуктивной функции” (Москва, 2000).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста. Рукопись состоит из введения, пяти глав, заключения и выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 150 отечественных и 140 иностранных источников. Текст иллюстрирован 40 таблицами и 22 рисунками.

Содержание работы.

Методы и объем исследований: исследование гемостазирующей функции легких проведено нами в клинических условиях. Обследовано 94 человека, в том числе 49 беременных женщин с гестозом различной степени тяжести, из них с гестозом легкой и средней степени тяжести - 19, с гестозом тяжелой степени - 18, с преэклампсией - 10, с эклампсией - 2; 7 больных с РДСВ на фоне первичного неспецифического повреждения легких при закрытой травме груди. Контрольные группы - практически здоровые женщины (16 человек) и 12 женщин с неосложненной беременностью в возрасте от 20 до 40 лет. Кроме того, проведен ретроспективный анализ историй болезни 16 рожениц с гестозом тяжелой степени, осложненным развитием дыхательной недостаточности

Клиническое обследование включало определение тяжести состояния больных по шкале АРАСНЕ-II, индекса токсикоза у беременных с гестозом, оценку показателей гемодинамики, внешнего дыхания, функции почек, клинические анализы крови и мочи. Адекватность газообмена оценивалась на пульсоксиметре “Datex” (Финляндия) или на газоанализаторе AVL - 995 (Австрия) по следующим параметрам: SatO₂ (%), pCO₂ (мм.рт.ст.), pO₂ (мм.рт.ст.). Показатели кислотно - основного состояния определялись на аппарате AVL-compart (Австрия) или AVL - 995 (Австрия). Показатели электролитного состава крови - K, Na, Ca - на анализаторе электролитов AVL (Австрия).

У детей, рожденных женщинами из обследуемых групп, оценивалось состояние по шкале Апгар при рождении, антропометрические и клинические данные новорожденного.

Для выявления участия легких в регуляции гемостаза исследовались показатели, характеризующие различные звенья гемостаза в артериальной и венозной крови. В каждом конкретном случае по каждому показателю вычисляли артерио-венозную разницу, по которой судили о задержке либо выбросе из легких того или другого исследуемого фактора. Кровь брали при пункции периферической вены или из катетера, находящегося в центральной вене, а также пунктировалась лучевая артерия.

Для исследования тромбоцитарного звена гемостаза использовался подсчет количества тромбоцитов в мазках крови (метод Фонию). Функциональ-

ная активность тромбоцитов оценивалась по времени агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ, содержание фактора Виллебранда, определялось по времени агрегации тромбоцитов с ристомидином (А.С. Шитикова, 1984).

Для оценки влияния легких на коагуляционный гемостаз использовались: определение времени свертывания крови по Ли - Уайту (Lee R. J., White P. D., 1913), аутокоагуляционный тест на 8 мин (Е.П. Иванов, Н. С. Иванова, 1980), определение протромбинового индекса (ПТИ) по А. J Qwick (1935), определение количества фибриногена в плазме гравиметрическим методом по Р.А.Рутберг (1961).

Фибринолитическая система оценивалась по активности спонтанного фибринолиза (М.А. Котовщикова, Б.И. Кузник, 1961). Для выявления продуктов паракоагуляции проводились: этаноловый тест по Н. Godal et al. (1971), в модификации В. Г. Лычева (1975); протаминсульфатный тест по Z. Latallo (1971), в модификации В. Г. Лычева (1975); определение растворимых комплексов мономеров фибрина (РФМК) в плазме орто - фенангролиновым тестом по В. А. Еламыкову, А. П. Мамоту (1987).

Для исследования антикоагулянтной системы использовался унифицированный метод определения толерантности плазмы к гепарину по F. Gormsen (1959) и определение активности антитромбина-III (АТ-III) методом U. Abildgaard et al. (1970), с помощью набора "Антитромбин - тест" (Барнаул).

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с использованием программ Correlat и NpStat (Горюнов А В, ИВЦ ЦГМИ, 1992) и стандартной программы Windows'95 - Microsoft Excel

Диагностику и лечение гестоза проводили по общепринятой методике.

Результаты исследования.

Количество тромбоцитов в контрольных группах вне беременности и при неосложненной беременности находилось в пределах нормальных колебаний (см. табл. 1). Артерио-венозная (а-в) разница по тромбоцитам составляла не более 5-15% и была разнонаправленной.

В группе беременных с гестозом выявлено достоверное снижение числа тромбоцитов в артериальной крови до $216 \pm 32 \times 10^9/\text{л}$ при гестозе тяжелой степени и до $191 \pm 34 \times 10^9/\text{л}$ при преэклампсии и эклампсии по сравнению с группой женщин с физиологической беременностью – $256,5 \pm 32 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$)

Уменьшение количества тромбоцитов, связанное с прогрессированием гестоза, является доказанным фактом (В Н Серов с соавт., 1997, А П. Зильбер с соавт., 1997, Walsh S., 1989, Hawkins T. et al., 1993) и обусловлено нарушением равновесия между синтезом простациклина и тромбоксана – регуляторов агрегации тромбоцитов и сосудистого тонуса - а также агрегацией и секвестрацией активированных тромбоцитов в условиях хронического ДВС-синдрома при гестозе. Значительное снижение количества тромбоцитов отмечалось при сочетании гестоза с анемией тяжелой степени ($199 \pm 36 \times 10^9/\text{л}$) и при развитии гипотрофии плода ($191 \pm 35 \times 10^9/\text{л}$), $p < 0,05$ при сравнении с группой женщин с неосложненной беременностью.

