

Г. К. Степанковская
Б. М. Венцковский
А. С. Лявинец

ГИПОКСИЧЕСКИЕ
СОСТОЯНИЯ
В АКУШЕРСКОЙ
ПРАКТИКЕ

Г. К. Степанковская
Б. М. Венцовский
А. С. Лявинец

ГИПОКСИЧЕСКИЕ
СОСТОЯНИЯ
В АКУШЕРСКОЙ
ПРАКТИКЕ

Киев «Здоров'я» 1978

ГИПОКСИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Процесс дыхания состоит из трех основных этапов: газообмен в легких (внешнее дыхание), транспорт газов кровью и тканевое, или внутреннее, дыхание. Нарушение функции внешнего дыхания приводит к возникновению первичной дыхательной недостаточности — состояния организма, при котором нормальная функция аппарата внешнего дыхания недостаточна для обеспечения необходимого газообмена.

Кислород, поступающий в кровь альвеолярных капилляров, находится в двух состояниях: свободном (растворен в плазме) и в соединении с гемоглобином эритроцитов (оскигемоглобин). Чем выше напряжение свободного кислорода, тем больше его находится в химически связанном состоянии. Таким образом, свободный и связанный кислород в крови находятся между собой в состоянии равновесия.

Напряжение кислорода в артериальной крови составляет 90—95 мм рт. ст., а в венозной крови и внеклеточной тканевой жидкости — примерно 40 мм рт. ст., вследствие чего венозная кровь быстро отдает большой объем кислорода (рис. 1). Для поддержания жизнедеятельности клеток и тканей организма необходимо, чтобы кислород диффундировал через сосудистую стенку в клетку, при этом происходит диссоциация оксигемоглобина.

Помимо транспорта кислорода кровь обеспечивает выведение углекислоты. В крови углекислота находится в трех основных состояниях: растворенном (в плазме), в виде бикарбоната и в сочетании с гемоглобином в форме карбаматов.

Углекислый газ диффундирует в плазму, а затем в эритроциты, где под влиянием карбоангидразы образуется угольная кислота, которая в крови диссоциирует на H^+ и HCO_3^- . Переход углекислого газа из тканей

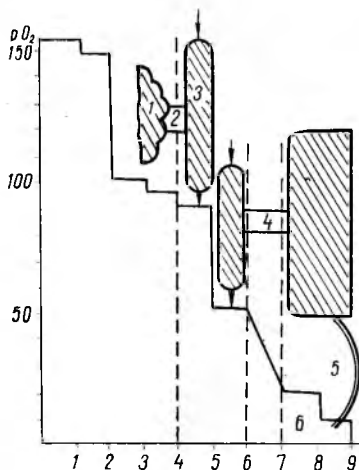


Рис. 1. Степени кислородного градиента в организме:

1 — вентиляция; 2 — диффузия; 3 — перфузия; 4 — МКЖ; 5 — митохондрии; 6 — цитоплазма.

в капиллярное русло осуществляется в основном согласно градиенту концентрации. Градиент концентрации определяется той силой, с которой газ переходит через стенку капилляра, что представлено разностью давлений между концентрацией газа с одной стороны капиллярной стенки и с другой.

Гемоглобин эритроцитов, обладающий буферными свойствами, связывает большую часть H^+ -ионов, а соответствующее количество ионов HCO_3^- диффундирует в плазму. Более легко H^+ -ионы связываются восстановленным гемоглобином, так как он является более сильным основанием, чем оксиге-

моглобин, а восстановление гемоглобина в тканях увеличивает количество углекислоты, которая может быть транспортирована при той же величине pCO_2 . Кроме того, восстановленный гемоглобин более активно формирует карбаминные соединения по сравнению с оксигемоглобином. Поэтому транспортная емкость гемоглобина для CO_2 значительно выше в редуцированном состоянии.

Углекислота из организма полностью никогда не выводится, поскольку она выполняет целый ряд жизненно важных функций: участвует в регуляции pH крови, процессах карбоксилирования, синтеза мочевины, в обмене углеводов и др.

Таким образом, транспорт газов кровью обеспечивает доставку кислорода к клеткам и тканям различных органов для осуществления ими функции тканевого дыхания и удаление из них конечного продукта метаболизма — CO_2 . Сущность тканевого дыхания состоит во взаимодействии сложных процессов окисления и восстановления, обеспечивающих дегидрогенирование субстрата и окисление водорода до воды. Нарушение на любом участке этой сложной цепи переноса кислорода или неспособность

тканей утилизировать доставленный кислород в результате изменения межклеточного обмена приводит к возникновению гипоксии. Другими словами, гипоксия — это несоответствие запроса тканями кислорода его доставке.

Различают следующие виды гипоксий (Dittmer, Grebe, 1958):

1. Гипоксия гипоксическая (гипоксемия) — дыхательная форма гипоксии вследствие развития первичной дыхательной (легочной) недостаточности. Механизм развития гипоксии — пониженное pO_2 в альвеолярном воздухе. Эта форма гипоксии может быть вызвана также изменениями альвеолярной стенки, приводящими к ухудшению альвеолярно-капиллярной диффузии, а также наличием сосудистых шунтов. Гипоксемия характеризуется недонасыщением артериальной крови кислородом в легочных капиллярах. При низком pO_2 в артериальной крови гемоглобин также насыщается кислородом не полностью.

В акушерской практике данная форма гипоксии встречается во время беременности и родов, осложненных сердечно-сосудистой или легочной патологией, сопровождающейся дыхательной недостаточностью.

2. Гипоксия гемическая. При этой форме гипоксии понижена кислородная емкость крови вследствие уменьшения в ней количества гемоглобина или частичного его разрушения или инактивирования в результате различных реакций. При этом насыщение крови кислородом в альвеолах является достаточным, напряжение кислорода в артериальной крови нормальное, но общее количество кислорода в крови понижено. Возникает значительный дефицит кислородного снабжения тканей. Гемическая гипоксия встречается в виде двух форм — анемической и токсической.

Анемическая форма характеризуется снижением циркулирующего гемоглобина вследствие потери крови, гемолиза или угнетения активности костного мозга. При токсической форме происходит уменьшение циркулирующего гемоглобина в результате частичного превращения его в карбогемоглобин, метгемоглобин или сульфгемоглобин.

Акушеры чаще всего сталкиваются именно с анемической формой гемической гипоксии, обусловленной истинной анемией беременных, а также кровотечениями во

время беременности, родов и в раннем послеродовом периоде.

3. Гипоксия циркуляторная (застойная). При этом виде гипоксии кровь хорошо насыщается кислородом в альвеолах при нормальном его напряжении, но кислород не поступает к тканям в достаточном количестве в результате замедления кровообращения, особенно в системе микроциркуляции. Приносимого с кровью кислорода оказывается недостаточно для обеспечения протекающего в тканях метаболизма, несмотря на глубокую утилизацию кислорода тканями. Снижается насыщение венозной крови кислородом, резко возрастает артерио-венозная разница. Замедление скорости кровотока приводит также к накоплению углекислоты в тканях, что ускоряет диссоциацию оксигемоглобина. При этой форме гипоксии могут быть поражены как отдельные органы и участки тканей, так и весь организм.

4. Гипоксия гистотоксическая (тканевая). В отличие от всех других видов гипоксий в этом случае транспорт кислорода не нарушен, содержание его в крови нормально, но резко снижена способность тканей усваивать кислород в результате нарушений, которые влияют на химические реакции биологического (тканевого) окисления. Тканевая гипоксия возникает также при значительных отеках в связи с угнетением диффузии кислорода к тканям. При этой форме гипоксии насыщение артериальной крови кислородом и его напряжение нормальное, тогда как содержание кислорода в венозной крови повышается до 80—85% (ткани лишены возможности утилизировать кислород). Снижается артерио-венозная разница.

Гистотоксическая гипоксия может быть обусловлена наличием двух факторов — полным или частичным угнетением (блокированием) дыхательных ферментов или угнетением дегидрогеназной ферментативной активности или нарушением водно-электролитного баланса.

В акушерской практике врачи часто встречаются с сочетанием этих двух форм кислородного голодания — циркуляторной и гистотоксической.

Известна также способность ряда фармакологических препаратов вызывать циркуляторную и тканевую гипоксию.

Гипоксия представляет собой сложный процесс, в

который вовлекаются, по сути дела, все органы и системы организма и, прежде всего, системы крови, кровообращения и дыхания. К факторам, определяющим реакции организма на гипоксию, относятся скорость развития гипоксии, ее степень и продолжительность, а также физическое состояние организма и активность компенсаторных механизмов. Кроме того, существенная роль в регуляции этих реакций принадлежит и таким внешним факторам, как температура, влажность, атмосферное давление, ионизация воздуха и др. (Э. Ван-Лир, К. Стикнэй, 1967).

Среди нарушений, свойственных различным по генезу гипоксиям, не всегда удается с достаточной определенностью выделить симптомокомплекс изменений, связанных именно с дефицитом кислорода. Однако на основании экспериментальных и клинических исследований отмечен ряд общих, наиболее выраженных реакций организма на гипоксию.

Гипоксия и дыхание. При незначительной степени гипоксии ритм дыхания не нарушается, однако по мере нарастания кислородного голодания отмечается увеличение дыхательного объема и соответствующее повышение легочной вентиляции. При тяжелой степени гипоксии дыхание становится поверхностным и заканчивается спазмом при вдохе, дальнейшее прогрессирование процесса может привести к остановке дыхания.

В условиях акушерской клиники приходится встречаться с больными, у которых к самостоятельному акту дыхания присоединяется активное участие дыхательной мускулатуры. Субъективно эти больные ощущают затруднение дыхания и недостаток воздуха. Такое состояние называется диспноэ и является выражением той или иной формы гипоксии.

Клинически гипоксия связана с повышением парциального напряжения CO_2 . И. С. Бреслав с соавторами (1974) в своих исследованиях отметил активную роль гиперкапнического фактора в императивном стимуле дыхания человека. Гиперкапнический фактор служит необходимым звеном в механизмах, которые гарантируют организм от чрезмерно длительной задержки дыхания или уменьшения легочной вентиляции ниже уровня, обеспечивающего требования метаболизма. Возникающая при гипоксии гипервентиляция вызывает повышенное

вымывание углекислоты из легких, и ее концентрация в альвеолярном воздухе постепенно уменьшается. В результате уменьшается напряжение CO_2 в артериальной крови и отчасти в тканях, которое наблюдается до установления нового равновесия. Гипервентиляция является приспособительным механизмом, так как способствует повышению O_2 в альвеолярном воздухе. Это в свою очередь обеспечивает более высокое pO_2 в артериальной крови и в тканях.

Гипоксия и кровь. Увеличение количества эритроцитов при гипоксии считается твердо установленным (Н. Н. Сиротинин, 1939; А. Д. Слоним, 1949). Эритроцитарная система наиболее чувствительна к кислородному голоданию. Наступающие в условиях гипоксии изменения в составе циркулирующей крови направлены на сохранение постоянства парциального напряжения O_2 в крови (Л. С. Горожанин, Ю. В. Николаенков, 1969).

Результаты многочисленных исследований показали (Bernardelli, 1959; Э. Н. Баркова, 1970; В. Н. Войткевич, 1973, и др.), что деятельность костного мозга при недостаточном снабжении его кислородом ослабевает. Однако последующая стимуляция эритропоэза наступает не вследствие непосредственного действия гипоксии на костный мозг, а вопреки ему, благодаря сложному процессу физиологической адаптации организма к гипоксии.

По мнению Я. Г. Ужанского (1973), в механизме адаптации организма к гипоксии посредством стимуляции эритропоэза активная роль принадлежит продуктам распада эритроцитов, а также, по-видимому, и продуктам катаболизма других тканей и клеток, образующимся в результате повреждающего действия гипоксии на ткани.

В процессе развития кислородного голодания также происходит повышение гематокрита и удельного веса крови, снижение цветового показателя и уменьшение объема плазмы крови, увеличение количества ретикулоцитов и тромбоцитов, некоторое повышение вязкости крови (Э. Ван-Лир, К. Стикнэй, 1967; Н. А. Горбунова, Г. П. Москалева, 1969; Ю. Ю. Осипов, Н. А. Чельная, 1971, и др.).

Н. А. Агаджанян с соавторами (1969) обнаружил в периферической крови при гипоксии увеличение количества лейкоцитов более чем в два раза, а также появление в большем количестве, по сравнению с нормой, клеток нейтрофильного ряда. Кроме того, отмечено резкое умень-

шение числа лимфоцитов и менее выраженное снижение числа моноцитов. По мнению автора, снижение лимфопоэза в лимфоидных органах и уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови свидетельствует о значительном истощении компенсаторных резервов организма при гипоксии.

Lalli и Sulli (1956) в экспериментах на кроликах установили резкое увеличение количества тромбоцитов при гипоксии, а также повышение содержания фибриногена и уменьшение времени свертывания крови. По мнению А. А. Маркосян (1968), первоначальное ускорение свертывания крови при гипоксии и изменение концентрации некоторых факторов свертывания могут быть следствием колебаний реактивности нервной системы и нового гормонального фона организма. Длительная гипоксия приводит уже к нарушениям биосинтетических процессов в свертывающей системе крови, а следовательно, и гемокоагуляционных процессов. Сниженная доставка кислорода органам и тканям организма создает угрозу возникновения внутрисосудистого тромбоза.

Ш. Қ. Адильшина и Г. Т. Денисенко (1975), изучая взаимосвязь между коагуляционными и фибринолитическими свойствами крови и изменениями ее кислотно-щелочного состояния (КЩС) при гипоксической и циркуляторной гипоксии, установили, что при метаболическом и респираторном ацидозе происходит активация коагулирующей и антикоагулирующей способности крови с одновременным угнетением фибринолитической активности. И. В. Михайлова (1973), напротив, обнаружила увеличение фибринолитической активности при гипоксии, что трактуется ею как компенсаторная реакция организма на гиперкоагуляцию.

Анализ данных различных исследователей показал, что все гипоксические состояния сопровождаются повышением свертывающей активности крови. Гиперкоагуляция при гипоксии может быть объяснена (Б. И. Кузник, В. П. Мищенко, 1968) увеличенным поступлением тканевого тромбопластического фактора из сосудистой стенки в общий кровоток, что связано с изменением проницаемости сосудистой стенки в результате воздействия гипоксии.

Гипоксия и нейроэндокринная система. При прогрессирующей гипоксии под влиянием центральной нервной

системы и гормональных факторов ткани перестраивают свой метаболизм на более экономный режим работы, обеспечивая в то же время поддержание гомеостаза в физиологических пределах. Материальным субстратом, через который происходит полное или частичное включение в реакцию таких эндокринных желез, как половые, щитовидная, надпочечники, является нейросекрет (А. А. Войткевич, 1967) — гликопротеидная гормональная субстанция, вырабатываемая нейронами паравентрикулярных и супраоптических ядер. Нейросекреторная система принимает активное участие в реакциях организма на кислородное голодание (И. И. Гриневич, Ю. А. Медведев, 1970).

Анализируя полученные данные, Б. И. Шапиро (1965) предположил, что гипоксия активизирует деятельность нейросекреторных элементов гипоталамуса. По мнению В. А. Карпова с соавторами (1973), в механизме церебральных нарушений, вызванных гипоксией, преобладают значительные сосудистые расстройства: стаз, судистая дистония, гомогенизация, набухание и дискомплексация стенок сосудов, периваскулярный отек и кровоизлияния. Выявлен также полиморфизм изменений нейронов (Н. Н. Боголепов с соавт., 1972) — от картины физиологической активации и развития ишемического заболевания до гомогенизирующего некроза отдельных пирамидных клеток; ультраструктура нейрона изменена вплоть до деструкции. Степень выраженности клеточных нарушений головного мозга при гипоксии зависит от тяжести гипоксии и времени ее развития, выраженности гиперкапнии (Vіtag, 1972), от КЩС и ряда других факторов.

В начальных стадиях гипоксия вызывает компенсаторное усиление кровообращения мозга, которое морфологически проявляется в расширении диаметра сосудисто-капиллярной сети и увеличении количества капилляров в мозговой ткани (В. И. Войткевич, 1960; М. А. Колесов, 1972). Однако такое компенсаторное увеличение кровотока не обеспечивает поддержания нормального баланса кислорода в ткани мозга (А. Н. Харламова, 1973). Утилизация кислорода, поступающего в мозг, снижается вследствие ингибирования ферментативного аппарата клетки, разобщения дыхания и фосфорилирования, что приводит к снижению генерации макроэргических соединений, не-

обходимых для реализации активных клеточных процессов (Е. Ф. Лунец с соавт., 1973; Н. В. Мартынов, 1973).

Результаты определения гормонов передней доли гипофиза в крови и в ткани гипофиза показали, что при гипоксии увеличивается содержание адренокортикотропного гормона гипофиза — АКТГ (Marks с соавт., 1965) наряду со снижением выработки тиреотропного (Е. В. Колпаков, Н. В. Лауэр, 1949) и гонадотропных гормонов (О. Г. Лоренц, 1964). Ингибирование тиреотропного и гонадотропных гормонов, как и повышение секреции АКТГ при кислородной недостаточности, по-видимому, обусловлено нарушением нейрогормональной эфферентации гипоталамической области (Г. А. Грибанов, 1972). Существует мнение, что введение АКТГ и соматотропного гормона в экспериментальных условиях повышает устойчивость животных к гипоксии (Sobel с соавт., 1960; И. Р. Петров, 1967).

В настоящее время накопилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что гипоксия снижает функциональную активность щитовидной железы (М. С. Волков, 1966; Surks, 1969, и др.). Ряд авторов рассматривают это снижение как компенсаторно-приспособительную реакцию (Ю. В. Сергеев, 1963, и др.), заключающуюся в уменьшении интенсивности окислительных процессов в тканях.

Некоторые исследователи полагают, что гипоксия, как и ряд других экстремальных воздействий, вызывает в организме состояние компенсаторного напряжения, о чем свидетельствует гипертрофия коры надпочечников и повышение концентрации кортикоидов и катехоламинов в крови (А. М. Алексеева с соавт., 1965; Р. Ф. Шкляревская, 1974; Aschan, 1953, и др.). Удаление надпочечников у экспериментальных животных приводит к снижению их устойчивости к гипоксии (И. Р. Петров, 1967). При гипокортицизме уменьшается активность ряда окислительных ферментов, нарушается синтез лимонной кислоты, уменьшается содержание окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАД) в митохондриях, что в конечном счете вызывает энергетический дефицит (М. Н. Смирнов с соавт., 1972). Предварительное введение кортикоидов увеличивает выживаемость животных, подвергнутых гипоксии (Sobel с соавт., 1960), что может быть объяснено их активирующим воздействием на анаэробный мета-

болизм углеводов (Н. П. Шабалов, Э. К. Цыбульский, 1967).

По данным Э. Ван-Лир, К. Стикнэй (1967), активация мозгового слоя надпочечников при гипоксии осуществляется через симпатическую нервную систему. Повышение секреции катехоламинов дает возможность организму преодолевать функциональное напряжение, стимулируя гликогенолиз, в результате чего возникает гипергликемия. Кроме того, активируются процессы гликолиза, за счет которого обеспечиваются энергетические потребности организма в условиях гипоксии.

Продолжительная гипоксия угнетает функцию половых желез, что, по-видимому, связано с пониженной способностью гипофиза в условиях кислородного голодания синтезировать гонадотропные гормоны. Предварительное введение животным эстрогенов повышает их устойчивость к гипоксии (К. Исламова, 1969). По всей вероятности, именно дефицит эстрогенных гормонов обуславливает при гипоксии снижение чувствительности миометрия к утеротоническим препаратам.

Ведущим звеном активации гипофизарно-надпочечниково-гонадной системы является секреция кортикотропин-релизинг-фактора гипоталамуса. При дефиците кислорода роль этой системы в защитно-приспособительных реакциях осуществляется через гипоталамус путем усиления кортикотропин-освобождающей активности (Н. Ф. Иваницкая, 1975).

Гипоксия и сердечно-сосудистая система. В условиях кислородного голодания увеличивается частота сердечных сокращений. Изменение частоты сердечных сокращений при гипоксии зависит от ряда факторов, в частности от степени возбуждения хеморецепторов каротидных и аортальных клубочков, количества рефлекторно выделяемого надпочечниками адреналина и, кроме того, оно обусловлено непосредственным влиянием гипоксии на центры иннервации сердца (Л. И. Ардашникова, 1968). По мнению Б. Л. Гельмана (1969), эти сдвиги свидетельствуют о компенсаторном увеличении силы сердечного сокращения и сердечного выброса. Прогрессирующая гипоксия в дальнейшем приводит к возникновению брадикардии.

Помимо воздействия на частоту сердечных сокращений, гипоксия может изменять также и ритм сердечных

сокращений. Б. М. Федоров (1973) считает, что в возникновении мерцательной аритмии гипоксия принимает непосредственное участие.

Кислородное голодание вызывает снижение эффективного венозного давления, уменьшающего кровенаполнение сердца, и одновременно повышение начального давления в левом желудочке и скорость его опорожнения. Эти два противоположных действия гипоксии стабилизируют на ранних стадиях минутный объем сердца (Э. Ван-Лир, К. Стикнэй, 1967). Прогрессирующая гипоксия любого генеза в дальнейшем приводит к увеличению минутного объема сердца, что играет важную роль в адаптации организма к гипоксии. Увеличение объемного кровотока при гипоксии объясняется вазоконстрикцией периферических сосудов, перераспределением крови (централизация кровообращения) и ускорением сердечной деятельности (Л. Н. Данилов с соавт., 1973).

Недостаток кислорода в организме приводит к поражению мышечных волокон, соединительнотканного каркаса и сосудистой системы сердца (З. Г. Цагарели, 1973). Эти нарушения носят характер компенсаторных или дистрофических изменений, которые, в свою очередь, обуславливают нарушение нормальной структурной организации сердца. Гипоксия также оказывает выраженное влияние на артериальное давление, которое в начальных стадиях процесса повышается, а затем снижается, что обусловлено изменениями нервной регуляции и новым гормональным фоном.

Кислородная недостаточность приводит к глубоким нарушениям биохимических процессов в сердечной мышце, стимулируя анаэробный метаболизм, в результате чего происходит снижение синтеза макроэргов, накопление кислых продуктов обмена и возникновение ацидоза. По мнению М. Е. Райскиной (1962), возникновение энергетического дефицита в сердечной мышце при гипоксии приводит к развитию паренхиматозной дистрофии сердца.

Гипоксия и микроциркуляция. Дефицит кислорода вызывает значительные нарушения кровотока в терминальных отделах сосудистого русла (В. Н. Нефедов, 1973), что сопровождается развитием синдрома капилляротрофической недостаточности: расстройство микроциркуляции, изменение проницаемости капилляров и трансапикалярного обмена (А. А. Дзизинский, А. Д. Куи-

мов, 1973). Наблюдается дистония кровеносных сосудов, диапететические кровоизлияния (В. В. Португалов с соавт., 1968), выражен перикапиллярный отек, что свидетельствует об увеличении выхода жидкости из просвета капилляра в межклеточную ткань (Д. Д. Зербино, 1973).

Большинство авторов считают, что сосудистые нарушения в системе микроциркуляции лежат в основе морфологических изменений всех органов при гипоксии (И. Р. Петров, 1952; Н. П. Романова, 1966; В. В. Португалов с соавт., 1968; Ф. Я. Примак, 1969, и др.). Повышение проницаемости сосудистой стенки может быть обусловлено ускоренным выбросом гистаминоподобных веществ, повышающих активность гиалуронидазы (И. Р. Петров, Г. Ш. Васадзе, 1972).

Рано наступают изменения эндотелия сосудов в виде набухания клеток, базофилии цитоплазмы, дистрофии, некроза и слущивания, отмечаются набухание, гомогенизация мышечной стенки артериол, плазморрагия, стаз крови (В. И. Николаева, 1970). Морфологические изменения сосудистой стенки, гиперкоагуляция приводят к повышенной агрегации эритроцитов и тромбоцитов и вызывают развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого тромбоза.

Нарушение микроциркуляции в почках и печени в условиях кислородного голодания обуславливает развитие острой почечной или почечно-печеночной недостаточности (Г. В. Ковалевский, 1963). Наблюдается снижение почечного кровотока, что связано с дилатацией терминальных почечных сосудов, сменяющейся затем вазоконстрикцией, ограничением капиллярной перфузии и депонированием части крови в капсулярных венулах почки (С. А. Селезнев с соавт., 1975). Наиболее чувствительны к гипоксии структуры проксимальных и дистальных извитых канальцев.

Перечисленные структурные изменения в тканях почки сопровождаются угнетением процессов клеточного дыхания (Н. Н. Сперанский с соавт., 1972), что, в конечном счете, приводит к несоответствию между потреблением и образованием энергии и тем самым к усугублению гипоксии. Наряду со снижением почечного кровотока при дефиците кислорода происходит уменьшение клубочковой фильтрации, изменяется градиент между внутриканальцевым и интерстициальным давлением. В дальнейшем, по

мере прогрессирования этих нарушений, развивается состояние острой почечной недостаточности (Balint с соавт., 1963).

Печень отличается очень высокой чувствительностью к недостатку кислорода, уступая в этом только головному мозгу. Под влиянием гипоксии отмечается резкое расширение внутريدольковых капилляров, стенки сосудов разрыхлены, появляются участки некроза и деструкции клеточных элементов (Е. О. Богомолец с соавт., 1975). Изменения микроциркуляции в печени носят мозаичный характер, участки полнокровия и стаза чередуются с участками ишемии, шунтирование циркуляции сочетается с ограничением капиллярной перфузии и скоплением части крови в печеночных венах (С. А. Селезнев с соавт., 1975).

В основе реакции клеток печени на гипоксию лежит повышенное расходование энергетических резервов (И. Л. Гурин, 1974), что находит свое выражение в активации процессов гликолиза и гликогенолиза, в гепатоцитах обнаруживается резкий дефицит гликогена. На фоне нарушения терминального кровотока в системе микроциркуляции и снижения уровня энергетического обмена возникают вторичные дистрофические изменения, что приводит к значительному угнетению функциональной активности печени. При гипоксии нарушаются биосинтетические процессы в печени (синтез и обмен аминокислот), снижается ее дезинтоксикационная способность (уменьшение синтеза мочевины), изменяются обменная и экскреторная функции.

По мнению А. М. Гурвича (1975), в патогенезе церебральных изменений активную роль играют прямое воздействие гипоксии на нейроны и влияние вторичной гипоксии, опосредованной изменениями глии и сосудов. Среди экстрацеребральных факторов ведущее значение имеют нарушения микроциркуляции.

Г. И. Мchedlishvili (1975) в эксперименте обнаружил значительное уменьшение кровотока в париетальной области коры мозга при циркуляторной гипоксии. При изучении функционального поведения микроваскулярных механизмов, контролирующего кровоснабжение коры головного мозга, установлено, что пиальные артериальные анастомозы и частично прекортикальные артерии расширяются и, следовательно, компенсируют дефицит крово-

снабжения коры мозга в начале гипоксии. При нарастании кислородной недостаточности отмечается тенденция к констрикции пиальных артериальных анастомозов, ответвлений пиальных артерий и прекортикальных артерий, которая в дальнейшем становится причиной вторичного ослабления кровотока в ишемических участках коры мозга.

Таким образом, возникновение функциональных и структурных нарушений в жизненно важных органах при гипоксии во многом обусловлено изменениями в системе микроциркуляции этих органов. Функциональные реакции сосудов системы микроциркуляции обусловлены их близостью к клеточным структурам тканей и идентичностью с тканевыми элементами по величине. Интимная близость терминальных отделов системы с тканевыми клеточными структурами приводит к тому, что они в первую очередь успевают реагировать на локальные изменения концентрации вазоактивных веществ тканевого метаболизма.

Гипоксия, обмен веществ и генерация энергии. В основе структурных и функциональных нарушений со стороны жизненно важных органов, наступающих при гипоксии, лежат глубокие изменения энергетического обмена. Недостаток кислорода, являющегося конечным акцептором электронов в дыхательной цепи, приводит к возникновению энергетического дефицита и связанных с ним нарушений обмена, функции и структуры клеток. Это, в свою очередь, обуславливает вторичные расстройства биоэнергетики: нарушение процессов утилизации энергии, нейтрализации недоокисленных продуктов, межорганного обмена субстратами, повышение проницаемости клеточных мембран с выходом внутриклеточных ферментов и др.

Пути использования энергии в организме неразрывно связаны с биохимией анаболизма. Они намного разнообразнее, чем способы ее получения. Свободная энергия расходуется для совершения химической (биосинтез), механической (сокращение и движение) работы, часть ее трансформируется в электрическую энергию или рассеивается в виде тепла. Наиболее сложным и важным процессом, протекающим с затратой энергии, является биосинтез клеточных компонентов из простых предшественников. В нормальных условиях сопряженность процессов катаболизма и анаболизма не нарушена, так как количество вырабатываемой энергии является достаточ-

ной для обеспечения всех биосинтетических реакций. Экстремальные воздействия, связанные с гипоксией, приводят к значительным нарушениям деятельности регуляторных центров, вызывают угнетение аэробного метаболизма и возникновение энергетического дефицита.

Наибольшие изменения при гипоксии претерпевает углеводный обмен, причем нарушение метаболизма углеводов по сравнению с другими видами обмена веществ возникает на более ранних стадиях гипоксии. В результате многочисленных исследований установлено, что при гипоксии активируются гликолитические процессы. Это сопровождается гиперлактацидемией, угнетением аэробного метаболизма углеводов как в цикле трикарбоновых кислот, так и в пентозофосфатном цикле. Снижение активности реакций цикла трикарбоновых кислот уменьшает доставку электронов к кислороду, что приводит к резкому угнетению тканевого дыхания. Стимуляция гликолитических процессов и угнетение аэробного метаболизма обуславливают возникновение энергетического дефицита и изменение КЩС активных сред организма. В свою очередь это приводит к извращению ферментативных реакций, что вызывает еще больший сдвиг в нарушении метаболизма.

Наряду со стимуляцией гликолиза при гипоксии также активируются процессы гликогенолиза, что приводит к истощению запасов гликогена в печени и развитию гипергликемии. Одновременно снижаются процессы утилизации глюкозы тканями, уменьшается способность печени синтезировать глюкозу из лактата, пирувата и других неуглеводных продуктов обмена.

В условиях гипоксии происходят нарушения электролитного баланса в тканях, обуславливающие целый ряд деструктивных изменений клеточных элементов: дезориентацию мембранных структур, набухание митохондрий, гетерогенность протоплазмы, что является проявлением нарушенного транспорта ионов через измененные мембранные структуры клеток.

При длительном воздействии гипоксии нарушается жировой обмен. Неэстерифицированные жирные кислоты образуются при действии липопротеиновой липазы, активатором которой является гепарин. При гипоксии наблюдается снижение концентрации свободного гепарина в крови, что приводит к угнетению активности фермента

и соответственно гидролиза жиров, уменьшается энергетический резерв. В то же время Pruzkova и Mourek (1967) обнаружили в эксперименте при острой гипоксии повышение липолиза триглицеридов в жировой и печеночной ткани и увеличение содержания свободных жирных кислот в сыворотке крови, что может быть связано с усиленной секрецией адреналина. По мнению Л. Н. Симановского с соавторами (1970), повышенное содержание свободных жирных кислот в мышечной ткани при гипоксии является следствием уменьшения их потребления тканями в результате угнетения окислительных процессов. Энергетический дефицит при гипоксии, связанный со стимуляцией малоэффективного гликолитического метаболизма углеводов, приводит к усиленному распаду жиров с образованием промежуточных кислых метаболитов — β -оксимасляной и ацетоуксусной кислот, кетонových тел, что усугубляет ацидоз.

Установлено, что при длительной гипоксии наблюдается повышенный распад тканевых белков (Н. А. Зорькин, В. И. Нигуляну, 1972). И. М. Тыртышников (1973) в начальных стадиях циркуляторно-анемической гипоксии наблюдал в эксперименте некоторую тенденцию к повышению синтеза РНК в печени, головном мозге и надпочечниках, что расценивается им как проявление неспецифической защитно-компенсаторной реакции в ответ на гипоксию. Прогрессирующая гипоксия сопровождается угнетением синтеза РНК наряду со снижением содержания ДНК в печени, что свидетельствует о глубоком нарушении обмена нуклеиновых кислот.

Таким образом, недостаток кислорода, вызванный различными факторами, влияет на жизненно важные регуляторные системы организма и обуславливает глубокие нарушения обменных процессов с возникновением энергетического дефицита. Изменение метаболизма и возникающий в последующем энергетический дисбаланс, усугубляя гипоксию, приводят к выраженной органной патологии. Влияние гипоксии на процессы катаболизма и синтеза энергии носит двойственный характер: с одной стороны — компенсаторный, с другой — угнетающий. Активация гликолиза и НАДФ-оксидазы в условиях гипоксии некоторое время поддерживает энергетический клеточный баланс на достаточно высоком уровне (Л. Ф. Осинская с соавт., 1974) и обеспечивает транс-

портную функцию клетки (И. П. Антонов с соавт., 1973). Однако по мере нарастания тяжести гипоксии резко снижается содержание макроэргов вплоть до их полного исчезновения (Л. П. Селиванова с соавт., 1973; Adlard, Souta, 1974).

Изучая энергетический баланс в тканях в условиях кислородной недостаточности, Л. М. Сабурова и Т. Г. Березов (1973) пришли к выводу, что гипоксия характеризуется тремя уровнями энергообмена.

Первый уровень отличается высокой способностью тканей к генерации энергии путем гликолиза с одновременным высоким потреблением АТФ; при втором преобладает процесс потребления энергии над ее генерацией гликолитическим путем, что подтверждается более высокой убылью АТФ, чем образованием ее в тканях, и, наконец, для третьего уровня свойственно отсутствие процессов генерации энергии при резко выраженном снижении интенсивности процессов убыли АТФ.

В условиях акушерской клиники изменения энергообмена, соответствующие первому уровню, не требуют специальной терапевтической коррекции, так как, по сути, еще нет энергетического дефицита, а стимуляция гликолиза происходит на фоне достаточной интенсивности процессов окислительного фосфорилирования.

При возникновении второго уровня энергообмена необходима терапевтическая поддержка процессов гликолиза с одновременной стимуляцией окислительных реакций цикла трикарбоновых кислот и дыхательной цепи, которые к этому моменту уже находятся в состоянии угнетения. В первую очередь эти мероприятия необходимы для адекватного обеспечения энергетических потребностей плода, так как компенсаторные механизмы материнского организма на этом этапе находятся еще на достаточном уровне. Однако при неэффективности терапевтической коррекции материнского метаболизма на этой стадии решается вопрос о досрочном прерывании беременности, так как прогрессирование гипоксии и энергетического дефицита может привести к полному угнетению метаболической активности.

Третий уровень энергообмена в наших исследованиях мы наблюдали только в случаях рождения новорожденных в состоянии глубокой асфиксии, вернее даже в состоянии клинической смерти. По всей вероятности, в

этих условиях длительность интенсивной терапии определяется динамикой метаболических изменений. Если полностью отсутствуют процессы генерации энергии и утилизации ее тканями, следовательно, наступила необратимость метаболических реакций и реанимационные мероприятия следует прекратить.

Таким образом, прогрессирующая гипоксия характеризуется в первую очередь преобладанием анаэробного метаболизма над аэробным, накоплением недоокисленных продуктов обмена, развитием ацидоза, угнетением реакций фосфорилирования в дыхательной цепи, возникновением так называемого декомпенсированного анаэробного метаболизма. Поэтому наряду с мероприятиями, направленными на устранение причин конкретной акушерской патологии, необходима направленная коррекция метаболических нарушений, вызванных гипоксией и обуславливающих патологическую многогранность осложнений беременности и родов. Эффективность лечения гипоксии при различных акушерских осложнениях во многом определяет прогноз основного заболевания.

Гипоксия и компенсаторные механизмы организма. В структуре компенсаторных механизмов выделяют целый ряд приспособительных реакций (С. А. Мазуркевич с соавт., 1974; Ф. З. Меерсон, 1974, и др.), мобилизация которых обеспечивает достаточное поступление кислорода в организм, несмотря на его дефицит. К ним относятся гипервентиляция (до определенного уровня) и гиперфункция сердца, обеспечивающая движение от легких к тканям увеличенного количества крови; полицитемия и увеличение кислородной емкости крови.

Достаточное поступление кислорода к мозгу, сердцу и другим жизненно важным органам обеспечивается путем расширения артерий и капилляров мозга, сердца и централизации кровообращения; увеличения способности клеток утилизировать кислород за счет роста концентрации миоглобина (Б. С. Мусин, 1968); повышения диффузии кислорода на участке капилляр — ткань; уменьшения диффузионного расстояния для кислорода между капиллярной стенкой и митохондриями клеток в результате образования новых капилляров и изменения свойств клеточных мембран; увеличения объемной скорости кровотока вследствие повышения уровня артериального давления и сердечного выброса; повышения синтеза макроэргиче-

ских соединений за счет повышения сродства цитохромоксидазы к кислороду или вследствие повышения степени сопряжения окисления с фосфорилированием; повышения анаэробного ресинтеза АТФ в результате активации гликолиза (А. Н. Симоновский, Ш. А. Чотоев, 1971); гипотермии и некоторого снижения интенсивности метаболических процессов.

Для правильной терапевтической коррекции гипоксических состояний все усилия должны быть направлены на устранение причин, вызвавших недостаток кислорода и на поддержание компенсаторных механизмов организма на высоком уровне.

Клинические и лабораторные признаки гипоксии. Клиническая симптоматика гипоксий не отличается строгой специфичностью и не может определять истинной тяжести процесса. Только подтвержденные лабораторными исследованиями клинические проявления свидетельствуют о возникновении гипоксии.

Наиболее частыми и общими клиническими признаками гипоксии являются: 1. Учащение или замедление пульса. Начальные стадии гипоксии сопровождаются тахикардией, при более выраженной тяжести процесса появляется брадикардия и аритмия. 2. Изменение артериального давления — вначале оно повышается, затем снижается. 3. В начальных стадиях гипоксии появляется частое, глубокое дыхание, затем дыхание принимает неравномерный характер, появляется чувство недостатка воздуха, зевание, диспноэ. 4. Диспепсические явления (чувство дискомфорта, отрыжка, тошнота, рвота). 5. Гипертонус скелетной мускулатуры. 6. Изменение температуры кожных покровов. При гипоксемии, гемической и циркуляторной гипоксии они холодные, влажные, при гистотоксической — сухие, горячие. Иногда появляется цианоз, что зависит от абсолютного количества редуцированного гемоглобина в капиллярной крови (5,5 г% и меньше). При гемической гипоксии кожные покровы бледные, при гистотоксической — бледно-серые. 7. Беспокойное состояние, чувство страха, при тяжелой степени гипоксии — клонические и тонические судороги, потеря сознания, смерть.

Наиболее объективными тестами, позволяющими судить о возникновении гипоксии и степени ее тяжести, являются: непосредственное определение парциального

напряжения кислорода (pO_2) в артериальной крови и тканях, насыщение гемоглобина кислородом (HbO_2), артерио-венозная разница напряжения кислорода и насыщения кислородом гемоглобина — pO_2 (А—В) и HbO_2 (А—В), содержание избыточного лактата (неспособного к окислению) в периферической крови, кислотно-щелочное состояние биологических сред организма, степень диссоциации оксигемоглобина, активность окислительных ферментов и энергетический баланс.

По нашим данным, у здоровых беременных женщин накануне родов pO_2 артериальной крови составляет в среднем $96,9 \pm 3,4$ мм рт. ст., pO_2 венозной крови — $47,7 \pm 2,8$ мм рт. ст., pO_2 (А—В) — $49,2$ мм рт. ст., HbO_2 артериальной крови — в пределах 95—99%, венозной — 70—75%. Артерио-венозная разница HbO_2 (А—В) достигает 24—26%. На основании наших данных, изученные осложнения беременности и родов не сопровождалась (за исключением гипоксии плода и асфиксии новорожденных) изменениями pO_2 и HbO_2 артериальной крови, следовательно, изменения артерио-венозной разницы происходят за счет показателей венозной крови женщин.

Увеличение pO_2 (А—В) свидетельствует об усиленном поглощении тканями кислорода вследствие его дефицита в них. Уменьшение этой разницы определяет снижение активности тканей утилизировать кислород для обеспечения метаболических процессов. Степень нарушения метаболических реакций в клетках, в конечном счете, и определяет тяжесть гипоксии и ее клиническую симптоматику. Для диагностики гипоксии плода мы применяли амниоскопию, исследование КЩС околоплодных вод, отражающих уровень метаболических реакций у плода, электро- и фонокардиографическое исследование и определение КЩС в микродозах крови плода из подлежащей части по методу Salling.

Анализ полученных результатов показал, что во время беременности и родов возникающая гипоксия может быть компенсирована силами материнского организма, а также путем дополнительной терапевтической коррекции. Исключение составляют случаи смерти матери в результате маточного кровотечения, сепсиса или токсикоза беременных.

При благоприятном исходе патологических родов дальнейшее наблюдение за роженицами не выявило

каких-либо существенных изменений функционального и органического характера. В отличие от матерей новорожденные, перенесшие гипоксию и асфиксию, резко отличались от здоровых детей в физическом и умственном развитии, что достоверно коррелировало с тяжестью перенесенной асфиксии.

Мы не случайно так подробно остановились на характеристике различных видов гипоксий и влиянии кислородного голодания на организм человека вообще. В акушерской практике часто приходится встречаться с большинством перечисленных выше симптомов гипоксии, которые в ряде случаев расцениваются не как следствие гипоксии, а как специфическое проявление того или иного вида акушерской патологии. Назначение этиологического лечения является безусловно правильным выбором тактики ведения беременности или родов в каждом конкретном случае, однако не следует забывать, что возникшая и еще существующая гипоксия уже сама по себе обусловила ряд нарушений в организме женщины, требующих специальной терапии. Выраженность гипоксии в известной мере определяет тяжесть и прогноз основной акушерской патологии, а применение специальной терапевтической коррекции гипоксических осложнений определяет эффективность этиологического лечения. Исходя из этих соображений, целесообразно охарактеризовать особенности ряда циркуляторных и метаболических реакций организма беременной при некоторых видах акушерской патологии, которые мы трактуем как специфический ответ на прогрессирующую гипоксию.