Таблица 1. Основные гемостазиологические показатели в обследованных группах (M ± m).

Исследуемые параметры	Обследованные группы			
	I	II	III	IV
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	249,0±46,8 254,6±44,3	252,6±31,5 256,5±32,4	230,2±21,4 α 191,5±34,0**	215,3±32,1 α 150,4±35,7*
Вр агрегации тромбоцитов с ристомидином, с	16,2±1,1 15,2±2,2	15,5±1,5 14,5±2,0	9,5±0,5** 9,0±0,5**	— —
Вр свертывания по Ли-Уайту, мин	7,5±1,4 6,7±0,9	5,5±0,7* 6,6±1,3	3,6±1,0** 4,9±0,9**	10,7±2,9* 7,9±0,7*
Протромбиновый индекс, %	107,0±6,6 107,1±7,8	100,0±7,6 96,6±6,3	101,3±10,2 100±6,5	100,4±6,0 97,0±10,2
Количество фибриногена, г/л	2,7±0,2 2,6±0,2	3,6±0,5* 3,5±0,5*	4,3±0,5 4,2±0,5**	5,2±10,9* 5,6±0,9*
Спонтанный фибринолиз, %	20,7±2,6 21,1±3,4	29,4±3,8* 21±5,5 α	13,9±6,0** 12,9±5,0**	28,0±8,2* 16,3±2,0* α
Количество РКМФ, мкг/мл	4,6±0,8 3,5±1,0	16,6±6,0* 16,5±4,6*	22,0±1,2 23,3±3,1	24,1±2,0* 26,4±1,6*
Активность АТ-III, %	95,4±9,6 91,4±12,8	87,7±8,3 83,0±7,2	68,2±8,1** α 56,4±13,6**	62,5±10,1* 46,3±5,6* α

I Женщины вне беременности (n=16) II Здоровые беременные (n=12)

III Беременные с преэклампсией и эклампсией (n = 12) IV Больные с РДСВ (n = 7)

В числителе указано значение показателя в венозной крови, в знаменателе – его значение в артериальной крови

* - различие достоверно по сравнению с группой I, (p<0,05)

** - различие достоверно по сравнению с группой II, (p<0,05)

α - достоверность артерио-венозной разницы - p<0,05

— - исследование не проводилось

При развитии преэклампсии и эклампсии выявлялось достоверное влияние легких: у большинства больных (85%) количество тромбоцитов в оттекающей от легких крови уменьшалось с 230±21 до 191±48 $\times 10^9/\text{л}$.

Аналогичное снижение количества тромбоцитов на 30% в артериальной крови наблюдалось у больных с РДСВ. Таким образом, на фоне прогрессирования внутрисосудистого свертывания и микроциркуляторных нарушений при гестозе и РДСВ происходит "захват" тромбоцитов легкими.

Содержание фактора Виллебранда, определявшееся по времени агрегации тромбоцитов с ристомидином, в контрольных группах находилось в нормальных границах (см табл I) Фактор Виллебранда (фW) является одним из маркеров повреждения эндотелия (А.П. Колесниченко с соавт., 1998, О.Б. Ибрагимов с соавт., 1998, Milner E. et al., 1998, Khandelwal G. et al., 1998) и его увеличение должно характеризовать степень эндотелиоза При гестозе отмечалось повышение содержания фW и, соответственно, усиление агрегации тромбоцитов с ристомидином. При гестозе тяжелой степени время агрегации с ристомидином в венозной крови составляла 13 ± 0,5с, в артерии – 12 ± 1с, при

преэклампсии и эклампсии – $9,5 \pm 0,5с$ и $9,0 \pm 0,5с$ соответственно, то есть по сравнению с контрольной группой агрегация усиливалась ($p < 0,05$) по мере прогрессирования гестоза, что подтверждается обратной корреляцией между индексом токсикоза и временем агрегации тромбоцитов с ристомидином в венозной крови: $R_{xy} = -0,65$, $p < 0,02$. Кроме того, в 100% исследований определялось повышение фW после прохождения через легкие. Это свидетельствует о том, что легкие, имея наиболее разветвленную микроциркуляторную сеть и включаясь в общий патологический процесс повреждения эндотелия, сами становились дополнительным источником фW, способствующим дальнейшей активации тромбоцитарной агрегации при гестозе. Это подтверждалось обратной корреляцией между индексом токсикоза и временем агрегации тромбоцитов с ристомидином в артерии: $R_{xy} = -0,8$, $p < 0,05$. Коэффициент регрессии этих величин $r = -2,0$.