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ТРАНСПОРТА ГАЗОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДАХ

Беременность и роды сопровождаются интенсификацией почти всех видов обменных процессов и перестройкой адаптационно-компенсаторных механизмов материнского организма с целью обеспечения оптимальных условий для развивающегося плода. В этих условиях метаболические реакции даже при совершенно нормаль-

ном течении беременности и родов и хорошем состоянии матери и плода имеют некоторые особенности.

Транспорт газов, питательных веществ, а также промежуточных продуктов обмена между матерью и плодом обеспечивается наличием маточно-плацентарно-плодовой циркуляции крови. В этой единой системе условно выделяют маточно-плацентарный и фето-плацентарный кровотоки, связующим звеном которых является циркуляция крови в межворсинчатом пространстве. Постоянство кровотока в межворсинчатом пространстве поддерживается множеством сложных регуляторных механизмов как со стороны матери, так и со стороны плода.

Родовая деятельность вызывает ритмические изменения интенсивности маточного кровотока (сокращение и расслабление маточной мускулатуры и, соответственно, маточных сосудов). Следовательно, и кровотоки в межворсинчатом пространстве имеют пульсирующий характер. Однако, благодаря периодичности маточных сокращений и релаксации, суммарный эффект кровотока через межворсинчатое пространство в единицу времени остается постоянным. Зато при дискоординированной родовой деятельности или слабости ее количество крови, циркулирующей в межворсинчатом пространстве, значительно уменьшается, и это отрицательно отражается на состоянии плода.

Некоторая ишемия матки во время схватки, по-видимому, также не оказывает существенного влияния на постоянство кровообращения в межворсинчатом пространстве, так как стенки спиральных маточных артерий, впадающих в межворсинчатое пространство, лишены эластических волокон и не реагируют на раздражение (Н. Л. Гармашева, 1967; Orsel с соавт., 1975; Е. М. Вихляева, 1976), и это обеспечивает их пассивную дилатацию. Следовательно, сама по себе схватка при нормальной родовой деятельности не приводит к нарушению кровообращения в фето-плацентарном комплексе. На этом этапе плод полностью обеспечивается необходимыми продуктами жизнедеятельности. В случае же постоянного снижения интенсивности маточного кровотока количественное уменьшение кровотока через межворсинчатое пространство обусловит нарушение кровообращения и в фето-плацентарном комплексе.

Результаты исследований Assali и Brinkman (1973)

показали, что в организме плода существует компенсаторная циркуляторная система, включающая сосуды пуповины, боталлов проток и сосудистую сеть легких, которая способна осуществлять перераспределение крови в организме плода, тем самым противодействуя изменениям гемодинамики в материнском организме.

Реогистерографические исследования, проведенные нашим сотрудником В. Ф. Бандиком на аппарате «Биокомб-5» (Венгрия) в лоно-крестцовом отведении (заданное сопротивление — 0,05 Ом, скорость движения ленты — 25 и 50 мм/с), показали, что накануне родов происходит некоторое увеличение интенсивности маточно-плацентарного кровотока, что может быть связано с изменением гормонального фона эстрогены—прогестерон в пользу эстрогенных гормонов. С началом родовой деятельности маточно-плацентарный кровоток претерпевает существенные изменения.

Сопоставляя данные реогистерографии с данными токологических исследований контрактильной активности матки (радиотелеметрия с использованием отечественного аппарата «Капсула-М», Ленинград *), мы получили следующие результаты.

Во время схватки интенсивность маточного кровотока снижается в среднем на 32%. При интервалах между схватками, равными 8—10 мин и более (длительность функционального покоя матки), интенсивность маточного кровотока полностью восстанавливается до исходного уровня (рис. 2). Однако при усилении родовой деятельности скорость маточно-плацентарного кровотока полностью уже не восстанавливается.

Кроме того, обнаружено некоторое увеличение артерио-венозной разницы парциального напряжения кислорода за счет уменьшения его в венозной крови. Если накануне родов $pO_2(A-B)$, по нашим данным, составило 47,1 мм рт. ст., то во время диастолы схватки и в состоянии функционального покоя матки она увеличивалась до 54,2 мм рт. ст., что сопровождалось также увеличением артерио-венозной разницы насыщения кислородом гемоглобина (HbO_2) с 25,8% перед родами до 30,1% во время диастолы.

* Радиотелеметрические исследования выполнены нашим сотрудником Ш. Ш. Херодинашвили.

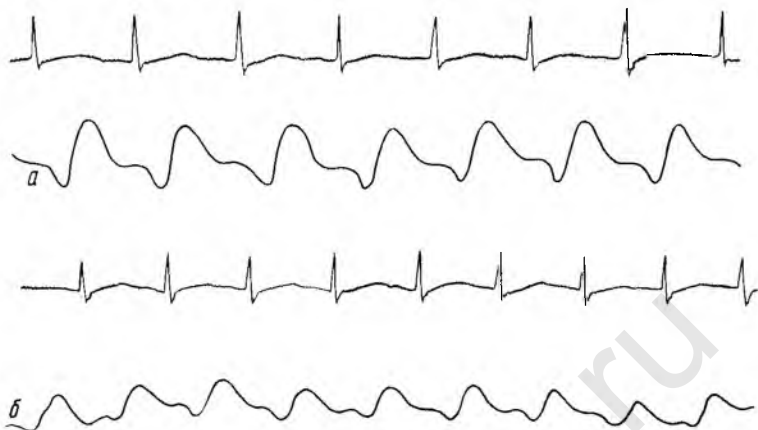


Рис. 2. Реогистерограмма в фазе функционального покоя матки: а — при интервале между схватками 9—10 мин; б — при интервале между схватками 4—5 мин.

Отмечено также увеличение частоты дыханий с 16,6 перед родами до 19,1 во время развившейся родовой деятельности. Гемодинамика существенно не претерпела изменений во время схваток, выявлено лишь незначительное увеличение частоты пульса.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что снижение интенсивности маточно-плацентарного кровотока во время схватки приводит к повышению утилизации кислорода тканями и усилению интенсивности диссоциации оксигемоглобина во время диастолы и функционального покоя матки. Аналогичные результаты в условиях эксперимента были получены В. Г. Филимоновым и Л. С. Финиковой (1975). Авторы установили уменьшение кровенаполнения миометрия при сокращении, которое восстанавливалось по мере расслабления матки с одновременным снижением поступления к ней кислорода порядка 20—25% исходного уровня в начале сокращения.

По мнению Rooth (1973), во время родов в материнском организме развивается тканевая гипоксия, обусловленная несоответствием между потреблением и доставкой кислорода в единицу времени к некоторым функциональным мышечным группам. При наступлении родовой деятельности мышца матки осуществляет изометрическое сокращение. В процессе сокращения она сдавливает свои

артерии и таким образом местно ухудшает циркуляцию крови, а следовательно, и снабжение кислородом.

Изучая внешнее дыхание у беременных во время родов, В. Н. Кузнецова (1972) обнаружила увеличение глубины дыхания, что, по мнению автора, носит компенсаторный характер. Во-первых, это связано с усилением активности межреберной дыхательной мускулатуры и включением вспомогательных мышц, обусловленным ограничением амплитуды вертикальных экскурсий диафрагмы. Во-вторых, это является рефлекторной реакцией организма в ответ на нарушение маточно-плацентарного кровообращения во время схватки.

Анализ результатов собственных исследований свидетельствует о том, что с началом родовой деятельности при раскрытии шейки матки до 2—3 см (продолжительность родовой деятельности — 4—5 ч) происходит стимуляция как аэробных, так и анаэробных процессов окисления. В пользу этого свидетельствует обнаруженное нами повышение активности ЛДГ и ферментов цикла трикарбоновых кислот — СДГ и МДГ — с одновременным повышением концентрации лактата и пирувата. В этом периоде родов не отмечено каких-либо существенных изменений КЩС крови рожениц (табл. 1). По всей вероятности, стимуляция окислительных процессов с началом родовой деятельности является компенсаторной реакцией материнского организма в ответ на некоторый дефицит кислорода в матке, вызванный сократительной деятельностью органа. Быстрое восстановление интенсивности маточно-плацентарного кровотока в фазе диастолы схватки и функционального покоя матки устраняет возникающую гипоксию за счет повышенной утилизации кислорода тканями матки, а накапливающийся лактат энергично окисляется.

С нарастанием родовой деятельности отмечено некоторое усиление гликолитических процессов. Активность ЛДГ возрастает, однако статистически достоверного увеличения активности СДГ и МДГ не обнаружено. Повышается содержание в периферической крови лактата, увеличивается коэффициент лактат/пируват, накапливается избыточный лактат (неспособный к окислению), который на этот момент родов уже составляет 18% его общего содержания в крови, увеличивается $pO_2(A-B)$.

Т а б л и ц а 1. Биохимические параметры венозной крови беременных и роженщи в динамике нормальных родов, $M \pm m$

Показатель	Первый период родов			Второй период родов		
	Бер-менность в сроке 39—40 нед	раскрытие шейки матки			полное	
		2—3 см	5—6 см	8—9 см		
Лактат, мг%	32,5 ± 1,7	45,9 ± 1,8	50,7 ± 1,7	57,9 ± 1,4	61,6 ± 1,8	
Пируват, мг%	2,16 ± 0,16	2,39 ± 0,17	2,5 ± 0,18	2,74 ± 0,19	2,85 ± 0,16	
К — лактат	14,7 ± 1,2	19,1 ± 1,3	20,3 ± 1,7	21,4 ± 1,6	22,0 ± 1,8	
пируват	—	12,8 ± 1,9	16,7 ± 1,9	20,4 ± 2,14	23,0 ± 2,2	
„excess lactat“, мг%	160,6 ± 6,4	153,4 ± 4,3	166,0 ± 5,1	174,2 ± 5,4	176,6 ± 4,9	
ЛДГ, IE	99,7 ± 3,7	114,3 ± 5,1	111,9 ± 4,7	103,3 ± 4,8	97,8 ± 5,2	
МДГ, IE	0,18 ± 0,02	0,28 ± 0,01	0,26 ± 0,02	0,24 ± 0,01	0,22 ± 0,01	
СДГ, IE	47,1 ± 2,6	54,2 ± 2,6	56,7 ± 3,3	57,4 ± 3,8	61,6 ± 3,9	
PO ₂ (A—B), мм рт. ст.	25,8 ± 1,4	30,1 ± 1,9	32,4 ± 1,8	39,7 ± 2,2	42,4 ± 2,1	
НЬO ₂ (A—B), %	26,3 ± 1,8	26,7 ± 2,01	25,9 ± 1,7	24,2 ± 1,4	21,1 ± 1,6	
Гликоген, мг% глюкозы	5,7 ± 0,2	5,9 ± 0,4	5,4 ± 1,1	4,6 ± 0,9	3,2 ± 0,5	
АТФ — АДФ, мг% Р	3,1 ± 0,7	3,4 ± 0,7	4,2 ± 0,9	4,9 ± 0,65	4,7 ± 0,4	
Фосфор неорганический, мг%	6,9 ± 0,93	—	—	—	8,4 ± 1,1	
Адреналин, мкг/сут	19,6 ± 2,14	—	—	—	22,2 ± 3,4	
Норадреналин	30,1 ± 2,6	45,6 ± 3,2	60,7 ± 3,4	74,4 ± 2,9	81,6 ± 3,1	
Серотонин, нг/мл	7,37 ± 0,007	7,37 ± 0,008	7,36 ± 0,007	7,33 ± 0,006	7,3 ± 0,01	
pH	42,3 ± 0,7	41,9 ± 0,6	38,4 ± 0,4	36,8 ± 0,3	34,3 ± 0,5	
ВВ, мэкв/л	20,1 ± 0,4	20,7 ± 0,3	18,3 ± 0,4	15,7 ± 0,5	14,8 ± 0,3	
SB, мэкв/л	—3,9 ± 0,21	—3,6 ± 0,24	—7,4 ± 0,3	—8,9 ± 0,23	—10,1 ± 0,47	
BE, мэкв/л	37,0 ± 1,8	36,5 ± 1,1	32,6 ± 1,4	30,0 ± 1,4	28,1 ± 1,1	
pCO ₂ , мм рт. ст.						

Анализ КЩС периферической крови рожениц в этот период родов показал наличие компенсированного метаболического ацидоза с некоторой гипокапнией. Одновременно отмечены повышение артериального давления, тахикардия, углубление и учащение дыхания. По-видимому, гипокапния обусловлена повышенной элиминацией CO_2 в результате гипервентиляции.

При усилении родовой деятельности также увеличивается экскреция с мочой катехоламинов (в основном адреналина), в периферической крови и в мышце матки повышается содержание серотонина. Полученные биохимические изменения свидетельствуют, что при интенсивной родовой деятельности преобладают анаэробные процессы вследствие стимулирующего действия адреналина и серотонина, накапливающийся лактат уже не полностью нейтрализуется буферными основаниями крови, так как к этому моменту родов концентрация бикарбонатов в ней уменьшается.

Аналогичные результаты были получены и рядом других авторов (М. В. Федоров, С. Г. Карапетян, 1971; Low с соавт., 1974).

Таким образом, даже при нормальном течении родовой деятельности наблюдается дефицит кислорода. Повышение артериального давления и тахикардия носят компенсаторный характер, направленный на улучшение тканевой перфузии и обусловленный повышенным содержанием вазоактивных веществ (катехоламины, серотонин).

Активация анаэробных процессов в динамике родовой деятельности связана с ишемией тканей, в первую очередь плаценты и миометрия (Г. М. Савельева с соавт., 1972). Результаты исследования биохимических показателей в маточной и ретроплацентарной крови, полученной во время операции кесарева сечения, показали, что в этих средах степень метаболического ацидоза, количество избыточного лактата и активность ЛДГ более выражены, чем в периферической крови рожениц. Операция кесарева сечения была проведена по следующим показаниям: сужение таза — у 8 рожениц, предлежание плаценты — у 1 и угроза отслойки сетчатки — у 1 роженицы. В околоплодных водах процессы анаэробнозиса были выражены также более значительно, чем в периферической крови (Б. М. Венцовский, 1974).

На наш взгляд, снижение интенсивности маточно-плацентарного кровотока во время схваток, преобладание анаэробных процессов в маточной и ретроплацентарной крови, а также в околоплодных водах свидетельствуют о первичности гипоксии в маточно-плацентарно-фетальном комплексе. Обнаруженные изменения в периферической крови рожениц отражают степень компенсаторных реакций материнского организма в ответ на возникающую тканевую гипоксию.

Стимуляция гликолитических процессов приводит к повышенному расходу энергетических субстратов, что подтверждает обнаруженное нами снижение содержания гликогена в мышце матки и в ткани плаценты по мере развития родовой деятельности. Уровень макроэргических фосфатов в этот период родов не изменяется, что свидетельствует о достаточном энергетическом обеспечении тканей фето-плацентарного комплекса.

Увеличение экскреции адреналина с мочой и повышение содержания серотонина в крови следует рассматривать как активацию компенсаторных механизмов материнского организма в ответ на некоторую гипоксию маточно-плацентарной системы. Особенно заметны изменения метаболизма в конце первого и во втором периодах родов, что приводит к снижению концентрации макроэргов в крови и возникновению декомпенсированного метаболического ацидоза. Поэтому в этот момент родов необходим постоянный контроль за состоянием плода, так как риск возникновения гипоксии особенно велик.

Каковы же механизмы нарушения кровотока и возникновения гипоксии в маточно-плацентарной системе? Давление крови в артериальном колене тканевого капилляра матки во время схватки значительно повышается в результате увеличения объемного кровотока. При усилении сердечной деятельности снижается давление в венозном колене тканевого капилляра. Оба указанных фактора приводят к увеличению рециркуляции межклеточной жидкости и соответственно возрастает доставка кислорода и выведение углекислоты, ткани начинают усиленно утилизировать кислород. С прекращением схватки функциональное напряжение систем, обеспечивающих транспорт дыхательных газов, остается некоторое время все еще увеличенным, что способствует более полному насыщению тканей кислородом.

По нашим наблюдениям, для полного восстановления кровотока и удовлетворения кислородной потребности ткани матки необходимо, чтобы продолжительность функционального покоя матки составляла не менее 6 мин. За это время происходит полная ликвидация «кислородного долга», возникшего во время сокращения матки, а повышенная активность окислительных процессов способствует быстрому окислению метаболитов гликолитического цикла и выведению депонированной углекислоты из буферных оснований; энергетическое снабжение тканей не нарушается.

С увеличением продолжительности и частоты схваток и уменьшением времени функционального покоя матки ниже указанного предела интенсивность маточно-плацентарного кровотока полностью уже не восстанавливается, ткани не успевают до конца ликвидировать «кислородный долг», накапливаются кислые продукты метаболизма, повышается $p\text{CO}_2$ маточной крови со смещением $p\text{H}$ в сторону ацидоза. Маточный лактат способен диффундировать как в околоплодные воды, так и в периферический кровоток, изменяя КЩС этих сред. Кроме того, компенсаторное напряжение гликолитических процессов в материнском организме также приводит к возникновению ацидоза. Однако сила буферных оснований в венозной крови рожениц еще достаточно высока, поэтому ацидоз носит компенсированный характер.

На этом этапе включается новый мощный компенсаторный механизм: увеличение $p\text{CO}_2$ в тканевых капиллярах и снижение величины $p\text{H}$ приводит к повышению скорости диссоциации оксигемоглобина, о чем свидетельствует возрастание $\text{HbO}_2(\text{A—B})$. При этом ткани получают дополнительно кислород. Кроме того, в редуцированном состоянии повышается транспортная емкость гемоглобина для углекислоты. Возникающая гиперкапния в тканевых капиллярах стимулирует рефлекторно или через кровь дыхательный центр, что в свою очередь вызывает гипервентиляцию. Активация компенсаторных механизмов обеспечивает достаточное энергетическое обеспечение тканей.

Компенсаторная стимуляция гликолиза эффективна только при достаточной интенсивности процессов аэробного окисления. В противном случае продолжающееся кислородное и субстратное (в энергетическом отноше-

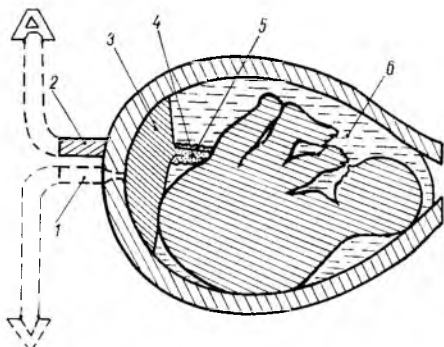


Рис. 3. Напряжение газов в системе мать + плод.

нии) голодание тканей приводит к развитию декомпенсированного ацидоза, угнетению активности дыхательных ферментов, к возникновению так называемой биохимической травмы с резким энергетическим дефицитом, несоместимым с нормальным функционированием клеток.

В динамике нормальных родов только к моменту окончания их в венозной крови рожениц развивается декомпенсированный ацидоз и некоторый энергетический дефицит, характеризующийся снижением концентрации в крови АТФ. При этом степень метаболических изменений, по нашим данным, была обусловлена не продолжительностью, а интенсивностью родовой деятельности. Это положение касалось только нормальных родов у соматически здоровых рожениц.

Таким образом, нормальная родовая деятельность сопровождается развитием застойной гипоксии, которая и характеризуется изменением постоянства маточно-плацентарной циркуляции. Включение компенсаторных механизмов материнского организма в ответ на гипоксию дает возможность максимально поддерживать уровень метаболических реакций.

Дыхательные газы диффундируют между кровью матери и плода в результате существования разницы напряжений газа по обеим сторонам плацентарной мембраны (рис. 3). Анализ полученных данных показал, что $p\text{CO}_2$ в венозной крови матери (V) в первом периоде родов составляет 30—35 мм рт. ст., в крови маточных вен (1), полученной во время операции кесарева сечения (10 исследований) — 30—32 мм рт. ст., в ретроплацентарной крови (3) — 35—38 мм рт. ст. В пуповинной артерии (4), по которой кровь от плода оттекает в межворсинчатое пространство, $p\text{CO}_2$ составляет 40—45 мм рт. ст.

В литературе имеются сведения (Bartels с соавт., 1962), что $p\text{CO}_2$ артериальной маточной крови (2), посту-

пающей в плаценту, составляет 33—38 мм рт. ст., то есть такое же, как и полученные нами значения $p\text{CO}_2$ в ретроплацентарной крови, а $p\text{CO}_2$ в пуповинной вене (5), по которой кровь поступает от матери к плоду, равно 39 — 41 мм рт. ст.

Результаты исследования показали, что в артериальной крови рожениц (А) $p\text{O}_2$ составляет 95—100 мм рт. ст., ретроплацентарной крови — 39—42, пуповинной вене — 33—35 мм рт. ст., маточной — 33—35 мм рт. ст., пуповинной артерии — 28—30 мм рт. ст., а в венозной крови рожениц — 40—45 мм рт. ст.

Концентрация газа в циркулирующей крови зависит от величины его парциального напряжения. Транспорт газов между матерью и плодом осуществляется следующим образом: кислород диффундирует от матери к плоду, а углекислый газ, наоборот, от плода к матери. Даже при незначительных различиях $p\text{O}_2$ кровь плода может транспортировать большее количество кислорода в силу более высокого содержания в ней гемоглобина (18 г%).

Большое значение в обеспечении тканей кислородом имеет сродство крови к кислороду. У плода сродство гемоглобина к кислороду более высокое, чем у матери, в результате чего кровь плода менее интенсивно отдает кислород тканям. Однако это компенсируется более выраженной кислотностью капиллярной крови, что повышает степень диссоциации оксигемоглобина, обеспечивая таким образом ткани кислородом.

В результате метаболических реакций из организма плода по пупочным артериям в межворсинчатое пространство выводятся избыточное количество CO_2 и недоокисленные продукты обмена, которые попадают в материнский кровоток (маточные вены). Это обуславливает снижение рН маточной крови. В свою очередь оно приводит к повышенному выходу кислорода в ткани матки вследствие смещения кривой диссоциации оксигемоглобина вправо (положительный эффект Бора). В то же время освобождение кровеносной системы плода от кислых продуктов и избытка CO_2 вызывает смещение кривой диссоциации влево (отрицательный эффект Бора), что повышает сродство крови к кислороду и способствует фиксации кислорода кровью плода.

Одновременно с этим редуцированный гемоглобин материнской крови может связывать и транспортировать

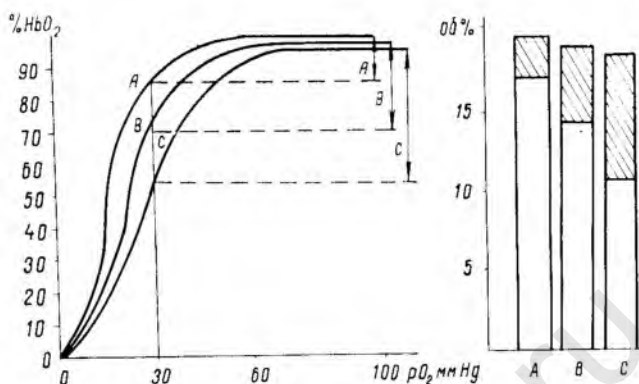


Рис. 4. Кривая диссоциации оксигемоглобина (справа — количество кислорода, отдаваемое кровью тканям):
 А — сдвиг влево; С — сдвиг вправо.

большее количество CO_2 , так как редуцированный гемоглобин является более сильным основанием, чем оксигемоглобин (рис. 4).

Таким образом, становится очевидным, что в поддержании кислородного гомеостаза наряду с регуляторными механизмами материнского организма определенное участие принимает и плод, что свидетельствует в пользу единства системы мать — плод в процессе родов.

Активная роль в регуляции гомеостаза плода принадлежит околоплодной среде. Адаптационный механизм обменных взаимоотношений между плодом и матерью включает функцию плаценты, обеспечивающей соответствующую требованиям плода внутреннюю среду, и плодных оболочек с околоплодными водами, обуславливающих динамическое постоянство и адекватность внешней среды плода.

Обмен веществ и газов в системе мать — плод — околоплодные воды подвержен значительным колебаниям и изменениям вследствие нарушений, возникающих как в организме матери и плода, так и в самих околоплодных водах.

В результате нарушения маточного метаболизма продукты обмена вызывают различные функциональные и структурные изменения в плаценте и плодных оболочках. Изменение функции плаценты приводит к нарушению

кровообращения в фето-плацентаром комплексе, а изменение функции плодных оболочек обуславливает нарушение метаболизма околоплодных вод. В то же время изменение функциональной активности плода вследствие раздражения его рецепторных образований изменяющимся составом околоплодных вод приводит к появлению избыточных продуктов плодового метаболизма, поступающих вновь в околоплодные воды и к плаценте, откуда, благодаря диффузии, активному транспорту и раздражению плацентарной поверхности матки (рецепторных образований), стимулируются ответные реакции материнского организма. Таким образом, взаимозависимость метаболизма матери, околоплодных вод и плода становится очевидной.

В настоящее время установлено, что в процессе нормальной родовой деятельности в околоплодных водах прогрессирует декомпенсированный смешанный ацидоз (Г. А. Паллади, 1972; Л. С. Персианинов с соавт., 1973; Marianowski, 1970). Учитывая тот факт, что декомпенсированный ацидоз в околоплодных водах развивается даже при нормальном состоянии матери и плода, его можно считать в пределах полученных данных физиологическим (Б. М. Венцовский, 1974). В то же время механизм возникновения ацидоза в околоплодных водах, а также транспорт газов в системе мать — плод — околоплодные воды изучены еще не в полной мере.

Околоплодные воды, как ближайшая внешняя среда плода, с одной стороны, оказывают влияние на метаболизм плода, а с другой — отражают изменения, наступающие в обменных процессах плода.

Результаты экспериментальных исследований Moss, Rettori (1966) и Seeds (1967) показали, что на величину напряжения газов в околоплодных водах в равной мере влияют и мать, и плод. Symonds с соавторами (1971) установил, что преимущественным влиянием на $p\text{CO}_2$ в околоплодных водах обладает плод, тогда как $p\text{CO}_2$ в организме самого плода зависит от напряжения газа в материнском кровотоке (Neuman, 1967).

Анализ собственных данных показал, что в динамике нормальной беременности и родов существует прямая корреляционная зависимость между транспортом газов и КЩС, состоянием материнского и плодового кровотока, а также между плодовым кровотоком и околоплодными

водами. При этом параметры КЩС околоплодных вод более соответствуют таковым в плодовом кровотоке.

При искусственной гипервентиляции беременных в течение 1 мин было обнаружено статистически достоверное падение $p\text{CO}_2$ в периферической крови матери наряду со снижением его в околоплодных водах. В случае внутриутробной гибели плода снижение $p\text{CO}_2$ в материнском кровотоке не сопровождалось изменением $p\text{CO}_2$ в околоплодных водах.

По всей вероятности, падение $p\text{CO}_2$ в материнском кровотоке в результате гипервентиляции способствует ускоренной элиминации углекислого газа из плодового кровотока в материнский, а из околоплодных вод, где концентрация газа выше, чем в плодовом кровотоке, в кровь плода, что и сопровождается падением напряжения газа в околоплодных водах. Более того, нами установлено, что при внутриутробной гибели плода КЩС околоплодных вод приходит в равновесие с показателями такового венозной крови материнского организма.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что газовый состав и КЩС околоплодных вод тесно взаимосвязаны с метаболизмом плода. Средние величины $p\text{CO}_2$ околоплодных вод — 50—55 мм рт. ст. (сравнительные результаты второго периода родов) — несколько выше $p\text{CO}_2$ в плодовом кровотоке. По-видимому, и $p\text{CO}_2$ в тканях плода также выше, чем в крови, что можно объяснить меньшей интенсивностью диссоциации оксигемоглобина и сниженной концентрацией редуцированного гемоглобина, участвующего в транспорте углекислоты. Не исключена возможность, что $p\text{CO}_2$ в околоплодных водах отражает именно $p\text{CO}_2$ тканей плода. Более высокие значения $p\text{CO}_2$ в околоплодных водах, а также наличие зависимости между $p\text{CO}_2$ в околоплодных водах и величиной рН крови плода позволяют предположить возможность диффузии газа из околоплодных вод в плодовый кровоток с изменением концентрации его водородных ионов.

Снижение рН в крови плода приводит к сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что способствует отдаче кислорода тканям плода. Наряду с этим установлено наличие взаимозависимости между содержанием бикарбонатов в крови матери и околоплодных водах ($r=0,766$; $P<0,01$), что дает возможность пред-

положить существование обмена CO_2 в виде бикарбонатов между матерью и околоплодными водами.

Парциальное напряжение кислорода в околоплодных водах по величине приближается к таковому в артериальной крови матери и составляет 65—70 мм рт. ст., а в плодном кровотоке оно значительно меньше. Если рассматривать $p\text{O}_2$ как меру суммарной свободной энергии газа, а транспорт кислорода согласно диффузионным представлениям по принципу от максимального к минимальному уровню (В. А. Березовский, 1975), то уместно предположить, что источником кислорода в околоплодных водах является мать, а потребителем — плод. Правда, роль кислорода околоплодных вод в газовом гомеостазе плода сравнительно невелика, так как несмотря на высокое парциальное напряжение содержание кислорода в околоплодных водах незначительно. Скорее всего в околоплодные воды поступает кислород, свободно растворенный в плазме крови, а его, как известно, крайне мало.

Таким образом, более вероятно, что транспорт CO_2 идет в направлении мать ↔ плод ↔ околоплодные воды и частично CO_2 в виде бикарбонатов обменивается непосредственно между матерью и околоплодными водами; CO_2 околоплодных вод имеет преимущественно плодовое происхождение. Транспорт кислорода более выражен в направлении мать ↔ плод через плаценту, причем, по всей вероятности, только от матери к плоду, но не исключена возможность переноса кислорода в небольших количествах от матери к плоду через околоплодные воды.

Мы установили наличие тесной корреляционной зависимости между содержанием лактата в крови из пупочной артерии и значением $p\text{H}$ околоплодных вод, причем, чем выше содержание лактата в крови новорожденных, тем ниже величина $p\text{H}$ околоплодных вод в конце второго периода родов. Аналогичная зависимость обнаружена между содержанием лактата в околоплодных водах и значением $p\text{H}$ артериальной крови новорожденных. По всей вероятности, лактат свободно перемещается от плода в околоплодные воды и обратно.

Попадание CO_2 и кислых продуктов метаболизма плода в околоплодные воды, у которых значительно меньше буферная емкость (отсутствие мощного гемоглино-

вого буфера), приводит к быстрому снижению в них концентрации водородных ионов. Чем более интенсивны анаэробные процессы у плода, тем больше кислых продуктов и CO_2 переходит в околоплодные воды и тем более выражено изменение КЩС околоплодных вод. Следовательно, КЩС околоплодных вод отражает степень метаболических нарушений в плодовом кровотоке.

Результаты исследований показали, что в организме беременной гипоксия возникает только во время родов. В дальнейшем адаптационная перестройка и сила компенсаторных механизмов матери и плода предотвращают развитие гипоксических осложнений во время физиологических родов, следовательно, нет необходимости проведения специальной коррекции.

АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ

Изучение акушерских осложнений, сопровождающихся выраженным дефицитом кислорода в организме, мы начинаем с анемий беременных, являющихся наиболее удачной «клинической моделью» для определения механизмов действия гипоксии на организм женщины во время беременности. Анемии всегда сопровождаются уменьшением кислородной емкости крови и, следовательно, доставкой кислорода к тканям.

Изучение анемий беременных в настоящий момент представляет определенные трудности, так как отсутствует четкая классификация анемий и недостаточно ясно определены критерии, на основании которых можно сделать выводы о наличии анемии. Частота возникновения анемии при беременности колеблется от 9—10 до 30—35% (С. Х. Хакимова, 1970; Frederick с соавт., 1970, и др.).

В настоящее время условно выделены следующие группы анемий (Г. А. Даштаянц, 1973): анемии вследствие кровопотери — постгеморрагические, анемии вследствие усиленного кроверазрушения — гемолитические и анемии, связанные с нарушением кровообразования — железодефицитные, V_{12} (фолиево)-дефицитные и гипопластические. В акушерской практике наибольшее значение имеют железодефицитные анемии, составляющие

75—97% всех анемий беременных (С.-М. А. Омаров, 1970; Feldman, 1970), и постгеморрагические анемии, вызванные маточными кровотечениями во время беременности, родов и в раннем послеродовом периоде.

Железодефицитные анемии

Беременность сопровождается повышенным расходом материнским организмом железа в интересах развивающегося плода для построения гемоглобина и ряда клеточных ферментов. Кроме того, интенсификация обменных процессов во время беременности в организме матери требует повышенного потребления железа. Следовательно, по мере прогрессирования беременности даже физиологическое содержание железа может быть недостаточным для поддержания нормального кроветворения в организме матери.

Анализ результатов обследования 9000 беременных показал, что среднее содержание гемоглобина в периферической крови в первом триместре беременности составило 14,1 г%, во втором — 13,5 г% и в третьем триместре — 12% г. Как видно, увеличение срока беременности сопровождается некоторым снижением концентрации гемоглобина в периферической крови. Учитывая тот факт, что все женщины были соматически здоровы и беременность у них протекала без каких-либо осложнений, мы приняли эти цифры за норму содержания гемоглобина в крови во время беременности, а более низкие его концентрации трактовали как анемию беременных.

Всего мы обследовали 124 женщины, у которых содержание гемоглобина в крови находилось ниже установленных средних величин, из них со сроком беременности 25—30 нед было 76 женщин (первая группа), 32—40 нед — 48 беременных (вторая группа).

Из числа обследованных у 111 беременных была диагностирована железодефицитная анемия, причем в подавляющем большинстве случаев (94%) во второй половине беременности; 13 женщин до беременности не были обследованы. Выявленные гипохромия и дефицит сывороточного железа дали возможность нам косвенно дифференцировать истинную анемию от псевдоанемии, обусловленной гиперплазией беременных. Для более объек-

тивной оценки этого состояния необходимо дополнительно изучить объем циркулирующей плазмы и эритроцитов.

Все формы анемии мы классифицировали по степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая) в зависимости от концентрации в крови гемоглобина, сывороточного железа (по Баркану) и уровня гематокрита (средние величины при доношенной беременности — 40—45), а также от срока беременности.

Так, у беременных в первой группе при легкой степени анемии концентрация гемоглобина в крови составила 11 г%, сывороточного железа — 71 мкг%, величина гематокрита — 40,2, цветовой показатель — 0,81. При анемии средней тяжести содержание гемоглобина было равно 9,1 г%, сывороточного железа — 67 мкг%, величина гематокрита — 32,7, цветовой показатель — 0,7 и при тяжелой форме гемоглобин в крови составил 7,2 г%, сывороточное железо — 60 мкг%, гематокрит — 30, цветовой показатель — 0,69.

Во второй группе беременных при легкой степени анемии содержание гемоглобина составило 10 г%, сывороточного железа — 68 мкг%, гематокрит — 34,7, цветовой показатель — 0,77; при анемиях средней тяжести гемоглобин был равен 8,1 г%, сывороточное железо — 58,8 мкг%, гематокрит — 28,6, цветовой показатель — 0,71 и при тяжелой форме анемии концентрация гемоглобина в крови была ниже 6,6 г%, сывороточного железа — 55 мкг%, величина гематокрита составила 25 и ниже, цветовой показатель — 0,65.

Предрасполагающими факторами возникновения железодефицитной анемии во время беременности являются: нерациональное питание, пониженное всасывание железа и истощение его депо в организме, гиповитаминоз, нарушение процессов метаболизма и утилизации железа и ряд других.

По мнению Д. Я. Димитрова (1974), разновидности анемий беременных представляют собой своеобразную форму нарушения иммунологического гомеостаза или адаптационного иммунитета беременных. Беременность всегда сопровождается установлением строго определенных иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом, обеспечивающих функциональную способность материнского организма и развитие плода (М. А. Петров-Маслаков, Л. Г. Сотникова, 1971). Нарушение этих взаи-

моотношений любого генеза приводит к возникновению иммунологического конфликта, одним из проявлений которого является угнетение гемопоэза.

Общими клиническими проявлениями анемий беременных в наших исследованиях были: головокружение, бледность и сухость кожных покровов, тахикардия, слабость, учащенное дыхание, тошнота, рвота, метеоризм, извращение вкуса. В мазках периферической крови отмечены анизоцитоз (вследствие микроцитоза), пойкилоцитоз, лейкопения, лимфопения, единичные мегалобласты.

Одним из грозных осложнений анемий беременных является внутриутробная гипоксия плода (22,7%), а также антенатальная (9,5%) и интранатальная (2,5%) его гибель (С.-М. А. Омаров, 1970). По мнению автора, в генезе гипоксии плода и мертворождаемости при анемиях беременных лежит снижение насыщения крови кислородом, изменение гемодинамики в организме матери и, как следствие, уменьшение интенсивности маточно-плацентарного кровотока, а также нарушение эндокринно-трофической функции плаценты. Подтверждением этого предположения служат морфологические исследования плаценты, проведенные В. В. Чантурия (1970), который установил в ней при анемиях беременных наличие инфарктов и сниженное количество котиледонов. Кроме того, автором было отмечено увеличение массы, диаметра и сосудистой сети плаценты, что рассматривается им как компенсаторно-приспособительный механизм.

Изучая состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови при анемиях беременных, А. М. Давыдов (1970) установил, что при железодефицитной анемии свертываемость крови понижена, что, по мнению автора, приводит к увеличению количества теряемой во время родов крови. После проведения антианемической терапии свертывающая способность крови повышается с одновременной активацией фибринолитической системы.

Таким образом, при железодефицитных анемиях возникает другое серьезное осложнение родов, связанное с гипокоагуляцией и обуславливающее патологическую кровопотерю.

Снижение концентрации гемоглобина в крови при анемиях беременных сопровождается нарастанием гипопротенемии, причем в основном за счет уменьшения в

крови фракции альбуминов; содержание γ -глобулинов, являющихся носителями иммунных свойств, повышается, что, по мнению С. А. Артыковой (1970), рассматривается как защитный фактор организма. Следовательно, в комплексной терапии, проводимой при железодефицитных анемиях беременных, нормализация онкотического давления является, во-первых, профилактикой коагулопатических кровотечений, а во-вторых, создает условия в случае необходимости для эффективной коррекции гиповолемии.

При анемиях беременных опасной является не только патологическая кровопотеря во время родов, но даже физиологическая (до 400 мл) может привести к тяжелым осложнениям для материнского организма. Ранее мы уже говорили о том, что содержание гемоглобина в крови определяет ее кислородную емкость, поэтому снижение в крови концентрации свободно циркулирующего гемоглобина приводит к возникновению анемической формы гипоксии материнского организма. Кроме того, гемоглобиновая система является одной из основных буферных систем крови, участвующих в поддержании кислотно-щелочного гомеостаза организма. Поэтому снижение концентрации гемоглобина в крови обуславливает также уменьшение буферной емкости крови и нарушение КЩС.

Результаты собственных исследований показали, что при различных формах анемий беременных ткани усиленно утилизируют кислород, что подтверждается значительным увеличением $pO_2(A-B)$ и HbO_2 при постоянном уровне O_2 в артериальной крови. При этом увеличение артерио-венозной разницы pO_2 и HbO_2 происходит параллельно тяжести анемии: при легкой степени $pO_2(A-B)$ составляет 50,2 мм рт. ст., $HbO_2(A-B) - 30,4\%$; при анемиях средней тяжести $pO_2(A-B)$ равно 56,1 мм рт. ст., $HbO_2(A-B) - 37,8\%$ и, наконец, при тяжелой степени анемии $pO_2(A-B)$ составляет 69,9 мм рт. ст., $HbO_2(A-B) - 55,4\%$.

Несмотря на усиленную утилизацию тканями кислорода при анемиях беременных, превалирование анаэробных процессов в материнском организме свидетельствует о том, что потребность тканей в кислороде полностью не удовлетворена. В наших исследованиях изменение метаболических реакций происходило независимо от срока

Таблица 2. Некоторые биохимические показатели венозной крови беременных при анемии, $M \pm m$

Показатель	Физиологическая беременность, третий триместр	Степень анемии беременных		
		легкая	средняя	тяжелая
Лактат, мг %	$32,5 \pm 2,14$	$40,3 \pm 3,17$	$49,8 \pm 4,8$	$61,4 \pm 4,17$
Пируват, мг %	$2,4 \pm 0,19$	$2,74 \pm 0,23$	$1,98 \pm 0,17$	$1,13 \pm 0,13$
$K \frac{\text{лактат}}{\text{пируват}}$	$13,5 \pm 1,1$	$15,0 \pm 1,7$	$26,2 \pm 2,11$	$55,8 \pm 4,31$
ЛДГ, IE	$157,4 \pm 7,36$	$178,3 \pm 8,13$	$190,0 \pm 8,64$	$243,0 \pm 10,9$
СДГ, IE	$0,19 \pm 0,02$	$0,187 \pm 0,03$	$0,186 \pm 0,04$	$0,097 \pm 0,02$
Гликоген, мг % глюкозы	$22,6 \pm 1,8$	$23,4 \pm 2,13$	$20,9 \pm 1,93$	$14,4 \pm 0,9$
Фосфор неорганический, мг %	$3,04 \pm 0,23$	$3,43 \pm 0,20$	$4,01 \pm 0,31$	$4,99 \pm 0,38$
АТФ + АДФ, мг % Р	$5,12 \pm 0,83$	$5,31 \pm 0,57$	$4,17 \pm 0,63$	$5,64 \pm 0,84$

беременности. На наш взгляд, они обусловлены только тяжестью анемии, и, следовательно, гипоксии, поэтому цифровые данные в дальнейшем нами будут представлены в обобщенном виде, независимо от срока беременности.

О стимуляции анаэробного метаболизма при анемиях беременных свидетельствует активация ЛДГ, накопление лактата, повышение коэффициента лактат/пируват, снижение концентрации макроэргических фосфатов (АТФ + АДФ) вследствие уменьшения концентрации АТФ, возникновение ацидоза и в дальнейшем угнетение активности СДГ (табл. 2).

Установлено, что концентрация высокоэргических фосфатов при анемиях беременных средней тяжести снижается в результате одновременного уменьшения содержания как АТФ, так и АДФ. При тяжелой форме анемии суммарная концентрация макроэргов несколько повышается, однако содержание АТФ достоверно снижено наряду с увеличением содержания АДФ.

Уменьшение количества АТФ свидетельствует о развитии энергетического дефицита. По всей вероятности,

Таблица 3. Показатели КЩС венозной крови при физиологической беременности и при анемиях беременных, $M \pm m$

Показатель	Физиологическая беременность, нед		Степень анемии беременных		
	25—30	32—38	легкая	средняя	тяжелая
pH	7,44 ± 0,01	7,40 ± 0,02	7,37 ± 0,02	7,35 ± 0,009	7,31 ± 0,01
BB, мэкв/л	46,4 ± 2,17	44,8 ± 1,77	42,7 ± 2,53	42,1 ± 1,55	38,4 ± 1,59
SB, мэкв/л	22,2 ± 0,99	23,1 ± 1,12	22,6 ± 1,09	20,4 ± 0,87	16,1 ± 1,07
BE, мэкв/л	-2,6 ± 0,11	-3,5 ± 0,17	-5,7 ± 0,22	-8,3 ± 0,34	-11,4 ± 0,85
AB, мэкв/л	23,8 ± 1,23	22,4 ± 0,87	20,1 ± 1,53	18,8 ± 0,96	17,3 ± 1,15
AR, мэкв/л	52,8 ± 3,21	52,6 ± 2,13	50,1 ± 1,84	47,3 ± 2,22	44,8 ± 2,5
pCO ₂ , мм рт. ст.	40,1 ± 2,04	37,4 ± 1,45	33,6 ± 0,78	32,8 ± 1,23	28,4 ± 1,27
pO ₂ , мм рт. ст.	60,4 ± 4,22	54,3 ± 2,74	50,1 ± 1,85	40,2 ± 1,84	27,6 ± 1,67

накопление неорганического фосфора и обусловлено активацией превращения АТФ в АДФ с уменьшением свободной энергии.

Стимуляция гликолитических процессов наряду с угнетением активности аэробного окисления приводит к возникновению метаболического ацидоза и компенсаторной гипокапнии (табл. 3).

А. В. Мустьянэ с соавторами (1973) обнаружил нарастание степени тяжести ацидоза параллельно увеличению срока беременности. По данным авторов, ацидоз при анемиях беременных всегда носит компенсированный характер. В наших исследованиях не выявлена зависимость между тяжестью ацидоза и сроком беременности, осложненной анемией, однако установлена связь между тяжестью анемии и тяжестью ацидоза. Кроме того, при тяжелых формах анемии беременных при любых сроках отмечен сдвиг pH в кислую сторону за пределы границ физиологических вариаций. Декомпенсация ацидоза обусловлена

резкой активацией гликолитических процессов, угнетением аэробного окисления и снижением буферной емкости крови за счет уменьшения концентрации гемоглобина и бикарбонатов. После применения антианемических средств (ферковен, феррум-лек, феррум-алоэ, гемостимулин и др.) и раствора бикарбоната натрия в расчетных дозировках величина рН нормализовалась, однако полностью откорректировать ацидоз было невозможно. О декомпенсированном характере ацидоза при анемиях беременных сообщается также в работе В. М. Мазуровой и Е. П. Иваниной (1976). Поэтому даже небольшая кровопотеря в процессе родов может усугубить гипоксию и привести к тяжелым последствиям, связанным с ацидотическими сдвигами в организме.

При анемиях беременных установлено повышение экскреции с мочой катехоламинов, причем более значительно увеличивалась концентрация адреналина. Если при физиологической беременности при сроке 25—30 нед суточная экскреция с мочой катехоламинов составляет $18,3 \pm 3,7$ мкг, то при анемии беременных средней тяжести в этот же период она достигает $22,8 \pm 4,12$, а при тяжелых формах анемии — $28,7 \pm 3,8$ мкг/сут. Соотношение норадреналин/адреналин снижается с 2,3 (физиологическая беременность) до 1,5 (тяжелая форма анемии), причем содержание адреналина при этом повышается более чем в два раза — с 5,5 до 11,4 мкг/сут. По всей вероятности, повышение концентрации адреналина в крови при анемиях беременных в результате прогрессирующей гипоксии обуславливает активацию гликолитических процессов.

Отсутствие существенных изменений в концентрации норадреналина и серотонина, обладающих выраженным вазоконстрикторным действием, объясняет относительное постоянство общего периферического сопротивления сосудов. Более того, при выраженных формах анемий установлено статистически достоверное снижение концентрации в крови серотонина с 26,4 нг/мл (физиологическая беременность) до 17,1 нг/мл (тяжелая форма анемии). Не исключена возможность, что именно низкие концентрации серотонина в крови при железодефицитных анемиях беременных, а также развитие метаболического ацидоза и обуславливают столь часто встречающееся третье серьезное осложнение этой патологии — слабость родовой деятельности. Кроме того, около 30% эстрогенов

крови связано с эритроцитами (Wall, Migeon, 1959), следовательно, уменьшение объема циркулирующих эритроцитов сопровождается снижением концентрации в крови эстрогенных гормонов, что также может привести к развитию слабости родовой деятельности.

Постоянство общего периферического сопротивления сосудов при анемиях можно рассматривать и как компенсаторную реакцию организма, направленную, с одной стороны, на предотвращение возможности присоединения циркуляторной гипоксии, связанной с нарушением кровообращения вследствие вазоконстрикции, а с другой стороны — на поддержание достаточной эффективности маточно-плацентарного кровотока.

Реогистерографические исследования не выявили выраженных изменений интенсивности маточного кровотока, однако возможность наступления значительных нарушений метаболизма при анемиях беременных в системе матка — плацента — плод — околоплодные воды вполне допустима. К сожалению, сведений в литературе по этому важному вопросу крайне мало.

Kuc и Bielecki (1975) обнаружили существенное уменьшение в миометрии женщин при анемиях беременных активности СДГ и цитохромоксидазы. По мнению авторов, причиной угнетения активности в миометрии аэробных ферментов является нарушение дыхательной функции крови, приводящее к развитию метаболического ацидоза в гистологических структурах миометрии.

Исследования ретроплацентарной крови, полученной сразу же после отделения плаценты, показали, что при анемиях беременных в ней более выражены анаэробные процессы с накоплением лактата и увеличением активности ЛДГ (табл. 4).

Стимуляция гликолитических реакций приводит в дальнейшем к снижению концентрации макроэргов, увеличению дефицита оснований, уменьшению концентрации бикарбонатов и возникновению ацидоза. Одновременное увеличение $p\text{CO}_2$ в ретроплацентарной крови свидетельствует о том, что в генезе возникающего ацидоза принимает участие и метаболический, и респираторный компонент. Не исключена возможность, что увеличение $p\text{CO}_2$ обусловлено диффузией повышенных концентраций углекислого газа из плодового кровотока по мере прогрессирования тяжести анемии беременных.

Таблица 4. Биохимические показатели ретроплацентарной крови при физиологических родах и родах, осложненных анемией беременных

Показатель	Физиологические роды	Роды, осложненные анемией		
		легкой степени	средней тяжести	тяжелой степени
Лактат, мг %	56,3	65,9	77,4	82,8
ЛДГ, IE	183,9	202,4	247,9	296,4
СДГ, IE	0,204	0,198	0,127	0,087
АТФ + АДФ, мг % Р	6,07	5,12	4,83	3,94
pH	7,3	7,28	7,24	7,2
BE, мэкв/л	-9	-9,6	-11,3	-14,8
SB, мэкв/л	17,5	17,4	15,2	14,01
pCO ₂ , мм рт. ст.	35	36,3	39,1	44,5
pO ₂ , мм рт. ст.	48	47,4	42,3	40,1

Мы изучали дыхательную функцию митохондрий плаценты при анемиях беременных полярографическим методом (полярограф Р-60) с использованием платинового катода при потенциале 0,65 В. Результаты исследований В. Е. Радзинского (1975) показали, что митохондрии зрелых плацент после физиологических родов поглощают $148,9 \pm 17,6$ мкА кислорода за 3 мин на 1 мг белка при высокой скорости окисления и фосфорилирования (коэффициент АДФ/О — 7,7) и сопряженности процессов окислительного фосфорилирования и дыхания (коэффициент дыхательного контроля — 1,8).

При анемиях беременных отмечено снижение интенсивности поглощения кислорода митохондриями плаценты до $117,4 \pm 11,5$ мкА кислорода за 3 мин на 1 мг белка (коэффициент дыхательного контроля — 1,1). Следовательно, в митохондриях плацент, полученных после отделения у женщин, страдающих анемией, не только снижена способность утилизировать кислород, но и происходит разобщение процессов окислительного фосфорилирования и дыхания.

По всей вероятности, это обусловлено более низкими концентрациями макроэргов, а также угнетением активности ряда дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот и дыхательных ферментов.

Таблица 5. Биохимические показатели околоплодных вод во втором периоде физиологических родов и родов, осложненных анемией

Показатель	Физиологические роды	Роды, осложненные анемией		
		легкой степени	средней тяжести	тяжелой степени
Лактат, мг%	83,3	82,8	109,4	116
Пируват, мг%	1,71	1,67	1,12	0,81
ЛДГ, IE	352,2	360,4	399,5	421
СДГ, IE	0,108	0,112	0,097	0,063
pH	7,15	7,15	7,1	7,03
SB, мэкв/л	14,5	13,9	12,6	11,4
BE, мэкв/л	-11,4	-11,9	-13,8	-15,6
pCO ₂ , мм рт. ст.	52,4	53	57,4	62,4
pO ₂ , мм рт. ст.	68,9	69,1	70,5	66,8

Таким образом, снижение кислородной емкости крови в организме матери в результате уменьшения количества свободно циркулирующего гемоглобина не только вызывает нарушение метаболического равновесия, но также обуславливает значительные изменения дыхательной функции плаценты и соответственно возникновение гипоксии плода. Чем более выражена анемия, тем значительнее нарушения плацентарного метаболизма, приводящие к структурным изменениям органа, и тем чаще возникает гипоксия плода.

Результаты биохимического анализа околоплодных вод при анемиях беременных показали (табл. 5), что одновременно с нарастанием тяжести анемии усиливается преобладание анаэробных процессов над аэробными, что сопровождается значительным накоплением лактата, причем 71% его общего содержания составляет избыточный лактат, снижением концентрации пирувата, увеличением активности ЛДГ, развитием смешанного декомпенсированного ацидоза и угнетением активности СДГ.

Учитывая, что околоплодные воды в известной мере отражают плодовый метаболизм, можно считать, что аналогичные изменения обменных процессов происходят и в крови плода при анемиях беременных. Новорожденный матери, страдающей анемией, в первые часы жизни

испытывает действие хронической гипоксии и требует помимо пристального внимания проведения корректирующей терапии (В. М. Мазурова, Е. П. Иванина, 1976). Таким образом, характер метаболических нарушений в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при анемиях беременных различного генеза свидетельствует о прогрессирующей гипоксии.

По мнению ряда исследователей, анемии беременных обуславливают более частое возникновение кровотечений в родах вследствие гипокоагуляции крови (А. Г. Пап, Н. А. Панченко, 1970; Л. В. Тимошенко, В. Қ. Школьный, 1970; А. М. Давыдов, 1970; Х. М. Рзакулиева, Х. М. Исмаилов, 1975). Некоторые авторы (Г. М. Саралидзе, 1969; О. П. Кузнецова, 1970) придерживаются иной точки зрения: маточные кровотечения не зависят от содержания гемоглобина и эритроцитов в периферической крови рожениц.

Результаты собственных исследований показали, что при анемиях беременных в 24,6% случаев роды были осложнены слабостью родовых сил, причем в половине из них кровопотеря превысила физиологические границы. При отсутствии какой-либо другой акушерской или экстрагенитальной патологии только при тяжелых формах анемии беременных отмечено снижение концентрации фибриногена в крови, увеличение времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, снижение гематокрита и интенсивности тромботеста, а также повышение толерантности плазмы к гепарину. При анемиях легкой и средней степени тяжести коагулопатий не установлено.

По всей вероятности, частота маточных кровотечений в родах, осложненных анемией беременных, большей частью связана с нарушением контрактильной активности матки, однако наличие гипокоагуляции крови при тяжелых формах анемий свидетельствует о возможности возникновения кровотечения, непосредственно связанного с анемией беременных.

Таким образом, анемия беременных является серьезным осложнением беременности, представляющим угрозу как для матери, так и для плода. Уменьшение концентрации гемоглобина приводит к снижению кислородной емкости крови и нарушению ее дыхательной функции с накоплением недоокисленных продуктов обмена, развитием метаболического ацидоза и угнетением активности

аэробных ферментов. Снижение транспорта кислорода к тканям матки и плаценты не в состоянии обеспечить необходимый уровень тканевых метаболических реакций, вследствие чего для покрытия своих энергетических затрат ткани вынуждены усиленно использовать гликолитические процессы. Стимуляция гликолиза в тканях сопровождается накоплением лактата, развитием тканевого ацидоза, а также уменьшением концентрации серотонина, что в свою очередь обуславливает нарушение контрактальной активности миометрия и приводит к возникновению слабости родовой деятельности. В последующем слабость родовой деятельности провоцирует развитие гипотонического кровотечения, а наличие гипокоагуляции при тяжелых формах анемии часто осложняется возникновением коагулопатических кровотечений в последовом или раннем послеродовом периодах. Следовательно, непосредственной причиной перечисленных осложнений при анемиях беременных является гипоксия.

Постгеморрагические анемии

Среди многочисленных функций, которые обеспечиваются циркулирующей в организме кровью, важнейшей является транспорт кислорода из альвеол к тканям. Основные патологические реакции при кровотечении связаны с нарушением именно этой функции.

В норме общее количество поступающего в организм кислорода составляет в среднем 1000 мл/мин и зависит от минутного объема (МО) сердца, концентрации гемоглобина (Hb) в крови и от насыщения артериальной крови кислородом ($\% \text{HbO}_2$). При уменьшении величины хотя бы одного из приведенных параметров последствия будут самые плачевные. Так, например, если во время кровотечения МО и Hb снижается на $1/2$, то общее количество кислорода уменьшается и составляет только $1/4$ нормальной величины (Scott, 1973). Организм человека не может выжить, если общее количество поступающего кислорода будет менее 200—250 мл/мин.

К патологическим маточным кровотечениям условно относят кровопотери от 8—10% объема циркулирующей крови (ОЦК) и более, причем частота их тем выше, чем больше процент беременных и рожениц, поступающих в данное учреждение с различной акушерской и экстраге-

нитальной патологией. Из общего числа патологических маточных кровотечений удельный вес массивных кровопотерь (от 20% ОЦК и выше) находится в пределах 5—10%.

Основным фактором, нарушающим гемодинамику при патологической кровопотере, является острое уменьшение ОЦК. Если этот показатель уменьшается медленно, то недостаток крови частично компенсируется внесосудистой жидкостью, и симптомы кровопотери, а также ее последствия проявятся менее резко. Быстрое снижение ОЦК не успевает восполниться за счет внутренних водных резервов, вследствие чего они переносятся намного хуже. Таким образом, острота ситуации при кровопотере во многом зависит от скорости уменьшения ОЦК.

Следующим фактором, влияющим на исход кровопотери, является абсолютная величина дефицита ОЦК. Если взрослый здоровый человек теряет не более 10% ОЦК, то есть примерно до 7 мл на 1 кг массы (у женщин среднее количество крови равно 6,5% массы тела или 75 мл/кг), то это не вызывает гемодинамических расстройств. Потеря 10—15% ОЦК (от 7 до 11 мл/кг) сопровождается снижением артериального давления в среднем на 15 мм рт. ст. Гемодинамические расстройства при этом бывают кратковременными и не вызывают осложнений.

Уменьшение ОЦК на 15—25% (11—18 мл/кг) приводит к серьезным гемодинамическим последствиям с падением артериального давления на 40—50 мм рт. ст., нарушением функций некоторых органов (почки, печень) и появлением расстройств циркуляции в мелких сосудах (артериолах, капиллярах, венах). Данное обстоятельство затрудняет снабжение тканей кислородом и удаление метаболитов.

Дефицит ОЦК более 25% (18 мл/кг и более) сопровождается падением артериального давления иногда до неопределяемых цифр, развитием циркуляторной гипоксии почти во всех органах и появлением клинической картины геморрагического шока.

Приведенные цифры действительны для здорового, упитанного взрослого человека. Тяжелый шоковый синдром развивается при меньшей, чем указано выше, кровопотере, при переутомлении, истощении, наличии сопутствующих болезней, переохлаждении, сильном обезвожи-

вании (понос, рвота, лихорадочное состояние и пр.), длительно действующем болевом синдроме, в состоянии длительного психического напряжения. Это наблюдается при слабости родовой деятельности, родах крупным плодом, эндометрите и пр.

У беременных женщин ОЦК к концу беременности приблизительно на 25% больше, чем у небеременных. Однако непосредственно перед родами и в процессе их ОЦК снижается, по-видимому, за счет выхода жидкости из внутрисосудистого русла в интерстициальное пространство. Поэтому в послеродовом периоде дефицит ОЦК в среднем в два раза превышает объем физиологической кровопотери (А. С. Лявинец, В. Н. Ивченко, Ю. Я. Зайковский, 1976).

Особую группу составляют женщины с поздними токсикозами, у которых перед родами ОЦК и его компоненты (плазматический и глобулярный объем) значительно снижены, достигая уровня у небеременных и даже ниже. При тяжелой нефропатии ОЦК снижен до 30%, общее периферическое сопротивление повышено до 62%, сердечный выброс уменьшен по сравнению со здоровыми беременными. У этих рожениц даже относительно небольшая кровопотеря может привести к выраженным гемодинамическим расстройствам.

Акушерские кровотечения обычно сопровождаются различными вегетативными нарушениями, которые сказываются на общей реактивности организма. В частности, во время родов нередко отмечается выраженная ваготония. Даже при незначительном кровотечении возможно развитие вазомоторного (вагусного) коллапса, проявляющегося внезапным резким снижением артериального давления и брадикардией.

Неадекватные величине кровопотери гемодинамические сдвиги наблюдаются у беременных и рожениц, склонных к так называемому клиностатическому гипотензивному синдрому. Приблизительно у 8% всех беременных в положении лежа на спине отмечается проходящее снижение артериального давления на 30%, а у некоторых из них развивается резкая гипотония. Это вызвано сдавлением беременной маткой нижней полой вены и уменьшением венозного возврата крови. По-видимому, здесь имеет значение не только степень сжатия полой вены, но и пропускная способность коллатеральных

паравертебральных вен (Н. С. Бакшеев, А. С. Лявинец, 1971).

При затянувшихся или патологических родах, особенно у женщин, у которых органы, принимающие участие в регуляции кислотно-щелочного состояния, патологически изменены, обычно развивается декомпенсированный метаболический ацидоз. Кровопотеря у этой категории женщин очень быстро приводит к срыву компенсаторных механизмов и развитию тяжелых последствий.

Острая акушерская кровопотеря нередко сочетается с наличием шокогенных факторов (боль, резорбция аутолиза поврежденных тканей родовых путей и т. д.), что значительно осложняет состояние больной.

В целом последствия кровопотери зависят от абсолютной величины дефицита ОЦК, скорости кровопотери, концентрации Нв и выраженности гипоксии, состояния организма к началу кровотечения, сопутствующих повреждений, времени, прошедшего до остановки кровотечения, быстроты и адекватности восстановления объема циркулирующей крови.

Всякое кровотечение вызывает в организме ответные реакции, направленные на перемещение в сосудистую систему воды из внесосудистого русла, приспособление емкости сосудистого русла к уменьшившемуся объему циркулирующей крови, снижение наружных потерь жидкости и солей, а также стимуляцию сердечных сокращений и дыхания. Это быстрые реакции организма, которые осуществляются сразу же после кровопотери. Позже возникают медленные репаративные процессы, компенсирующие дефицит белкового и клеточного составов крови.

Возможность спонтанного восстановления объема крови обусловлена существованием нескольких водных пространств. Организм с точки зрения распределения в нем воды делится на три сектора, или пространства: а) внутриклеточный сектор, в котором содержание воды достигает 36% массы тела; б) межклеточное, или интерстициальное, пространство с содержанием воды около 20% массы тела; в) внутрисосудистое пространство, в котором количество жидкости составляет примерно 5% массы тела.

Ближайшим водным резервом для восстановления объема крови является вода интерстициального пространства. Из него в сосудистое русло может поступать за

24 ч около 700 мл жидкости со средней скоростью 27,9 мл/ч. В начале этого процесса скорость поступления воды достигает 100 мл/ч. Обеднение межклеточного пространства водой затрудняет обмен веществ между сосудами и клетками и может проявляться как своеобразное патологическое состояние.

Механизмы задержки воды и перераспределения сосудистого тонуса являются более сложными. Они опосредуются симпато-адреналовой системой и представляют составную часть общей адаптационной реакции организма на повреждение. Сущность их заключается в следующем.

При возникновении острого дефицита ОЦК к правому предсердию возвращается меньший объем крови, что обуславливает уменьшение МО и снижение среднего артериального давления. Это приводит к раздражению барорецепторов дуги аорты и каротидных клубочков. Рефлекторно возникают сердечные и сосудистые реакции, которые обуславливают перераспределение крови. Усиливается функция передней доли гипофиза и надпочечников, увеличивается выброс катехоламинов, повышается содержание в крови альдостерона, ренина, ангиотензина. Гормональные воздействия поддерживают спазм сосудов, изменяют их проницаемость и способствуют поступлению жидкости в сосудистое русло.

Возбуждение симпато-адреналовой системы приводит к мобилизации крови из так называемой системы низкого давления, в которой размещается около 80% ОЦК (50% — в венах и 30% — в сосудах малого круга по сравнению с 20% в артериях). Сужение венул ряда сосудистых областей может при небольших кровотечениях привлечь в активную циркуляцию достаточное для компенсации дефицита ОЦК количество крови, а учащение сердечных сокращений и дыхания улучшает снабжение кислородом жизненно важных органов. Если сужения венул недостаточно для быстрой компенсации потерянного количества крови, то возникает прогрессирующий спазм артериол. При этом кровь направляется по артерио-венозным шунтам в обход капилляров.

Спазм сосудов в первую очередь возникает в коже и подкожной клетчатке, затем в спланхической зоне, а также в почках. В нормальных условиях через почки протекает около 25% МО крови. При вазоконстрикции

кровоток через почки практически прекращается, что мобилизует для циркуляции в жизненно важных органах около 1 л/мин крови (Toldy, 1973). Сужение сосудов подкожного сплетения уменьшает потери жидкости с потом, а снижение моторной функции желудочно-кишечного тракта уменьшает потери воды этим путем. Спазм почечных сосудов приводит к задержке воды и солей. Этому также способствует повышение уровня минералокортикоидов и антидиуретического гормона.

Таковы основные механизмы, выравнивающие дефицит ОЦК и обеспечивающие преимущественное снабжение кислородом жизненно важных органов в условиях невосполненной кровопотери.

Однако собственные возможности организма небесконечны и при большой кровопотере, превышающей потенциальные ресурсы организма, компенсаторные механизмы или оказываются недостаточными (срыв компенсации), или их крайнее напряжение для сохранения необходимой перфузии жизненно важных органов достигается за счет максимального обескровливания периферических тканей вследствие генерализованного спазма артериол. При этом в зоне микроциркуляции наступают нарушения тканевой перфузии.

В последние годы в патогенезе нарушений микроциркуляции придается большое значение реологическим свойствам крови, которые зависят от белков крови (в основном фибриногена), количества и качества форменных элементов (гематокрита), изменения заряда эритроцитов и пр. В зоне микроциркуляции скорость кровотока снижается в связи с увеличением общей площади поперечного сечения капилляров по сравнению с питающей их артериолой. Замедление кровотока отражается на реологических свойствах крови, повышая, в частности, ее вязкость и увеличивая склонность к образованию агрегатов эритроцитов. Вследствие этого даже в норме в этих участках могут возникать кратковременные местные стазы. После ускорения кровотока агрегаты распадаются и восстанавливается осевой и равномерный поток. Следует учитывать, что у беременных имеется склонность к повышенной агрегации эритроцитов, о чем косвенно свидетельствуют высокие цифры СОЭ.

При кровопотере в результате спазма периферических сосудов и резкого замедления кровотока наступает мас-

сивная агрегация эритроцитов. При этом кровоток диссоциирует на участки со стазом и участки сравнительно быстро текущей плазмы. Если не восполнить в этот период кровопотерю, то через индивидуально различные промежутки времени наступает ослабление вначале прекапиллярной, а затем и посткапиллярной вазоконстрикции. Причиной этого является уменьшение уровня катехоламинов крови, развитие рефрактерного состояния прекапиллярных сфинктеров по отношению к сосудисто-активным субстанциям и особенно воздействие сосудорасширяющих веществ, вырабатываемых в тканях в ответ на гипоксию. Так как к этому времени из-за стаза крови повышается внутрикапиллярное гидростатическое давление и одновременно в результате анемии и разведения уменьшается внутрисосудистое коллоидное давление, жидкая часть крови начинает фильтроваться в интерстициальное пространство. Возникшая в результате этого местная гемоконцентрация усиливает агрегацию эритроцитов. Указанные нарушения микроциркуляции неуклонно прогрессируют. Развитие их может остановить только восстановление ОЦК и устранение расстройств микроциркуляции.

Если этого не произошло, то с течением времени в участках стаза и агрегации выпадает фибрин, закрепляя патологическое состояние кровотока. При генерализации этого процесса в микрососудах расходуется большое количество фибриногена, развивается так называемая коагуляция потребления, повышается кровоточивость. Нарушения микроциркуляции становятся необратимыми, то есть даже полное восстановление ОЦК и нормализация сердечного выброса не в состоянии восстановить нормальный тканевой кровоток и, следовательно, устранить тяжелые тканевые повреждения.

Таковы шокоспецифические нарушения микроциркуляции, обуславливающие развитие и течение шокового геморрагического синдрома.

При кровопотере гипоксия носит циркуляторный и анемический характер и тяжесть ее зависит от степени нарушения гемодинамики. Кровопотеря до 11 мл/кг не изменяет потребления кислорода, дыхание остается неизменным, иногда несколько учащается. Дальнейшая кровопотеря приводит к снижению МО и уменьшению поступающего в организм кислорода, что включает соот-

ветствующие компенсаторные механизмы. Учащается ритм дыхания; кривая диссоциации Hb сдвигается вправо, что облегчает отдачу кислорода в капиллярах при низком парциальном давлении. В этот период ткани еще сохраняют способность утилизировать кислород и максимально поглощают его из притекающей крови. Насыщение кислородом артериальной крови остается нормальным, что связано с сохранением и даже увеличением легочной вентиляции (увеличивается артерио-венозная разница по кислороду).

В случае восполнения кровопотери в этот период быстро нормализуются все клинические и биохимические параметры и не развиваются органические осложнения. Если же потеря крови продолжается и дефицит ОЦК остается невосполненным, то в тканях ряда периферических органов прогрессирующе нарастает гипоксия. В связи с тем что в результате централизации кровообращения кровоток практически осуществляется (за исключением жизненно более важных органов) через артерио-венозные анастомозы, показатели pO_2 и HbO_2 уже не отражают истинной степени гипоксии тканей.

Исследование КЩС и содержания молочной и пировиноградной кислот в этот период тоже могут дать картину благополучия. Еще более опасно судить о наличии или отсутствии гипоксии по одному цвету кожных и слизистых покровов у обескровленных женщин. Цвет кожных и слизистых покровов зависит от качественного состояния дыхательного пигмента — гемоглобина и от состояния местного кровообращения.

При кровопотере, превышающей 11—18 мл/кг в связи с резким уменьшением МО, приведенные выше компенсаторные механизмы часто оказываются несостоятельными и не компенсируют уменьшение системного транспорта кислорода. Развивается тяжелое кислородное голодание, которое усугубляется тем, что изменение внутриклеточного рН уменьшает способность клеток утилизировать кислород.

Поскольку основной силой, направляющей кислород из капиллярной крови в клетки, является разность pO_2 между кровью и клеткой, особый интерес представляют исследования pO_2 в тканях при кровопотере. Многочисленные литературные данные по этому вопросу были проанализированы В. Б. Козинер (1973). Особенности

в изменении pO_2 , по-видимому, отражают характер кровоснабжения изучаемых областей.

Снижение pO_2 в коре и подкорковых узлах было замедленным по сравнению с уменьшением артериального давления. Это замедление становилось более заметным при значительном падении артериального давления. Было установлено, что границей, за пределами которой наступали тяжелые изменения у собак, была кровопотеря больше 40 мл/кг. При этом артериальное давление снижалось примерно в 5 раз, а pO_2 в коре и подкорковых узлах головного мозга — меньше чем наполовину. Даже в этих случаях возможна компенсация pO_2 при временном прекращении кровопотери.

При кровопотере, равной 50 мл/кг и больше, развивается преагональное состояние, pO_2 в коре и подкорке составляет около 50%. Однако даже столь глубокие изменения могут быть обратимыми, а pO_2 в мозге может еще нормализоваться при дыхании чистым кислородом. Эти экспериментальные данные (с большими оговорками они могут быть отнесены к человеческому организму) показывают, что кора головного мозга является более чувствительной как к недостатку кислорода, так и к повышению pO_2 во вдыхаемом воздухе.

Г. Г. Стекольников (1970) изучала в эксперименте влияние кровопотери матери на pO_2 в мышечной ткани плода. Исследования показали, что потеря 45% крови приводит к снижению pO_2 в мышечной ткани плода к 3-й минуте на 45%, к 7-й — на 50%, к 11-й минуте — на 64%. Более стремительное развитие тканевой гипоксии у плода вызывало повторные кровопотери, несмотря на то что они были меньше по объему.

Заслуживает внимания тот факт, что сердцебиение плода после кровопотери у матери начинало заметно урежаться только спустя 3—5 мин, а первые 1—2 мин оно существенно не отличалось от нормы. В этот момент pO_2 в ткани плода уже снизилось наполовину. Таким образом, приведенные данные показывают, что диагностика гипоксии плода при кровопотере, основанная на регистрации изменения ритма его сердцебиений, осуществляется со значительным опозданием. Более информативной является регистрация pO_2 непосредственно в тканях плода.

Гипоксия тканей, развивающаяся во время кровотечения, приводит к активации гликолиза с накоплением

большого количества молочной кислоты. В начальных стадиях кровопотери рН не изменяется и ацидоз носит компенсированный характер. Этому в определенной степени способствует гипервентиляция и снижение $p\text{CO}_2$. Однако при продолжающемся кровотечении резкое снижение $p\text{CO}_2$ ингибирует действие карбоксилазы, играющей активную роль в превращении пировиноградной кислоты в яблочную и щавелевоуксусную кислоты (эти вещества необходимы для реакций цикла Кребса). Это содействует интенсификации образования молочной кислоты и, следовательно, усугублению ацидоза.

Резкое снижение клеточного рН блокирует дыхательные ферменты и снижает способность клеток использовать кислород. Поэтому при тяжелой кровопотере тканевая гипоксия является следствием не только циркуляторной и анемической, но и гистотоксической гипоксии. В тех же случаях, когда наблюдается предшествующее поражение легких или же в процессе кровотечения и реанимации нарушается вентиляция или перфузия легких, к циркуляторной гипоксии присоединяется гипоксемия и наступает смешанный метаболический и дыхательный ацидоз, который очень быстро переходит в декомпенсированный.

С увеличением числа больных, переживших острую гемодинамическую ситуацию, за последние годы обнаружился большой процент женщин (25—30%), погибающих позже от легочных осложнений и дыхательной недостаточности. В основе патогенеза этого состояния лежит гипоксическое повреждение альвеолярных и других клеток дыхательной системы. Однако в расчет должны быть приняты и другие факторы, способные усугубить основные расстройства.

К ним относятся: 1) ателектазирование; 2) развитие инфекции в плохо перфузируемых альвеолах; 3) возможность жировой эмболии в результате нарушения эмульгирования жиров при изменении химических свойств крови; 4) эмболизация частицами тканей и микроэмболами, поступающими из консервированной крови при массивных переливаниях с помощью систем без микрофильтров; 5) аспирация содержимого желудка; 6) повреждение легкого, возникающее вследствие длительного дыхания чистым и неувлажненным кислородом; 7) перегрузка малого круга кровообращения большим количеством вводимой жидкости (сверхгидратация).

Диагноз этого состояния, так называемого шокового легкого, весьма труден, но имеются типичные клинические признаки, позволяющие его предположить, а именно: прогрессирующие нарушения дыхания (диспноэ), гипоксия, несмотря на кислородотерапию, инфильтрация легких на рентгенограмме, гипотензия неясного генеза, повышение сопротивления выдоху. Хотя легочные проявления могут возникать во время острого гемодинамического криза, но обычно отмечается латентный период, когда дыхательные нарушения минимальны или вовсе отсутствуют.

Характерными для этих состояний являются низкие величины pO_2 , несмотря на наличие гипервентиляции. При этом pO_2 не достигает должных величин даже при вдыхании чистого кислорода, что связано с шунтированием крови в легких. Часть крови у этих больных протекает через невентилирующиеся альвеолы и поэтому не оксигенируется. В то же время возникает гипервентиляция альвеол, которые страдают от недостаточной перфузии. Это часто приводит к гипокапнии и даже развитию дыхательного алкалоза, который не только маскирует истинное КШС, но и ускоряет в конечном счете тканевую гипоксию.

Для обнаружения шунтирования крови в легких при легочной недостаточности целесообразно определение артериального pO_2 при вдыхании большой различных концентраций кислорода. При этом удобно пользоваться схемой, которую предложил Nunn (1973):

% O_2 , который повышает артериальное pO_2 до нормы	% крови, протекающей через легочные шунты
30	10
57	20
97	30
pO_2 повышается, но не достигает нормы	40
pO_2 не повышается даже при вдыхании чистого кислорода	50

Для того чтобы установить наличие гиповолемии, необходимо определить следующие показатели:

1) температуру и окраску кожных покровов; 2) наполнение подкожных вен конечностей и шеи; 3) наполнение пульса и частоту сердечных сокращений; 4) максимальное и минимальное артериальное давление; 5) центральное венозное давление (ЦВД); 6) величину почасового

диуреза; 7) гематокрит и гемоглобин; 8) шоковый индекс Альговера (частное от деления частоты пульса на показатель максимального артериального давления), который изменяется в зависимости от дефицита ОЦК (индекс в норме равен 0,54, при снижении ОЦК на 10—20% — 0,78, на 20—30% — 0,99, на 30—40% — 1,1).

Следует также оценивать объем и скорость кровопотери, исходное состояние больной — истощение и утомление в результате затянувшихся или болезненных родов, наличие экстрагенитальных заболеваний, токсикоза беременных, которые ограничивают компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы.

Контроль клинических параметров макроциркуляции (АД, пульс, ЦВД) должен проводиться как можно чаще — через каждые 5—10 мин. Систолическое АД в пределах 90—120 мм рт. ст. должно оцениваться критически — с учетом исходного АД. Минимальное АД вследствие вазоконстрикции бывает повышенным, нормализуясь по мере исчезновения признаков нарушения микроциркуляции. В фазе декомпенсации минимальное АД резко снижено.

Чаще всего сердце реагирует на кровотечение увеличением частоты сердечных сокращений, что является компенсаторной реакцией, позволяющей при дефиците ОЦК увеличивать МО. Однако при тахикардии свыше 130 ударов в 1 мин повышения МО уже не происходит, и такая тахикардия, истощая резервы миокарда, является нежелательной. Специального лечения она не требует и проходит по мере восполнения дефицита объема. Реже, особенно при кровотечении в брюшную полость, возникает ваго-вагальный синдром с брадикардией до 30 ударов в 1 мин. Такая брадикардия требует немедленного внутривенного введения атропина, так как она сама по себе значительно уменьшает МО крови.

Центральное венозное давление, измеряемое с помощью аппарата Вальдмана, отражает соотношение между венозным возвратом крови к сердцу и правым сердечным дебитом. ЦВД в норме составляет 80—120 см вод. ст. После кровотечения наблюдается снижение ЦВД до 0 и ниже, однако в некоторых случаях спазм периферических сосудов может обеспечивать достаточный приток крови к сердцу, так что ЦВД остается в пределах нормы. Измерение периферического венозного давления

через иглу, введенную в вену, не представляет ценности, особенно при сосудистом спазме, так как не отражает состояния венозного возврата и функциональной способности правого желудочка.

Повторные измерения ЦВД очень важны при лечении гиповолемии, так как они позволяют судить об адекватности восполнения дефицита ОЦК и избежать перегрузки сосудистого русла. Необходимо помнить, что не только инфузии крови и плазмы, но и при переливании коллоидных растворов может возникнуть острая легочная гипертензия. Если ЦВД возросло до 120—150 см вод. ст. и не возвращается к предынфузионному уровню в течение 20—30 мин, то введение жидкости следует резко сократить и уделить внимание таким факторам, как периферическая вазодилатация и усиление сократительной способности миокарда.

К сожалению, ЦВД не дает никаких сведений о функции левого желудочка и о степени риска развития отека легких. Поэтому аускультация легких является такой же обязательной и частой, как и измерение АД, она может быть одним из основных диагностических критериев развития левожелудочковой сердечной слабости (появление вместе с одышкой и цианозом жесткого везикулярного дыхания, мелкопузырчатых, а затем и крупнопузырчатых влажных хрипов).

Дыхание у больных с дефицитом ОЦК несколько учащено, что связано с повышенным потреблением кислорода под влиянием стрессового выброса катехоламинов и эмоционального фактора. Седагивная терапия больных, особенно эмоционально лабильных, должна быть обязательным компонентом.

Введение мочевого катетера для измерения почасового диуреза (в норме — 25 мл/ч/м²) является неременным условием. Появление или увеличение диуреза свидетельствует об улучшении микроциркуляции и органного кровотока, в частности почечного, что позволяет корректировать метаболические нарушения. Ухудшение мочеотделения или прекращение его является грозным признаком и требует целенаправленного лечения.

Важно наблюдение за периферическими кожными признаками: исчезновение бледности, цианоза и мраморности, уменьшение температурного градиента между кожей и внутренними органами (пищевод, прямая кишка),

составляющего в норме 2—3° и доходящего до 4—6° при нарушении микроциркуляции, появление «теплой» испарины — все это является благоприятными признаками, указывающими на нормализацию макро- и микроциркуляции.

При лечении кровопотери коллоидными растворами и препаратами крови необходимо помнить, что снижение гематокрита до 20—25%, а гемоглобина — до 40—50 ед. допустимо лишь в течение ограниченного времени, да и то нежелательно, так как к циркуляторной гипоксии присоединяется анемический компонент, усугубляющий состояние больной. Величина гематокрита должна быть в пределах 30—35%, гемоглобина — не менее 10 г%.

Гематокрит является объективным показателем потери объема плазмы (например, при перитоните), а не крови. В данном случае он служит для выявления возможной гемоконцентрации и определения допустимого предела эндогенной (за счет клеточного и внеклеточного сектора) и экзогенной гемодилюции. Нормализация гематокрита должна проводиться в первые часы, так как через 6—12 ч после кровопотери уже появляются выраженные признаки разжижения крови в результате мобилизации интерстициальной жидкости.

Исследование биохимических показателей (общий белок и его фракции, фибриноген, показатели КЩС, электролиты) и ЭКГ-контроль являются общедоступными и быстро выполнимыми. Получение этой информации в динамике позволяет проводить целенаправленную корригирующую терапию. Следует заметить, что определение показателей КЩС только в венозной крови, особенно из периферической вены, не отражает истинного состояния больной. Для объективной оценки состояния газообмена и КЩС желательнее проводить забор крови для исследования из смешанной венозной крови (из катетера, введенного в устье полой вены) и крови из артерии. Это дает возможность определить артерио-венозную разницу и степень потребления тканями кислорода, а также судить о состоянии газообмена в легких (см. выше). Ценным для прогноза является также определение концентрации молочной, пировиноградной кислот и расчет избытка лактата.

При возмещении кровопотери следует различать два этапа. На первом этапе необходимо поддержать обмен

веществ в организме, то есть восстановить периферическую циркуляцию и снабжение тканей кислородом. На втором этапе следует восстановить водно-электролитный баланс и КЩС и тем самым полностью нормализовать обмен веществ.

Решение этих метаболических проблем может проводиться несколько позже или одновременно с ликвидацией циркуляторных расстройств.

Так как восстановление периферической циркуляции зависит не только от своевременного восполнения ОЦК, но и от нормализации реологических свойств крови, то лучшим методом восполнения кровопотери является попеременное или одновременное применение коллоидных растворов (полиглюкина, реополиглюкина) с цельной кровью и обязательным дополнением белковых препаратов (альбумин, плазма).

Кровопотеря до 500 мл восполняется только плазмозаменителями (полиглюкин, реополиглюкин), до 1—1,5 л — коллоидами и кровью в соотношении 1 : 1, от 1,5 до 3 л восполняется из расчета 2 : 3, а кровопотеря более 3 л — 1 : 2. Естественно, что исходное состояние больной (обезвоживание, анемия, заболевания сердечно-сосудистой системы и пр.) вносит определенные коррективы в указанные соотношения и объемы переливаемых растворов. Кристаллоидные растворы (физиологический раствор, глюкоза) долгое время применялись для восполнения дефицита ОЦК, однако слишком малый внутрисосудистый гемодинамический эффект, увеличение числа отеков легких после применения больших количеств растворов, отсутствие стабилизирующего эффекта на гемодинамику и пр. — все это послужило поводом для резкого ограничения кристаллоидов с целью кровезамещения. В настоящее время они используются только для возмещения потерь жидкости с перспирацией и «удовлетворения» водных потребностей декстранов.

Все больные с гиповолемической гипотензией нуждаются в кислородотерапии (маска, носовой катетер). Перевод их на искусственную вентиляцию легких необходим лишь в тех случаях, когда наблюдаются нарушения дыхания или развивается дыхательная недостаточность, так как сама по себе искусственная вентиляция, тем более на фоне гиповолемии, оказывает отрицательный эффект на гемодинамику.