Время агрегации тромбоцитов с АДФ у беременных было $14,7 \pm 3с$ в вене и $15,1 \pm 2с$ в артерии. Усиление агрегационной способности тромбоцитов при гестозе описано в литературе (Л.С. Персианинов с соавт., 1978, В.Н. Серов с соавт., 1996, Sibai B. et al., 1993). В наибольшей степени агрегационная способность тромбоцитов изменялась при эклампсии: время агрегации с АДФ составляло 10 с в вене и 11 с в артерии.

Исследование влияния легких на агрегацию тромбоцитов выявило следующую закономерность. При значительных отклонениях времени агрегации тромбоцитов в притекающей к легким (венозной) крови: от $12,6 \pm 1,6с$ при гиперагрегации до $17,7 \pm 0,5с$ при гипоагрегации, значения времени агрегации в оттекающей (артериальной) крови находились в довольно узких границах – от $14,6 \pm 1с$ до $16 \pm 1с$ (в пределах физиологической нормы). Регулирующее (нормализующее) влияние легких подтверждалось достоверной корреляцией между а-в разницей времени агрегации тромбоцитов с АДФ и значением показателя в притекающей к легким крови при неосложненной беременности и при гестозе легкой и средней степени тяжести. Учитывая тот факт, что синтез и инактивация простагландинов, влияющих на агрегацию тромбоцитов, происходит в основном в легких (А.Г. Тупеев, О.А. Гомазков, 1984), можно предположить, что именно этот механизм лежит в основе регулирующего влияния легких. Однако, при прогрессировании гестоза до преэклампсии и эклампсии этот механизм срабатывал не всегда, что подтверждалось при проведении корреляционного анализа.

Легкие, как самый богатый источник кофакторов, усиливающих свертывание и противостоящих ему, активаторов фибринолиза и их ингибиторов, однозначно участвуют в регуляции коагуляционного гемостаза и фибринолиза (А.П. Зильбер, 1989, Н.В. Сыромятникова с соавт., 1987, Williams J, et al., 1990). Полученные нами данные позволяют считать, что в физиологических условиях легкие оказывают не гипокоагулирующее, а, скорее, регулирующее влияние на коагуляцию: вне беременности а-в разница времени свертывания крови по Ли-Уайту зависела от значения этого показателя в притекающей крови ($R_{xy} = 0,64$, $p < 0,05$).

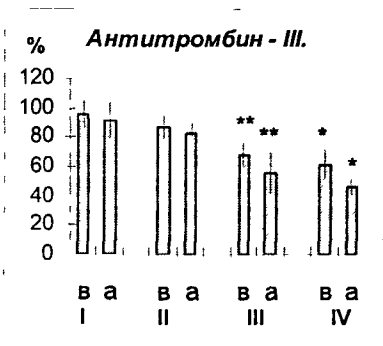
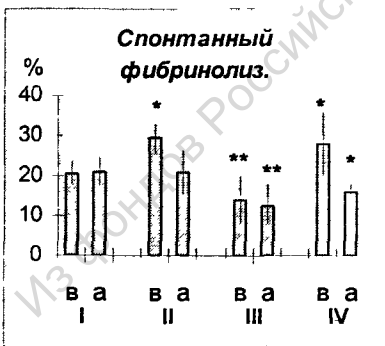
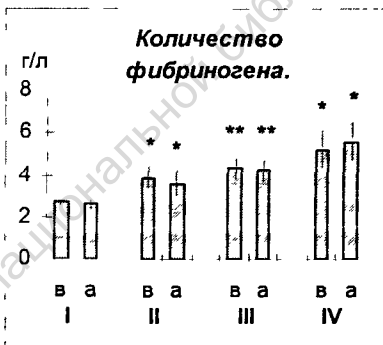
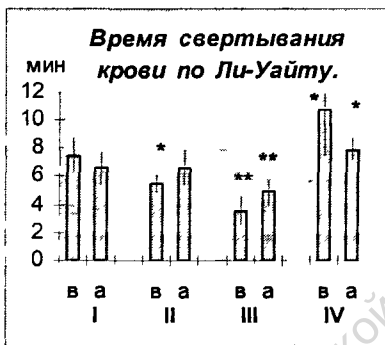
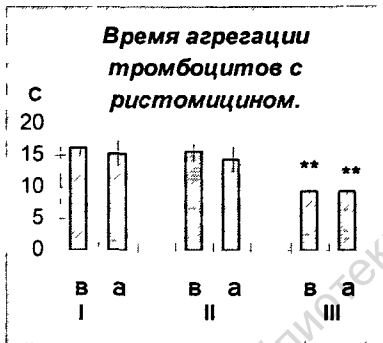
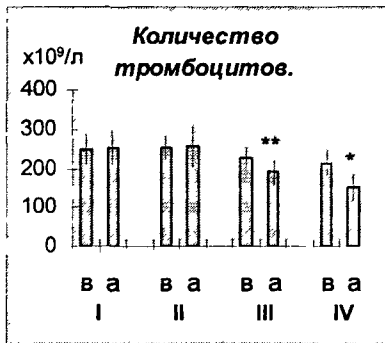


Рис.1. Изменение основных гемостазиологических показателей после прохождения через легкие у здоровых женщин (I), при физиологической беременности (II), у беременных с преэклампсией (III) и у больных с РДСВ (IV); (в) - значение показателя в венозной крови, (а) - в артериальной крови.

* - различие достоверно по сравнению с группой I, $p < 0,05$;

** - различие достоверно по сравнению с группой II, $p < 0,05$.

Аналогичный коэффициент в АКТ - $R_{xy}=0,69$, $p<0,05$. В результате коагуляционная активность в артериальном кровотоке находится в довольно узких границах: время свертывания по Ли-Уайту – от 6 мин 30 с до 8 мин.

Гипокоагулирующим влияние легких становится, безусловно, во время беременности, когда происходит физиологический сдвиг гемостаза в сторону гиперкоагуляции: время свертывания крови по Ли-Уайту при неосложненной беременности в вене – $5,5 \pm 0,7$ мин, показатель АКТ – $9,6 \pm 1$ с. После прохождения по малому кругу кровообращения происходила "нормализация" коагуляционной активности крови – до $6,6 \pm 1,3$ мин при определении времени свертывания по Ли-Уайту и до $10,6 \pm 1,3$ в АКТ. Коэффициент корреляции а-в разницы этого показателя и исходных (венозных) значений $R_{xy} = 0,67$, $p<0,05$.

При развитии гестоза наблюдался еще более выраженный, чем при неосложненной беременности, сдвиг в сторону гиперкоагуляции. Время свертывания по Ли-Уайту укорачивалось до $4 \pm 0,3$ мин при гестозе легкой и средней степени тяжести и до 2 мин при эклампсии. В то же время при переходе ДВС-синдрома во 2-ю и 3-ю стадии возможен сдвиг в сторону гипокоагуляции – до 8 мин. Аналогичные изменения определялись в АКТ. Если при гестозе легкой и средней степени тяжести "нормализующее" влияние легких еще прослеживалось, то при преэклампсии и эклампсии этого не наблюдалось. Кроме того, корреляционный анализ выявил зависимость а-в разницы АКТ от тяжести состояния больных по шкале АРАНСЕ-II: $R=0,6$, $p<0,001$ - чем тяжелее состояние больного, тем менее выражено регулирующее влияние легких.

Выявлена относительная стабильность ПТИ как при неосложненной беременности, так и при гестозе, а также отсутствие достоверного различия его значений в артериальной и венозной крови (см табл 1). В нашем исследовании значительное снижение ПТИ отмечалось лишь в случае развернутого ДВС-синдрома (в стадии выраженной гипокоагуляции) – $76,9 \pm 18,7\%$ на фоне повышенного потребления факторов свертывания. Несмотря на то, что легкие способны синтезировать часть факторов, определяющих активность протромбинового комплекса (ф VII, тромбопластин, гепарин), все-таки в большей степени она зависит от функции печени - основного места их синтеза (Е. П Иванов, 1987).

Количество фибриногена при беременности достоверно возрастало (см табл. 1), что рассматривается многими авторами как физиологический адаптационный механизм, обеспечивающий быструю остановку кровотечения после родов (В. Н. Серов с соавт., 1997, А. Д. Макацария с соавт., 1987). А-в разница фибриногена вне беременности в 80% исследований была направлена в сторону уменьшения количества фибриногена "после легких" и составляла 4–8% или не выявлялась (в 20%). При беременности а-в разница увеличивалась до 10–18%, но в 10% исследований отмечалась "обратная" а-в разница: количество фибриногена после прохождения через легкие возрастало.

При беременности, осложненной гестозом, наблюдалась еще более выраженная гиперфибриногенемия: до $4,3 \pm 0,5$ г/л. И если при ранних стадиях гестоза сохранялась способность легких снижать количество фибриногена (а-в разница составляла 0,3 г/л), то при преэклампсии в 50% исследований а-в разница не выявлялась или она принимала "обратный" знак. Наиболее значительные нарушения коагулолитической функции легких отмечались при гестозе на фоне дыхательных осложнений: пневмонии, отека легких, РДСВ, что подтверждает литературные данные (Г.А. Рябов с соавт., 1990, А.Б. Грузман с соавт., 1991, Haynes J. et al., 1980, Dahl O.E. et al., 1993). В 80% исследований количество фибриногена в оттекающей от легких крови оказалось выше, чем в венозной. Аналогичные нарушения прослеживались у больных с РДСВ (см. табл.1).

Работу "коагулолитического фильтра" легких можно оценить также по их способности снижать в крови уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ) и РКМФ, являющихся наиболее надежными маркерами внутрисосудистого свертывания. Наиболее специфичный - этаноловый - тест у женщин вне беременности был отрицательным в 100% исследований в обеих фракциях крови. При беременности в 41% случаев он давал положительные результаты в венозной крови, и только в 25% - в артериальной, что подтверждает способность легких извлекать из кровотока не только фибрин, но и продукты его деградации.