ПОЗДНИЕ ТОКСИКОЗЫ БЕРЕМЕННЫХ

Поздние токсикозы занимают одно из ведущих мест в возникновении таких осложнений беременности, как невынашивание, гипоксия и внутриутробная гибель плода и маточные кровотечения. Частота поздних токсикозов беременных колеблется от 3,64 (Р. Г. Бакиева, 1960) до 12,6 (Hamilton, 1952), причем в последние годы отмечена тенденция к повышению ее (М. А. Петров-Маслаков, Л. Г. Сотникова, 1971).

Большинство авторов склонны считать ведущим моментом в развитии этой патологии глубокие изменения со стороны сосудистой системы и нарушения гомеостаза. Сосудистые расстройства характеризуются прежде всего генерализованным спазмом сосудов паренхиматозных органов, гиповолемией, увеличением периферического сосудистого сопротивления, замедлением тока крови и повышением проницаемости капилляров.

По мнению Е. М. Вихляевой (1976), поздние токсикозы всегда сопровождаются циркуляторными нарушениями той или иной степени сосудистой системы на различных уровнях. Исследования, проведенные И. В. Ильиным с соавторами (1976), также свидетельствуют о ведущем значении в патогенезе поздних токсикозов гемодинамических нарушений. При этой патологии изменяются все виды обмена: водно-электролитный, углеводный, белковый и др. Таким образом, степень сосудистых и метаболических нарушений определяет как тяжесть и прогноз заболевания, так и тактику ведения беременности и родов.

В настоящее время установлено, что поздние токсикозы сопровождаются превалированием анаэробных процессов метаболизма, накоплением недоокисленных продуктов обмена и развитием в ряде случаев декомпенсированного ацидоза. Поэтому не вызывает сомнений факт, что данной патологии всегда сопутствует гипоксия. Других причин, способных вызвать перечисленные метаболические нарушения при поздних токсикозах беременных, нет. Такого же мнения придерживаются и ряд других авторов (Л. Ф. Калинина, 1957; О. В. Костенко, 1964; Н. Ф. Мильченко, 1969; А. П. Николаев, 1972, и др.). По мнению И. В. Ильина с соавторами (1976), гипоксия

приводит к смерти плода, снижению дезинтоксикационной и белковообразующей функции печени и развитию судорожного синдрома при поздних токсикозах. Не исключена возможность, что многообразие метаболических и клинических проявлений позднего токсикоза обусловлено разносторонним действием гипоксии на организм.

Для проведения целенаправленной терапии поздних токсикозов беременных необходимо установить характер возникающей гипоксии. Ю. С. Доценко (1971), исследуя легочный газообмен у беременных, страдающих поздним токсикозом, установил наличие дефицита кислорода, который возрастал параллельно тяжести заболевания и был обусловлен, по мнению автора, снижением эффективности легочного газообмена вследствие недостаточности гемодинамики. Продолжая мысль автора, можно предположить, что поздние токсикозы беременных сопровождаются развитием гипоксической гипоксии (гипоксемии).

Эту точку зрения разделяет Е. П. Гребенников с соавторами (1976). Он полагает, что при токсикозе беременных наблюдается выраженное снижение компенсаторных способностей аппарата внешнего дыхания, которые не восстанавливаются и после корригирующей терапии. В то же время результаты исследования А. Х. Исева с соавторами (1975) показали, что вентиляционно-перфузионные отношения в легких при поздних токсикозах, включая тяжелые формы, не только не изменяются, но в ряде случаев даже улучшаются. По мнению авторов, легкие при этой патологии принимают активное участие в адаптационных реакциях организма, поддерживая газовый состав артериальной крови на определенном уровне.

Л. Д. Крутасова (1973) также считает, что при поздних токсикозах жизненная емкость легких и их максимальная вентиляция существенно не отличаются от показателей у здоровых беременных. По мнению автора, при токсикозе скорее наблюдается снижение эффективности использования кислорода воздуха в организме, чем изменение функции внешнего дыхания.

Futoran и Hill (1975), анализируя причины развития легочной недостаточности во время беременности, отмечают только крайне тяжелые формы поздних токсикозов. В своих исследованиях мы также не смогли установить наличия при поздних токсикозах артериальной гипоксии,

однако возможность ее возникновения все же не исключена.

Нарушения макро- и микроциркуляции, возникающие при поздних токсикозах в различных сосудистых бассейнах, вызывают определенные сдвиги в легочном кровотоке, что в свою очередь приводит к нарушению легочной перфузии и газообмена, однако эти изменения носят уже вторичный характер.

Возможность развития дыхательной недостаточности и гипоксемии может быть обусловлена также угнетением дыхательного центра за счет суммарного эффекта применяемых нейротропных средств (Н. Н. Расстригин, Л. П. Суханова, 1976).

Исследуя pO_2 и HbO_2 в артериальной крови при поздних токсикозах беременных, мы не установили каких-либо существенных изменений этих показателей по сравнению с нормальной беременностью аналогичных сроков: в среднем pO_2 составило 98,4 мм рт. ст., а HbO_2 — 97,7%. В одном случае эклампсии отмечено некоторое снижение pO_2 артериальной крови до 81 мм рт. ст., однако одного наблюдения явно недостаточно для того, чтобы сделать определенные выводы.

В венозной крови беременных при поздних токсикозах обнаружено статистически достоверное увеличение pO_2 и HbO_2 с соответствующим уменьшением артерио-венозной разницы по этим показателям, причем эти изменения нарастают параллельно тяжести токсикоза. Так, при водянке беременных при сроке 40 нед pO_2 венозной крови составило 61,7 мм рт. ст., а $pO_2(A-B)$ — 36,7 мм рт. ст., в то время как при нормальной доношенной беременности $pO_2(A-B)$ было равно 47,1 мм рт. ст. ($P < 0,01$).

При нефропатиях беременных I и II степени pO_2 венозной крови составило 69,9 мм рт. ст., а $pO_2(A-B)$ — 28,5 мм рт. ст. Особенно выражены различия при тяжелых формах токсикоза: при преэклампсии pO_2 венозной крови составило 78,4 мм рт. ст., $pO_2(A-B)$ — 20 мм рт. ст., а в ряде случаев (эклампсия) напряжение кислорода в венозной крови почти соответствовало показателям артериальной крови.

Аналогичные изменения обнаружены и при исследовании насыщения гемоглобина кислородом. Если при доношенной беременности, протекающей нормально, HbO_2 в артериальной крови было 98,2%, в венозной —

72,4%, а $\text{HbO}_2(\text{A—B})$ — 25,8%, то при водянке беременных $\text{HbO}_2(\text{A—B})$ уменьшилась до 20,2%, а при тяжелых формах токсикоза она составила 12,6% ($P < 0,01$). Уменьшение $p\text{O}_2(\text{A—B})$ и $\text{HbO}_2(\text{A—B})$ при поздних токсикозах беременных обусловлено или угнетением тканевого дыхания и снижением утилизации тканями кислорода, или активацией работы артерио-венозных шунтов вследствие спазма в сосудах микроциркуляции, или и тем и другим, вместе взятыми.

Для решения этого вопроса мы изучили динамику изменения активности ЛДГ, МДГ и СДГ в периферической крови беременных при поздних токсикозах, дыхательную функцию плаценты, а также провели реографическое исследование интенсивности маточного кровотока. Кроме того, мы провели ряд исследований методом механокардиографии, который основан на записи сфигмограмм, позволяющих судить о скорости распространения пульсовой волны по сосудам мышечного и эластического типа, времени изгнания крови, полной инволюции сердца и графической регистрации артериального давления. На основании полученных данных расчетным путем были определены основные параметры гемодинамики: систолический и минутный объем крови, общее периферическое сопротивление (ОПС) сосудов и др.

При анализе результатов исследования установлены более низкие величины активности МДГ и СДГ в венозной крови по сравнению с таковыми у небеременных женщин, причем снижение активности этих ферментов происходило одновременно с нарастанием тяжести токсикоза. На наш взгляд, уменьшение активности дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот при поздних токсикозах наряду с уменьшением артерио-венозной разницы $p\text{O}_2$ и HbO_2 свидетельствует о снижении интенсивности тканевого дыхания вследствие пониженной способности тканей утилизировать кислород.

Результаты наших исследований подтверждают высказанное Л. С. Персианиновым (1967) предположение о возможной роли в патогенезе поздних токсикозов угнетения внутриклеточных ферментативных реакций с нарушением тканевого дыхания.

Н. П. Михайлова с соавторами (1973) установила снижение активности внутриклеточных ферментов (ЛДГ, СДГ и цитохромоксидазы) в тканях миометрия и плацен-

ты при поздних токсикозах. Снижение активности дегидрогеназ цикла Кребса уменьшает транспорт электронов к дыхательной цепи цитохромов и соответственно вызывает снижение активности ЦХО и интенсивности клеточного дыхания. Однако не исключена возможность одновременного угнетения активности дегидрогеназ и дыхательной цепи цитохромов. Этот вопрос представляется нам чрезвычайно интересным и требует дальнейшего изучения, так как изменения ферментативной активности при поздних токсикозах могут быть проявлением врожденной ферментопатии.

Результаты полярографического исследования дыхательной функции плаценты подтвердили данные В. К. Тищенко (1972) о снижении интенсивности поглощения кислорода тканью плаценты. Установлено значительное нарушение фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий плаценты со снижением скорости окисления и фосфорилирования. По-видимому, угнетение дыхания плацентарной ткани обусловлено именно снижением активности ферментов аэробного цикла окисления.

Изменение активности ЛДГ имеет свои особенности. Так, при водянке беременных и при нефропатиях I и II степени отмечено увеличение активности этого фермента, в то время как при тяжелых формах токсикозов (нефропатия III степени, преэклампсия и эклампсия) наступает выраженное снижение активности фермента (табл. 6).

По всей вероятности, увеличение активности ЛДГ при более легких формах свидетельствует о компенсаторной стимуляции гликолиза, направленной для достаточного энергетического обеспечения метаболических реакций. При тяжелых формах токсикозов снижение активности ЛДГ свидетельствует об уменьшении интенсивности гликолиза вследствие истощения силы адаптационных механизмов организма матери. Не исключена возможность, что в этих условиях для обеспечения своих энергетических потребностей организму приходится использовать катаболические превращения жиров и белков, что является нерациональным путем генерации энергии. О повышении активности ЛДГ при поздних токсикозах беременных сообщается также в работе А. С. Бодюль (1975).

В процессе исследования также установлено значительное уменьшение содержания SH-групп в венозной крови беременных. Снижение концентрации SH-групп

Таблица 6. Динамика изменений активности окислительных ферментов в норме и при поздних токсикозах беременных

Фермент	Здоровые небеременные женщины	Физиологическая беременность третий триместр	Поздние токсикозы беременных			
			водянка	нефропатия I-II степени	нефропатия III степени	преэклампсия
ЛДГ	144,8	157,4	182,5	241,6	168,1	116,4
МДГ	71	91,4	72,3	58,5	41,3	30,8
СДГ	0,121	0,194	0,112	0,093	0,087	0,063
n	21	155	38	88	22	9

в крови предшествует появлению клинической симптоматики позднего токсикоза (А. П. Николаев, 1972).

По нашим данным, при физиологической беременности в третьем триместре концентрация SH-групп в венозной крови составила 54,8 м/моль, водянке беременных — 46,4 м/моль, нефропатии I—II степени — 42,7 м/моль, а при нефропатии III степени — 32,5 м/моль. При этом в артериальной крови содержание SH-групп было достоверно меньше, чем в венозной: при нефропатии I—II степени — 36,3 м/моль, при нефропатии III степени — 25,4 м/моль.

Более высокое содержание SH-групп в венозной крови по сравнению с артериальной при поздних токсикозах свидетельствует об активном участии печени в процессах адаптации организма и о ее высокой функциональной активности. При преэклампсии и эклампсии концентрация SH-групп уменьшается как в артериальной крови, так и в венозной, что является одним из механизмов снижения дезинтоксикационной функции печени.

Изменение содержания в крови SH-групп имеет огромное значение. Известно, что сульфгидрильные группы определяют активность ряда ферментов, участвуют в регуляции проницаемости мембран митохондрий, передаче нервного возбуждения, окислительно-восстановительных и других биохимических процессах (Ю. М. Торчинский, 1971). Von Euler (1962) установил, что при блокировании SH-групп, входящих в состав СДГ, активность фермента резко снижается и восстанавливается только после повышения содержания SH-групп в крови. По-видимому, этот механизм лежит и в основе угнетения дегидрогеназ цикла Кребса при поздних токсикозах беременных. Кроме того,

SH-группы являются важнейшей функциональной группой глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы, фермента, катализирующего превращение глицеральдегид-3-фосфата в высокоэнергетическое соединение — 1,3-дифосфоглицерат. Таким образом, снижение концентрации в крови SH-групп сопровождается уменьшением синтеза макроэргов в гликолитическом цикле.

Выраженность адаптационно-компенсаторных механизмов организма определяется функциональным состоянием симпатно-адреналовой системы, что в свою очередь определяется содержанием катехоламинов. Катехоламины обладают разносторонним действием: влияют на углеводный, жировой и другие виды обмена, оказывают выраженное действие на сердечно-сосудистую, выделительную и другие системы организма, участвуют в регуляции проницаемости мембран и внутриклеточной ферментативной активности, поэтому изучение динамики изменения содержания катехоламинов представляет значительный интерес и при поздних токсикозах беременных. Адреналин обладает выраженным стимулирующим влиянием на сердечную деятельность, повышает систолическое артериальное давление, участвует в регуляции метаболизма углеводов и жиров; диастолическое давление под влиянием адреналина может значительно понижаться в связи с падением периферического сопротивления в результате расширения обширного артериального ложа скелетных мышц.

Результаты изучения экскреции катехоламинов с мочой показали, что при нормально протекающей доношенной беременности концентрация адреналина составила $6,9 \pm 0,93$ мкг/сут, норадреналина — $19,6 \pm 2,14$ мкг/сут, соотношение норадреналина и адреналина — 2,8. При водянке беременных, а также при нефропатии I и II степени отмечено повышение экскреции с мочой катехоламинов: концентрация адреналина составила $10,4 \pm 1,21$ мкг/сут, норадреналина — $22,4 \pm 2,21$ мкг/сут, соотношение норадреналина и адреналина — 2,1.

Изменение соотношения катехоламинов характеризует усиление экскреции с мочой адреналина. По-видимому, на этом уровне адреналин действует как гормон тревоги.

Активация аденилциклазы под влиянием адреналина увеличивает синтез цикло-АМФ (вторичный посредник

действия гормонов). В свою очередь под влиянием 3,5-АМФ происходит переход неактивной формы фосфоорилазы в активную, которая вызывает гидролиз гликогена в тканях и увеличение концентрации глюкозы в крови. Поскольку мышцы не способны выделять глюкозу в кровь, конечный результат действия адреналина в мышцах заключается в стимуляции гликолиза.

Расщепление глюкозы, по всей вероятности, также идет по гликолитическому пути с увеличением концентрации лактата и активности ЛДГ. Несмотря на кажущееся нерациональное использование энергетических субстратов (глюкоза, гликоген), на данном этапе адреналин выполнил свою функцию — обеспечил организм необходимой энергией в условиях ее дефицита за счет активации гликолитических процессов. Стимуляция липидного обмена при поздних токсикозах беременных (В. Ф. Григорьев, Л. Г. Чепикова, 1973) также обусловлена более высокими концентрациями в крови адреналина, который стимулирует окисление жирных кислот.

Таким образом, при легких формах позднего токсикоза беременных происходит активация симпато-адреналовой системы, свидетельствующая о мобилизации адаптационно-компенсаторных механизмов организма.

При тяжелых нефропатиях, особенно при преэклампсии и эклампсии, происходит значительное снижение экскреции с мочой катехоламинов. Концентрация адреналина в моче, по нашим данным, составила $3,2 \pm \pm 0,24$ мкг/сут, норадреналина — $10,9 \pm 1,12$ мкг/сут, а соотношение норадреналина и адреналина — 3,4, причем более выражено снижение экскреции с мочой адреналина, о чем свидетельствует увеличение соотношения катехоламинов.

Особенно низкие концентрации катехоламинов обнаружены при эклампсии беременных: содержание адреналина снижалось до 1,74 мкг/сут, норадреналина — до 1,86, соотношение норадреналина и адреналина — около единицы. Значительное уменьшение экскреции катехоламинов при поздних токсикозах беременных обнаружено также Л. П. Гроховским (1974).

Таким образом, при тяжелых формах поздних токсикозов наблюдается резкое истощение компенсаторно-приспособительных механизмов.

Аналогичным катехоламинам метаболическим и вазо-

констрикторным действием обладает и серотонин (5-окситриптамиин), причем его метаболическое действие сходно с адреналином, а вазоконстрикторное — с норадреналином. Изучая динамику изменения концентрации серотонина при поздних токсикозах беременных в периферической крови, мы обнаружили достоверное увеличение его содержания. При физиологической доношенной беременности концентрация серотонина в крови составила 54,3 нг/мл, при водянке беременных его содержание увеличилось до 86,8 нг/мл, а при нефропатиях I и II степени среднее содержание серотонина в периферической крови составило 127,9 нг/мл ($P < 0,001$). При тяжелых формах нефропатии и при преэклампсии содержание серотонина повышалось до 160 нг/мл, а эклампсия сопровождалась значительным снижением концентрации его (до 34,5 нг/мл) в периферической крови.

Л. Г. Сотникова (1969) обнаружила при поздних токсикозах беременных снижение экскреции с мочой 5-оксииндолуксусной кислоты (конечный продукт метаболизма серотонина), что, по мнению автора, наряду с повышением уровня серотонина в крови свидетельствует об угнетении активности моноаминоксидазы — фермента, участвующего в разрушении серотонина.

Действие серотонина в организме чрезвычайно разнообразно. При местном накоплении в тканях серотонин влияет на основное вещество соединительной ткани и вызывает набухание эндотелиальных клеток, при повреждении микрососудов приводит к образованию тромбоцитарных и лейкоцитарных тромбов, повышает проницаемость капилляров. Повышение концентрации серотонина сопровождается интенсификацией канальцевой реабсорбции натрия, участвующего в регуляции водного обмена (Е. В. Кокошук, 1974). Не исключена возможность, что серотонин принимает участие в адаптационно-компенсаторных реакциях организма (Hershey, 1960). В небольших дозах серотонин усиливает двигательную активность, вызывает возбуждение, появляется чувство тревоги, учащается дыхание, повышается АД, усиливается сердечная деятельность (Е. А. Громова, С. А. Скуратова, 1965; Harold, Cahn, 1965). Более высокие концентрации серотонина вызывают нарушение координации движений, ослабление мышечного тонуса, общую депрессию двигательной активности, кататонию, летаргический сон

(Wada, McGeer, 1966; Roberts, Straughan, 1967). По всей вероятности, более высокие концентрации амина подавляют кортикальные синаптические механизмы, а небольшое увеличение концентрации стимулирует восходящую ретикулярную формацию и гипоталамическую нейросекрецию (Mahler, Humoller, 1967), активируя симпатoadреналовую систему. Не исключено, что при тяжелых формах токсикоза беременных (кроме эклампсии) снижение содержания норадреналина обусловлено повышенными концентрациями серотонина, так как известно его угнетающее влияние на синтез норадреналина (Johnson с соавт., 1968).

В настоящей работе нас интересовало действие катехоламинов и серотонина как метаболических стимуляторов и вазоактивных соединений. Известно, что при поздних токсикозах беременных в значительной мере нарушается как регионарная, так и периферическая циркуляция крови. В экспериментальных условиях предпринимались попытки воспроизвести клиническую симптоматику позднего токсикоза путем уменьшения интенсивности маточного кровотока (Cavanagh с соавт., 1974). С этой целью на маточные и яичниковые артерии накладывали клеммы, что вызывало искусственную ишемию и гипоксию матки.

Изучая основные гемодинамические показатели при поздних токсикозах, мы установили, что с нарастанием тяжести токсикоза статистически достоверно повышается частота сердечных сокращений, возрастает артериальное и, частично, ударное давление, уменьшается сердечный выброс и значительно увеличивается общее периферическое сопротивление сосудов. Так, при нормальной беременности ОПС сосудов составило $1570 \text{ дин/с}\cdot\text{см}^{-5}$, при нефропатии I степени — 1870, II степени — 1965, III степени — 2480, при преэклампсии — $2995 \text{ дин/с}\cdot\text{см}^{-5}$. При этом тяжесть позднего токсикоза не определялась только величиной артериального давления; учитывались также и степень метаболических и функциональных нарушений, однако зависимость между уровнем артериального давления и ОПС совершенно очевидна.

Интересно отметить, что в трех случаях эклампсии беременных отмечено резкое падение давления в среднем до 110/50 и ОПС сосудов до $1340 \text{ дин/с}\cdot\text{см}^{-5}$ при одновременном снижении концентрации серотонина в крови и

уменьшении экскреции с мочой катехоламинов (больные находились под закисно-кислородным наркозом с применением нейролептанальгетиков).

Анализ полученных результатов показал, что при поздних токсикозах беременных изменения гемодинамики и ОПС сосудов регулируются преимущественно уровнями катехоламинов и серотонина и определяют выраженность адаптационно-компенсаторных реакций в организме. Забегая несколько вперед, хочется отметить, что подвижность компенсаторных реакций при поздних токсикозах находилась в соответствии с тяжестью гипоксии: нарастание до определенного предела тяжести гипоксии сопровождалось усилением активности симпато-адреналовой системы; претерминальные стадии гипоксии (эклампсия) характеризуются срывом механизмов адаптации. По данным Е. М. Вихляевой (1976), спастическое состояние сосудов мелкого калибра с соответственным увеличением ОПС обусловлено также несоответствием между объемом внутрисосудистой жидкости вследствие гиповолемии и емкостью сосудистого русла. При поздних токсикозах наряду с повышением артериального давления значительно увеличивается и венозное, что обусловлено повышением сопротивления в малом круге кровообращения (Л. С. Персианинов, 1970).

Используя расчетный метод, мы установили, что с нарастанием тяжести токсикоза значительно увеличивается расход энергии. При доношенной физиологической беременности расход энергии составил 11,4 Вт/с.л, при нефропатии I степени — 12,6, нефропатии II—III степени — 15,7, при преэклампсии — 16,1 Вт/с.л. Содержание макроэргических фосфатов в периферической крови при водянке беременных и нефропатиях I и II степени существенно не изменяется, несмотря на повышенные энергозатраты; при дальнейшем нарастании тяжести токсикоза количество макроэргов уменьшается. По всей вероятности, при поздних токсикозах беременных уже на ранних стадиях процесса стимулируется катаболизм углеводов соединений, что поддерживает необходимый энергетический уровень. Скорее всего энергетический гомеостаз на этом этапе сбалансирован за счет усиленного расщепления липидов и белков.

Проведенные нами реогистерографические исследования не выявили каких-либо существенных изменений

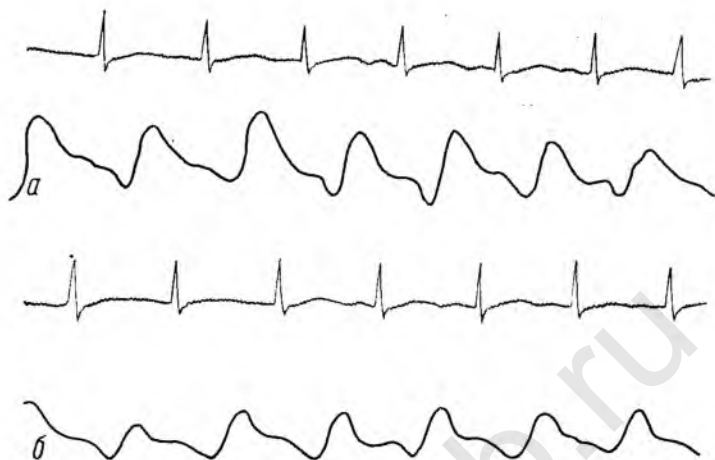


Рис. 5. Реогистерограмма:
а — при водянке беременных; *б* — при нефропатии II степени.

интенсивности маточного кровотока при водянке беременных и нефропатии I степени. При нефропатии II степени отмечено некоторое снижение амплитуды пульсовой волны, удлинение катакроты, большая ее выпуклость (рис. 5).

Анализ полученных изменений свидетельствует о нарушениях маточного кровотока в основном за счет уменьшения пульсового кровенаполнения и ухудшения венозного оттока крови. При более легких формах токсикоза эффективность маточного кровотока поддерживается в результате усиления сердечной деятельности и повышения артериального давления. С нарастанием тяжести токсикоза более выражены гемоциркуляторные нарушения, что приводит к значительному уменьшению кровоснабжения матки, а следовательно, и плаценты (И. Б. Манухин, 1974; М. П. Топуридзе, 1975). Нарушение циркуляции крови при поздних токсикозах отмечено не только в матке и плаценте, но и в головном мозге, печени, скелетной мускулатуре (И. Б. Манухин, 1974), что обуславливает, на наш взгляд, развитие циркуляторной гипоксии.

Таким образом, поздний токсикоз беременных характеризуется возникновением сочетанной гипоксии — гисто-

токсической и циркуляторной. На основании анализа полученных данных можно предположить, что первичной является гистотоксическая гипоксия. Компенсаторная активация симпато-адреналовой системы, сопровождающаяся повышением концентрации в системе микроциркуляции вазоактивных соединений (катехоламины, серотонин и др.), стимуляцией анаэробноза и развитием метаболического ацидоза, а также присоединяющиеся волевические нарушения приводят к глубоким нарушениям гемодинамики и возникновению циркуляторной гипоксии. Это предположение в определенной мере подтверждают экспериментальные исследования Blechner с соавторами (1975). Установлено, что даже при стабильном уровне артериального давления только один, искусственно вызванный, метаболический ацидоз способен привести к значительному снижению интенсивности маточного кровотока с последующим развитием циркуляторной гипоксии.

Результаты экспериментальных исследований Karlson (1974) свидетельствуют о том, что усугубление гипоксии приводит к дальнейшему снижению маточно-плацентарного кровотока. Автор показал, что гипоксия, особенно в сочетании с блокадой β -адренорецепторов, уменьшает интенсивность маточной перфузии в основном за счет вазоконстрикторного действия норадреналина.

В условиях периферической вазоконстрикции и связанного с этим повышения сосудистого сопротивления мы склонны рассматривать увеличение артериального давления как компенсаторную реакцию организма, направленную для адекватного снабжения органного кровотока (в частности, матки) путем увеличения перфузионного давления. Кроме того, повышение перфузионного давления обеспечивает дополнительную поставку тканям кислорода для стимуляции, хоть и с весьма малым эффектом, сниженных окислительных процессов.

Реографические исследования матки в процессе лечения поздних токсикозов беременных ганглиоблокаторами показали, что одновременно с быстрым снижением артериального давления уменьшается интенсивность маточного кровотока, а следовательно, и плацентарного. По всей вероятности, под влиянием ганглиоблокаторов скорость снижения давления не соответствует скорости уменьшения вазоконстрикции маточных сосудов и более низкое

перфузионное давление не позволяет крови проникать в достаточном объеме в сосуды.

Не исключена возможность, что обнаруженное Samuelsson и Vinnars (1961) ухудшение состояния плода при применении ганглиоблокаторов обусловлено снижением капиллярной перфузии вследствие падения артериального давления. Однако Р. И. Калганова (1975) с соавторами, применяя ганглиоблокаторы (арфонад) при тяжелой форме нефропатии, отмечает улучшение сердечной деятельности плода.

Нам кажется целесообразным в качестве критерия в этом случае использовать показатель темпорального давления. При повышении величины его свыше 80 мм рт. ст., как правило, появляется неврологическая симптоматика, свидетельствующая о значительном нарушении мозгового кровообращения. В этой ситуации изменения маточного кровотока и возможность возникновения гипоксии плода отступают на второй план по сравнению с опасностью, которую представляют мозговые циркуляторные нарушения для жизни матери, поэтому следует немедленно приступать к проведению управляемой нормотонии ганглиоблокаторами.

Симптоматика мозговых нарушений, по нашим наблюдениям, возникает при тяжелом течении токсикоза (нефропатия III степени, преэклампсия, эклампсия). При более легких формах токсикоза в выборе лечения мы придерживаемся точки зрения Toulouse с соавторами (1975), Шварца и Ретцке (1975), которые считают, что вследствие зависимости состояния плода от величины маточно-плацентарной перфузии снижение артериального давления может неблагоприятно отразиться на плоде, поэтому медикаментозная терапия при гипертензии у матери целесообразна только тогда, когда снижение ОПС сосудов больше, чем уменьшение артериального давления. В этой ситуации усилия врачей должны быть направлены в первую очередь на коррекцию метаболических нарушений и повышение устойчивости организма к гипоксии с одновременной ликвидацией вазоконстрикции.

Анализ результатов исследований свидетельствует о том, что уменьшение артерио-венозной разницы по кислороду за счет повышения pO_2 и HbO_2 в венозной крови беременных является объективным и ранним диагности-

ческим тестом позднего токсикоза, причем это уменьшение отражает как тяжесть развивающейся гипоксии и токсикоза в целом, так и определяет прогноз заболевания. Кроме того, прогрессирующее уменьшение $pO_2(A-B)$ свидетельствует о неэффективности проводимого лечения.

Уменьшение $pO_2(A-B)$ и $HbO_2(A-B)$ при поздних токсикозах происходит при постоянном содержании кислорода в артериальной крови. В то же время снижение артерио-венозной разницы за счет уменьшения содержания кислорода в артериальной крови наблюдается при различных патологических состояниях, связанных с гипоксемией. На наш взгляд, этот тест помогает решить вопрос продолжать лечение токсикоза или приступить к досрочному родоразрешению в интересах матери.

Установлено, что уменьшение артерио-венозной разницы pO_2 , с одной стороны, обусловлено угнетением способности тканей усваивать кислород, а с другой — усилением вазоконстрикции и развитием периваскулярного и парацеллюлярного отека в системе микроциркуляции, что стимулирует интенсивность артерио-венозного шунтирования. Кроме того, доказано, что открытию артерио-венозных шунтов способствует повышение концентрации адреналина (Беск с соавт., 1967). В свою очередь шунтирование крови через открывшиеся артерио-венозные анастомозы приводит к нарушению капиллярной перфузии и соответственно к ухудшению транспорта кислорода, усугублению гипоксии к еще большему угнетению тканевого дыхания.

Не исключена возможность, что именно этот механизм лежит в основе обнаруженного В. Н. Фатенковым и А. М. Гриненко (1974) в эксперименте угнетающего действия адреналина на процессы тканевого дыхания. По нашим наблюдениям, снижение артерио-венозной разницы pO_2 ниже 25 мм рт. ст. сопровождается развитием тяжелой формы токсикоза (нефропатия III степени, пре-эклампсия, эклампсия).

Нарушения, возникающие в результате действия гистотоксической гипоксии и циркуляторных изменений, вызывают отек альвеолярной стенки, ухудшение альвеолярно-капиллярной диффузии газов, возникновение дыхательной недостаточности и гипоксемии. В этих случаях уменьшение артерио-венозной разницы pO_2 развивается значительно раньше и выражено в большей степени, что

свидетельствует о тяжести токсикоза и в какой-то мере определяет тактику лечения.

При комбинированном действии гистотоксической, циркуляторной и артериальной гипоксии применение кислородотерапии обязательно, а при наличии только одной гистотоксической гипоксии — нецелесообразно. Отсутствие гипоксемии в наших наблюдениях подтверждает заключение А. Х. Исеева с соавторами (1975) об активном участии легких в адаптационных реакциях организма в ответ на гипоксию.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что первично возникает гистотоксическая гипоксия, к которой обязательно присоединяется циркуляторная и, возможно, артериальная. Наличие гистотоксической гипоксии при поздних токсикозах беременных отмечено также Д. Ф. Чеботаревым (1960) и А. П. Николаевым (1972), но уже как результат действия гипоксемии. Авторы считают, что накопление тканями кислых продуктов обмена приводит к подавлению ферментативных реакций, в результате чего возникает гистотоксическая гипоксия.

На наш взгляд, в условиях угнетения активности ферментов цикла трикарбоновых кислот и дыхательной цепи преобладает активация более древнего в филогенетическом отношении и более устойчивого к различным экстремальным воздействиям гликолитического метаболизма.

В результате исследований установлено, что при водянке беременных содержание лактата в периферической крови беременных существенно не отличается от его содержания при физиологической беременности аналогичных сроков. В то же время активность СДГ и МДГ достоверно снижена. С нарастанием тяжести токсикоза происходит повышение концентрации в крови лактата: при нефропатии I степени она равна 39,9 мг%, нефропатии II степени — 48,7 мг% наряду с прогрессирующим падением активности СДГ и МДГ. Дальнейшего увеличения концентрации лактата в периферической крови мы не обнаружили: при нефропатии III степени содержание лактата составило 50,1 мг% (различия в содержании лактата при нефропатии II и III степени статистически недостоверно), преэклампсии — 47,4 мг% и при эклампсии — 49,2 мг%. Активность изученных ферментов цикла

трикарбоновых кислот продолжала снижаться параллельно тяжести токсикоза.

Одновременно с увеличением концентрации в крови лактата отмечено нарастание активности ЛДГ, увеличение коэффициента лактат/пируват, накопление избыточного лактата. При более тяжелых формах токсикоза дальнейшего увеличения активности ЛДГ не обнаружено, однако достоверно повышается процентное содержание избыточного лактата. Если при нефропатии I степени количество избыточного лактата составило 12,4% его общего содержания в периферической крови, то при нефропатии II степени оно было равно 20,6%, при нефропатии III степени — 34,7%, преэклампсии — 49,9%, а при эклампсии — 67,5%.

Обнаруженные изменения свидетельствуют о резком угнетении всех окислительных процессов, включая даже стойкие реакции гликолитического цикла. Снижение активности окислительных ферментов сопровождалось достоверным уменьшением в крови содержания пирувата. Так, если при водянке беременных концентрация пирувата, по нашим данным, составила 2,21 мг%, то при эклампсии — 0,91 мг% ($P < 0,001$). Кроме того, возникающий в результате активации анаэробного метаболического процесса вторично вызывает дополнительное угнетение дегидрогеназ с усугублением гипоксии.

Наличие метаболического ацидоза при поздних токсикозах беременных показали в своих исследованиях Г. М. Савельева (1966), Л. С. Персианинов с соавторами (1969), М. М. Сабиева (1969), Л. С. Галеева с соавторами (1973), И. П. Иванов с соавторами (1977), Ојапеп с соавторами (1965) и др. По данным К. Н. Чачавы с соавторами (1969) и З. А. Бибилейшвили (1975), тяжесть метаболического ацидоза нарастает параллельно тяжести токсикоза и особенно выражена при эклампсии беременных. Б. А. Ерошин (1972) отмечает при легких и средних формах тяжести токсикоза наличие в крови респираторного алкалоза. Возникновение в крови дыхательного алкалоза при поздних токсикозах обусловлено первоначальным развитием внутриклеточного ацидоза, стимулирующего гипервентиляцию (А. Танев, 1975).

Результаты изучения кислотно-щелочного состояния периферической крови беременных при поздних токсикозах показали, что нефропатия I и II степеней сопровож-

дается развитием метаболического декомпенсированного ацидоза вследствие уменьшения концентраций в крови буферных оснований и увеличения дефицита оснований. Одновременно с нарастанием тяжести ацидоза усиливается гипокапния, обусловленная компенсаторной гипервентиляцией (частота дыханий при поздних токсикозах достоверно выше). При более тяжелых формах токсикоза, особенно при эклампсии, отмечено развитие смешанного алкалоза. Если респираторный характер алкалоза при поздних токсикозах можно объяснить компенсаторной гипервентиляцией вследствие наличия метаболического ацидоза, то обменный компонент возникающего алкалоза, о чем свидетельствует избыток оснований, требует существенного объяснения.

На наш взгляд, возникновение метаболического алкалоза обусловлено или потерей анионов (Cl), или задержкой катионов (Na). Одновременная потеря калия усиливает алкалоз, так как калий тотчас заменяется в плазме натрием, а, кроме того, потеря K^+ стимулирует избыточное выведение H^+ -ионов почками. Не исключена возможность, что алкалоз может быть обусловлен и накоплением метаболитов с выраженным ощелачивающим действием. Они могут образовываться вследствие усиления процессов катаболизма белков.

В настоящее время доказано, что при поздних токсикозах происходит задержка воды и натрия. Основными причинами развития отека являются повышение проницаемости стенок капилляров и тканевых мембран, повышение внутрикапиллярного и коллоидно-осмотического давления. По существу возникновение отека является дополнительным фактором, усиливающим выраженность гистотоксической гипоксии, так как задержка воды затрудняет диффузионный путь транспортировки кислорода к тканям.

Изучая содержание электролитов в крови при поздних токсикозах, Б. Д. Кравчинский и Н. А. Юдаева (цит. по В. И. Кузнецовой, 1966) обнаружили выраженное снижение концентрации калия. По нашим данным, концентрация калия в крови снижается одновременно с нарастанием тяжести токсикоза. При физиологически протекающей доношенной беременности его содержание в плазме крови составило 5,4 мэкв/л, нефропатиях I—II степени — 4,1 мэкв/л, а при нефропатии III степени и преэклампсии

Т а б л и ц а 7. Показатели КЩС венозной крови женщин при физиологической доношенной беременности и осложненной поздним токсикозом

Показатель	Физиологическая беременность	Поздний токсикоз				
		водянка	нефропатия I степени	нефропатия II степени	нефропатия III степени	преэклампсия
pH	7,35	7,36	7,31	7,27	7,37	7,48
BB	45,6	42,9	40,4	36,8	36,9	38,1
SB	21,5	19,7	15,9	17,4	16,6	15,7
BE	-3,5	-6,3	-9,9	-12,6	+2,7	+6,3
AB	21	22,6	20,4	18,8	20,7	19,4
AR	50,4	52,3	50,8	45,1	51,8	53,4
pCO ₂ , мм рт.ст.	39	39,4	34,2	32,1	30,9	27,1
pO ₂ , мм рт. ст.	61,2	61,7	68,7	70,8	73,9	78,4

содержание калия уменьшилось до 2,9 мэкв/л, то есть почти вдвое.

Изучение содержания калия в крови при гипоксических состояниях заслуживает пристального внимания. Калий имеет прямое отношение к синтезу белка и ряда ферментов, участвует в регуляции обмена глюкозы. Анаболизм белка связан с повышенной утилизацией клетками калия, глюкоза проникает в клетку только вместе с калием, который соединяется с ней в печени, а затем уже переходит в мышцы, участвуя в синтезе АТФ и креатинфосфата. Калий оказывает активное влияние на процессы мышечного сокращения; из мышц он выводится вместе с лактатом.

При поздних токсикозах беременных, особенно при его тяжелых формах, обнаружено статистически достоверное увеличение в крови аммиака, обладающего выраженным щелочным свойством. Содержание аммиака определяли по методу А. И. Силаковой (1962). Нормальные его концентрации в крови колеблются от 0,05 до 0,15 мг% (Н. Б. Козлов, 1971).

При физиологической доношенной беременности содержание аммиака в крови составило в среднем 0,087 мг%, что находится в пределах его обычных концентраций. При водянке беременных и при нефропатии I степени существенных изменений содержания аммиака

не установлено (0,095 мг%), хотя отмечена тенденция к его повышению. При нефропатии II степени содержание аммиака в крови статистически достоверно увеличивается по сравнению с физиологической беременностью и составляет уже 0,155 мг%, однако не выходит за рамки его физиологических вариаций. Нарастание тяжести токсикоза, особенно при эклампсии, сопровождается повышением концентрации аммиака в крови до 0,317 мг%. Увеличение в крови концентраций аммиака при тяжелых формах токсикозов беременных отмечено также Patrini (1962).

Таким образом, при поздних токсикозах существуют все предпосылки для развития смешанного алкалоза: гипервентиляция, задержка в организме ионов натрия, дефицит калия и резкое повышение концентрации аммиака, обладающего выраженными щелочными свойствами.

Роль аммиака в жизнедеятельности организма трудно переоценить. В организме аммиак существует в двух формах: ионизированной (NH_4) и неионизированной (NH_3). Неионизированная форма аммиака в отличие от ионизированной свободно проходит через клеточные мембраны. При тяжелых формах поздних токсикозов происходит сдвиг рН среды в щелочную сторону и соотношение между формами аммиака сдвигается в сторону NH_3 . Следовательно, рН среды регулирует проницаемость клеточных мембран для аммиака (Н. Б. Козлов, 1971): чем ниже рН среды по сравнению с рН клетки, тем значительно меньше проникает аммиак в клетку и наоборот.

При изменении КЩС в сторону алкалоза доказано проникновение аммиака из крови в спинномозговую жидкость (Polly, 1971; Steigman, Glowders, 1971) с резким нарушением мозгового энергетического метаболизма и кровообращения. Введение растворов бикарбоната натрия или кислот приводит к перераспределению аммиака между кровью и цереброспинальной жидкостью (Waggen с соавт., 1960).

Эти вопросы, на наш взгляд, особенно актуальны при проведении медикаментозной коррекции нарушений КЩС крови при поздних токсикозах беременных. Безусловно, в начальных стадиях поздних токсикозов для борьбы с развивающимся метаболическим ацидозом и его последствиями введение щелочных растворов показано и целесообразно. При тяжелых формах токсикоза,

особенно при появлении неврологической симптоматики, применение щелочных растворов должно проводиться только под контролем в динамике показателей КЩС крови, чтобы не усугубить мозговые нарушения, вызванные гипоксией и, возможно, избыточными концентрациями аммиака.

Увеличение концентрации аммиака в крови при гипоксиях различного генеза отмечено А. М. Гольденбергом (1963), причем в условиях дефицита кислорода значительно повышается чувствительность организма к более высоким величинам аммиака (Warren, Schenker, 1960). По данным Richteri (1962), ацидоз, как правило, сопровождающий гипоксию, приводит к повышенной экскреции аммиака, что обусловлено стимуляцией ферментативной активности белкового катаболизма, в результате чего в свою очередь увеличивается продукция аммиака. Следовательно, своевременная борьба с гипоксией и ацидозом при поздних токсикозах является в какой-то мере профилактикой чрезмерного накопления в крови аммиака и развития глубоких нарушений мозгового метаболизма.