У больных с дыхательными осложнениями ПДФ в венозной крови мы обнаруживали в 100%, и после прохождения через легкие их уровень оставался прежним. Аналогичные результаты были получены при проведении протаминсульфатного теста и при количественном определении РКМФ.

Полученные данные доказывают способность легких снижать уровень фибриногена и ПДФ в протекающей крови. В большей мере этот механизм срабатывает при повышенном содержании фибриногена в притекающей крови. Однако, компенсаторные возможности легких при определенных ситуациях истощаются. Возможно, это зависит от индивидуальных особенностей работы легочной системы мононуклеарных макрофагов, лизирующих продукты коагуляции, так как даже при нормально протекающей беременности в условиях гиперфибриногенемии легкие не во всех случаях снижают уровень фибриногена в крови. Тем более, барьерная роль легких нарушается при патологических изменениях паренхимы легкого: при пневмонии, отеке легких и наиболее тяжелой форме дыхательной недостаточности - РДСВ.

При исследовании участия легких в работе противосвертывающих механизмов получены следующие данные. Спонтанный фибринолиз в венозной крови при неосложненной беременности был на 50% выше, чем у женщин вне беременности ($p < 0,05$) - см. табл.1. Возможно, это является компенсаторным механизмом в ситуации, когда активизируются процессы коагуляции. При этом показатели фибринолитической активности в артериальной крови в этих группах были практически на одном уровне. А-в разница спонтанного фибринолиза у беременных была достоверной.

При развитии гестоза у части больных (20%) происходит активация фибринолиза до $33,7 \pm 4\%$, но у большинства (80%) определяется значительное угнетение его по сравнению с показателями в контрольной группе до $13,9 \pm 6\%$. При этом в обеих группах артериальные значения находятся на низком уровне (14 ± 4 и $12,9 \pm 5\%$). В группе больных с РДСВ определяется также резкое снижение спонтанного фибринолиза в артерии ($16 \pm 2\%$) по сравнению с его показателями в вене ($28 \pm 8\%$), $p < 0,05$. Выявлена корреляция между а-в разницей спонтанного фибринолиза и его значениями в притекающей к легким крови ($R = 0,67$, $p < 0,002$) при физиологической беременности и неосложненном гестозе. При преэклампсии а также у больных с РДСВ корреляции этих показателей не обнаружено, что свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов легких.

Об участии легких в работе антикоагулянтной системы свидетельствует значительное снижение уровня АТ-III в артериальной крови после манипуляций на легком, описанное рядом авторов (О.К. Гаврилов с соавт., 1980, Sembo J., 1989). Нами установлено, что в физиологических условиях вне беременности толерантность плазмы к гепарину оставалась на одном уровне и в артериальной и в венозной крови ($13,5 \pm 3,5$ и $13,5 \pm 3,4$ мин соответственно). А-в разница активности АТ-III после прохождения через легкие была разнонаправленной и составляла от 2 до 7%. При беременности антикоагулянтный потенциал был несколько снижен: уменьшалась активность АТ-III (см. табл. 1), повышалась толерантность плазмы к гепарину ($12,2 \pm 3$ мин) по сравнению с показателями вне беременности ($13,5 \pm 3,4$ мин). В 90% исследований а-в разница направлена в сторону снижения антикоагулянтного потенциала "после легких". При гестозе легкой и средней степени показатели активности АТ-III в венозной крови снижались до $81,2 \pm 8\%$, при преэклампсии – до $68,2 \pm 8,1\%$ ($p < 0,05$). Коэффициент регрессии индекса токсикоза и уровня АТ-III в венозной крови $r_{xy} = -0,15$, $p < 0,05$. Еще более значительным был дефицит антикоагулянта в артериальной крови: при преэклампсии и эклампсии уровень АТ-III снижался практически на 50%. А-в разница при всех вариантах гестоза была достоверна и направлена в сторону уменьшения активности АТ-III "после легких", что свидетельствовало об интенсивном его потреблении в сосудах малого круга кровообращения. Причем, дефицит антикоагулянтной системы достоверно зависел от длительности течения гестоза. Показатели АТ-III у больных с РДСВ также находились на критическом уровне и составляли $62 \pm 10\%$ в венозной и $46 \pm 5,6\%$ артериальной крови.