При лечении поздних токсикозов диуретиками следует учитывать данные, полученные Balagura и Pitts (1962), свидетельствующие о том, что применение ингибиторов карбангидразы (ацетозоламид, диакарб) сопровождается значительным снижением экскреции аммиака с мочой и развитием метаболического алкалоза. При поздних токсикозах беременных клиническое значение имеет определение содержания аммиака непосредственно в крови или спинномозговой жидкости, а не его экскреция с мочой, так как при малом диурезе концентрация аммиака в моче резко возрастает и экскреция аммиака не отражает его продукцию (Richteri, 1962).

Результаты наших исследований, а также данные Е. М. Тютиной (1970) и Т. В. Продан (1972) показали, что при поздних токсикозах беременных в периферической крови значительно возрастает концентрация аминокислот наряду со снижением содержания общего белка в основном за счет уменьшения его альбуминовой фракции. Изучая активность протеиназ и их ингибиторов методом, предложенным К. Н. Веремеенко (1971), мы установили, что при поздних токсикозах беременных значительно возрастает активность протеиназ наряду с некоторым угнетением активности их ингибиторов.

При физиологической беременности активность протеолиза, по нашим данным, составила 3,8 мкМ, а активность ингибиторов трипсина — 4500 мкг; при нефропатиях II—III степени соответственно — 8,2 мкМ и 3950 мкг. По всей вероятности, более высокие концентрации аминокислот в крови при поздних токсикозах и обусловлены стимуляцией активности протеиназ в ответ на прогрессирующую гипоксию. В условиях энергетического дефицита эта реакция носит компенсаторный характер, однако сопровождается расходом уже собственных белков организма.

В. И. Грищенко (1968) при поздних токсикозах обнаружил наряду со снижением количества альбуминов статистически достоверное повышение содержания α_2 -глобулинов. Известно, что белком α_2 -глобулиновой фракции является каллидиноген, из которого под действием калликреина освобождается вазоактивный полипептид — каллидин, относящийся к кининовой системе или к так называемым гуморальным депрессорам. Исследования А. А. Некрасовой (1973) показали, что при увеличении артериального давления кининовая система крови компенсаторно повышает свою активность. И. В. Джикия (1974) отмечает, что и при поздних токсикозах беременных происходит активация кининовой системы, однако депрессорное действие брадикинина не проявляется из-за наличия большого количества прессорных веществ.

В то же время, изучая активность калликреина и его ингибиторов при поздних токсикозах беременных, мы обнаружили достоверное увеличение активности ингибиторов калликреина (быстрорасщепляющие — до 2,6 мкМ/мин, медленнорасщепляющие — до 0,60 мкМ/мин). По всей вероятности, в общей протеолитической активности эффект действия калликреина минимальный, в основном он катализирует реакцию каллидиноген — каллидин.

Усиление активности ингибиторов калликреина при поздних токсикозах, несмотря на повышение уровня субстрата (увеличение α_2 -глобулиновой фракции) тормозит образование каллидина. На наш взгляд, этот вопрос требует дальнейшего изучения, так как роль кининовой системы в защитных механизмах организма огромна, особенно в ответ на гипоксию. Кинины способствуют расширению сосудов микроциркуляции и устранению вазо-

констрикции, снижая общее периферическое сопротивление сосудов, нормализуют гемодинамику, стимулируют выведение натрия и воды.

Решение вопроса о том, активируется или угнетается кининовая система при поздних токсикозах беременных, носит принципиальный характер еще и потому, что является определяющим моментом и при выборе тактики лечения. Если происходит угнетение кининовой активности, то необходимо изыскивать пути ее стимуляции, а если наоборот — то вполне достаточно, с этой точки зрения, обычной гипотензивной терапии.

Большой интерес представляют попытки ряда авторов определить очаг первичного возникновения патологического метаболизма белков при поздних токсикозах. Основные превращения белков осуществляются в печени, поэтому не без оснований можно предположить, что нарушение белкового обмена при токсикозах беременных связано с возникающими функциональными или структурными изменениями в печени.

По мнению Н. А. Фарбер (1966) и С. М. Ниязовой (1968), при поздних токсикозах беременных изменения в печени носят функциональный характер. Изучая синтетическую способность печени при поздних токсикозах, Ylöstalo с соавторами (1974) пришел к заключению, что нет и существенных нарушений функциональной активности. Однако это справедливо, по всей вероятности, только для синтетической функции печени.

Обнаруженное нами накопление в крови аммиака сверх физиологических норм свидетельствует о снижении дезинтоксикационной активности печени при поздних токсикозах. Кроме того, накопление лактата при постоянном уровне глюкозы в крови, что наблюдается при токсикозах, свидетельствует о нарушении обменной функции печени. В. К. Тищенко и Л. В. Диденко (1973) полагают, что одной из основных причин нарушения белкового обмена при поздних токсикозах является активация протеолиза плаценты. В то же время изучая протеолитическую активность ретроплацентарной крови, мы обнаружили значительное снижение активности ферментов протеолиза (1,1 мкМ) по сравнению с венозной кровью беременных. Не исключена возможность, что действительной причиной возникновения патологического белкового метаболизма являются нарушения обменных процессов

в плаценте, однако они не ограничиваются только простой стимулирующей катаболизма белков.

С. М. Ниязова (1968) установила значительное уменьшение (на 40—45%) в плаценте при поздних токсикозах концентрации РНК и ДНК наряду с увеличением активности рибонуклеазы. По мнению автора, при поздних токсикозах происходят не только количественные, но и качественные изменения структуры РНК, что и приводит к глубоким нарушениям белкового обмена.

Количественные и качественные изменения структуры РНК, а также довольно частое рождение при поздних токсикозах детей в состоянии гипотрофии позволяет предположить возможность нарушения синтетической функции плаценты. Действительно, на первой стадии биосинтеза белка акцептором аминокислот является транспортная РНК, дефицит или изменение структуры которой обуславливает снижение интенсивности реакции активации аминокислот и соответственно вызывает нарушение дальнейшего хода биосинтеза белка. С одной стороны, нарушения синтеза или структуры РНК обусловлены существующей при поздних токсикозах гипоксией, а с другой — они являются причиной возникающей гипоксии, обусловленной угнетением активности ряда ферментов, в синтезе которых принимает участие РНК. Ясно одно, что возникающая гипоксия, безусловно, усугубляет патологический метаболизм, в том числе и белковый.

Усиление протеолитической активности при поздних токсикозах приводит к накоплению биологически активных аминов — серотонина, гистамина, пептона, вазопрессина, окситоцина и др. Серотонин, гистамин и вазопрессин обладают выраженным вазоконстрикторным действием, что является причиной нарушения циркуляции, гемодинамики и ряда других проявлений позднего токсикоза. Кроме того, прогрессирующая гипоксия угнетает активность моноаминоксидазы, что вызывает еще большее накопление серотонина и катехоламинов и усиление циркуляторных нарушений.

В литературе до сих пор нет единого мнения относительно влияния поздних токсикозов беременных на характер сократительной деятельности матки. Собственные клинические наблюдения, а также данные, полученные В. Н. Кустаровым и О. В. Кустаровой (1975), показали, что поздние токсикозы беременных редко осложняются

слабостью родовой деятельности. Более того, в ряде случаев (39,1%) средняя продолжительность родов при поздних токсикозах достоверно уменьшалась по сравнению с физиологическими. По всей вероятности, некоторое усиление контрактильной активности миометрия при поздних токсикозах обусловлено более высокими концентрациями серотонина и окситоцина в тканях и крови беременных и рожениц вследствие повышенной активности протеолиза белков. Не исключено, что эти же факторы вызывают и спонтанное преждевременное прерывание беременности, часто встречающееся при поздних токсикозах (А. П. Николаев, 1972).

Анализ результатов собственных исследований и данных литературы свидетельствует о том, что развитие тканевой гипоксии при поздних токсикозах беременных вследствие угнетения клеточного дыхания способствует накоплению тканевых вазоактивных веществ и стимулирует активность симпато-адреналовой системы. Норадреналин и серотонин усиливают вазоконстрикцию, усугубляя нарушения кровотока как в системе микро-, так и макроциркуляции, что приводит к подъему артериального давления. Повышение уровня артериального давления является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание адекватного уровня перфузионного давления, обеспечивающего функциональные потребности плода.

Усиление процессов гликолиза сопровождается накоплением недоокисленных продуктов обмена, развитием метаболического ацидоза, который обуславливает еще большее угнетение активности внутриклеточных окислительных ферментов, усиливая гипоксию. Однако гликолитическая генерация энергии не удовлетворяет нужды организма в условиях кислородного голодания — как следствие стимулируется катаболизм жиров и белков, что в свою очередь приводит к накоплению биологически активных аминов, усиливающих вазоконстрикцию и циркуляторные нарушения, приводящие к возникновению циркуляторной гипоксии. Образуется так называемый первый порочный круг, способствующий формированию функциональной стадии позднего токсикоза. В этой стадии позднего токсикоза отмечены и другие нарушения обменных процессов, характерные для проявления гипоксии. Достоверно уменьшается уровень макроэргических

нуклеотидов: аденозин-5-трифосфата, аденозин-5-дифосфата, НАД, НАДФ и др. (Lachowicz, 1968). При поздних токсикозах беременных нарушен обмен микроэлементов, принимающих участие в регуляции ферментной и гормональной активности и оказывающих влияние на внутриклеточный обмен и тканевое дыхание. По данным Е. П. Гребенникова (1968), содержание в крови марганца, магния, кремния, алюминия и титана снижается параллельно нарастанию тяжести токсикоза, также достоверно уменьшается в крови концентрация цинка (Hahn, Fuchs, 1974).

Мы уже говорили, что поздние токсикозы часто сопровождаются задержкой в организме жидкости, причем в основном в результате развития синдрома внутриклеточной гипергидратации (С. С. Леуш, Л. В. Тимошенко, 1974). По мнению К. В. Полукаровой (1974), уменьшение водного диуреза и канальцевой секреции обусловлено действием гипоксии и является следствием угнетения тканевого дыхания.

Распределение в тканях воды и ионов (вне- и внутриклеточные фазы), а также скорость тканевого и клеточного переноса воды и электролитов обусловлены изменением активности нейрогипофизарных гормонов — вазопрессин, окситоцин, норадреналин, что наблюдается, в частности, при поздних токсикозах беременных (Б. Е. Есипенко с соавт., 1974). Перечисленные изменения обменных процессов характерны как для поздних токсикозов, так и для гипоксии любой другой этиологии.

Органоспецифическая симптоматика позднего токсикоза во многом напоминает проявления гипоксии. Акушерам хорошо известны неврологические симптомы позднего токсикоза (головная боль, головокружение, чувство тяжести в области затылка и темени, апатия или раздражительность, боль в области эпигастрия, а также изменения ЭЭГ и подъем темпорального давления). Кроме того, при более тяжелых формах поздних токсикозов выражены нарушения со стороны зрения — мелькание «мушек», «пелена» перед глазами, изменения глазного дна и др. Данная клиническая картина обусловлена повышением внутричерепного давления и ишемией мозга вследствие вазоконстрикции мозговых сосудов. Появление при поздних токсикозах изменений со стороны центральной нервной системы вызвано прогрессирующей

гипоксией мозга (Д. Ф. Чеботарев, 1960; А. П. Николаев, 1972; И. В. Ильин с соавт., 1976).

Для практического акушерства важное значение имеет профилактика развития мозговой симптоматики. В этой связи интерес представляют электроэнцефалографические исследования, проведенные Ю. И. Новиковым (1973). Автор показал, что применение фоно- и фотостимуляции у некоторых беременных задолго до появления клинической симптоматики позднего токсикоза вызывает выраженные изменения на электроэнцефалограмме. Обнаруженные изменения свидетельствуют о повышенной судорожной готовности корковых нейронов. По мнению автора, эта особенность ЭЭГ на указанные пробы может служить своеобразным диагностическим тестом для выявления склонности ряда беременных к эклампсии, что позволит своевременно наметить тактику ведения беременности и родов в этой группе женщин.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы также характеризуются выраженной вазоконстрикцией и нарушением кровообращения. Функциональные изменения сердечной деятельности при поздних токсикозах беременных носят типично гипоксический характер: тахикардия, увеличение ударного и минутного объема, усиленное потребление кислорода (Rovinsky, Jaffin, 1966), смещение электрической оси сердца влево, умеренная гипертрофия левого желудочка (В. И. Грищенко, 1968), метаболические нарушения в миокарде, свидетельствующие о преобладании анаэробноза.

Изменения сосудистой системы характеризуются, прежде всего, выраженным ограниченным или распространенным спазмом артериол и артериальных коллен капилляров, прекапиллярным отеком, нарушением капиллярного кровотока и проницаемости стенок капилляров. Перечисленные нарушения в системе микроциркуляции обуславливают увеличение общего периферического сосудистого сопротивления и развитие отеков.

Сосудистые реакции в системе микроциркуляции носят самостоятельный характер и обусловлены изменениями метаболической активности клеток, а также выделением медиаторов и вазоактивных метаболитов этими клетками. По-видимому, именно на этом участке находится первичный очаг в генезе сосудистых нарушений, сопровождающих поздний токсикоз беременных. Однако в целостном

организме тотчас же вступают в реакцию сложные цепные нейрогуморальные взаимоотношения, которые в дальнейшем и определяют всю симптоматику поздних токсикозов, начиная от функциональных компенсаторных изменений и кончая морфологическими нарушениями в органах и системах.

Вазоконстрикция, как правило, сопровождается появлением внутрисосудистой агрегации эритроцитов: так называемый Sludging. Причины, обуславливающие агрегацию эритроцитов, включают плазматические, гемодинамические и эритроцитарные факторы.

Плазматические факторы характеризуются нарушением белкового состава крови, а именно: гиперфибриногенемией, гипоальбуминемией и макроглобулинемией (вследствие повышенного выброса в кровь продуктов тканевой дезинтеграции — α_2 -глобулинов). К гемодинамическим факторам относится замедление скорости кровотока в системе микроциркуляции, которое может быть вызвано как интенсивной вазоконстрикцией, так и вазодилатацией. Эритроцитарные факторы обусловлены структурными и метаболическими изменениями в самом эритроците.

Внутрисосудистая агрегация эритроцитов сопровождается повышением проницаемости стенок капилляров и переходом плазмы в окружающую ткань, что приводит к относительной гиповолемии и повышению вязкости крови. Таким образом, при поздних токсикозах беременных имеются все предпосылки для развития внутрисосудистой агрегации эритроцитов.

Проведенные нами исследования показали, что поздние токсикозы всегда сопровождаются гиперфибриногенемией, уменьшением фибринолитической активности крови, увеличением протромбинового индекса и СОЭ. При физиологической доношенной беременности содержание фибриногена, по нашим данным, составило в периферической крови 325,5 мг%, при поздних токсикозах (нефропатия беременных I и II степени) — 499,8 мг%. Фибринолитическая активность крови при физиологической беременности была равна 8,7%, при поздних токсикозах — 4,4%, протромбиновый индекс — соответственно 84 и 112%, СОЭ — 13,6 и 31,4 мм/ч.

Повышение уровня протромбинового индекса при поздних токсикозах беременных было отмечено также

В. П. Михайловым с соавторами (1961). Е. М. Вихляева с соавторами (1976) установила наличие при поздних токсикозах гиповолемии, которая, по мнению И. Б. Манухина (1974), обусловлена снижением объема циркулирующей плазмы. Гипоальбуминемия при поздних токсикозах является общеизвестным фактом наряду с гиперглобулинемией вследствие увеличения в крови фракции α_2 -глобулинов.

Перечисленные изменения в периферической крови беременных при поздних токсикозах характеризуются усилением внутрисосудистой агрегации эритроцитов и нарушением реологических свойств крови. По-видимому, нарастание тяжести токсикоза, особенно возникновение преэклампсии и эклампсии, и обусловлено развитием внутрисосудистой агрегации эритроцитов. Кроме того, нами установлено при тяжелых формах поздних токсикозов наличие гиперкоагуляции крови, что, кстати говоря, имеет место при гипоксиях любого генеза.

Мы обнаружили укорочение времени спонтанного свертывания крови по Ли—Уайту, увеличение степени тромботеста по методу Ита (6—7-я степень), снижение толерантности плазмы к гепарину, укорочение времени рекальцификации плазмы, появление в плазме крови фибриногена В.

Возникновение метаболического ацидоза со сдвигом рН крови в кислую сторону вызывает ускорение свертываемости крови (Kronoberger, 1963; Г. М. Соловьев, Г. Г. Радзивил, 1973). По мнению Crowell и Read (1965), в механизмах развития гиперкоагуляции при метаболическом ацидозе принимают участие соединения, находящиеся в форменных элементах крови. Появление тромбопластического фактора в кровотоке обусловлено усилением агрегации тромбоцитов и эритроцитов в результате уменьшения их отрицательного заряда при сдвиге реакции среды в кислую сторону (Hampton, Mitchell, 1966).

Broersma с соавторами (1969) установил, что снижение рН в организме и активация свертывания крови совпадают по времени с лизисом тромбоцитов и эритроцитов. В рефлекторных механизмах, регулирующих гемокоагуляцию, важная роль принадлежит специфическим адренергическим и холинергическим рецепторам (В. В. Альфонсов с соавт., 1975). Блокада α -адренорецеп-

торов и холинергических структур снижает гиперкоагуляцию, вызванную введением лактата. В то же время выключение β -адренорецепторов усиливает действие лактата и ацидоза на свертывающую активность крови. На наш взгляд, повышение концентрации серотонина при поздних токсикозах является компенсаторной реакцией организма, направленной на борьбу с гиперкоагуляцией, так как известно блокирующее действие серотонина на α -адренорецепторы.

При тяжелых формах токсикоза, особенно при эклампсии, резкое снижение концентрации серотонина в крови сопровождается выраженной гиперкоагуляцией. Усиление внутрисосудистой агрегации эритроцитов, повышение свертывающей способности крови наряду со снижением фибринолитической активности при поздних токсикозах приводит к возникновению синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

На наш взгляд, развитие синдрома ДВС опосредовано действием гипоксии, приводящей к выраженным метаболическим нарушениям, замедлению капиллярного кровотока, повышенной агрегации эритроцитов и гиперкоагуляции. При своевременной диагностике начальных стадий развития синдрома ДВС показаны мероприятия, направленные на активацию фибринолитической системы, так как фибринолиз перекрывает начавшийся процесс внутрисосудистого свертывания, а также способствует снижению интенсивности внутрисосудистого отложения фибрина.

По мнению Vaertschi с соавторами (1974), в развитии плацентарной недостаточности при поздних токсикозах беременных большое значение имеют процессы внутрисосудистой коагуляции, в связи с чем при ее лечении рекомендуют использовать активаторы фибринолитической активности. В этой связи применение антикоагулянтов должно было бы оказать положительное влияние на клиническое течение позднего токсикоза. Однако Nowie с соавторами (1975) сообщают о неэффективности применения гепарина при лечении тяжелых форм поздних токсикозов, что, по мнению авторов, обусловлено неспособностью гепарина предотвратить внутрисосудистое отложение фибрина.

В ряде случаев синдром ДВС проявляется выраженными геморрагическими осложнениями, часто встречаю-

щимися при эклампсиях беременных. Дойчинов с соавторами (1975) в развитии синдрома ДВС выделяет три фазы: фаза повышенного свертывания, фаза пониженного свертывания и фаза пониженного свертывания с реактивным фибринолизом. Становится понятным, что применение антикоагулянтов далеко не на всех стадиях возникшего синдрома ДВС является целесообразным, а в ряде случаев и противопоказанным.

В любом случае развития синдрома ДВС при поздних токсикозах вопрос о том, назначать ли активаторы или ингибиторы фибринолиза, применять антикоагулянты или, наоборот, стимуляторы коагулябельной способности крови, должен решаться только под контролем в динамике показателей развернутой коагулограммы. Общим профилактическим принципом лечения следует считать улучшение терминального кровотока и коррекцию метаболических осложнений, вызванных гипоксией. Гиперкоагуляция и особенно развитие синдрома ДВС приводит к еще большим нарушениям микроциркуляции и усугублению тканевой и циркуляторной гипоксии, обуславливая возникновение второго порочного круга при поздних токсикозах. По мнению Uszynski с соавторами (1975), синдром ДВС является фактором, несущим ответственность за переход предэкламптического состояния в эклампсию.

Для позднего токсикоза беременных характерными являются также нарушения фильтрационно-реабсорбционной функции почек: уменьшение фильтрации в клубочках, снижение диуреза и экскреции электролитов, повышение реабсорбции воды и натрия (Р. М. Ницович с соавт., 1975). Функциональные изменения при поздних токсикозах происходят и в печени, что выражается в стимуляции гликолитических процессов, снижении дезинтоксикационной функции и др.

При поздних токсикозах отмечена гиперфункция эндокринных желез: повышение гормонообразующей способности щитовидной железы (Г. В. Валуева, 1967), гиперреактивность и гиперплазия коры надпочечников (В. П. Карпушин, 1969), дисфункция паращитовидных желез. Обнаружено снижение экскреции с мочой эстрогенов и прогестерона (Ruozі с соавт., 1967) на фоне повышенного содержания гонадотропных гормонов вследствие гиперфункции гипофиза (Н. А. Стрельцова, 1975).

Ю. В. Постнов с соавторами (1974) установили при нефропатии беременных с гипертензивным синдромом наличие признаков резко выраженного хронического повышения функциональной активности гипоталамических нейросекреторных ядер (аналогичные изменения происходят и при гипоксиях другого генеза), что свидетельствует о значительном повышении расхода нейрогормонов. Повышение функциональной активности происходит до определенного предела и при возникновении эклампсии заканчивается функциональным истощением секреторных нейронов. По мнению авторов, гиперсекреция нейрогормонов, в частности вазопрессина или антидиуретического гормона, при поздних токсикозах не является непосредственной причиной артериальной гипертензии, однако обнаружена выраженная корреляция между содержанием антидиуретического гормона в плазме крови и выраженностью отеков. Функциональные органые изменения при поздних токсикозах носят вторичный характер и обусловлены вазоциркуляторными нарушениями (В. И. Грищенко, 1968; М. А. Петров-Маслаков, Л. Г. Сотникова, 1971; И. Славов, 1974; Е. М. Вихляева, 1976, и др.)

Патологоанатомические изменения в органах и системах умерших в результате эклампсии беременных во многом тождественны таковым при экспериментальной гипоксии. Морфологические изменения в головном мозге представлены в виде многообразных петехиальных кровоизлияний, от небольших экстравазатов до обширных кровоизлияний, тромбозов, некрозов, различных дегенеративных изменений в эндотелии сосудов, кальцификации. В гипофизе обнаружено увеличение базофильности клеток в передней доле и формирование базофильных аденом в задней доле (Govan, 1961), в надпочечниках — петехиальные кровоизлияния, тромбозы, приводящие к клеточным некрозам (Attia с соавт., 1970).

В сердце отмечены подэпикардные кровоизлияния, больше слева и в области межжелудочковой перегородки (Sheehan, 1958). В почках также множество мелких кровоизлияний, дегенеративные изменения, просвет капилляров резко сужен за счет утолщения базальной мембраны и увеличения эндотелиальных клеток, в некоторых капиллярах тромбы, в стенках сосудов мелкие кровоизлияния (А. П. Николаев, 1972).

Г. М. Салганник (1953) при аутопсии умерших в результате эклампсии обнаружил в печени кровоизлияния, тромбы, некрозы печеночных клеток, иногда встречались тромбы крупных сосудов вплоть до полного тромбоза воротной вены. Таким образом, характер морфологических изменений в органах при поздних токсикозах, приведших к летальному исходу, во многом обусловлен развитием и неэффективностью лечения синдрома ДВС.

В патогенезе и клинике поздних токсикозов основное значение имеют морфологические и гистохимические изменения в самой плаценте, состоянии трансплацентарного обмена веществ и отклонения в гормонально-инкреторной деятельности плаценты.

Морфологические изменения в плаценте при поздних токсикозах в основном связаны с нарушением кровообращения и гипоксией. Выражены дистрофические изменения эндотелия сосудов, отек стромы и тромбоз сосудов ворсинок, кровоизлияния в децидуальную оболочку, и строму ворсин, тромбоз межворсинчатого пространства, ишемические инфаркты, отечно-дистрофические изменения ворсин с выраженным склерозом стромы (А. П. Николаев, 1972; Hölzl с соавт., 1974).

По мнению Steigart (1952), морфологические изменения в плаценте не являются строгой специфической характеристикой поздних токсикозов, а отражают «болезненное» состояние вообще и зависят от времени существования патологического процесса. Наши наблюдения подтверждают мнение этого автора, так как мы отмечали аналогичные изменения в плаценте при перенашивании беременности и при упорной слабости родовой деятельности, то есть в тех случаях, когда имеет место нарушение маточно-плацентарной циркуляции крови и развитие гипоксии.

В генезе образования инфарктов плаценты различной этиологии основное место принадлежит нарушениям плацентарного метаболизма, отражающимся в уровнях активности ферментов определенных групп (Stark, Kaufmann, 1974). По данным авторов, для функционально полноценной плацентарной ткани характерна выраженная активность ферментов цикла трикарбоновых кислот. Прогрессирующая дегенерация ткани плаценты сопровождается снижением активности ферментов цикла Кребса, диафораз и ферментов пентозо-фосфатного шунта.

Возникновение белых инфарктов характеризуется полным нарушением структуры органа на данном участке и отсутствием признаков жизнедеятельности — активность ни одного фермента авторам определить не удалось.

По наблюдениям Л. Г. Вишневской и И. П. Иванова (1967), при длительно протекающей водянке беременных отмечены более обширные поражения плаценты, чем при нефропатии с менее длительным течением. По нашим данным, тяжесть токсикоза и длительность его течения сопровождаются увеличением в количественном отношении морфологических нарушений плаценты. При поздних токсикозах беременных установлено значительное ограничение (более чем на 50%) плацентарного кровотока (Н. Л. Гармашева, 1967; Assali, Raugato, 1968), с чем связана чрезвычайно высокая перинатальная смертность.

Нарушение интенсивности плацентарной циркуляции и появление структурных изменений в плаценте приводят к развитию гипоксии плода. Одновременно с циркуляторными изменениями в плаценте обнаружены выраженные нарушения обменных процессов, которые носят анаэробный характер.

Р. Макавеева, И. Измиров (1974) отмечают значительные нарушения углеводного и липидного обмена в амниальной оболочке плаценты при поздних токсикозах, что выражается в повышении активности ЛДГ, в частности фракции ЛДГ-5 и увеличении уровней концентрации холестерина, триглицеридов, лецитина и цефалинов.

По данным А. И. Брусиловского (1968), повышение активности ЛДГ отмечено непосредственно в плацентарной ткани, наряду с выраженным уменьшением содержания гликогена (А. А. Коган с соавт., 1968). При поздних токсикозах в плаценте обнаружено стойкое снижение активности СДР и НАД-зависимой МДГ, что свидетельствует о наличии определенного блокирующего механизма в ферментной системе цикла Кребса (А. Т. Назыров с соавт., 1975).

Исследуя ретроплацентарную кровь при поздних токсикозах, мы установили значительное снижение в ней активности СДГ наряду с достоверным повышением активности ЛДГ и накоплением лактата. При водянке беременных концентрация лактата, по нашим данным, составила 40,6 мг%, при нефропатиях I—II степени — 53,7 мг%, при нефропатии III степени — 74,6 мг%. Уве-

личение содержания лактата сопровождалось усугублением метаболического ацидоза с нарастанием дефицита оснований до 14,6 мэкв/л и сдвигом рН до 7,2 (нефропатии I—II степени).

Одновременно со снижением активности СДГ установлено выраженное уменьшение в ретроплацентарной крови концентрации SH-групп: при нефропатии I—II степени — 34,8 м/моль, при нефропатии III степени — 28,3 м/моль, причем в количественном отношении концентрация SH-групп в ретроплацентарной крови идентична таковой в артериальной крови беременных.

Содержание аммиака в ретроплацентарной крови было несколько выше при поздних токсикозах по сравнению с физиологической беременностью. При этом концентрация аммиака в ретроплацентарной крови и особенно в крови из пуповинной вены новорожденных значительно ниже, чем в периферической крови беременных, что сопровождается более низкой протеолитической активностью наряду со снижением активности ингибиторов протеолиза.

Мы обнаружили положительную линейную зависимость между содержанием аммиака в периферической крови беременных и ретроплацентарной крови; взаимосвязь между концентрацией аммиака в крови матери и в крови из пуповинной вены новорожденных отсутствовала. По всей вероятности, аммиак ретроплацентарной крови имеет преимущественно материнское происхождение, а плацента служит барьером, препятствующим проникновению аммиака к плоду.

При поздних токсикозах установлено выраженное снижение в плаценте концентрации эстрогенных гормонов, что, по мнению А. П. Николаева (1972), обусловлено гипоксией плаценты. Успешное лечение позднего токсикоза наряду с нормализацией гемодинамики, ликвидацией отеков и улучшением общего состояния беременных сопровождается тенденцией к повышению экскреции эстрогенов с мочой (М. И. Анисимова, 1974).

При тяжелых формах поздних токсикозов в плаценте уменьшается и концентрация прогестерона, что может быть обусловлено снижением интенсивности плацентарного кровотока (Mastboon, 1954). Учитывая тот факт, что прогестерон и кортикостероиды имеют сходные структурные формулы, автор предполагает, что ишемия плаценты

блокирует редукцию кортикостероидов в прогестерон с соответствующим возрастанием концентрации кортикостероидов и уменьшением содержания прогестерона.

Выраженная стимуляция анаэробногана наряду с угнетением активности СДГ и МДГ обнаружена нами в крови из пуповинной вены новорожденных и в околоплодных водах, что приводит к усиленному накоплению лактата и усугублению ацидоза.

Таким образом, общим механизмом в развитии биохимических, функциональных и морфологических нарушений, сопутствующих позднему токсикозу, является сосудистая реакция, выражающаяся спазмом сосудов в каждом сосудистом бассейне с последующими циркуляторными отклонениями. Следствием локальной или распространенной вазоконстрикции является развитие циркуляторной гипоксии, метаболического ацидоза в периферической крови, изменение проницаемости сосудистой стенки, потеря плазмы крови, гиповолемия, периваскулярный и парацеллюлярный отек, гиперкоагуляция, возникновение синдрома ДВС, тромбоз, некроз и кровоизлияние.

Результаты наших исследований выявили четкую зависимость между тяжестью токсикоза беременных и выраженностью кислородного голодания тканей. Чем меньше активность ферментов аэробной фазы окисления, тем ниже интенсивность поглощения кислорода тканями плаценты и матки.

Длительность токсикоза зачастую определяет выраженность специфического для гипоксии метаболического фона организма. Более того, продолжительность позднего токсикоза определяет и эффективность проводимой медикаментозной терапии. В этой связи особую актуальность приобретает целенаправленная работа женских консультаций. Даже незначительное однократное повышение артериального давления у беременных или возникновение транзиторных отеков и пастозности конечностей, а также появление следов белка в моче должно быть вовремя диагностировано и требует обследования и лечения в условиях стационара.

Анализ полученных результатов и данных литературы дает возможность выделить следующие этапы развития гипоксического состояния в материнском организме по мере усугубления тяжести токсикоза беременных: угне-

токсическая гипоксия полностью не исчезает. Поэтому оправданной является необходимость продолжения медикаментозной терапии и после родов (И. П. Иванов с соавт., 1977).

В настоящей работе мы не ставили перед собой цель выявить конкретную причину, вызвавшую угнетение дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот и развитие гистотоксической гипоксии. Не исключена возможность, что снижение активности дыхательных ферментов и дегидрогеназ цикла Кребса может быть наследственно детерминированным. Вполне допустимо, что тканевая гипоксия является одной из форм нарушения адаптационного иммунитета беременных или возникает как следствие ингибирующего воздействия на ферментную активность иммунологического конфликта между матерью и плодом.

Предположений много и они еще нуждаются в окончательном решении, однако, на наш взгляд, одним из начальных звеньев в патогенезе поздних токсикозов является гистотоксическая гипоксия вследствие угнетения активности ряда дегидрогеназ цикла Кребса и ферментов дыхательной цепи цитохромов. Именно гипоксия определяет в конечном счете как тяжесть, так и прогноз позднего токсикоза беременных. В заключение следует подчеркнуть, что весь представленный материал касается только так называемых форм чистого токсикоза и не исключена возможность, что развитие позднего токсикоза на фоне уже имеющейся экстрагенитальной патологии носит иной характер.

НАРУШЕНИЯ КОНТРАКТИЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ

Профилактика невынашивания и перенашивания беременности, а также слабости родовой деятельности занимает одно из ведущих мест в снижении перинатальной смертности. Большинство исследователей считают, что в основе этих двух патологических звеньев лежат нейроэндокринные нарушения (Л. С. Персианинов, 1958; В. И. Бодяжина с соавт., 1973; С. М. Беккер, 1975; Меу, 1966), которые приводят к изменению функций различных органов в процессе беременности и возникновению

патологического метаболизма, что в конечном счете сказывается на состоянии плода.

Перенашивание беременности. Проблема перенашивания беременности на протяжении многих лет привлекает внимание акушеров. Перинатальная смертность при перенашивании беременности в 3—5 раза выше по сравнению с таковой при нормальных родах (Л. Л. Левинсон, 1969). По мнению М. А. Шахатбаевой (1973), процент перинатальной смертности возрастает с увеличением продолжительности перенашивания: при 42 нед беременности он составляет 5,4, 43 нед — 8,7 и 10,8 при 44 нед.

Основным патогенетическим моментом перинатальной гибели плода при данной патологии беременности является состояние гипоксии плода, которое в этой группе встречается в 8 раз чаще, чем в процессе нормальных родов (А. С. Девизорова, 1971).

В среднем перенашивание беременности встречается в 4—6% случаев всех родов (Г. К. Степанковская, 1966; В. Г. Андроникашвили, 1971; С. М. Беккер, 1975; В. С. Артамонов, 1975). Колебания в частоте перенашивания беременности объясняются различными методами диагностики этой патологии, а также расхождением во взглядах авторов на сущность перенашивания.

Большинство акушеров считают беременность переносной в том случае, если она продолжается 294 дня (42 нед) и более. На наш взгляд, целесообразно выделять два вида перенашивания беременности — анамнестический и истинный.

Продолжение беременности свыше 41 нед, диагностирование на основании специального акушерского анамнеза (последняя менструация и первое шевеление плода) с учетом срока беременности при первом приходе в женскую консультацию, при отсутствии объективных признаков перенашивания является анамнестическим видом перенашивания.

По всей вероятности, анамнестическое перенашивание в наших исследованиях соответствует понятию пролонгированной беременности (Б. И. Железнов с соавт., 1975; Е. А. Чернуха с соавт., 1976).

Диагноз истинного перенашивания беременности мы ставили на основании анализа объективных признаков: данные амниоскопии, цитология влагалищного эпителия,

уменьшение окружности живота при высоком стоянии дна матки, определение КЩС околоплодных вод (рН — менее 7,25, ВЕ — более 7 мэкв/л, рСО₂ — более 42 мм рт. ст.). После родов диагноз уточняли на основании осмотра плаценты и новорожденного.

При перенашивании беременности на плаценте были обнаружены участки обызвествления, ишемические изменения в виде геморрагического и белого инфарктов, тромбоз сосудов. При осмотре новорожденного отмечены выраженная сухость кожных покровов, отсутствие или значительное уменьшение казеозной смазки, уменьшение швов и родничков, уплотнение костей черепа, «банные» ступни и кисти.

При анализе данных амниоскопии было выделено два типа изменений. Первый тип: околоплодные воды белесовато-молочного цвета, много мелких хлопьев казеозной смазки, подвижность их хорошая, подлежащая часть не видна, толщина переднего слоя околоплодных вод (по тубусу амниоскопа) — более 2 см. Эта картина амниоскопии соответствовала сроку родов. Второй тип: околоплодные воды прозрачны, очень мало хлопьев казеозной смазки (в виде единичных крупных конгломератов), при толчкообразных надавливаниях на область дна матки подвижность хлопьев резко замедлена, толщина переднего слоя околоплодных вод — менее 2 см, при головном предлежании видна волосистая часть. Этот тип картины амниоскопии соответствовал истинному перенашиванию беременности.

Появление зеленоватой окраски околоплодных вод (за счет мекония) часто сопровождалось развитием гипоксии плода. Для уточнения диагноза мы производили транс-абдоминальный амниоцентез и исследовали КЩС околоплодных вод.

Цитологическая диагностика перенашивания беременности была основана на данных ряда авторов (Л. Л. Левинсон, 1969; Steinhoff, 1965; Zidovsky, 1968, и др.), согласно которым существует четыре цитотипа влагалищных мазков во время беременности. Цитологическим признаком перенашивания беременности служило пролонгирование третьего и четвертого типов влагалищного мазка.

Таким образом, комплексное применение объективных методов исследования дает возможность с достаточной

точностью поставить диагноз истинного перенашивания беременности.

В патогенезе перенашивания беременности ведущее место занимает нарушение обменных процессов в организме матери и плода. Выяснение путей и направленности метаболических нарушений является чрезвычайно актуальным как для профилактики, так и для терапии этой акушерской патологии.

Роль половых гормонов и ряда биологически активных соединений (катехоламины, серотонин, простагландины, кинины и др.) в возникновении родовой деятельности в большей степени уже известна. В основе действия половых гормонов лежит их способность изменять контрактильную активность нервно-мышечного аппарата матки.

Исследования экскреции эстрогенов с мочой при перенашивании беременности показали, что количество суммарных эстрогенов достоверно снижено по сравнению с доношенной беременностью, причем снижены все фракции эстрогенов — эстрон, эстриол и эстрадиол (Г. К. Степанковская, 1967). Уменьшение экскреции эстриола, предшественником которого является дегидроандростерон, поставляемый плодом, свидетельствует о нарушении метаболизма половых гормонов в фето-плацентарном комплексе. Аналогичные результаты были получены А. Г. Волковой, Л. П. Резниченко (1964), Н. С. Эйбер (1967), А. П. Голубевым (1973), Atasü, Aksu (1975) и рядом других авторов.

Исследования, проведенные Е. А. Чернухой (1976), показали, что при истинном перенашивании беременности снижена концентрация суммарных эстрогенов (в 3—4 раза) в плазме крови, в основном за счет эстриола при значительном увеличении содержания прогестерона. Таким образом, снижение экскреции эстрогенов с мочой наряду с уменьшением их концентрации в крови свидетельствует о нарушении процессов биосинтеза эстрогенных гормонов при перенашивании беременности. Повышенное содержание прогестерона приводит к подавлению биологической активности эстрогенных гормонов.

При использовании метода внутренней токографии отмечено достоверное снижение спонтанной активности мышцы матки при перенашивании беременности, что тесно коррелирует с уменьшением экскреции эстрогенов.

Низкий уровень эстрогенных гормонов, обладающих выраженным стимулирующим действием на процессы биосинтеза, при перенашивании беременности приводит к некоторой гипопроотеинемии.

В наших исследованиях содержание общего белка в венозной крови беременных достоверно снижалось с 7,25 (накануне нормальных родов) до 6,3 г% при перенашивании беременности. Аналогичные данные были получены Woyton с соавторами (1966) и А. П. Голубевым (1971). Отсутствие протеинурии при перенашивании беременности позволяет предположить, что снижение концентрации общего белка в крови свидетельствует или о нарушении его синтеза, или о повышенном его потреблении плодом. По всей вероятности, именно дефицитом эстрогенных гормонов обусловлено также уменьшение содержания актомиозина в мышце матки (Г. К. Степанковская, 1970) наряду с выраженным повышением его АТФ-азной активности при перенашивании беременности.

По мнению большинства авторов, синтез эстрогенных гормонов при беременности осуществляется главным образом в плаценте (Л. Л. Левинсон, 1969; Klausner, 1964; Diczfalusy, 1969, и др.). Н. Л. Гармашева (1967), Н. С. Бакшеев (1970), Chamberlein (1971) и другие в своих исследованиях обнаружили, что эстрогенные гормоны принимают активное участие в регуляции маточно-плацентарного кровообращения.

Результаты реогистерографического исследования при перенашивании беременности показали выраженное снижение интенсивности маточно-плацентарного кровотока, что, по-видимому, обусловлено дефицитом эстрогенов. Уменьшение интенсивности маточно-плацентарного кровотока создает предпосылки для возникновения в этих органах застойной гипоксии и развития метаболических нарушений. Установлено, что с развитием истинного перенашивания беременности увеличивается артерио-венозная разница pO_2 и HbO_2 за счет уменьшения содержания кислорода в венозной крови. Если накануне срочных родов $pO_2(A-B)$ составило 47,1 мм рт. ст., а $HbO_2(A-B)$ — 25,8%, то при анамнестическом перенашивании эти показатели были равны 50,2 мм рт. ст. и 27,4% соответственно. При истинном перенашивании артерио-венозная разница pO_2 и HbO_2 соответственно

равна 59,9 мм рт. ст. и 38,6%. Таким образом, при истинном перенашивании беременности ткани усиленно утилизируют кислород для более оптимального обеспечения изменившегося характера метаболических реакций.

Изучение экскреции катехоламинов при перенашивании беременности показало достоверное снижение их концентрации в моче, в основном за счет уменьшения содержания норадреналина с 20,4 (накануне срочных родов) до 6,8 мкг/сут. Л. В. Тимошенко, Я. В. Гаврилюк (1973) при перенашивании беременности обнаружили одновременное снижение экскреции с мочой как норадреналина, так и адреналина. Учитывая тот факт, что выделительная функция у обследованных нами беременных не была нарушена, снижение экскреции с мочой норадреналина позволяет косвенно предположить уменьшение его концентрации в крови при истинном перенашивании беременности. Полученные результаты свидетельствуют, на наш взгляд, об активном участии катехоламинов в регуляции компенсаторно-приспособительных реакций организма, а также о гибкости этих реакций.

Известно, что норадреналин обладает выраженным вазоконстрикторным действием. При нормальной доношенной беременности накануне родов вазоконстрикторный эффект норадреналина ингибируется под влиянием высоких концентраций эстрогенов, так как они вызывают расширение сосудов, по-видимому, вследствие освобождения ацетилхолина.

В условиях перенашивания беременности при значительном дефиците эстрогенных гормонов физиологические концентрации норадреналина становятся патологическими и могут привести к еще большему усугублению циркуляторных нарушений. Поэтому снижение содержания норадреналина следует расценивать как защитную реакцию организма.