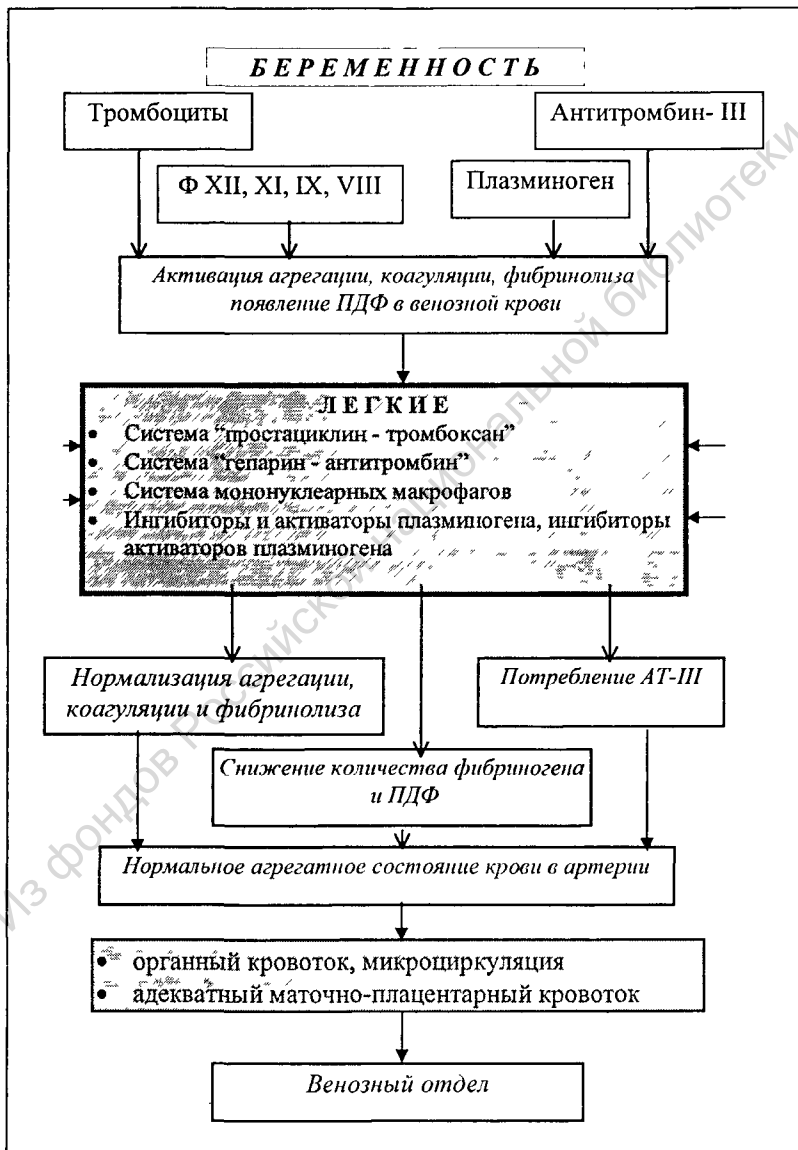
Таким образом, самым слабым звеном гемостаза в условиях ДВС-синдрома при гестозе оказывается антикоагулянтная система: уже при ранних стадиях заболевания выявляется дефицит АТ-III – основного антикоагулянта. Снижение его уровня при гестозе определяется рядом факторов: расходом в процессе постоянного внутрисосудистого свертывания, убылью вследствие массивной протеинурии, транслокацией во внесосудистое пространство на фоне изменения проницаемости капилляров. Те же причины объясняют его дефицит при РДСВ.

На фоне повышения коагуляционного потенциала и продуктов коагуляции при беременности и ее осложненных вариантах происходит повышенное потребление компонентов фибринолитической системы и антикоагулянтов (гепарина, продуцируемого тучными клетками в легких и антитромбина, синтезируемого эндотелием и гепатоцитами) именно в сосудах легочной микроциркуляции. Поскольку легкие выполняют роль коагулолитического и фибринолитического фильтра, можно предположить, что осажденные и фиксированные на легочном эндотелии сгустки, микротромбы, фибрин и продукты паракоагуляции подвергаются воздействию фибринолитической системы, обуславливая ее истощение.

Нарушения гемостаза при гестозе тяжелой степени имеют характер декомпенсированного ДВС-синдрома, в ряде случаев обуславливая серьезные тромбогеморрагические осложнения (массивные кровотечения, развитие РДСВ). Исследование газообменной функции легких при этих состояниях выявило прогрессирующее нарастание гипоксии и метаболических расстройств. Обнаружена обратная корреляция времени свертывания в венозной крови и SatO_2 , а также спонтанного фибринолиза в венозной крови и SatO_2 ; коэффициенты регрессии составили соответственно $r_{xy} = -1,7$, $p < 0,001$, $r_{xy} = -1,28$, $p < 0,001$. Изучение гемостазрегулирующей роли легких в этой ситуации показало взаимозависимость развития дыхательных осложнений и нарушения работы легочного коагулолитического фильтра: при гестозе, сочетающемся с легочной патологией паренхиматозного характера (отеком легких, пневмонией, РДСВ), в 80% исследований увеличивалось количество фибриногена и в 100% - продуктов паракоагуляции в оттекающей крови. То есть легкие сами становились усугубляющим фактором гемостаза и дополнительным донатором продуктов коагуляции.