Адреналин в отличие от норадреналина обладает более выраженным регулирующим действием на метаболическую активность. Сохранение концентраций адреналина на постоянном уровне при перенашивании беременности свидетельствует о достаточной интенсивности гликолитических процессов, которые способствуют дополнительному выходу энергии. В условиях гипоксии эта энергия обеспечивает стабильность метаболического напряжения в организме плода.

Действительно, изучая некоторые особенности углеводного обмена при перенашивании беременности, мы отметили более высокое содержание лактата в венозной крови беременных, некоторое накопление избыточного лактата при постоянном уровне пирувата, увеличение коэффициента лактат/пируват. Обнаруженные изменения метаболизма углеводов свидетельствуют о некоторой стимуляции гликолитических процессов в организме матери.

Накопление лактата в периферической крови ведет к возникновению компенсированного метаболического ацидоза с увеличением дефицита оснований и некоторой компенсаторной гипокапнией (pH — 7,36, BE — —7,6 мэкв/л, pCO_2 — 32,4 мм рт. ст.). Компенсированный характер ацидоза в венозной крови свидетельствует о достаточной емкости буферных систем при перенашивании беременности. Таким образом, стимуляция анаэробных процессов, а также увеличение артерио-венозной разницы pO_2 и HbO_2 при перенашивании беременности свидетельствуют о развитии в материнском организме циркуляторной гипоксии.

По-видимому, первично циркуляторные нарушения возникают в маточно-плацентарном комплексе. Усиленная утилизация кислорода тканями матки и плаценты, а также стимуляция гликолитических процессов в материнском организме на начальных стадиях истинного перенашивания беременности приводят к относительно удовлетворительному обеспечению потребностей плода в кислороде и энергии. Однако увеличение продолжительности истинного перенашивания беременности с прогрессирующим ухудшением маточно-плацентарной циркуляции крови вызывает снижение интенсивности обменных процессов в плаценте и в организме плода (А. С. Девизорова, 1971) вследствие нарастания гипоксии.

Исследуя ретроплацентарную кровь, полученную во время оперативного родоразрешения (кесарево сечение) и после спонтанных родов при переносенной беременности, мы установили бо́льшую выраженность в ней анаэробных процессов по сравнению с доношенной беременностью и нормальными срочными родами. Некоторые биохимические показатели ретроплацентарной крови при истинном перенашивании беременности приведены ниже.

Показатель	42 нед	44 нед
Лактат	67,4 ± 3,12	79,1 ± 5,01
Пируват	2,07 ± 0,43	1,14 ± 0,22
К $\frac{\text{лактат}}{\text{пируват}}$	32 ± 2,11	65,9 ± 0,45
pH	7,25 ± 0,01	7,18 ± 0,01
BE	-12,3 ± 1,64	-13,8 ± 1,87
pCO ₂	37,2 ± 3,2	48,4 ± 2,9

Отмечено, что выраженность анаэробноза в ретроплацентарной крови значительно бо́льшая, чем в периферической крови беременных и рожениц при истинном перенашивании беременности. Учитывая взаимообусловленность характеров метаболизма плода и околоплодных вод, определенный интерес представляют особенности обменных процессов в околоплодных водах при перенашивании беременности.

Исследования показали, что в околоплодных водах при перенашивании беременности резко увеличивается активность ЛДГ наряду с выраженным снижением активности СДГ и МДГ. Одновременно с изменением ферментной активности обнаружено значительное накопление лактата, увеличение дефицита оснований, значительное возрастание парциального напряжения CO₂ со сдвигом pH до 7,16 (при доношенной беременности pH околоплодных вод составляет 7,25; P < 0,001).

В крови плода при истинном перенашивании беременности, по всей вероятности, происходят аналогичные изменения метаболических реакций. Согласно данным Насиф Башир (1969), А. П. Голубева (1973) и В. С. Артамонова (1975), в крови даже здоровых новорожденных при запоздалых родах более выражена интенсивность анаэробных процессов. Кроме того, мы также установили, что при истинном перенашивании беременности в крови новорожденного происходит достоверное увеличение венозно-артериальной разницы pO₂, что, по мнению Т. В. Черваковой (1968), является компенсаторной реакцией организма плода, свидетельствующей о повышенной утилизации кислорода.

Изменения метаболических реакций в ретроплацентарной крови, околоплодных водах и в артериальной крови новорожденных при истинном перенашивании беременности характеризуются резкой интенсификацией анаэробноза в результате прогрессирующей гипоксии.

Структурные изменения в плаценте при истинном перенашивании беременности в виде отека и некроза ворсин, их фибриноидного превращения и обызвествления, склероза и тромбоза сосудов в своем генезе обусловлены нарушением плацентарной циркуляции и гипоксией (А. С. Девизорова, 1970; Б. И. Железнов с соавт., 1975; Boyd, Hamilton, 1967). Эти изменения значительно уменьшают функционирующую поверхность плаценты, что приводит к еще большему нарушению эффективности кровотока и усугублению гипоксии. На наш взгляд, для практического акушерства наиболее важным является определение той грани, при которой появляются структурные и функциональные изменения в плаценте, так как в этих случаях показано срочное родоразрешение.

Клиницистам хорошо известно, насколько трудно бывает добиться родовой деятельности при истинном перенашивании беременности без предварительной медикаментозной подготовки матки к родам. Современные методы исследования дают возможность с точностью установить начавшуюся гипоксию плода. Однако в тех случаях, если этот диагноз поставлен до или в процессе подготовки матки к родам и впереди еще предстоит родостимуляция или оперативное родоразрешение, прогноз для плода будет крайне неблагоприятным. В этой связи особенно важным является своевременная диагностика состояний, которые приводят к развитию гипоксии плода.

Естественно, что уже само перенашивание беременности представляет угрозу для плода. Если по данным анамнеза установлено перенашивание беременности более 40 нед, даже при отсутствии объективных признаков мы приступаем к комплексной медикаментозной подготовке матки к родам.

По нашим наблюдениям, начальные проявления морфологических изменений в плаценте, как правило, предшествуют развитию гипоксии плода. Вот на этом этапе уже необходимо родоразрешение, пока компенсаторные механизмы плода находятся еще на достаточно высоком уровне; к этому моменту матка должна быть готова к родам. Однако дородовое исследование функций и морфологии плаценты пока практически невозможно. В этой ситуации ценную информацию можно получить, исследуя активность ЛДГ в венозной крови беременных, с одним лишь условием: при отсутствии экстрагенитальной или

другой акушерской патологии, так как в противном случае полученные данные будут не объективны.

Установлено, что между содержанием фермента в сыворотке крови, с одной стороны, и в органах — с другой, существует выраженный градиент концентрации. Возрастание ферментативной активности свидетельствует о нарушении внутриклеточной организации фермента и патологической проницаемости гистогематических барьеров. В связи с этим всякое повреждение органа, которое вызывает структурные изменения, сопровождается нарушением активности внутриклеточных ферментов.

Результаты собственных исследований показали, что чем более выражены морфологические изменения в плаценте, тем выше активность ЛДГ в ретроплацентарной и венозной крови беременных при перенашивании беременности. В процессе нормальных родов в срок активность общей ЛДГ в ретроплацентарной крови составила в среднем 183,9 IE, тогда как при спонтанно развившихся запоздалых родах и при наличии единичных инфарктов, некрозов или петрификатов в плацентарной ткани активность ЛДГ достоверно возрастает до 227,3 IE. При обширных морфологических изменениях (множественные участки инфарктов, петрификатов, тромбозы сосудов) активность ЛДГ составила 270,4 IE.

Аналогичное увеличение активности фермента обнаружено нами в венозной крови беременных при истинном перенашивании. Так, при раскрытии шейки матки до 4—5 см во время нормальных родов активность ЛДГ в венозной крови была равна 151,4 IE, тогда как при запоздалых родах к этому моменту родовой деятельности активность ЛДГ составила 199,6 IE. После родов выявлены выраженные морфологические изменения плацентарной ткани. При отсутствии признаков гипоксии плода и структурных изменений в плаценте активность ЛДГ в венозной крови при перенашивании беременности была умеренно повышена (162 IE).

Таким образом, определение активности ЛДГ в венозной крови беременных при перенашивании беременности наряду с такими методами, как амниоскопия, фоноэлектрокардиография (ФЭКГ) плода, исследование КЩС околоплодных вод, позволяет предвидеть возможность возникновения гипоксии плода и наметить оптимальные сроки родоразрешения. Спектрофотометриче-

ский метод определения активности ЛДГ с использованием наборов стандартных реактивов прост, быстр и достаточно объективен.

Мы изучили некоторые биохимические показатели в крови из пуповинной вены новорожденных при перенашивании беременности и отметили, что в артериальной крови новорожденных, родившихся в результате спонтанно развившейся после медикаментозной подготовки родовой деятельности, интенсивность анаэробных процессов была более выражена по сравнению с таковой при срочных родах. При этом изменения гликолитического метаболизма в этой группе новорожденных были также значительны по сравнению с таковыми в группе новорожденных с оперативным родоразрешением (операция кесарева сечения) при перенашивании беременности (табл. 8). Оперативное родоразрешение в этой группе беременных было обусловлено в основном аномалиями развития костного таза. Эффективное однократное родостимулирование окситоцином на эстрогено-глюкозо-кальциевом фоне при перенашивании беременности сопровождалось еще более выраженными изменениями метаболизма в артериальной крови новорожденных. Из 73 новорожденных в этой группе у 12 была диагностирована асфиксия (16,4%) — средняя оценка по шкале Ап-

Таблица 8. Некоторые биохимические показатели артериальной крови новорожденных

Показатель	Срочные нормальные роды	Истинное перенашивание беременности			
		кесарево сечение	спонтанные роды	однократная родостимуляция	повторная родостимуляция
Лактат, мг%	56,5	66,4	71,8	86,4	99,4
Пируват, мг%	2,34	2,12	2,16	1,98	1,79
$K \frac{\text{лактат}}{\text{пируват}}$	24,5	31,6	32,6	43,2	55,2
ЛДГ, IE	312,8	348,2	366,6	395	451,5
СДГ, IE	0,184	0,17	0,172	0,126	0,084
pO_2 (A—B)	21,2	28,1	37,3	40,8	49,5
pH	7,26	7,24	7,24	7,2	7,17
BE	-7,9	-9,4	-11,6	-13,5	-15,8
pCO_2	39,9	42,5	42,4	41,9	45,4

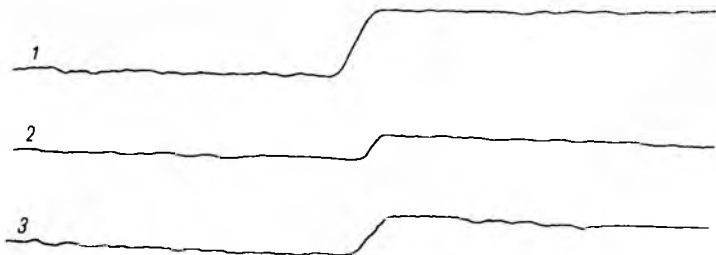


Рис. 6. Окситоциновый тест:

1 — положительный; 2 — отрицательный; 3 — слабо положительный.

гар составила 6,2 балла. Особенно выраженными метаболические нарушения в крови новорожденных были в группе беременных, которым родовызывание проводилось два и более раз. Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар в этой группе составила 5,4 балла, в состоянии асфиксии родилось 5 новорожденных из 14 (35,7%), в двух случаях диагностирована интранатальная гибель плода.

Таким образом, становится очевидным, что медикаментозное родовызывание, особенно повторное, далеко не безразлично для плода. Аналогичную точку зрения высказывают и другие авторы (Л. Л. Левинсон, 1973; А. В. Венцкаускас, 1975, и др.). Поэтому в любом случае перенашивания беременности необходимо, чтобы родостимуляция проводилась не более одного раза и была успешной, а это возможно только при объективно установленной готовности матки к родам.

В ряде случаев тест зрелости шейки матки, а также пальпаторный окситоциновый тест дают ошибочную информацию о готовности матки к родам и родостимуляция оказывается неэффективной. Чтобы избежать этого, мы наряду с определением степени зрелости шейки матки проводим так называемый окситоциновый тест с токографическим контролем. В среднем внутривенно вводили 0,03—0,05 ед. окситоцина после предварительного введения датчика давления в полость матки экстраамниально. По данным внутренней токографии, тест считался положительным при повышении тонуса матки более чем на 7 мм рт. ст. (рис. 6). Если тонус матки был повышен более чем на 4 мм рт. ст., тест расценивался как слабо положительный, а менее 4 мм рт. ст. — отрицательный.

Родостимуляция при отсутствии показаний со стороны плода проводилась только при положительном тесте и всегда с успехом, при слабо положительном и отрицательном тестах продолжали комплексную подготовку матки к родам.

Метод внутренней токографии прост и безопасен и для матери, и для плода. Его использование в акушерской практике дает возможность с точностью судить о степени готовности матки к родам. Метод также с успехом может быть применен и в тех случаях, когда возникает необходимость досрочного родоразрешения (поздний токсикоз, резус-конфликт, тяжелая экстрагенитальная патология и др.).

Анализ результатов собственных исследований и данных литературы свидетельствует о том, что при истинном перенашивании беременности в результате дефицита эстрогенных гормонов происходит достоверное снижение интенсивности маточно-плацентарного кровотока и возникновение циркуляторной гипоксии. Недостаточность маточно-плацентарной циркуляции и застойная гипоксия, по всей вероятности, усугубляют тономоторную инертность матки.

Исследования Б. И. Копалейшвили с соавторами (1973) показали, что при экспериментальной ишемии беременной матки значительно возрастает время вынашивания беременности, что, по-видимому, обусловлено выраженными нарушениями процессов метаболизма. Нормализация метаболических реакций при помощи стимуляторов окисления и эстрогенных гормонов способствовала улучшению маточно-плацентарной циркуляции. Дефицит кислорода при перенашивании беременности вызывает компенсаторное стимулирование гликолитических реакций, прежде всего, в системе матка — плацента — плод.

Наряду со стимуляцией гликолиза отмечено некоторое угнетение эффективности аэробных окислительных процессов, о чем свидетельствует уменьшение концентрации пирувата и снижение активности СДГ, а также уменьшение содержания высокоэнергетических фосфатов. В последующем энергетический дефицит, накопление лактата и ацидоз приводят к снижению контрактильной активности миометрия и увеличению времени перенашивания беременности. Некоторое напряжение гликолитического ме-

таболизма углеводов, обнаруженное в венозной крови беременных, свидетельствует о включении механизмов компенсации материнского организма в ответ на циркуляторную гипоксию, возникающую в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

Стимуляция гликолитических процессов и усиленная утилизация кислорода тканями матки и плаценты некоторое время поддерживают жизнедеятельность плода в удовлетворительном состоянии. Прогрессирующая гипоксия усиливает выраженность патологического метаболизма, одновременно уменьшая синтез прогестерона в плаценте (Gabbe, Vilee, 1971). Недостаточная выработка нейтральных предшественников эстриола, являющихся продуктом метаболизма плацентарного прогестерона, приводит к нарушению активности ферментативных систем плаценты и в последующем вызывает недостаточную ароматизацию стероидных гормонов — главного пути синтеза эстрогенов во время беременности.

Естественно, что в конечном счете родовая деятельность при истинном перенашивании беременности может развиваться самостоятельно, без предварительной подготовки и терапевтической коррекции гипоксии. Однако к этому моменту изменения в плаценте носят уже необратимый характер, а компенсаторные механизмы плода настолько истощены, что родовой акт может оказаться для него непосильной нагрузкой. Поэтому при перенашивании беременности следует как можно раньше добиться изменения баланса эстрогены — прогестерон в пользу эстрогенных гормонов и нормализации метаболических нарушений, вызванных гипоксией. В этих условиях возникающая родовая деятельность протекает на фоне достаточной активности компенсаторно-приспособительных реакций, обеспечивающих плоду адекватное функционирование.

В результате исследований выработана следующая тактика ведения беременности и родов при перенашивании беременности. Как только в женской консультации устанавливали диагноз анамнестического перенашивания (свыше 41 нед), беременная госпитализировалась в стационар, где сразу же приступали к объективному обследованию (амниоскопия, цитология влагалищных мазков, непрямая ФЭКГ плода) и комплексной дородовой подготовке матки к родам (Н. С. Бакшеев, Е. Т. Михайленко,

1972), включающей введение эстрогенных гормонов, препаратов кальция, галаскорбина, раствора микроэлементов, глютаминовой кислоты, глюкозы с инсулином и калия. Для стимуляции окислительных процессов мы включали в комплекс терапевтической подготовки кокарбоксылазу, АТФ, карбоксиллин, а в ряде случаев цитохром С или сукцинат натрия. Одновременно проводили коррекцию КЩС крови путем внутривенного введения 7% раствора бикарбоната натрия в расчетных дозировках. Следует помнить, что коррекция рН щелочными растворами еще не свидетельствует о ликвидации гипоксии, в то же время после введения буфера величины рН и дефицита оснований становятся мало информативными при определении тяжести гипоксии (McLeon, 1965).

В таком объеме комплексная подготовка матки к родам проводилась на протяжении 6—7 дней при отсутствии объективных признаков развития гипоксии плода. С момента установления диагноза истинного перенашивания беременности контроль за состоянием плода осуществлялся каждый день, чередуя амниоскопию с ФЭКГ, определение активности ЛДГ в венозной крови беременных производили каждый день.

Если через 6—7 дней от момента установления диагноза анамнестического перенашивания объективными тестами не определялось наступление истинного перенашивания беременности и отсутствовали признаки гипоксии плода, мы продолжали подготовку матки к родам. Если родовая деятельность при истинном перенашивании беременности самостоятельно не развивалась, определяли степень готовности матки к родам по тесту зрелости шейки матки и окситоциновому тесту с токографическим контролем.

В тех случаях, когда проведенные тесты определяли готовность матки к родам или возникали признаки угрозы гипоксии плода (повышение активности ЛДГ в венозной крови выше установленных физиологических границ), назначали родовызывание.

В родостимулирующую смесь обязательно добавляли витамины группы В и С, кокарбоксылазу и сигетин, который повышает чувствительность матки к окситоцину и улучшает маточно-плацентарную циркуляцию крови (Н. Л. Гармашева, 1967). Перед введением родостимулирующей смеси проводили амниоскопию для оценки со-

стояния плода, после чего тубусом амниоскопа с мандреном отслаивали плодные оболочки от нижнего сегмента матки. Широкое применение в нашей клинике амниоскопии несколько не влияло на процент таких осложнений родов, как преждевременное излитие околоплодных вод и эндометриты.

В результате применения комплексной подготовки матки к родам из 198 беременных, находящихся под наблюдением, у 111 (56%) самостоятельно развилась родовая деятельность, у 73 (36,8%) потребовалось проведение одного тура родовозбуждения, повторное родовозбуждение проведено у 14 (6,7%) беременных, и у одной беременной было проведено три тура (после второго тура наступила антенатальная смерть плода). В случаях возникновения угрозы гипоксии плода в динамике родов, по данным амниоскопии и определения активности ЛДГ в венозной крови рожениц (в наших исследованиях — выше 175 IE), мы определяли КЩС околоплодных вод.

При возникновении признаков гипоксии плода в зависимости от акушерской ситуации проводили или срочное родоразрешение, или консервативную терапию гипоксии. Подобная тактика ведения переносимой беременности и запоздалых родов дала возможность снизить частоту асфиксий новорожденных с 23,7 до 10,6%, перинатальная смертность в этой группе составила 4,01%.

При изучении свертывающей и противосвертывающей способности крови при истинном перенашивании беременности не установлено достоверных различий в характере коагулограмм по сравнению с таковыми при доношенной беременности и срочных родах. Мы определяли время свертывания крови и рекальцификации плазмы, концентрацию фибриногена, протромбиновую и фибринолитическую активность, толерантность плазмы к гепарину, интенсивность тромботеста. Литературные данные по этому вопросу весьма малочисленны и противоречивы, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы.

По мнению А. П. Черных (1970), свертывающая способность крови заметно снижается с увеличением продолжительности перенашивания. Автор обнаружил повышение уровня свободного гепарина и снижение толерантности крови к нему с увеличением срока перенашивания беременности. В то же время, по данным

С. Л. Кейлина и У. И. Бижан (1969), при истинном перенашивании беременности концентрация свободного гепарина в крови беременных достоверно уменьшается. По всей вероятности, противоречивость этих данных обусловлена различием методов диагностики переносимой беременности. Этот вопрос заслуживает внимания, так как во многом определяет характер маточных кровотечений, часто возникающих при перенашивании беременности.

На наш взгляд, причиной патологической кровопотери при запоздалых родах является нарушение контрактильной активности матки. В результате многочисленных исследований установлено, что при запоздалых родах по сравнению с родами в срок более высок процент развития слабости родовой деятельности. Если во время своевременных родов слабость родовой деятельности встречается в 4—5% случаев (Л. Л. Левинсон, 1969), то при запоздалых родах эта патология значительно возрастает, достигая 33,7%.

По нашим наблюдениям, кровотечения при запоздалых родах возникали только на фоне предшествующей слабости родовой деятельности. Своевременно проведенная комплексная подготовка матки к родам и профилактическое применение утеротонических препаратов (метилэргометрин, метергин, окситоцин и др.) в послеродовом и раннем послеродовом периодах позволяет свести до минимума частоту патологической кровопотери при запоздалых родах.

Таким образом, перенашивание беременности сопровождается выраженными изменениями метаболизма в маточно-плацентарно-фетальном комплексе в ответ на развивающуюся циркуляторную гипоксию. Стимуляция гликолитических процессов приводит к серьезным осложнениям как со стороны плода (гипоксия), так и матери (слабость родовой деятельности, маточные кровотечения). Своевременная коррекция гипоксии и этиологическая терапия перенашивания беременности способствует нормализации обменных процессов, что в конечном счете обеспечивает благоприятный исход запоздалых родов.

Слабость родовой деятельности. В генезе анатомо-функциональной недостаточности нервно-мышечного аппарата матки значительное место занимает изменение биоэнергетики гладкомышечных клеток миометрия в ре-

зультате нарушения метаболических процессов. В процессе родов, осложненных слабостью родовой деятельности, в периферической крови рожениц развивается декомпенсированный метаболический ацидоз.

Для выяснения механизмов возникающего ацидоза при слабости родовой деятельности мы исследовали напряжение кислорода и насыщение кислородом гемоглобина в артериальной и венозной крови рожениц и установили достоверное увеличение артерио-венозной разницы по этим показателям. Артерио-венозная разница pO_2 при слабости родовой деятельности колебалась от 56 до 67 мм рт. ст., $HbO_2(A-B)$ — от 30 до 43%. Одновременно отмечено значительное увеличение в венозной крови рожениц концентрации лактата, повышение коэффициента лактат/пируват, накопление избыточного лактата, составляющего от 37 до 44% его общего содержания в периферической крови, и повышение активности ЛДГ. Наряду с этим обнаружено некоторое угнетение активности СДГ и МДГ. Перечисленные изменения свидетельствуют о выраженном стимулировании гликолитических реакций и угнетении активности аэробного метаболизма, что наряду с повышенной утилизацией кислорода тканями указывает на развитие кислородного голодания.

Всего мы обследовали 167 рожениц со слабостью родовой деятельности, из которых 144 были перворожающие и 23 повторнорожающие.

К общему числу родов, осложнившихся слабостью родовой деятельности, первичная слабость родовой деятельности составила 60,4%, причем первородящие в этой группе составили 96%. В 39,6% случаев диагностирована вторичная слабость родовой деятельности, первородящих в этой группе было 60,6%, повторнорожающих — 39,4%. Таким образом, первичная слабость родовой деятельности отмечена в основном у перворожающих женщин. В группе рожениц с первичной слабостью родовой деятельности в 36,3% случаев наблюдалось перенашивание беременности (роды начались до поступления в стационар), причем все женщины были перворожающими.

В процессе родов, осложнившихся первичной слабостью родовой деятельности, установлено статистически достоверное снижение экскреции с мочой эстрогенных гормонов и, в первую очередь, эстрадиола и эстрона. В этой группе рожениц уже с началом родовой деятель-

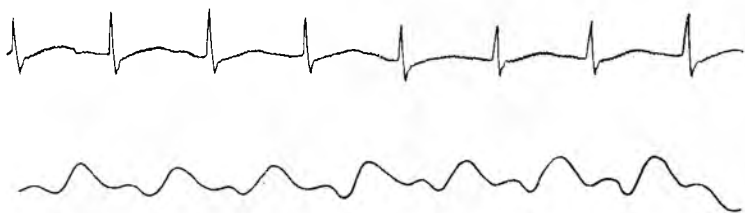


Рис. 7. Реогистерограмма в фазе функционального покоя матки при слабости родовой деятельности (интервал между схватками—9—10 мин).

ности также отмечено снижение интенсивности маточно-плацентарного кровотока по сравнению с таковой при нормальных родах. Данные реогистерограммы характеризовались уменьшением кровенаполнения, неустойчивостью сосудистого тонуса, некоторым снижением амплитуды пульсовой волны, причем подъем пульсовой волны был менее крутой, а нисходящая ее часть более выпукла, дикротические зубцы почти отсутствовали (рис. 7). Изменение характера реогистерограмм при слабости родовой деятельности свидетельствует об уменьшении притока крови к матке, а также о нарушении ее оттока.

Интерес представляют реогистерографические исследования, проведенные Б. Л. Гуртовым с соавторами (1972). Авторы установили, что в первую неделю после физиологических родов происходит снижение кровенаполнения матки. У женщин, перенесших первичную слабость родовой деятельности, в первую неделю после родов обнаружен повышенный отток и приток крови при некоторой гипотонии сосудов матки и наличии вазодилатации.

На наш взгляд, интенсификация маточного кровотока после родов, осложнившихся первичной слабостью родовой деятельности, носит компенсаторный характер, направленный на ликвидацию последствий гипоксии. Ткани матки нуждаются в усиленном притоке кислорода для адекватного обеспечения реакций, нейтрализующих накопившиеся недоокисленные продукты метаболизма.

Подтверждением этого положения является обнаруженное нами снижение концентрации лактата в периферической крови рожениц на 3-и сутки после родов. По всей вероятности, нормализация маточного метаболизма приводит к уменьшению компенсаторного напряжения

гликолитических реакций в периферической крови родильниц. Однако несмотря на усиление маточной циркуляции, физиологических величин он не достигает. Авторы отметили некоторый дефицит кровоснабжения матки через 6—8 нед и даже через 5—8 мес после родов, осложненных первичной слабостью родовой деятельности. Это заставляет предположить возможность еще дородовой обусловленности возникновения слабости родовой деятельности по причинам, ведущим к снижению интенсивности маточного кровотока. По-видимому, уменьшение кровенаполнения матки при первичной слабости родовой деятельности связано с более низким содержанием эстрогенных гормонов.

Этот вывод находится в соответствии с результатами экспериментальных исследований Greis и Miller (1971), которые установили выраженное увеличение интенсивности маточного кровотока при введении эстрогенных гормонов. При первичной слабости родовой деятельности наряду со снижением экскреции эстрогенов обнаружено повышение концентрации в моче прегнандиола (Г. А. Калашникова, 1974). Под влиянием эстрогенных гормонов происходит активация ДНК-зависимой РНК-полимеразы, повышается интенсивность образования информационной, транспортной и рибосомной РНК, что способствует активации синтеза различных клеточных белков, в том числе и сократительных.

Влияние эстрогенов на синтез РНК дает возможность предположить, что механизм действия эстрогенных гормонов на гладкомышечные клетки миометрия заключается в активации их генома (О. И. Елифанова, 1965). Вполне возможно допустить, что возникновение первичной слабости родовой деятельности может быть наследственно обусловленным. Во всяком случае, снижение экскреции с мочой эстрогенов наряду с уменьшением их концентрации в периферической крови (И. А. Мануилова с соавт., 1973) при первичной слабости родовой деятельности свидетельствует о важной роли половых гормонов в развитии этой патологии родов.

Таким образом, снижение интенсивности маточно-плацентарного кровотока вследствие дефицита эстрогенных гормонов и метаболические нарушения, характеризующиеся активацией анаэробных процессов, дают возможность считать, что при первичной слабости родовой

деятельности в организме рожениц развивается гипоксия циркуляторного характера.

Мы отметили достоверное снижение экскреции с мочой норадреналина при первичной слабости родовой деятельности наряду с некоторым повышением концентрации адреналина. Уменьшение экскреции с мочой норадреналина сопровождается выраженным снижением его концентрации в тканях матки и плаценты. В первом периоде нормальных родов содержание норадреналина в мышце матки составило 19,7 мкг%, а в плаценте — 3,5 мкг% (Н. С. Бакшеев, И. Н. Медведева, 1973).

При первичной слабости родовой деятельности через 12 ч с момента ее возникновения концентрация норадреналина в мышце матки, полученной во время операции кесарева сечения, составила 9,4 мкг%, а в плаценте — 2,1 мкг% (исследования выполнены в одной лаборатории).

Повышение экскреции с мочой адреналина при первичной слабости родовой деятельности можно расценивать или как результат повышенной секреции его мозговым слоем надпочечников, или как снижение интенсивности его поглощения эффекторными клетками миометрия из крови. Каких-либо изменений концентраций адреналина при первичной слабости родовой деятельности ни в тканях матки, ни в плаценте мы не обнаружили. По-видимому, повышение его экскреции с мочой, хотя и косвенно, но отражает содержание амина в циркулирующей крови и свидетельствует о повышении секреции его надпочечниками.

Учитывая стимулирующее влияние норадреналина на сократительную активность матки (И. А. Мануилова, Э. Р. Баграмян, 1973), снижение его концентрации в крови, тканях матки и плаценты свидетельствует об определенном участии этого амина в регуляции родовой деятельности. По данным Я. Д. Селепей (1975), при слабости родовой деятельности наблюдается одновременное снижение в крови содержания адреналина и норадреналина, которое повышается только после стимуляции родовой деятельности.

В первом периоде родов, осложненных первичной слабостью родовой деятельности, мы обнаружили снижение ОПС сосудов. Так, если во время нормальных родов в первом периоде ОПС составляло $1910,8 \text{ дин/с}\cdot\text{см}^{-5}$, то

при первичной слабости родовой деятельности ОПС снижалось до $1524,3 \text{ дин/с}\cdot\text{см}^{-5}$. На наш взгляд, уменьшение ОПС при первичной слабости родовой деятельности обусловлено преобладанием в крови прогестерона, оказывающего сосудорасширяющее действие, а также снижением концентрации норадреналина.

Снижение ОПС сосудов приводит к заполнению периферических сосудов кровью и в последующем уменьшает ее количество в активной циркуляции, затрудняет отток крови. Замедление кровотока может также привести к нарушению свертывающей способности крови, повышенной агрегации форменных элементов и развитию внутрисосудистого тромбоза, что играет ведущую роль в генезе коагулопатических кровотечений, часто встречающихся при слабости родовой деятельности.

Таким образом, пусковым моментом метаболических нарушений при первичной слабости родовой деятельности является гипоксия маточно-плацентарного комплекса. Подтверждением этого является обнаруженное нами достоверное снижение pO_2 при упорной первичной слабости родовой деятельности в ткани шейки матки. Циркуляторный характер развивающейся гипоксии обусловлен снижением интенсивности маточно-плацентарного кровообращения вследствие дефицита эстрогенных гормонов и уменьшения ОПС сосудов. Прогрессирующая гипоксия приводит к активации компенсаторных механизмов организма, одним из которых является стимуляция гликолиза. В то же время усиление интенсивности гликолитических реакций сопровождается накоплением кислых метаболитов, развитием ацидоза, угнетением активности ферментов аэробного пути окисления, что обуславливает еще большее нарушение маточно-плацентарной циркуляции, усугубление гипоксии и снижение сократительной активности матки. Из этого следует, что гипоксия и метаболические нарушения при первичной слабости родовой деятельности и перенашивании беременности во многом идентичны и обусловлены снижением интенсивности маточно-плацентарной циркуляции крови.

Несколько иной характер носят механизмы развития гипоксии в процессе родов, осложнившихся вторичной слабостью родовой деятельности. В этой группе рожениц преобладала картина развившегося утомления нервно-мышечного аппарата матки. Причинами возникновения

вторичной слабости родовых сил были разгибательное вставление головки, рождение крупного плода в заднем виде затылочного предлежания, многоплодная беременность, аномалии развития костного таза, неправильное положение плода и разновидности тазового предлежания, то есть все те моменты, которые определяли затяжное течение родов.

Как показали результаты наших исследований, роды в этой группе женщин в большинстве случаев начались своевременно, причем характер родовой деятельности и метаболических реакций до определенного момента не отличался от физиологических родов. Однако при нормальном течении родов пик метаболических нарушений, связанных с компенсаторной стимуляцией анаэробных процессов, по времени соответствовал окончанию второго периода родов. В процессе родов, осложнившихся вторичной слабостью родовых сил, аналогичные метаболические нарушения возникали еще в первом периоде.

Интенсивность родовой деятельности оценивалась на основании данных внутренней токографии. Анализ полученных токограмм показал, что через 8—9 ч от начала регулярной родовой деятельности интенсивность схваток в контрольной группе рожениц, а также в группе женщин, у которых в дальнейшем развилась вторичная слабость родовых сил, была приблизительно одинакова.

Раскрытие шейки матки у рожениц обеих групп достигало 4—5 см, характер метаболических реакций в периферической крови обследуемых также существенно не изменялся. Через 14—15 ч от начала родов установлено снижение интенсивности маточных сокращений в группе рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности. Кроме того, отмечена большая выраженность гликолитических реакций в периферической крови по сравнению с таковой при нормальном течении родов. К этому моменту раскрытие шейки матки в контрольной группе составило 8—9 см, а в группе женщин, у которых возникла вторичная слабость родовой деятельности, только 6—7 см. Родовая деятельность в этой группе рожениц сопровождалась развитием декомпенсированного ацидоза, угнетением активности аэробного метаболизма, возникновением энергетического дефицита и резким снижением контрактильной активности матки. В результате значительной выраженности гликолитических процессов по

сравнению с нормальными родами отмечено снижение кровенаполнения матки и увеличение артерио-венозной разницы pO_2 . Таким образом, при вторичной слабости родовой деятельности в организме рожениц также развивается циркуляторная гипоксия.

Степень метаболических нарушений в этой группе рожениц была выражена сильнее, чем в группе рожениц с первичной слабостью родовой деятельности, однако и в том, и в другом случаях имела место так называемая биохимическая травма матки. При первичной слабости родовой деятельности нарушение маточной циркуляции, связанное с дефицитом эстрогенов, возникает, по всей вероятности, еще до начала родовой деятельности, что обеспечивает своевременность включения компенсаторных механизмов матери и плода.

На наш взгляд, циркуляторная гипоксия при первичной слабости родовой деятельности носит хронический характер. При этом маточные сокращения (изометрическая активность миометрия) менее интенсивны, чем во время нормальных родов, что обусловлено низкой спонтанной возбудимостью гладкомышечных клеток вследствие недостаточного содержания эстрогенных гормонов. Однако даже незначительная мышечная работа в условиях хронической гипоксии требует дополнительной энергии, которую организм и получает за счет активации процессов гликолиза.

В конечном счете как при первичной, так и при вторичной слабости родовой деятельности возникает энергетический дефицит матки, который приводит к ослаблению, а в ряде случаев и к полному угнетению ее сократительной активности. Уменьшение синтеза высокоэнергетических соединений обусловлено метаболическими нарушениями вследствие прогрессирующей гипоксии, причиной которой является снижение интенсивности маточно-плацентарной циркуляции крови.

В условиях гипоксии усиливается активность симпатoadреналовой системы, в частности хромоаффинной ткани, где депонируются катехоламины. Секреторная активность хромоаффинной ткани регулируется симпатической нервной системой. Высшие центры, контролирующие функцию мозгового слоя надпочечников, расположены в коре мозга, ретикулярной формации и гипоталамусе, откуда нервные импульсы по спинномозговым путям и большому

чревному нерву идут к клеткам мозгового вещества надпочечников, вызывая повышенную секрецию катехоламинов. Адреналин синтезируется только мозговым слоем надпочечников, в то время как суммарная концентрация норадреналина обусловлена его синтезом в нервной системе (в большей степени) и в мозговом веществе надпочечников. Освобождающийся из гранул нервных окончаний норадреналин тотчас же расщепляется моноаминоксидазой, активность которой при слабости родовой деятельности возрастает (В. И. Грищенко, Л. В. Дудко, 1970), и соответственно уменьшается концентрация амина в крови. Более высокое содержание адреналина, обнаруженное нами при слабости родовой деятельности, активизирует гликолитические реакции и катаболизм высокоэнергетических соединений, что в конечном счете ведет к развитию энергетического дефицита.

Наиболее выраженные нарушения метаболизма при слабости родовой деятельности были в биологических средах маточно-плацентарно-фетального комплекса. Результаты исследований Н. С. Бакшеева с соавторами (1976) показали, что в мышце матки, ткани плаценты, околоплодных водах, ретроплацентарной крови и в артериальной крови новорожденных при слабости родовой деятельности значительно повышаются концентрации лактата, причем это повышение происходит параллельно увеличению продолжительности родов от момента установления недостаточности маточно-плацентарного кровотока.

Содержание пирувата в этих средах вначале несколько повышается, а затем достоверно снижается, увеличивается коэффициент лактат/пируват, накапливается избыточный лактат. Стимуляция гликолитических процессов в биологических средах маточно-плацентарно-фетального комплекса свидетельствует о повышенной энергетической потребности тканей.

Определение макроэнергетических фосфатов показало, что при раскрытии шейки матки до 6 см содержание их как во время нормального течения родов, так и при слабости родовой деятельности почти одинаково. Таким образом, на этом этапе родовой деятельности ткани маточно-плацентарного комплекса вследствие активации гликолиза еще удовлетворяют свои энергетические потребности.

Постоянство энергетического гомеостаза в этот период

поддерживается, по-видимому, за счет катаболизма простых сахаров; в этот момент родов не обнаружено снижения концентрации гликогена. Более того, установлено даже некоторое увеличение содержания гликогена в плацентарной ткани, по всей вероятности, вследствие стимуляции его синтеза из пирувата, содержание которого на этом этапе родов также повышено.

К этому моменту родов в ретроплацентарной крови и в крови из пуповинной вены новорожденных выраженность метаболического ацидоза по сравнению с периферической кровью рожениц более сильная. Интересно отметить, что в артериальной крови, поступающей к плоду, степень тяжести ацидоза менее выражена (рН — 7,25; ВЕ — —9,9; ВВ — 37,3), чем в ретроплацентарной крови (рН — 7,22; ВЕ — 12,6; ВВ — 34,8) Это некоторым образом свидетельствует о компенсаторной деятельности плаценты, нейтрализующей в ходе своих обменных процессов недоокисленные продукты маточного метаболизма.

Представленные результаты касаются группы рожениц, у которых роды закончились операцией кесарева сечения по различным показаниям, а именно: у 7 женщин аномалии развития костного таза, клиническое несоответствие размеров плода и таза матери — у 3, глаукома — у 1, отягощенный акушерский анамнез — у 4. Аналогичные метаболические нарушения в маточно-плацентарно-фетальном комплексе наступают в этот момент родов и при их консервативном ведении. Это предположение подтверждается идентичностью клинической картины и данных лабораторных исследований венозной крови и околоплодных вод рожениц при кесаревом сечении и в группе рожениц с консервативным ведением родов. Установлено, что выключение родовой деятельности на этом этапе родов (медикаментозный сон) и терапевтическая коррекция патологического метаболизма способствуют почти полной нормализации обменных процессов в организме матери и плода. Как правило, после отдыха спонтанно развивалась родовая деятельность и исход родов был благоприятный.

О характере процессов плодового метаболизма в организме плода косвенно судили по показателям КЩС околоплодных вод в динамике родов, осложненных слабостью родовой деятельности. Параметры КЩС околоплодных вод при раскрытии шейки матки до 6 см

(продолжительность родовой деятельности — 17 ч) как при кесаревом сечении, так и при консервативном ведении родов были почти одинаковы и характеризовались более выраженным смешанным ацидозом по сравнению с нормальными родами.

В период медикаментозного сна роженицы в организме плода происходит нормализация обменных процессов в результате улучшения маточно-плацентарного кровообращения, а также значительно улучшаются параметры КЩС околоплодных вод. Если медикаментозному сну предшествовало назначение фармакологических препаратов, улучшающих маточно-плацентарную циркуляцию и способствующих нормализации обменных процессов, то показатели КЩС околоплодных вод приближались к таковым во время нормальных родов. Оценка новорожденных по шкале Апгар в этой группе составила 7,8 балла.

Проведенные ранее исследования при диагностированной гипоксии плода (Б. М. Венцовский, 1974) показали, что параметры КЩС околоплодных вод при слабости родовой деятельности перед назначением отдыха аналогичны таковым при начавшейся гипоксии плода, хотя и вызванной другой причиной (обвитие пуповины). Следовательно, уже на этом этапе родов, осложненных слабостью родовой деятельности, происходит изменение метаболических реакций в организме плода, однако сила компенсаторных механизмов плода находится еще на том уровне, который делает возможным проведение эффективной коррекции.

Показатели КЩС околоплодных вод в первом периоде родов (раскрытие шейки матки 5—6 см, продолжительность родовой деятельности — 17 ч) при слабости родовой деятельности приведены ниже.

<i>Показатель</i>	<i>Перед отдыхом</i>	<i>После отдыха</i>	<i>После отдыха с фармакологиче- ской коррекцией</i>
pH	7,10 ± 0,01	7,16 ± 0,007	7,20 ± 0,009
BB	22,9 ± 0,407	25,9 ± 0,512	30,9 ± 0,513
SB	12,4 ± 0,183	15,8 ± 0,222	16,3 ± 0,322
BE	-14,8 ± 0,512	-10,1 ± 0,353	-8,8 ± 0,483
AB	14,0 ± 0,401	15,2 ± 0,377	16,9 ± 0,29
pCO ₂	50,1 ± 1,21	51,2 ± 2,14	50,3 ± 2,18
pO ₂	69,2 ± 1,8	70,9 ± 2,9	74,8 ± 3,2

Если по каким-то причинам роженице не предоставлен отдых и родовая деятельность сохраняется, метаболические нарушения катастрофически прогрессируют. Продолжает нарастать концентрация лактата, снижается содержание пирувата, увеличивается коэффициент лактат/пируват, накапливается избыточный лактат (Н. С. Бакшеев, Р. С. Орлов, 1976). К этому моменту родов установлено снижение содержания гликогена в мышце матки и в плацентарной ткани, которое обусловлено активацией фосфорилазы, катализирующей его расщепление. Активность этого фермента увеличивается под влиянием повышенных концентраций адреналина, стимулирующего синтез 3,5-АМФ.