Общепризнанным является факт, что наиболее ранними проявлениями гестоза являются нарушения в сосудах плаценты, а ухудшение реологических свойств крови отражаются на течении обменных и трофических процессов в системе мать-плацента-плод (Г. М. Савельева, 1991, А. П. Милованов, 1999). Обследование группы беременных с хронической маточно-плацентарной недостаточностью (МПН) при гестозе, а также случаев развития наиболее тяжелой формы МПН - преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) - выявило, что по сравнению с контрольной группой достоверно отличалась а-в разница по фибриногену и РКМФ. В случаях развития ПОНРП их количество после прохождения по малому кругу кровообращения увеличивалось: количество фибриногена с $4,0 \pm 1,6$ до $4,5 \pm 1,4$ г/л, уровень РКМФ с $18,3 \pm 2$ до $24,0 \pm 4$ мкг/мл, что свидетельствует о нарушении работы легочного "коагулолитического фильтра" в этой ситуации. Клиническое обследование новорожденных показало прямую зависимость тяжести гестоза, степени нарушения гемостазрегулирующей функции легких с частотой развития и выраженностью перинатальной патологии у детей.

Рис.2. Роль легких в обеспечении коагуляционного гомеостаза при физиологической беременности.



Полученные данные позволяют считать, что в условиях неосложненной беременности гемостазрегулирующие механизмы легких выполняют защитную функцию не только по отношению к материнскому организму, не допуская развития ДВС в артериальном кровотоке. Они обеспечивают также адекватный кровоток в маточно-плацентарном бассейне, нормализуя измененные агрегационные, коагуляционные и фибринолитические свойства крови, тем самым способствуя сохранению и пролонгированию беременности.

Суммируя вышеприведенные данные, мы предлагаем схему регуляции гемостаза с участием легких (см. рис.2).

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлена роль легких, как одного из центральных звеньев системы регуляции агрегатного состояния крови. Полученные данные дополняют представления о метаболических функциях легких, в частности, их участия в регуляции системы гемостаза в условиях нормы, при физиологической и осложненной гестозом беременности, что открывает перспективы к патогенетически обоснованной коррекции.

Выводы.

1. В результате проведенных исследований установлено, что легкие выполняют регулируемую роль в отношении агрегационной активности тромбоцитов и коагуляционного потенциала, поддерживая их в определенных границах нормы в артериальном кровотоке при значительных колебаниях этих показателей в венозной системе в физиологических условиях и на ранних стадиях гестоза. При развитии преэклампсии, эклампсии или РДСВ легкие теряют эту способность.
2. Показано, что повышение содержания фW в крови, свидетельствующее о повреждении эндотелия, коррелирует со степенью тяжести гестоза: время агрегации тромбоцитов с ристомидином в венозной крови укорачивается с $15,5 \pm 1,5$ с при нормальной беременности до $9,5 \pm 0,5$ с при преэклампсии. Дополнительный выброс фW из легких указывает на вовлечение легочного микроциркуляторного русла в процесс эндотелиоза, что подтверждается достоверной корреляцией между временем агрегации тромбоцитов с ристомидином в артериальной крови и тяжестью гестоза.
3. Выявлена способность легких снижать повышенный уровень фибриногена на 10–18% при физиологической беременности и на 3–5% при неосложненном гестозе. При развитии преэклампсии, дыхательных осложнений и РДСВ эта способность теряется и легкие сами становятся органом, поддерживающим нарушения гемостаза: количество фибриногена и ПДФ в артериальной крови становится выше, чем в венозной.
4. Обнаружено, что показатели спонтанного фибринолиза в венозной крови, повышенные при физиологической беременности на 50%, снижаются после прохождения крови по малому кругу кровообращения до нормального уровня. При преэклампсии, эклампсии и РДСВ фибринолитическая активность резко

снижена: значения спонтанного фибринолиза в артериальной крови составляют только 60% от их уровня в контрольных группах.

5. Доказано, что антикоагулянтная система является наиболее уязвимым звеном гемостаза в условиях хронического ДВС-синдрома при гестозе, и дефицит ее достоверно коррелирует с длительностью и степенью тяжести гестоза. активность АТ-III в венозной крови снижается на 6-12% при гестозе легкой и средней степени тяжести, на 25-35% при преэклампсии. Кроме того, при преэклампсии определяется снижение уровня АТ-III до 50% от нормы в оттекающей от легких крови, что свидетельствует об интенсивном его расходовании в сосудах малого круга кровообращения.

6. Выявлено, что выраженность нарушений в системе маточно-плацентарного кровотока (маточно-плацентарная недостаточность, развитие гипотрофии плода) и частота перинатальной патологии у детей была наибольшей при нарушении работы коагулолитического фильтра легких у больных с гестозом тяжелой степени.

7. У больных с гестозом, осложненным респираторным дистресс-синдромом взрослых, наиболее тяжелая гипоксия (снижение $pO_2 > 30\%$) была при выраженных расстройствах гемостаза - в III-VI стадии ДВС- синдрома или на фоне стойкой гиперкоагуляции.

Практические рекомендации.

1. В качестве прогностических и диагностических критериев РДСВ можно предложить проведение гемостазиологических тестов параллельно в венозной и артериальной крови у больных с осложненным гестозом и на фоне дыхательных нарушений. Показательным будет определение агрегации тромбоцитов с ристомидином, хронометрических коагуляционных тестов, количества фибриногена и ПДФ, спонтанного фибринолиза, активности антигромбина-III.

2. Рекомендовано использовать как дополнительные критерии тяжести гестоза показатель времени агрегации тромбоцитов с ристомидином (коэффициент регрессии $r = -2,0$) в артериальной крови и активность АТ-III ($r = -0,15$) в венозной крови.

3. Учитывая значительное снижение АТ-III при гестозе и интенсивное потребление его в легких, наиболее значимым компонентом патогенетической терапии гестоза в плане коррекции ДВС-синдрома является инфузия свежзамороженной плазмы и гепаринотерапия.

Публикации по теме диссертации.

1. Нарушение фибринолитической функции легких у беременных с гестозом // *Материалы Международного симпозиума "Теоретические и практические проблемы современной реаниматологии"*: тез. докл., Москва, 1999. - с. 21.

2. Респираторный дистресс-синдром взрослых как осложнение ДВС-синдрома у родильниц с гестозами // Там же. - с.52. (В соавт. С.П. Лысенков, С.Т. Кашенцева, Н.С. Чубыкина).
3. Нарушение фибринолитической функции легких у беременных и родильниц с гестозом тяжелой степени // Материалы Международного конгресса акушеров-гинекологов "Актуальные проблемы репродуктологии", тез. докл., Алматы, 1999. - с.21.
4. Развитие дыхательных осложнений на фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания у родильниц с гестозами // Ақмола Медициналық журналы. - 1999. - №3. - с.48-51. (В соавт. С.П. Лысенков, С.Т. Кашенцева, Н.С. Чубыкина).
5. Молодой возраст матери как фактор риска развития позднего токсикоза. Дополнительные критерии диагностики // Материалы Международной конференции "Здоровье студентов", тез. докл., Москва, 1999. - с.143-144. (В соавт. С.П. Лысенков, С.Т. Кашенцева, Н.С. Чубыкина).
6. Гемостазирующая функция легких при беременности // Материалы Международной конференции "Хроноструктура и хроноэкология репродуктивной функции", тез. докл., Москва, 2000. - с.24-25 (В соавт. С.П. Лысенков, Е.С. Калюжная, В.П. Русов)
7. Роль легких в функционировании фибринолитической и антикоагулянтной систем при беременности и ее осложненных вариантах // Материалы Международной конференции "Хроноструктура и хроноэкология репродуктивной функции", тез. докл., Москва, 2000. - с.22-23. (В соавт. С.П. Лысенков, Е.С. Калюжная, В.П. Русов)
8. Тромбоцитарный гемостаз у беременных с гестозами и участие легких в его регуляции // Астана Медициналық журналы - 2000. - №1. - с. 66-67

Батайкина Виктория Владимировна (Казахстан).

**"Роль легких в регуляции гемостаза
при нормальном и осложненном течении беременности"**

В клинических условиях изучалось влияние легких на тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, фибринолитическую и антикоагулянтную системы. Исследовались гемостазиологические показатели в артериальной и венозной крови в норме, при неосложненной беременности и при гестозе, а также у больных с респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ). Выявлено, что в физиологических условиях и при гестозе легкой и средней степени тяжести легкие оказывали регулирующее влияние на тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, были способны снижать повышенное содержание фибриногена и продуктов его деградации в крови. Обнаружена потеря способности легких нормализовать агрегационную, коагуляционную и фибринолитическую активность крови у больных с преэклампсией и РДСВ, а также выявлено значительное снижение антикоагулянтной активности артериальной крови при этих состояниях. Показано, что повышение содержания фактора Виллебранда в артери-

альной крови коррелировало с усугублением тяжести гестоза и свидетельствовало о степени повреждения эндотелия. У больных РДСВ острые формы гипоксии сопутствовали декомпенсированным нарушениям гемостаза. Таким образом, на основании полученных данных выявляется роль легких как одного из центральных звеньев системы регуляции агрегатного состояния крови.

**Bataykina Victoriya Vladimirovna (Kazakhstan).
The role of the lungs in regulate of hemostasis
during normal pregnancy and gestosis.**

The influence of lung on coagulation, fibrinolytic, anticoagulation systems and platelet component of the hemostasis were investigated in clinics. The data of coagulogram in arterial and venous blood were studied during the normal pregnancy and preeclampsia and in patients with Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS). It has been revealed that under physiological condition and in the light and middle degree of the gestosis the lungs had a regulate effect in platelet and coagulation hemostasis and were capable to reduce high content of fibrinogen and fibrinogen degradation products in blood. It has been discovered loss of lung ability to normalize aggregation, coagulation and fibrinolytic activity in blood in patients with preeclampsia and ARDS and significant decrease of anticoagulant activity in arterial blood in that condition. It has been shown that high content of von Willebrand factor in arterial blood was correlated with growth degree of gestosis and was indicated extent of endothelial damage. Acute form of hypoxia was attended the decompensation disturbance of hemostasis in patients with ARDS. Thus, on the basis of data the lung role, as one of the main component of regulate system of aggregate blood condition has been revealed.

Из фондов Российской национальной библиотеки

2330

A-2000

2330

Из фондов Российской национальной библиотеки