Gabbe с соавторами (1972) обнаружил снижение содержания гликогена в плаценте при гипоксии любого генеза. По мнению авторов, это обусловлено интенсивным катаболизмом АТФ и образованием 3',5'-АМФ. На этом этапе родовой деятельности резко снижается содержание макроэргических фосфатов наряду с повышением концентрации неорганического фосфора, что свидетельствует о нарушении механизмов использования фосфатов в адениловых системах матки и плаценты.

Замедленное связывание неорганического фосфора в адениловой системе, по всей вероятности, обусловлено дефицитом кислорода (Н. М. Розумная, 1974). В этот период родов резко подавляется дыхательная активность тканей матки и плаценты. Интенсивность потребления кислорода мышцей матки снижается в среднем на 37%, при этом уменьшается процесс поглощения его плацентой с 14,9 мкА О₂ (нормальные роды) до 9,1 мкА, уменьшается коэффициент дыхательного контроля.

Снижение концентраций пирувата в тканях матки и плаценты, а также нарушение реакции образования сукцината (И. Я. Геревич, 1972) свидетельствуют об угнетении отдельных звеньев цикла трикарбоновых кислот. В ретроплацентарной крови женщин, у которых роды осложнились слабостью родовой деятельности, установлено достоверное снижение активности СДГ и МДГ, наряду с выраженным увеличением активности ЛДГ.

С. А. Бриллиантова с соавторами (1973) установила значительное повышение активности ЛДГ (более чем в 3 раза) в миометрии рожениц при слабости родовой деятельности.

Клиническим проявлением метаболических нарушений на этом этапе родов является резкое снижение сократительной активности матки, что следует рассматривать как защитную реакцию организма, предохраняющую от возникновения декомпенсированного анаэробноа. В. Г. Филлимонов (1976) справедливо относит снижение сократительной активности матки при слабости родовой деятельности к компенсаторно-защитным механизмам материнского организма, которые в условиях дефицита транспортно-трофической функции поддерживают жизнедеятельность плода.

Мы изучали стимулирующее действие утеротонических препаратов (окситоцин, серотонин, пахикарпин и др.) на сократительную деятельность матки.

Все обследуемые были разделены на две группы. В первую группу вошли женщины с доношенной беременностью, которым показано было родоразрешение путем кесарева сечения в плановом порядке. Показаниями для оперативного родоразрешения были патология глазного дна, наличие рубцов на матке и несоответствие размеров плода и таза матери. В этой группе применяли родовозбуждение окситоцином или серотонином на эстрогено-глюкозо-кальциевом фоне.

В ходе изучения отмечено, что использование утеротонических препаратов значительно повышает интенсивность гликолитических процессов в биологических средах маточно-плацентарно-фетального комплекса, что сопровождается накоплением лактата, увеличением коэффициента лактат/пируват и большей выраженностью метаболического ацидоза со значительным уменьшением парциального напряжения кислорода. Реогистрографические исследования выявили некоторое снижение интенсивности маточно-плацентарного кровообращения в основном за счет нарушения притока крови. Полученные результаты свидетельствуют о возникновении циркуляторной гипоксии при родостимуляции утеротоническими препаратами. Возникновение родовой деятельности на этом фоне характеризовалось более глубокими нарушениями метаболизма по сравнению с нормальными родами.

Аналогичные данные получены нами и во второй группе рожениц, у которых предполагалась возможность развития слабости родовой деятельности (тазовое предлежание, крупный плод, разгибательное вставление) и

которым через 6—7 ч от начала родов была назначена родостимуляция, однако в дальнейшем роды были закончены кесаревым сечением. Изменений метаболизма в венозной крови женщин мы не обнаружили. Родостимуляция при длительно протекающей родовой деятельности сопровождалась усугублением ацидоза в околоплодных водах и артериальной крови новорожденных.

Таким образом, применение утеротонических препаратов для стимуляции родовой деятельности приводит к выраженным изменениям метаболизма в тканях маточно-плацентарно-фетального комплекса вследствие возникновения циркуляторной гипоксии. В связи с этим родостимуляция должна проводиться только по строгим показаниям и с учетом особенностей обменных процессов на каждом конкретном этапе родовой деятельности. При диагностированной слабости родовой деятельности необходимо назначать медикаментозный сон (6—8 ч), и если после этого спонтанно не возникнет родовая деятельность, тогда уже приступать к родостимуляции.

За время функционального покоя матки нормализуются обменные реакции в организме матери и плода и родостимуляция проходит на благоприятном метаболическом фоне. В противном случае родостимуляция усугубляет циркуляторные нарушения, вызванные слабостью родовой деятельности, что приводит в конечном счете к возникновению гипоксии плода. Кроме того, если даже удастся добиться полного раскрытия шейки матки без предоставления отдыха, то во втором периоде родов может наступить резкое снижение контрактильной активности матки и роды придется заканчивать оперативным путем. Оперативное родоразрешение в условиях прогрессирующей гипоксии является непосильной нагрузкой для плода и может привести к его гибели.

Определенный интерес представляет изучение динамики изменения концентрации серотонина в биологических средах при слабости родовой деятельности. Серотонин принимает участие в компенсаторно-защитных реакциях организма и является одним из медиаторов нервного возбуждения, оказывая выраженное влияние на функциональную активность организма. В настоящий момент общеизвестна роль серотонина в сократительной деятельности матки (Ж. Т. Зубченко, 1967; Н. С. Бакшев с соавт., 1969; З. П. Хорева, 1969, и др.), что дало

возможность его широкого применения с целью стимуляции родовой деятельности (Н. С. Бакшеев, 1970; Е. Т. Михайленко, 1972; Urban, 1965).

Установлено, что в ряде случаев слабость родовой деятельности сопровождается выраженным снижением концентрации серотонина в периферической крови, мышце матки и околоплодных водах (Н. С. Бакшеев с соавт., 1973; Е. Т. Михайленко, 1975). В этих условиях целесообразно экзогенное введение серотонина, обладающего выраженным утеротоническим действием. Однако в ряде случаев введение серотонина при слабости родовой деятельности не оказывает желаемого эффекта, а иногда даже приводит к угнетению сократительной активности матки. Для выяснения этих вопросов мы исследовали влияние серотонина на характер некоторых метаболических реакций, а также провели электро-физиологические исследования действия серотонина в определенных концентрациях на сократительную активность гладкомышечных клеток миометрия.

Полученные результаты показали, что содержание серотонина в периферической крови рожениц колебалось в зависимости от концентрации макроэргических фосфатов: снижение содержания серотонина сопровождалось уменьшением концентрации макроэргов и наоборот. Аналогичные результаты были получены при исследовании ретроплацентарной крови, а также других депо накопления серотонина (Banks, 1966; Douglas, Poisner, 1966), что свидетельствует об образовании определенного комплекса серотонина и АТФ.

Наличие выраженной связи между содержанием серотонина и макроэргическими соединениями указывает на активное участие этого амина в биоэнергетических процессах. Накануне родов, осложнившихся первичной слабостью родовой деятельности, отмечено одновременное снижение концентрации эстрогенных гормонов, серотонина и макроэргов. Спонтанно развившаяся родовая деятельность характеризовалась некоторым повышением содержания серотонина и активацией гликолитических процессов.

Мы (Г. К. Степанковская, Б. М. Венцковский, 1976) установили увеличение концентрации серотонина и активности гликолитических процессов в различных биологических средах организма во время беременности и

родов Отмечена достоверная положительная зависимость между содержанием серотонина и лактака ($r=0,744$; $P<0,05$), а также между содержанием серотонина и активностью ЛДГ ($r=0,813$; $P<0,05$) в периферической крови рожениц при слабости родовой деятельности.

Исследования М. Д. Курского (1974) показали, что стимулирующее влияние серотонина на гликолитические процессы в различных средах подобно действию адреналина и опосредовано участием 3',5'-АМФ. Действуя на аденилатциклазную систему, серотонин повышает синтез 3',5'-АМФ. Стимуляция гликолиза способствует некоторому повышению энергопродукции. Таким образом, серотонин, как и адреналин, отражает выраженность компенсаторного напряжения метаболизма.

В условиях низкого фонового уровня серотонина дополнительное экзогенное введение амина стимулирует выработку энергии гликолитическим путем. Однако повышение уровня серотонина, обладающего выраженными электронодонорными свойствами, сверх физиологических величин приводит к ингибированию дыхательной цепи на уровне дегидрирования субстратов (Wagashina, 1967), в частности α -кетоглутарата и сукцината, и замедлению транспорта электронов на участке цитохрома С, что вызывает значительную потерю энергии. Кроме того, высокие уровни 3',5'-АМФ блокируют сокращение актомиозинового комплекса клетки (Mitznegg с соавт., 1970). А если еще учесть, что длительная стимуляция гликолиза сопровождается развитием выраженного тканевого ацидоза с последующими нарушениями синтеза и аккумуляции АТФ, то становится понятным угнетающее действие чрезмерных концентраций серотонина на сократительную активность матки.

Результаты электрофизиологического исследования, проведенного нашим сотрудником В. В. Чубом, с использованием метода двойного сахарозного мостика и внутриклеточного отведения электрической активности, показали, что существует тесная зависимость между концентрацией серотонина и контрактильной активностью гладкомышечных клеток миометрия.

Содержание серотонина, равное 10^{-5} М, приводит к повышению возбудимости, уменьшению величины мембранного потенциала, появлению спонтанной пиковой активности на фоне увеличения частоты и амплитуды

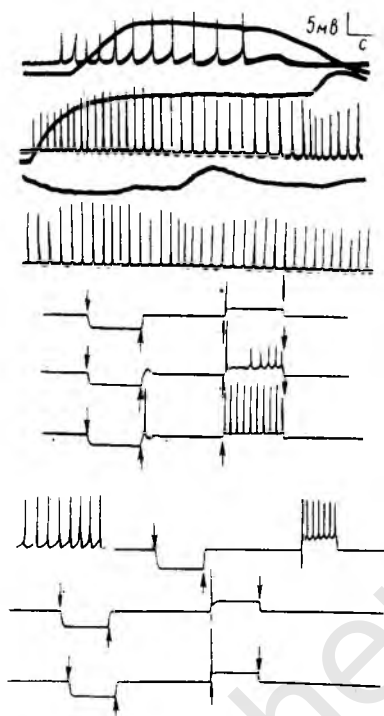


Рис. 8. Спонтанная электрическая и сократительная активность клеток миометрия.

пиковых потенциалов (рис. 8). Кроме того, под влиянием серотонина в указанной концентрации уменьшается порог возбудимости и увеличивается проницаемость мембраны гладкомышечных клеток миометрия. Повторное воздействие серотонина в той же концентрации дает менее выраженный эффект, а зачастую он вообще отсутствует. Создается впечатление, что по мере действия серотонина чувствительность к нему клеток миометрия уменьшается.

Однократная обработка полосок миометрия серотином сопровождается повышением мышечного тонического сокращения и появлением фазовых волн сокращения. Однако при повторном воздействии серотином или же при более высоких его концентрациях (10^{-4} , 10^{-3} М) наблюдалось резкое повышение тонического

сокращения, на фоне которого фазовые волны отсутствовали. Эти изменения происходили на 1—2-й минуте действия серотонина, при дальнейшем его воздействии (3—4-й минуте) наступала полная тоническая инертность миометрия. Следовательно, родовозбуждение серотином может проводиться только после определения исходного его уровня в крови.

держание серотонина в периферической крови и тканях матки и плаценты остается достаточно высоким, поэтому экзогенное введение амина с целью стимуляции родовых сил нецелесообразно.

Анализируя результаты собственных исследований и данные литературы, можно заключить, что слабость родовой деятельности сопровождается развитием глубоких нарушений обменных процессов в биологических средах маточно-плацентарно-фетального комплекса, характеризующихся выраженной активацией анаэробного метаболизма. Накопление кислых продуктов обмена, ацидоз и энергетический дефицит приводят к угнетению сократительной активности матки. Общей причиной так называемой биохимической травмы как при первичной, так и при вторичной слабости родовой деятельности является снижение интенсивности маточно-плацентарного кровообращения. Метаболические нарушения в тканях обусловлены изменением ферментативной регуляции обменных реакций, а также дефицитом эстрогенных гормонов.

Н. В. Богдавленская (1973) установила достоверное снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при слабости родовой деятельности в тканях плаценты. Этот орган является основным депо выработки эстрогенов во время беременности и поэтому автор не исключает возможности участия эстрогенных гормонов в регуляции активности этого фермента.

Moulton и Barker (1971) обнаружили стимулирующее влияние эстрогенов на пиридинзависимые дегидрогеназы, обеспечивающие перенос электронов на дыхательную цепь, к которым и относятся глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФД), ЛДГ и МДГ. По мнению авторов, действие эстрогенных гормонов на активность этих ферментов обусловлено изменением соотношения окисленных и восстановленных форм НАД и НАДФ.

Ряд авторов (Л. Ф. Осинская с соавт., 1971; Н. Д. Ещенко, 1975; Doleček с соавт., 1960) отметили, что регуляция соотношения окисленных и восстановленных форм никотинамидных нуклеотидов зависит от кислородного обеспечения клетки. Экспериментальные исследования М. М. Эпштейн с соавторами (1974) показали, что гипоксические состояния всегда сопровождаются снижением активности Г-6-ФД. Таким образом, изменение ферментативной регуляции при первичной слабости родо-

вой деятельности обусловлено дефицитом эстрогенных гормонов, снижением интенсивности маточно-плацентарной циркуляции и гипоксией.

Метаболические изменения, происходящие в периферической крови рожениц при слабости родовой деятельности, отражают состояние компенсаторных возможностей организма на фоне гипоксии. Стимуляция гликолиза свидетельствует о необходимости срочной поставки дополнительной энергии для обеспечения обменных реакций маточно-плацентарно-фетального комплекса.

Увеличение артерио-венозной разницы pO_2 и HbO_2 обусловлено повышенной утилизацией кислорода тканями матки и плаценты. Напряжение компенсаторных механизмов материнского организма при слабости родовой деятельности направлено прежде всего на обеспечение условий для нормальной жизнедеятельности плода. При этом происходит снижение сократительной активности матки, что следует рассматривать как охранительную меру в отношении плода.

Показатели, отражающие соотношение анаэробных и аэробных процессов, в периферической крови рожениц при слабости родовой деятельности (лактат, активность ЛДГ, СДГ, МДГ, КЩС, содержание серотонина) позволяют своевременно диагностировать возникновение патологического метаболизма в системе матка — плацента — плод и приступить к терапевтической коррекции.

Одновременное применение методов определения КЩС околоплодных вод и реогистерографии значительно расширяет диагностические и терапевтические возможности. Наиболее ранним и объективным признаком развивающейся гипоксии является определение артерио-венозной разницы pO_2 , позволяющей с достаточной объективностью судить о степени утилизации кислорода тканями.

Предложенные для определения параметры удобны еще и потому, что существует отечественная аппаратура для экспресс-методов, что в клинических условиях дает существенный выигрыш во времени и позволяет осуществлять динамический контроль.

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА ПЛОДА К ГИПОКСИИ

Циркуляторные нарушения, сопутствующие или вызывающие гипоксию в материнском организме, в первую очередь отражаются на эффективности маточно-плацентарной перфузии и, следовательно, на состоянии внутриутробного плода. Именно функциональная достаточность маточно-плацентарного кровотока определяет транспортно-трофическую функцию плаценты и степень выраженности гипоксии плода. Циркуляторные нарушения могут быть обусловлены как вазоконстрикцией, так и вазодилатацией в сосудистых бассейнах матки и плаценты и характеризуются уменьшением поступления материнской крови к плаценте, то есть гипоциркуляцией.

По данным Fox (1964), Bruce, Abdul-Karim (1974) и других, гипоциркуляция является основным патогенетическим моментом плацентарной недостаточности и перинатальной смертности. Функциональная способность плаценты играет решающую роль в течении беременности, особенно в исходах ее для плода. Обмен веществ между матерью и плодом чрезвычайно сложен и многообразен, однако совершенно очевидно, что любой вид обмена находится во взаимозависимости с собственным метаболизмом плацентарной ткани и с энергетическими ресурсами в ней.

Гипоциркуляция крови в маточно-плацентарном комплексе приводит к нарушению дыхательной функции плаценты, во многом определяющей силу и подвижность компенсаторных механизмов внутриутробного плода.

По нашим данным, нарастание тяжести гипоксии в материнском организме на определенном этапе вызывает снижение скорости поглощения кислорода плацентой, что, по-видимому, обусловлено развитием структурных изменений в плацентарной ткани (некрозы, инфаркты, участки петрификатов) вследствие прогрессирующей циркуляторной недостаточности маточно-плацентарного комплекса. В этих условиях даже искусственная стимуляция маточно-плацентарной перфузии и повышение pO_2 в материнской крови не в состоянии полностью ликвидировать транспортную недостаточность плаценты в отношении кислорода. Становится очевидной необходимость ранней диагностики и своевременной коррекции цирку-

ляторных нарушений в маточно-плацентарном комплексе.

Экспериментальные исследования Н. Л. Гармашевой (1967), Assali, Brinkman (1973) и других доказали наличие выраженной взаимозависимости плацентарной циркуляции крови на материнской и плодовой стороне. Более того, существует целая система взаимодействующих механизмов, регулирующих и компенсирующих изменения гемодинамики и обменных процессов в единой биологической системе мать — плод. Со стороны материнского организма это может проявляться изменением силы сердечного выброса, давления крови, усилением или ослаблением активности тех или иных метаболических систем, изменением контрактильной активности матки и др. Наряду с этим и плод принимает вполне определенное участие в осуществлении регуляторных реакций этой системы.

В предыдущих разделах были рассмотрены некоторые особенности этих реакций со стороны материнского организма. Теперь же нам кажется целесообразным остановиться на механизмах адаптации в организме плода. Совокупность механизмов, регулирующих интенсивность маточно-плацентарного кровообращения, удачно определена Е. М. Вихляевой (1976) термином циркуляторной адаптации, обусловленной особенностями нейро-эндокринных влияний при беременности.

Адаптация к гипоксии, как известно, может быть активной и пассивной. Пассивная адаптация наиболее выражена у низших животных, у которых отсутствует или слабо выражена активная адаптация. Однако и у таких высокоорганизованных животных, как мыши, при падении pO_2 отмечается уменьшение активности движений. Пассивная адаптация к гипоксии в большой степени связана с изменением функции эндокринных органов, что приводит к понижению обмена веществ и к уменьшению кислородного запроса (Н. Н. Сиротинин, 1973).

Незрелось и особенности функционирования эндокринной системы у плода в ранние сроки беременности позволяют предполагать наличие у него пассивной адаптации к гипоксии.

Активная адаптация в постнатальном периоде начинается с усиления легочной вентиляции и кровообращения, затем увеличивается количество гемоглобина, вначале благодаря выходу эритроцитов из депо крови, а потом

в результате истинного гемопоэза. Несколько позже возникает тканевая адаптация. Поскольку у плода исключительно усиление легочной вентиляции, то приспособительные реакции со стороны кровообращения имеют особо важное значение.

При гипоксии приспособительные реакции плода со стороны сердечно-сосудистой системы направлены в первую очередь на увеличение минутного объема сердца и увеличение количества крови, протекающей через плаценту. Увеличение минутного объема сердца происходит или путем учащения и усиления сердцебиения, учащения и углубления внутриутробных дыхательных движений, или путем перераспределения крови вследствие спазма периферических сосудов и централизации кровообращения.

Влияние гипоксии на сердечную деятельность осуществляется как непосредственным воздействием на миокард, так и рефлекторно. В первой половине беременности у плодов млекопитающих не наблюдается изменений частоты сердцебиений и артериального давления в ответ на гипоксию (З. Штембера, 1967). Только по мере созревания плода повышается активность хемо- и барорецепторов, развивается способность мобилизации катехоламинов и повышается чувствительность к ним тканей. Раньше проявляется симпатическое воздействие на сердечную деятельность, несколько позже — вагусное.

Под влиянием возбуждения симпатического отдела вегетативной нервной системы развивается учащение сердцебиений. Однако тахикардия только до определенного предела способствует увеличению минутного объема, так как сокращение времени сердечного цикла происходит в основном за счет укорочения диастолы, что при чрезмерном учащении сердцебиений приводит к неполному заполнению полостей сердца и падению минутного объема. Принято считать, что легкая степень гипоксии вызывает тахикардию, а более тяжелая — брадикардию. По-видимому, такое представление является весьма грубым и не отражает всей сложности воздействия гипоксии на частоту сердцебиений.

Так, наблюдаемая при гипоксии брадикардия не обязательно является следствием гипоксии, она может иметь первичный рефлекторный характер, в результате перевоз-

буждения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Это наблюдается при резком повышении внутриматочного давления, сдавлении головки плода или сдавлении и раздражении рецепторов пуповины и т. д. (Кальдейро-Барсия с соавт., 1968, и др.). Рефлекторная брадикардия на кардиотахограмме имеет V-образную форму, а гипоксическая — U-образную (Л. С. Персианов с соавт., 1967; Ноп, 1963, и др.).

Традиционная аускультация сердцебиений плода не дает возможности выявлять начальные изменения сердечной деятельности при гипоксии. Это объясняется, во-первых, тем, что метод аускультации является неточным и весьма субъективным, а во-вторых, выслушивание производится только периодически, в промежутках между схватками. Более объективным является непрерывная регистрация ЭКГ и ФКГ плода с помощью различных электронных устройств (И. П. Иванов, В. Н. Демидов, А. А. Аристов, 1974; В. С. Цвигун, Е. М. Демидова, 1976, и др.).

Результаты сравнения частоты сердцебиений, установленных методом аускультации и электронной кардиотахограммой, выявляют расхождение, что является закономерным, так как частота сердцебиений плода даже в процессе нормальных родов не является стабильной, а кардиотахограмма отражает физиологические колебания ее в динамике. Характер изменений частоты сердцебиений плода иллюстрирует рис. 9.

Базальная частота сердцебиений определяется между переходящими падениями или пиками в 10-минутных интервалах. Она является средней между пиками и спадами осцилляций, в норме составляет 120—160 в 1 мин. Выше этого предела говорят о тахикардии, ниже — о брадикардии.

По данным Кальдейро-Барсия, определение базальной частоты имеет прогностическое значение. Плод с частотой сердцебиений 120—140 в 1 мин обычно рождается здоровым, а при частоте 170—190 в 1 мин — в состоянии асфиксии; отличительным показателем является частота 155 в 1 мин.

Осцилляции фиксируют неравномерность интервалов между отдельными сердечными сокращениями, отражающими физиологические колебания тонуса симпатической и парасимпатической иннервации сердца. Уменьшение

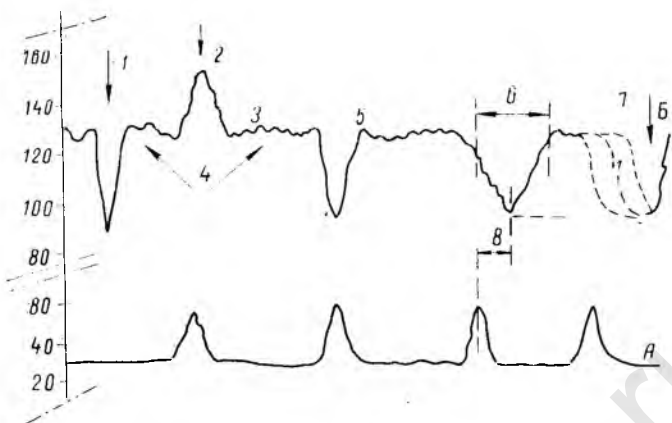


Рис. 9. Периодические изменения частоты сердцебиений плода (по Котáготу, 1973):

А — внутриматочное давление; Б — частота сердцебиений; 1 — урежение; 2 — учащение; 3 — осцилляции; 4 — базальная частота; 5 — синхронное урежение; 6 — запоздалое урежение; 7 — урежение изменчивой формы; 8 — время отставания.

или отсутствие осцилляций свидетельствует о гипоксической или фармакологической депрессии нервных центров. Усиление их (более 30), по некоторым данным, говорит о напряжении компенсаторных механизмов в начальных стадиях гипоксии (Котáготу, 1973). Значение переходящих падений или пиков в настоящее время точно не установлено, но предполагается, что они не связаны с гипоксическим фактором.

Периодические изменения частоты сердцебиений плода сочетаются с нормальной базальной частотой или присоединяются к тахикардии или брадикардии (Lámpé и Котáготу, 1973). Различают три типа периодических изменений частоты сердцебиений:

1. Урежения, синхронные со схватками. По окончании схватки восстанавливается базальный ритм. Между крайними точками снижения частоты сердцебиений и пиком схватки интервал во времени не превышает 10 с (время отставания). Эти урежения большинство авторов объясняют возбуждением центров вагуса в ответ на повышение внутричерепного давления и ишемию мозга в результате компрессии головки плода при повышении внутриматочного давления (Hon, Quilligan, 1968; Macsáry с соавт., 1971, и др.).

2. Урежение типа Dip-11, или запоздалое урежение, характеризуется постепенным урежением частоты сердцебиения у плода, вызванных схваткой и продолжающихся в течение 20—60 с после пика схватки. Механизм развития урежения Dip-11 можно себе представить следующим образом.

Во время схватки наблюдается преходящий стаз в интервезеллезном пространстве, некоторая гипоксемия и гиперкапния, которые обычно не нарушают газообмен плода. Однако на фоне имеющихся нарушений кровенаполнения матки или при недостаточности плаценты во время схватки у плода может развиваться гипоксемия, которая приводит не только к повышению тонуса вагуса, но и к депрессии миокарда.

В промежутках между схватками восстанавливается газообмен в плаценте и сердечный ритм возвращается к исходному. Запоздалое урежение сердцебиений является ранним признаком угрозы развития гипоксии плода. Оно свидетельствует о том, что плодово-материнский газообмен находится в предпатологическом состоянии, а во время схваток носит патологический характер, причем этот признак выявляется уже тогда, когда в промежутках между схватками нарушения со стороны сердцебиения еще не отмечают.

Увеличение числа урежений частоты сердцебиений и увеличение амплитуды урежения свидетельствует об углублении гипоксии. По данным Кальдейро-Барсия (1968), если в процессе родов более 35% схваток вызывают урежения сердечного ритма плода, то новорожденные в большинстве случаев рождаются в состоянии асфиксии. Регистрация частоты сердцебиений плода с помощью ультразвукового датчика, проведенная В. С. Цвигун и Е. М. Демидовой (1976), также показала, что урежения типа Dip-11 являются в прогностическом отношении наиболее неблагоприятными.

В известной степени можно предсказать состояние новорожденного и по сумме амплитуд урежений частоты сердцебиений плода. Комáгому (1973) предложил рассчитывать так называемый индекс замедления сердцебиений по следующей формуле:

$$I = \frac{A \times T}{a \times t},$$

где A — амплитуда урежения частоты сердцебиений плода;

a — амплитуда повышения внутриматочного давления;

T — продолжительность урежения частоты сердцебиений плода;

t — продолжительность схватки.

Чем выше индекс замедления, тем более выражена степень гипоксии у плода. При прогрессировании гипоксии брадикардия усугубляется, в промежутках между схватками не наблюдается восстановления базальной частоты сердцебиений, нередко появляются экстрасистолы (И. И. Иванов, 1974, и др.).

3. Урежения сердцебиений изменчивой формы (см. рис. 9), по-видимому, связаны со сдавлением пуповины и наблюдаются не только при истинных узлах и выпадении пуповины, но и при обвитии ее вокруг толовища и конечностей. При этом форма амплитуды урежения очень изменчива. Эта форма урежения является признаком гипоксии только в тех случаях, когда восстановление базальной частоты значительно запаздывает по отношению к концу схватки (И. П. Иванов, В. Н. Демидов, А. А. Аристов, 1974).

Естественно, что приведенные изменения частоты сердцебиений плода легко выявляются при непрерывной электронной записи кардиотахограммы с одновременной регистрацией внутриматочного давления. Однако и при отсутствии такой графической регистрации можно диагностировать угрожающие состояния плода путем аускультации с помощью акушерского стетоскопа, при условии соблюдения определенных правил.

Прежде всего аускультация должна проводиться не только в перерывах между схватками. Кроме того, одновременно путем пальпации определяют тонус матки. При этом частоту сердцебиений необходимо подсчитать в течение нескольких 15-секундных интервалов перед началом схватки, в течение всего периода схватки и в течение 1—2 мин после полного расслабления матки. Одна рука фиксирует стетоскоп, другая находится на дне матки и пальпаторно контролирует состояние тонуса матки. Аускультация повторяется в течение нескольких схваток. Во всех случаях сопоставляют частоту сердцебиений с интенсивностью сокращений матки. Это дает возможность оп-

ределить среднюю вариацию частоты сердцебиений и их отношение к пику схватки. При этом урежение типа Dip-11 воспринимается как медленное, начинается перед пиком схватки и достигает максимума между 30-й и 50-й секундами, когда матка полностью расслаблена.

Восстановление исходной частоты происходит также медленно. Более или менее стабильный ритм, подсчитанный между периодами урежений, соответствует базальной частоте; она определяется как среднее всех подсчетов, произведенных между урежениями частоты сердцебиений плода. Такая методика аускультации позволяет выявлять ранние признаки гипоксии плода.

Таким образом, компенсаторная тахикардия, способствующая увеличению минутного объема крови сердца плода, по мере прогрессирования гипоксии сменяется брадикардией и аритмией. Вначале брадикардия обусловлена в основном повышением тонуса вагуса, затем непосредственным воздействием на миокард. В более поздних стадиях гипоксии механизм брадикардии тесно связан с развитием ацидоза и нарушением электролитного равновесия. Об этом свидетельствует наличие выраженной зависимости между рН крови из подлежащей части плода и величиной индекса замедления.

Как известно, при ацидозе повышается уровень калия в плазме крови, что объясняется усиленным выходом ионов калия из клеток во внеклеточное пространство. По-видимому, этот механизм возникновения гиперкалиемии наблюдается и при гипоксии плода (А. С. Лявинец, 1968; Г. М. Савельева, 1968, и др.).

Смещение рН в сторону кислой реакции приводит к увеличению фракции ионизированного кальция (Ca^{++}) в плазме крови. Он обладает способностью легко и быстро проходить через клеточные мембраны. Это способствует поступлению ионов кальция в кровь плода как из собственных тканей (благодаря переходу кальция из одной формы в другую), так и путем мобилизации его из так называемых кальциевых запасов плаценты. Кроме того, увеличивается, по-видимому, и поступление этого электролита из крови матери, так как проницаемость веществ через плацентарный барьер прямо пропорциональна степени ионизации.

По мере углубления гипоксии наряду со сдвигом кислотно-щелочного состояния в сторону ацидоза отмечается

повышение коэффициента К/Са. В норме он равен 1,78, а при глубокой гипоксии — 2,25. Это свидетельствует о том, что при глубокой гипоксии увеличение плазматической концентрации калия происходит интенсивнее, чем увеличение концентрации кальция.

Как известно, плазматические концентрации этих электролитов оказывают на сердечную деятельность противоположное влияние. Калий оказывает ваготропное, а кальций — симпатикотропное влияние. Известно также, что в клинической практике введение растворов кальция с успехом применяют для снятия отрицательного воздействия гиперкалиемии на сердечную деятельность.

По-видимому, наблюдающееся в начальных стадиях гипоксии повышение плазматической концентрации кальция имеет защитную роль и препятствует проявлению действия повышенных концентраций калия на сердечную деятельность. В таком случае повышение содержания кальция при гипоксии является своего рода компенсаторным механизмом, предотвращающим падение сердечной деятельности на определенных стадиях гипоксии, ацидоза и гиперкалиемии. Однако при дальнейшем нарастании ацидоза этот механизм исчерпывается, так как рост концентрации ионов кальция отстает от роста концентрации ионов калия. На этих стадиях гипоксии гиперкалиемия отрицательно отражается на функции миокарда плода. Гиперкалиемия наряду с гипоксией, ацидозом и перевозбуждением парасимпатического отдела центральной нервной системы играет важную роль в развитии брадикардии плода и новорожденного.

Исследования И. В. Ильина (1966) показали, что у плодов, у которых во время родов в интервалах между потугами отмечалась брадикардия, отмечены, как правило, значительные сдвиги КЩС в сторону ацидоза. При таких степенях ацидоза в наших наблюдениях выявлялись резкая гиперкалиемия и высокие показатели коэффициента К/Са. Интересно отметить, что изменения ЭКГ у плодов при гипоксии, которые приводит И. В. Ильин, во многом напоминают изменения, характерные для гиперкалиемии: деформация и снижение зубца *P*, расширение комплекса *QRS* внутрижелудочковая блокада и др.

Клинический опыт показывает, что после введения растворов кальция в вену матери брадикардия у плода

во многих случаях прекращается. При этом происходит повышение уровня кальция в крови плода, что приводит к снижению коэффициента K/Ca и снятию отрицательного влияния гиперкалиемии на сердечную деятельность. По-видимому, такой же механизм действия растворов кальция и при введении их в пуповинную вену.

Среди приспособительных реакций плода в ответ на гипоксию определенная роль принадлежит внутриутробным дыхательным движениям. При каждом так называемом вдохе создается отрицательное давление в грудной клетке, которое увеличивает приток крови от плаценты к сердцу плода, что увеличивает скорость кровотока и минутный объем сердца. Однако при углублении гипоксии и гиперкапнии эта приспособительная реакция приобретает патологическое значение, так как происходит широкое раскрытие голосовой щели и наблюдается аспирация не только околоплодных вод, но и находящихся в них корпускулярных частиц, в основном мекония, которые впоследствии являются причиной непроходимости дыхательных путей и затрудняют расправление легких после рождения плода.

В последнее время к компенсаторно-защитным реакциям плода при недостатке кислорода относят и так называемую централизацию кровообращения (Л. С. Персианинов, И. В. Ильин, Б. А. Красин, 1973). Она наблюдается в основном при хронической гипоксии, возникшей на фоне перенашивания и поздних токсикозов беременных. При этом вследствие вазоконстрикции периферических сосудов (мускулатуры, кожи, кишечника, легких и, по-видимому, почек и надпочечников) количество органов-потребителей частично исключается из снабжения кислородом. Благодаря этому происходит нормализация содержания кислорода в артериальной крови, поступающей к жизненно более важным органам (мозг, сердце, печень), которые могут получать кислород в необходимом количестве.

При централизации кровообращения, однако, усугубляется местная гипоксия тканей в органах, находящихся в состоянии вазоконстрикции, что приводит к интенсивному образованию молочной кислоты и других недоокисленных продуктов обмена, которые затем поступают в общий кровоток. Этим, в частности, объясняют наблюдающееся иногда сочетание ацидоза с нормальным или незначитель-

ным снижением насыщения крови кислородом, так называемый первичный метаболический ацидоз.

При централизации кровообращения одним из первых испытывает резкий недостаток кислорода кишечник, в результате чего расслабляется анус и усиливается перистальтика. Это приводит к отхождению мекония. Следует подчеркнуть, что у зрелых, особенно у переносенных, плодов моторика кишечника более выражена, поэтому даже легкая степень гипоксии приводит к отхождению мекония.

Спазм периферических сосудов, усиливая местный ацидоз, приводит в дальнейшем к усугублению гемодинамических расстройств на уровне микроциркуляции. Под влиянием ацидоза происходит расслабление прекапиллярных сфинктеров, в то время как посткапиллярные остаются еще в состоянии констрикции. Это приводит к стазу крови, повышению гидростатического давления и усиленному выходу жидкой части крови из капиллярного русла. Выход воды из сосудистого русла обусловлен повышенной проницаемостью капилляров и увеличением гидрофильности тканей в результате внутриклеточной гипернатриемии. Происходит сгущение крови: гематокрит возрастает с 55—60 до 60—80%, снижается объем циркулирующей крови; ОЦК при хронической гипоксии на 24% меньше по сравнению с нормой (М. Г. Савельева, 1974).

В процессе адаптации макро- и микроциркуляции к гипоксии большое значение принадлежит симпато-адреналовой системе.

В антенатальном и раннем постнатальном периоде биосинтез катехоламинов отличается рядом особенностей. Основным местом образования норадреналина в этом периоде является скопление хромоаффинной ткани на передней поверхности аорты у места отхождения нижней брыжеечной артерии (органы Цуккеркандля). По мере развития эту роль принимает на себя мозговой слой надпочечников.

Пути инактивации катехоламинов многообразны и полностью не изучены даже у взрослых. Обмен катехоламинов у плода только недавно стал объектом исследований. Одним из основных ферментов, инактивирующих адреналин и норадреналин, является моноаминоксидаза (МАО), большие количества которой содержатся в плаценте. Возможно, что этот фактор оказывает влияние на

уровень катехоламинов в крови плода и новорожденного.

Активность МАО очень чувствительна к колебаниям pO_2 . При снижении pO_2 она значительно уменьшается, что, по-видимому, приводит к увеличению уровня катехоламинов в крови плода.

Представляют определенный интерес данные Adams с соавторами (1961), которые показали, что для развития у плода сосудистых реакций, аналогичных со взрослыми, доза вводимого адреналина должна быть в 5 раз большей.

В некоторых ранее опубликованных работах, основанных на экспериментальных исследованиях, утверждалось, что в связи с незрелостью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у плода отсутствует или слабо выражена реакция катехоламинов на гипоксию. Однако в дальнейшем доказано участие симпато-адреналовой системы внутриутробного плода в защитно-приспособительных реакциях при гипоксических состояниях.

При этом было установлено, что симпато-адреналовая система плода имеет меньше резервных возможностей, чем у взрослых, и относительно быстро истощается (Н. П. Шабалов, Е. К. Цибулькин, 1965; Н. С. Бакшеев, А. С. Лявинец, М. С. Повжиткова, 1973; А. С. Лявинец, 1973; Г. М. Савельева, 1974; Г. Ф. Быкова, 1974).

Клинические и экспериментальные исследования Г. М. Савельевой (1974) показали, что гипоксия плода приводит к ускорению биосинтеза катехоламинов, усиленному выбросу их в кровь — концентрация адреналина возрастает с 1,46 у здоровых до 2,6 мкг/л при гипоксии, норадреналина — с 1,6 до 6,3 мкг/л, наблюдается повышение экскреции их с мочой. Однако при глубокой гипоксии отмечается резкое снижение адреналина (до 0,87 мкг/л) и норадреналина (до 0,46 мкг/л) в крови и уменьшение экскреции катехоламинов с мочой, особенно их предшественников, что свидетельствует о нарушении процессов биосинтеза катехоламинов на уровне ДОФА и дофамина. Наряду с этим в эксперименте выявлено снижение утилизации адреналина и норадреналина тканями.

Исследования экскреции катехоламинов у 122 новорожденных (79 здоровых и 43 родившихся в асфиксии) на протяжении 7 дней неонатального периода, проведенные в нашей клинике, показали, что при асфиксии экс-

креция катехоламинов угнетена, причем различие между здоровыми и родившимися в асфиксии новорожденными наиболее выражено на 3—5-е сутки (рис. 10). В отличие от здоровых детей у новорожденных, перенесших гипоксию, увеличение экскреции норадреналина в течение первых 6 дней происходит менее интенсивно, в результате чего отношение норадреналина к адреналину остается низким. Laborit (1970) указывает, что при угнетении образования катехоламинов отмечается преимущественно угнетение синтеза норадреналина, поэтому количество его уменьшается, а адреналина, напротив, увеличивается. Возможно, что именно этим можно объяснить задержку восстановления соотношения норадреналина и адреналина у новорожденных, перенесших гипоксию. Не исключено также, что увеличение при гипоксических состояниях концентрации кортикостероидов стимулирует образование фермента фенилэтанол- α -метилтрансферазы, который катализирует преобразование норадреналина в адреналин (Clegg, 1969). В отличие от норадреналина, которому свойственно общее сосудосуживающее действие, адреналин вызывает спазм сосудов только кожи и почек, а сосуды мозга и мышц расширяет, то есть вызывает перераспределение крови в организме.

Выявленные нами нарушения экскреции катехоламинов у новорожденных, перенесших гипоксию, свидетельствуют о недостаточности адреналового звена симпатoadреналовой системы в результате ее истощения.

Гипоксия плода, как указывалось выше, сопровождается нарушениями электролитного равновесия, в частности гиперкалиемией и гиперкальциемией. В результате электролитных нарушений развивается состояние повы-

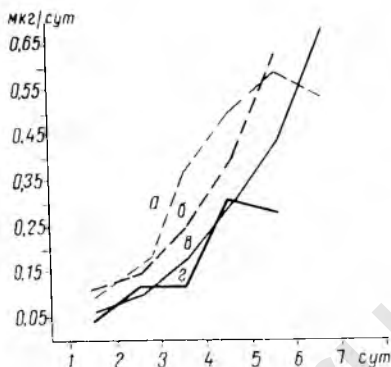


Рис. 10 Экскреция катехоламинов у здоровых и родившихся в асфиксии новорожденных.

Адреналин:
 а — здоровые; б — в состоянии асфиксии
 Норадреналин:
 в — здоровые; г — в состоянии асфиксии.

шенной чувствительности клеточных рецепторов к катехоламинам (В. М. Меньшиков, 1970). Это повышение чувствительности является причиной развития чрезмерного вазопрессорного эффекта катехоламинов, без значительного увеличения их экскреции.

В механизмах адаптации организма плода к гипоксии, в частности его сердечно-сосудистой системы, определенную роль, по-видимому, играет серотонин. Действие серотонина на сердечно-сосудистую систему сложно и полностью не изучено.

В зависимости от исходного функционального состояния сердца преобладает симпатический или парасимпатический эффект серотонина. Большие дозы экзогенного серотонина вызывают брадикардию и остановку сердца. Серотонин вызывает краткую гипотонию, иногда сопровождающуюся брадикардией, гипертонию и последующую гипотонию. Предполагается, что он является антагонистом экстремальных изменений сосудистого тонуса, вызываемых нейрогенным влиянием (М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, 1974). Сосуды плаценты и пуповины чувствительны к действию серотонина, который является одним из факторов, регулирующих их тонус. Плод уже на ранних стадиях способен синтезировать собственный серотонин. Барьерная функция плаценты предохраняет его от чрезмерного повышения уровня серотонина материнского происхождения.

Логично предположить, что многообразие действия серотонина является выражением изменения под его влиянием процессов метаболизма. Нам представлялось важным выяснить вопрос, существует ли зависимость между содержанием серотонина и метаболизмом углеводов в организме рожениц и новорожденных как во время нормальных родов, так и при асфиксии плода. С этой целью исследовали содержание серотонина, лактата и пирувата, активность ЛДГ, МДГ и СДГ в венозной крови рожениц, околоплодных водах и в крови из пуповинной вены новорожденных.

Всего была обследована 61 роженица, из которых 33 роженицы с нормальным течением родов и 28 рожениц, у которых дети родились в состоянии асфиксии. Средняя оценка здоровых детей по шкале Апгар составила $9,6 \pm 0,35$ балла. Следует подчеркнуть, что у 20 рожениц клинические признаки гипоксии плода в процессе родов

отсутствовали, хотя новорожденные были оценены по шкале Апгар в $6,7 \pm 0,2$ балла. У 8 рожениц во втором периоде родов аускультативно диагностировалась начавшаяся гипоксия плода в виде нарушений ритма и характера сердечных сокращений. У 5 рожениц родоразрешение было произведено путем наложения акушерских щипцов и у 3 — при помощи вакуум-экстрактора. Средняя оценка новорожденных этой группы составила $5,9 \pm 0,3$ балла.

Из 28 новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии, у 17 было обвитие пуповины вокруг шеи и туловища, у 2 наблюдалась короткая пуповина (соответственно 49 и 52 см), у 2 — была спинномозговая грыжа, у 3 — выраженные признаки переноса и 5 новорожденных родились от матерей с резус-отрицательной принадлежностью крови. Биохимические показатели околоплодных вод в момент окончания родов ($M \pm m$) приведены ниже.

Показатель	Нормальные роды	Гипоксия плода (оценка по Апгар)	
		$6,7 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,31$
Серотонин	$146,6 \pm 9,3$	$284,8 \pm 20,7$	$319,9 \pm 19,5$
Лактат	$83,3 \pm 2$	$121,2 \pm 3,4$	$138,2 \pm 5,7$
Пируват	$1,71 \pm 0,12$	$0,63 \pm 0,04$	$0,57 \pm 0,07$
„excess lactat“	$53,3 \pm 3,3$	$109,7 \pm 9,3$	$112,1 \pm 9,8$
ЛДГ	$352,2 \pm 5,8$	$565,0 \pm 16$	$593,3 \pm 24,1$
МДГ	$76,8 \pm 5,4$	$92,5 \pm 7,9$	$87,4 \pm 7,3$
СДГ	$0,108 \pm 0,04$	$0,052 \pm 0,05$	$0,046 \pm 0,04$

В динамике родов, осложненных гипоксией плода, содержание лактата в околоплодных водах значительно выше, возрастает количество недоокисленного избыточного лактата и активность ЛДГ, резко снижено количество пирувата и активность СДГ. Это свидетельствует об угнетении высокоэффективного аэробного обмена углеводов и стимуляции гликолиза. При гипоксии плода в околоплодных водах резко возрастает содержание серотонина, причем чем выраженнее стимуляция анаэробно-биоза, тем выше содержание серотонина. Биохимические показатели крови пупочной вены новорожденных ($M \pm m$) приведены ниже.

Биохимические исследования, проведенные нами в крови из пуповинной вены (артериальная кровь) новорожденных до их отделения от матери, показали, что у новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии, зна-

Показатель	Здоровые новорож- денные	Родившиеся в асфиксии (оценка по Апгар)	
		6,7±0,2	5,9±0,31
Серотонин	24,06±2,5	37,14±4	47,6±3,5
Лактат	62,5±1,9	97,8±2,4	111,7±4,4
Пируват	2,34±0,06	1,77±0,06	1,28±0,09
К $\frac{\text{лактат}}{\text{пируват}}$	27,1±2	54,3±4,4	87,2±3,7
ЛДГ	312,8±5,7	392,0±11	467,4±11,8
МДГ	61,2±4,1	49,4±3,6	40,7±4,3
СДГ	0,18±0,01	0,126±0,009	0,068±0,08

чительно выше содержание серотонина, лактата, коэффициент лактат/пируват и активность ЛДГ, а содержание пирувата и активность окислительных ферментов цикла Кребса резко снижены. Таким образом, в крови новорожденных преобладание анаэробных процессов сопровождается значительным повышением содержания серотонина.

Наличие взаимосвязи между кислородной недостаточностью, вызванной нарушением кровообращения в фето-плацентарном комплексе, стимуляцией гликолиза и содержанием серотонина, можно считать установленным. В пользу этого свидетельствует и тот факт, что во всех исследуемых средах, как в процессе нормальных родов, так и при гипоксии плода, обнаружено наличие прямой линейной зависимости между содержанием лактата и серотонина, а также между содержанием серотонина и активностью ЛДГ (коэффициенты корреляции статистически достоверны).

Следовательно, по содержанию серотонина в известной мере можно судить о степени гипоксии. Необходимо особо обратить внимание на то, что в группе новорожденных, получивших при рождении оценку по шкале Апгар 6,7 баллов, клинические признаки гипоксии плода отсутствовали, а содержание серотонина в околоплодных водах было уже повышено. По-видимому, повышение уровня серотонина в околоплодных водах является одной из ранних реакций организма плода на гипоксию.

Повышение содержания серотонина до определенного уровня в условиях кислородной недостаточности является компенсаторной реакцией организма. Серотонин, обладая выраженным вазоконстрикторным действием, принимает участие в механизме централизации кровообращения, что в течение определенного времени способствует сохране-

нию кислородного снабжения жизненно важных органов. Однако длительное нарушение кровотока периферических органов усугубляет местную гипоксию и приводит к стимуляции гликолитических процессов.

По-видимому, серотонин, увеличивая проницаемость митохондриальных мембран (Mitchell, 1966), обуславливает выход ЛДГ и возрастание активности этого фермента, что приводит к стимуляции гликолитических процессов, необходимых для погашения энергетического дефицита.

Дальнейшее накопление серотонина в случае прогрессирования гипоксии ингибирует дыхательную цепь на уровне дегидрирования субстратов. Это предположение в известной мере подтверждается обнаруженным нами резким снижением активности СДГ по мере нарастания концентрации серотонина.

Увеличение уровня серотонина в околоплодных водах при гипоксии плода более чем в два раза, по сравнению с нормальными родами, вероятно, является одной из существенных причин гиперперистальтики кишечника плода и отхождения мекония. Заглатываемый плодом вместе с околоплодными водами серотонин воздействует непосредственно на слизистую кишечника, приводя к усилению перистальтики и увеличению скорости продвижения содержимого. Отхождение мекония, по-видимому, способствует еще большему увеличению концентрации серотонина в околоплодных водах, так как сам меконий содержит большое количество амина. Последнее связано с тем, что основная масса серотонина содержится в энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной, прямой и тонких кишок, локализуясь в так называемых больших гранулах в связанном с АТФ виде (Г. А. Блашко, 1967; М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, 1974). Возможно, что именно таким образом замыкается один из патологических кругов, возникающий при прогрессирующей гипоксии плода.

Изменения кислородсвязывающей способности гемоглобина

На самой ранней ступени развития у эмбриона человека обнаруживается особая форма гемоглобина, получившего название примитивного или HbP. В настоящее

время функциональные способности его изучены недостаточно.

Нормальный гемоглобин — HbA — появляется приблизительно на 13-й неделе беременности. Количество его постепенно увеличивается и к концу беременности достигает 20—30% общего количества гемоглобина, 80—70% составляет так называемый фетальный гемоглобин — HbF. Его количество постепенно уменьшается, и HbF новорожденного полностью заменяется на HbA в течение 3—4 месяцев внеутробной жизни.

Многочисленные исследования показали, что HbF при рождении тем больше, чем менее зрелым является плод, и по его относительному количеству можно судить о зрелости ребенка (Н. Коева-Славкова, 1971). Фетальный гемоглобин отличается от гемоглобина взрослого человека электрофоретической подвижностью, более высокой устойчивостью к щелочной денатурации и особенно по аминокислотному составу. В физиологических условиях кислородосвязывающая способность у HbF выше, чем у HbA.

Связывание кислорода гемоглобином, то есть образование оксигемоглобина, зависит от напряжения физически растворенного кислорода в плазме. Между pO_2 и степенью насыщения крови кислородом, то есть процентом оксигемоглобина, существует прямая зависимость, которая графически выражается кривой диссоциации оксигемоглобина, имеющей для цельной крови человека S-образную форму (см. рис. 4).

Причина S-образности кривой диссоциации оксигемоглобина выяснена еще не окончательно, но предполагается, что она зависит от агрегации молекул гемоглобина (В. И. Войткевич, 1973). Положение кривой диссоциации в системе координат и S-образность формы имеют большое физиологическое значение. Пологий ход диссоциационной кривой в верхней ее части говорит о том, что кровь хорошо насыщена кислородом и в тех случаях, когда pO_2 в альвеолярном воздухе (а для плода в межворсинчатом пространстве) по различным причинам уменьшено. Нам кажется логичным замечание Nejedly (1974) о том, что верхнюю часть кривой вернее было бы называть кривой ассоциации Hb с кислородом.

Резко выраженный уклон кривой диссоциации оксигемоглобина крови в средней ее части (то есть в зоне

более низких величин pO_2) свидетельствует о том, что в капиллярах в большом количестве происходит отдача кислорода даже при незначительном снижении в них pO_2 , что обеспечивает нормальное течение окислительных процессов в тканях.

На способность гемоглобина связывать кислород, что определяет форму и положение кривой диссоциации оксигемоглобина (см. рис. 4), существенное влияние оказывают следующие факторы: рН, pCO_2 , температура, при которой происходит реакция, ионный состав среды, концентрация самого пигмента, концентрация SH-соединений, содержание в гемоглобине карбоангидразы, витаминов С и др.

Кривая В на рис. 4 соответствует положению кривой диссоциации HbO_2 при рН 7,4. Снижение рН до 7,2 (в результате повышения уровня CO_2 или при накоплении молочной кислоты и вообще при любом повышении концентрации H^+ -ионов) сдвигает кривую вправо (в положение С), форма кривой становится уплощенной, то есть сродство гемоглобина к кислороду уменьшается.

Повышение температуры также понижает кислородосвязывающую способность гемоглобина — кривая диссоциации сдвигается вправо, но ее форма не меняется. Повышение рН увеличивает кислородосвязывающую способность гемоглобина — кривая диссоциации сдвигается влево (положение А), она приобретает более крутую форму.

Влияние кислотности и температуры среды наиболее выражено в области низких значений pO_2 . Физиологическое значение этого состоит в том, что в кровь капилляров большого круга из тканей поступает CO_2 и некоторые другие кислые продукты обмена, температура крови в этих капиллярах повышается при усиленной деятельности органов. Таким образом, создаются благоприятные условия для лучшей диссоциации HbO_2 , то есть для получения тканями кислорода. В капиллярах легких в результате низкой концентрации CO_2 резко возрастает сродство гемоглобина к кислороду.

Кривая диссоциации оксигемоглобина плода сдвинута влево по отношению к кривой взрослого организма, то есть гемоглобин плода обладает более высокой кислородосвязывающей способностью. Во внутриутробном периоде это имеет большое физиологическое значение, так как,

несмотря на относительно невысокие уровни pO_2 крови межворсинчатого пространства, кровь плода связывает большое количество кислорода.

До недавнего времени повышенное сродство HbF к кислороду связывали только с особенностями строения его молекул. Однако в последние годы обнаружено, что положение кривой диссоциации, кроме перечисленных выше факторов, в большой степени зависит от концентрации в эритроцитах таких соединений, как аденинтрифосфат и особенно 2,3-ДФГ. Поскольку эти факты имеют большое практическое значение и до сих пор им не уделялось достаточное внимание, остановимся на них подробнее.

Известно, что организм способен пережить кровопотерю с большим дефицитом ОЦК при условии, что кровотечение происходит медленно, однако он плохо справляется с быстрой потерей крови. Исследования Тоггансе с соавторами (1970) показали, что при медленной кровопотере происходит одновременное уменьшение сродства гемоглобина к кислороду. Кроме того, было также отмечено, что если гемолизировать и подвергнуть диализу кровь взрослых, то HbA повышает кислородсвязывающую способность и приближается в этом отношении к HbF (Nachtman с соавт., 1964).

По мере хранения консервированной крови ее кислородсвязывающая способность повышается и при этом исчезает одна из выявляемых электрофорезом фракций. Эти факты дали основания предполагать, что кислородсвязывающая способность зависит не только от типа гемоглобина, но и от наличия в эритроцитах какого-то вещества.

В настоящее время есть основания считать, что понижение сродства гемоглобина к кислороду обусловлено увеличением в эритроцитах концентрации 2,3-ДФГ (А. С. Лявинец, 1976; Benesch, 1968; Zijlstra, 1970; Dotoκος, 1973).

Изменение содержания в эритроцитах 2,3-ДФГ является одним из тонких механизмов адаптации кислородсвязывающей способности гемоглобина при гипоксических состояниях. В эритроцитах преобразование ДФГ происходит при расщеплении глюкозы по так называемому побочному циклу гликолиза (Rapoport-Lenbering, 1951). При этом 1,3-ДФГ превращается в 2,3-ДФГ, кото-

рый под влиянием фосфатаз образует 3-фосфоглицерат и неорганический фосфат.

Скорость этих преобразований тормозится накопившимся и несвязанным 2,3-ДФГ. При физиологических условиях 1,3-ДФГ не подвергается гидролизу. Вместо этого одна из двух его фосфатных групп переносится на АТФ, в результате чего образуется АТФ и 3-фосфоглицерат. Эта реакция катализируется ферментом 3-фосфоглицерат и является основным путем преобразования ДФГ (А. Ленинджер, 1974).

В условиях гипоксии 2,3-ДФГ вступает в устойчивую связь с гемоглобином, что создает возможность дальнейшего образования этого глицерата. Предполагается также, что 2,3-ДФГ образует комплекс Hb-2,3-ДФГ, причем только с десатурированным гемоглобином, занимая при этом те свободные связи, которые предназначены для связывания его с кислородом. В результате этого кислородосвязывающая способность гемоглобина снижается.

Исходя из этого, повышенное сродство HbF к кислороду объясняется тем, что гемоглобин плода способен связывать только минимальные количества 2,3-ДФГ, и тем самым он связывает большое количество кислорода. Пути преобразования 1,3-ДФГ в процессе расщепления глюкозы могут быть следующими:

1. При физиологических условиях под воздействием фосфоглицераткиназы образуется 3-фосфоглицерат, причём из одной молекулы АДФ образуется АТФ.

2. При гипоксии, анемии и некоторых других состояниях увеличивается связывание ДФГ; 1,3-ДФГ под воздействием дифосфоглицератмутаза превращается в 2,3-ДФГ. В эритроцитах образуется комплекс Hb-2,3-ДФГ, который является резистентным к оксигенации. В результате этого кислородосвязывающая способность уменьшается, а отдача кислорода тканям увеличивается.

3. При ацидозе и истощении энергетических запасов 2,3-ДФГ под влиянием 2,3-дифосфоглицерат фосфатазы превращается в 3-фосфоглицерат и неорганический фосфат. В результате этого количество 2,3-ДФГ снижается, что повышает связывание гемоглобином кислорода и ухудшает отдачу его тканям (Domokos, 1973).

Приведенные данные позволяют более полно понять причину давно известных явлений, когда новорожденные рождаются в клинически хорошем состоянии при низких

цифрах процента HbO_2 и наоборот, когда они находятся в тяжелой гипоксии при относительно высоком проценте кислородного насыщения крови. Кроме того, представляется возможным пересмотреть вопрос о применении инфузии крови при тяжелой гипоксии новорожденных или выработке показаний к операции заменного переливания крови в процессе реанимации и постреанимационной терапии.

Повышенное сродство гемоглобина плода к кислороду, по сравнению с гемоглобином взрослых, проявляется только в ускоренном связывании молекул кислорода, что поддерживает диффузию кислорода на более высоком уровне. Кислородная емкость крови плода мало отличается от таковой у взрослого. Она зависит от количества гемоглобина, уровень которого у плода во время родов не превышает 16 г%. Характерная для взрослых способность отвечать на острую гипоксию усилением эритропоэза у плода и новорожденных в первые дни жизни еще не выражена. Отмеченное некоторыми авторами увеличение числа эритроцитов при гипоксии плода, по-видимому, можно объяснить гемоконцентрацией в острой фазе гипоксической гипоксии.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГИПОКСИЕЙ

Основным принципом медикаментозной коррекции гипоксических состояний является поддержание адекватности компенсаторных механизмов организма, в том числе и метаболических. В условиях возникшей гипоксии огромное значение приобретает достаточность энергетического обеспечения метаболических реакций организма. В основе предлагаемых путей коррекции патологического метаболизма, вызванного гипоксией, лежат биохимические и патофизиологические предпосылки, разработанные Laborit (1966—1974), В. М. Виноградовым с соавторами (1968—1973), М. Н. Кондрашовой с соавторами (1973) и проверенные нами в клинических условиях.

В настоящий момент совершенно очевидно, что энергетическая эффективность гликолитического цикла и суб-

стратного фосфорилирования является весьма незначительной по сравнению с продукцией макроэргов в системе цикл Кребса — дыхательная цепь. Однако в условиях гипоксии энергетическое значение гликолиза трудно переоценить, так как по скорости генерации энергии гликолиз превосходит окислительное фосфорилирование. Кроме того, гипоксия прежде всего приводит к снижению интенсивности аэробного метаболизма, и поэтому в этих условиях гликолиз становится основным источником химической энергопродукции. В организме беременной женщины наиболее чувствительными к гипоксии органами являются фето-плацентарный комплекс, мозг и почки. Безусловно, что и другие органы и системы страдают при недостатке кислорода, однако основу компенсаторно-приспособительных функций и жизнедеятельности организма в целом составляет удовлетворительное энергообеспечение метаболических реакций в первую очередь именно в этих органах. В условиях гипоксии эту функцию выполняет активация гликолитических процессов. Однако необходимо помнить, что активация гликолиза допустима лишь в тех случаях, когда необходима срочная выработка дополнительного количества энергии и, что самое главное, на непродолжительное время. Длительная стимуляция гликолитической фазы окисления приводит к накоплению недоокисленных продуктов обмена, возникновению декомпенсированного ацидоза и угнетению почти всех реакций катаболизма.

В этой связи актуальной становится возможность фармакологического управления процессами гликолиза и окисления в дыхательной цепи. На наш взгляд, более правильно следует говорить не о фармакологической стимуляции гликолиза, а о контроле и фармакологической поддержке гликолитических реакций или о так называемой фармакологической профилактике возможных нарушений гликолитического метаболизма. Для этого необходимо иметь четкое представление о возможных метаболических нарушениях в ответ на гипоксию на каждом конкретном этапе гликолитического цикла.

Фосфорилирование глюкозы или гликогена в конечном итоге дает один и тот же субстрат — глюкозо-6-фосфат, который в дальнейшем вовлекается в тот путь окисления, где имеется лучшее снабжение соответствующим ферментным набором.

При гипоксических состояниях, сопровождающихся дефицитом энергии, первичное фосфорилирование глюкозы и гликогена затруднено. Образование глюкозо-6-фосфата из глюкозы катализируется гексокиназой, активатором которой является инсулин. Следовательно, для включения эндогенной и экзогенной глюкозы в энергетический цикл необходимо назначение инсулина. Расчет обычный: на 4—5 г сухого вещества приходится 1 единица инсулина.

Образование глюкозо-6-фосфата из гликогена осуществляется при активации фосфорилазы «в» с образованием ее активной формы «а». Посредниками активирования фосфорилазы «в» являются катехоламины и серотонин.

Активация симпато-адреналовой системы при гипоксии имеет огромное значение в энергетическом обмене клетки. В то же время не следует забывать и об отрицательной стороне действия катехоламинов и серотонина, вызывающих увеличение кислородной потребности, падение углеводного резерва, адренергическую вазоконстрикцию и гиперлактацедемию.

Стабильность гиперлактацемии связана с уменьшением кровотока и прогрессированием гипоксии во многих органах, что препятствует использованию лактата для синтеза гликогена. Кроме того, гиперлактацедемия лежит в основе механизмов отека мозга, отека эндотелиальных клеток сосудов, увеличения СОЭ, возникновения феномена сладжа в системе микроциркуляции даже при нормальных значениях рН (Shumer, 1966) и наряду с гипервентиляцией является причиной повышенной диссоциации бикарбонатов и падения $p\text{CO}_2$ в тканях (Laborit, 1966).

Длительное функциональное напряжение симпато-адреналовой системы приводит к падению уровней катехоламинов и серотонина, что характеризуется истощением и срывом адаптационных механизмов организма. Следовательно, можно согласиться с мнением Теодореску-Экзарку (1972) о том, что в механизме возникновения постагрессивных разрядок катехоламинов из медулло-супраренальных желез активная роль принадлежит гипоксии и прогрессирующему ацидозу.

В акушерской практике часто приходится встречаться с такими формами гипоксии, при которых активность

симпато-адреналовой системы достаточно выражена. В этой ситуации необходимым является поддержание на достаточном уровне интенсивности метаболических компенсаторных реакций и ликвидация гиперлактацемии. Только при этих условиях стимуляция гликолиза будет носить действительно компенсаторный характер. Другими словами, при гипоксических состояниях целесообразным является поддержка только «алактатного» гликолиза, что дает возможность наряду с получением дополнительной энергии избежать отрицательного действия повышенных концентраций лактата.

Исследования Laborit (1970) показали, что в основе гиперлактацемии лежит повышение концентрации экстрагранулярных катехоламинов, в то время как амины интрагранулярной природы и в большей степени адреналин приводят к интенсификации метаболической активности. В этой связи важно использование фармакологических средств для препятствия выхода катехоламинов из гранул при гипоксических состояниях.

Taugner и Hasselbach (1967) показали, что для интрагранулярной аккумуляции катехоламинов необходимо наличие восстановленных форм SH-групп, принимающих участие в регуляции проницаемости мембран (Laborit, 1965). Стабилизация SH-групп в восстановленном состоянии зависит от наличия восстановленного глутатиона, что в свою очередь определяется количеством НАДФН, кофермента активности пентоз.

Как известно, гипоксические состояния всегда сопровождаются снижением концентрации SH-групп и падением активности пентозо-фосфатного цикла. Активировать этот путь метаболизма и таким образом ограничить выход катехоламинов из нервных окончаний помогает аминазин (Laborit, 1970).

Подтверждением экспериментальных исследований автора являются наши клинические наблюдения по применению аминазина в комплексном лечении гипоксии, особенно при поздних токсикозах беременных. В свое время Л. С. Персианинов (1957) предложил аминазин для лечения поздних токсикозов и в настоящее время он является одним из наиболее эффективных препаратов при лечении этой патологии беременности. Под влиянием аминазина наступает значительное улучшение клинического состояния, снижается содержание лактата в пери-

ферической крови и нормализуются показатели КЩС крови.

Результаты собственных исследований показали, что под действием аминазина снижение артериального давления сопровождается улучшением тканевой перфузии. Аминазин, являясь депрессантом ЦНС, снижает рефлекторную возбудимость центров симпатической иннервации, что уменьшает функциональное напряжение симпатoadреналовой системы, не угнетая эндогенной секреции катехоламинов и серотонина.

Улучшение тканевой перфузии обусловлено, по всей вероятности, периферическим α -адреноблокирующим действием аминазина, снимающим влияние вазоконстрикторов. Именно при токсикозах беременных отмечено значительное снижение концентрации восстановленного глутатиона в крови (З. Г. Морозова, 1972). Комбинированное применение аминазина, глутаминовой кислоты и метионина способствует увеличению содержания восстановленных форм SH-групп и препятствует чрезмерному выходу катехоламинов из гранул нервных окончаний. Поддержание интрагранулярной стабильности катехоламинов стимулирует первичное фосфорилирование углеводов.

Следующее звено регуляции гликолиза находится на уровне фермента — фосфофруктокиназы (ФФК). В физиологических условиях функция этого фермента большей частью угнетена, однако в условиях гипоксии его активность возрастает под действием продуктов усиленного расщепления аденозинтрифосфорной кислоты (АМФ, АДФ), неорганического фосфора и др. При нарастании тяжести гипоксии возникают условия, при которых возможно повторное ингибирование ФФК.

Один из механизмов угнетения активности ФФК поддается фармакологической коррекции. Известно, что усугубление гипоксии сопровождается нарастанием ацидоза, а избыток водородных ионов (Lowry, 1965) и дефицит бикарбонатных оснований (Paradise с соавт., 1970) приводят к ингибированию ФФК и лимитированию скорости гликолиза. Таким образом, коррекция ацидоза при гипоксических состояниях наряду с усилением метаболической активности процессов аэробного окисления стимулирует гликолиз на уровне ФФК. Нормализация КЩС в организме повышает энергетический фонд метаболизма.

Результаты собственных исследований показали, что

при правильной медикаментозной терапии ацидоза увеличивается концентрация макроэргов, снижается количество избыточного лактата, возрастает активность ферментов цикла Кребса. Мы применяли 7% раствор бикарбоната натрия в расчетных дозировках согласно следующей формуле (Т. М. Дарбинян, 1974): доза (в мэкв) = $F \times \text{масса} \times \Delta\text{ВЕ}$, где $F = 0,2$ (объем внеклеточной жидкости в л/кг), $\Delta\text{ВЕ} = \text{ВЕ}$ (определенное) — $\frac{\text{pCO}_2 \text{ (определенное)} - 40}{2}$.

Например, при массе 60 кг, ВЕ, равном — 12 мэкв/л и $\text{pCO}_2 = 30$ мм рт. ст., необходимо ввести бикарбоната натрия в количестве:

$$0,2 \times 60 \times \left[12 - \left(\frac{30 - 40}{2} \right) \right] = 0,2 \times 60 \times 7 = 84 \text{ мэкв/л.}$$

Исследования Л. С. Персианинова с соавторами (1971) показали, что введение при ацидозе щелочных растворов одновременно улучшает показатели КЩС крови матери и плода.

Следующим регулирующим моментом гликолиза является окисление глицеральдегид-фосфата до высокоэнергетического соединения 1,3-дифосфоглицерата под действием глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы в присутствии НАД. В условиях гипоксии происходит заметное снижение содержания SH-групп в крови и тканях, в результате чего значительно уменьшается активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (SH-группы являются одним из активных центров этого фермента). Следовательно, поддержание в крови стабильных концентраций восстановленных форм SH-групп при гипоксии способствует регуляции гликолиза и на этом этапе.

Угнетение активности аэробного окисления сопровождается энергетическим дефицитом, который не в состоянии восполнить даже дополнительно полученная в процессе гликолиза энергия. Становится очевидным, что при гипоксических состояниях возникает необходимость фармакологической стимуляции метаболических реакций цикла Кребса и дыхательной цепи.

Скорость химической реакции во многом зависит от исходной концентрации субстрата, вступающего в реакцию. Активация процессов окисления при сниженных концентрациях исходного продукта реакции приводит к

быстрому развитию субстратного голодания тканей и энергетического дефицита. Если мы сможем добиться усиления интенсивности реакций цикла Кребса и дыхательной цепи, то параллельно должны суметь обеспечить работу этих метаболических систем исходными субстратами, важнейшими из которых являются пируват и α -кетоглутарат. Следовательно, стимуляция гликолиза в условиях гипоксии была бы целесообразной только до момента образования пирувата с вовлечением его в цикл трикарбоновых кислот, а это возможно только при достаточной функциональной активности цикла. В противном случае пируват будет восстанавливаться в лактат с нарастанием гиперлактацемии и тяжести ацидоза. Таким образом, для того чтобы обеспечить энергетический гомеостаз в условиях гипоксии, необходима одновременная стимуляция как гликолитического метаболизма, так и реакций окисления в цикле Кребса и дыхательной цепи.

Одним из активных стимуляторов метаболических реакций цикла Кребса является глутаминовая кислота. Доказано, что глутаминовая кислота стимулирует транспорт кислорода кровью, повышает активность ряда дегидрогеназ цикла Кребса и активность ферментов дыхательной цепи (М. С. Волков, 1969; А. М. Генкин, 1969), усиливает процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях. Введение глутаминовой кислоты стимулирует вовлечение лактата в аэробную фазу окисления, способствуя сохранению макроэргических резервов.

При лечении гипоксических состояний в акушерской клинике следует применять глутаминовую кислоту из расчета 0,2 г/кг массы (суточная доза). Результаты собственных исследований показали, что применение глутаминовой кислоты в указанных дозировках на протяжении 4—6 дней при анемиях и поздних токсикозах беременных, а также при перенашивании беременности способствует уменьшению концентрации избыточного лактата и повышению в крови содержания пирувата наряду с увеличением активности СДГ.

А. П. Валовой (1969) в эксперименте показал, что под влиянием глутаминовой кислоты повышается парциальное напряжение кислорода в тканях, свидетельствующее об усилении тканевой утилизации кислорода. По всей вероятности, стимулирующее действие глутаминовой кислоты на процессы дыхания опосредовано α -кетоглутаратом.

Кроме того, в ходе превращения образовавшегося кетоглутарата в сукцинат через сукцинил-КоА происходит единственное в цикле Кребса субстратное фосфорилирование с образованием 4 эквивалентов АТФ вместо обычных трех. Исходя из этих соображений, кетоглутаровую кислоту можно рассматривать как более ценный энергетический материал в условиях гипоксии (В. М. Виноградов, 1973).

Повышение активности МДГ и СДГ в наших исследованиях при лечении гипоксии, в комплекс которого входила и глутаминовая кислота, свидетельствует об активации процессов окисления в цикле Кребса. Кроме того, применение глутаминовой кислоты в комплексной терапии поздних токсикозов способствует уменьшению в крови концентрации аммиака. Об этом судили по исчезновению неврологической симптоматики токсикоза. Эффект комплексного лечения все же нельзя объяснять только действием глутаминовой кислоты, однако, учитывая особенности ее метаболизма, можно говорить об определенном участии этого субстрата в регуляции ряда обменных процессов.

В настоящее время доказано, что при гипоксиях любого генеза наблюдается значительный дефицит окисленных форм никотинамидных нуклеотидов. Соотношение НАД⁺/НАДН уменьшается вследствие повышения концентрации НАДН (М. М. Эпштейн с соавт., 1974; Н. Д. Ещенко с соавт., 1975; Laborit, 1970).

Регуляция взаимоотношений окисленных и восстановленных форм НАД при гипоксии имеет огромное значение и требует более тщательного изучения, так как определяет основную направленность метаболических реакций. Высокие концентрации НАДН стимулируют активность ЛДГ и таким образом способствуют восстановлению пирувата в лактат с усугублением тяжести ацидоза. Кроме того, дефицит НАД⁺ угнетает интенсивность превращения кетоглутарата в сукцинил-КоА и, следовательно, тормозит процесс субстратного фосфорилирования в цикле Кребса.

Мы уже говорили, что основным отрицательным моментом активации гликолиза является гиперлактацидемия, которая характеризуется, главным образом, степенью нарушения соотношения между формами никотинамидных нуклеотидов, регулирующих транспорт электро-

нов в метаболических системах. Если бы удалось заставить гликолиз работать только до уровня образования пирувата с последующим вовлечением его в цикл Кребса, то активацию гликолитической цепи следовало бы только приветствовать. К сожалению, в условиях гипоксии накопление пирувата сопровождается увеличением концентрации лактата, что рассматривается рядом авторов как отрицательная сторона действия активации гликолиза.

В большей части наших исследований прогрессирующая гипоксия приводила к избыточному содержанию лактата наряду с уменьшением концентрации пирувата. Снижение концентрации пирувата может быть обусловлено нарушением гликолитических реакций или на уже описанных выше этапах цикла, или на уровне пируваткиназы, катализирующей перенос фосфатной группы от фосфоэнолпирувата на АДФ. В этой реакции физиологическим активатором являются ионы калия. Считают, что связывание с калием вызывает конформационное изменение, в результате которого образуется более активная форма фермента. Гипоксические состояния, встречающиеся при различных формах акушерской патологии, в большей своей части сопровождаются выраженным дефицитом калия, следовательно, для поддержания достаточной скорости гликолиза на стадии образования пирувата необходимо назначение препаратов калия.

Теперь мы вплотную подошли к вопросу о возможности использования пирувата в цикле Кребса, минуя его «сброс» в лактат. Стимуляция окислительных процессов при гипоксии способствует элиминации лактата, но, опять-таки, через пируват. Для «алактатного» использования пирувата необходимо или обеспечить перманентное окисление НАДН, или стимулировать реакции метаболизма с участием восстановленных форм никотинамидных нуклеотидов. При дефиците НАД⁺ его транспортную функцию в отношении водорода может в определенной мере выполнять такой естественный акцептор электронов, как цитохром С.

Цитохром С выпускается в дозировке — 2,5 мг цитохрома С в 1 мл при рН, равном 7.

Некоторые авторы (В. А. Струков, В. А. Брайченко, 1973; Blach, Ossuch, 1963; Fujü, 1964) с успехом применяли цитохром С в терапии асфиксии новорожденных. Мы

использовали в ряде случаев цитохром С в комплексном лечении гипоксических состояний материнского организма, вызванных поздним токсикозом, слабостью родовой деятельности или анемией беременных. Препарат вводили внутривенно в растворе глюкозы по 5—7,5 мг 3—4 раза в сутки. При этом было отмечено повышение интенсивности процессов аэробного окисления, что характеризовалось уменьшением концентрации лактата, увеличением активности СДГ и улучшением показателей КЩС периферической крови беременных и рожениц. На наш взгляд, при лечении гипоксических состояний весьма перспективно стимулировать реакции включения пирувата в цикл Кребса путем его восстановительного карбоксилирования.

Возможность этого процесса при гипоксических состояниях высказана М. Н. Кондрашовой (1971) и В. М. Виноградовым (1973). Авторы подкрепляют свое предположение тем фактом, что при гипоксии наблюдается избыточное содержание восстановленных форм никотинамидных нуклеотидов, необходимых для осуществления реакции карбоксилирования пирувата в малат. Однако интенсивность процессов карбоксилирования во многом зависит и от концентрации углекислоты. Учитывая активное участие углекислого газа во всех основных биосинтетических и окислительных процессах в клетке, М. Ф. Гулый с соавторами (1973) предположил, что функционирование цикла Кребса (4 из 9 метаболитов цикла образуются путем карбоксилирования) находится в неразрывной связи с реакцией карбоксилирования. Анализ результатов собственных исследований, а также данных литературы свидетельствует, что при гипоксических состояниях в акушерской клинике в большей части случаев отмечается дефицит углекислоты как в форме растворенного углекислого газа, так и в форме бикарбонатов. Из этого следует, что в условиях гипоксии реакция восстановительного карбоксилирования пирувата нуждается в фармакологической стимуляции. Помимо усиления катаболизма пирувата это обеспечивает также его включение в синтетические процессы. Кроме того, путем карбоксилирования серина осуществляется одна из возможностей нейтрализации аммиака, а также поставляются молекулы глицина для синтеза глутатиона.

Сотрудниками института биохимии АН УССР (М. Ф. Гулый с соавт., 1976) изучена возможность воз-

действия на процессы карбоксилирования путем изменения содержания углекислоты в тканях как субстрата ферментов карбоксилаз, и количества двухвалентных металлов, являющихся активаторами этих ферментов. В качестве препарата предложен карбоксиллин, представляющий собой солевую смесь бикарбоната натрия — 20 весовых частей и сульфатов магния, марганца и цинка — 4, 0,1 и 0,1 весовых частей соответственно.

Исследования показали, что под влиянием карбоксиллина происходит интенсификация реакций цикла Кребса, увеличивается скорость поглощения кислорода и окисления ацетата и пирувата, усиливается биосинтез липидов и гликогена. При экспериментальной постгеморрагической анемии карбоксиллин стимулирует восстановление количества эритроцитов, гемоглобина и сывороточных белков, нормализует КЩС крови.

Мы применили карбоксиллин в комплексном лечении позднего токсикоза, анемии беременных и слабости родовой деятельности. Препарат назначали *per os* после еды. Разовая доза карбоксиллина составляла 2 г, суточная — 6—8 г. Анализ полученных результатов показал статистически достоверное снижение концентрации лактата в периферической крови беременных и рожениц после лечения карбоксиллином. По всей вероятности, это обусловлено тем, что накапливающийся в процессе гликолиза пируват не «сбрасывается» в лактат, а активно вовлекается в цикл трикарбоновых кислот. Подтверждением этого также является обнаруженное нами увеличение активности МДГ.

Применение карбоксиллина приводит к повышению концентрации бикарбонатов с увеличением буферной емкости крови, что способствовало нормализации рН периферической крови. Более того, отмечено достоверное повышение концентрации стандартных и истинных бикарбонатов в ретроплацентарной крови и в крови из пуповинной вены новорожденных, что свидетельствует о положительном влиянии карбоксиллина на компенсаторную возможность буферных оснований фето-плацентарного кровотока.

Таким образом, использование карбоксиллина дает возможность рационально использовать дополнительную энергию, полученную в результате стимуляции гликолиза, и, что самое главное, предотвратить избыточное накопле-

ние лактата. Разгрузка гликолитической цепи на уровне пирувата с вовлечением его в восстановительную реакцию карбоксилирования в цикле Кребса делает возможным более длительное существование адекватной стимуляции гликолиза без патологической гиперлактацидемии. Именно при этих условиях дополнительное экзогенное введение энергетических субстратов становится оправданным. В качестве такого дополнительного источника энергии мы использовали смесь, в состав которой входили 5% раствор глюкозы — 400 мл, инсулин — 5 ед., 3% раствор хлористого калия — 30 мл, АТФ — 40 мг и кокарбоксилаза — 100 мг.

Окисление НАДН и НАДФН в результате восстановительного карбоксилирования пирувата, а также экономия окисленной формы нуклеотидов при использовании цитохрома С стимулируют субстратное фосфорилирование в цикле Кребса за счет превращения кетоглутарата в сукцинил-КоА и приводят к восстановительному превращению малата в сукцинат. Этим мы поддерживаем еще одну из адаптационных метаболических реакций организма в условиях гипоксии. Сущность ее заключается в следующем.

Из всех реакций окисления в цикле Кребса только превращение сукцината в фумарат катализируется не НАД-, а ФАД-зависимой дегидрогеназой. Реакция окисления сукцината, следовательно, не зависит от конкуренции субстратов за НАД⁺, благодаря чему сукцинат способен окисляться с наибольшей скоростью. При недостатке кислорода в системе окисления происходит перестройка на преимущественное образование и использование сукцината (М. Н. Кондрашова, 1969).

Ряд авторов (В. Н. Карнаухов, В. П. Зинченко, 1971; Scholz с соавт., 1969, и др.) показали, что при гипоксии происходит быстрое восстановление пиридиннуклеотидов, в то время как флавопротеиды почти полностью окислены. Этим объясняются большие возможности для окисления сукцината, дегидрогеназа которого является типичным флавопротеидом, следовательно, окисление сукцината может осуществляться даже при дефиците или даже полном отсутствии НАД⁺.

В этой связи весьма перспективным является экзогенное введение производных янтарной кислоты с целью получения дополнительной энергии в условиях гипоксии.

Предварительные исследования с использованием соли янтарной кислоты — сукцината натрия — дали обнадеживающий результат. Сукцинат натрия в виде 5% раствора вводили внутривенно из расчета 100 мг/кг массы.

Одним из быстрых путей образования сукцината в организме является его продукция из глутаминовой кислоты через цикл Робертса, включающий в качестве интермедиаторов такие соединения, как γ -аминомасляная кислота (ГАМК), γ -оксимасляная кислота (ГОМК) и янтарный полуальдегид (М. Н. Кондрашова с соавт., 1973). В лаборатории Laborit (1960) впервые синтезирован и применен в условиях эксперимента и клиники янтарный полуальдегид (γ -оксибутират натрия), причем сразу же было отмечено его положительное действие при терминальных состояниях.

По мнению исследователей, одним из механизмов действия оксибутирата натрия является его способность окислять НАДН, то есть выполнять ту функцию метаболизма, которая резко нарушена при дефиците кислорода. Следовательно, можно утверждать, что оксибутират натрия обладает выраженным противогипоксическим действием (В. А. Беляков с соавт., 1970). Кроме того, показано, что янтарный полуальдегид стимулирует цепь переносчиков электронов (Weber с соавт., 1964), активируя сукцинатдегидрогеназу за счет снятия ингибирующего действия малоната (Laborit, 1970) и тем самым стимулируя процессы дыхания.

Оксибутират натрия тормозит расщепление ГАМК и ГОМК и в процессе метаболизма может быть окислен в янтарную кислоту, дальнейшее окисление которой в условиях гипоксии стимулирует транспорт электронов на дыхательную цепь.

М. Н. Кондрашова с соавторами (1973) считает, что механизм благоприятного действия оксибутирата натрия при гипоксии состоит из двух компонентов: противогипоксического и сукцинатогенного.

По данным Е. М. Хватовой с соавторами (1973), эффект действия оксибутирата натрия связан со способностью этого препарата оказывать выраженное стимулирующее влияние на активное клеточное дыхание и скорость фосфорилирования АДФ.

Наш опыт применения оксибутирата натрия при лечении поздних токсикозов беременных и слабости родовой

деятельности показал целесообразность и эффективность назначения этого препарата. При слабости родовой деятельности оксibuтират натрия входил в обязательный комплекс медикаментозной терапии, обеспечивающей метаболическую коррекцию и отдых роженицы. Оксibuтират натрия вводили внутривенно (10 мл 20% раствора) и перорально (разовая доза — 20 мл, суточная — до 60 мл). Какого-либо отрицательного побочного действия препарат не оказывает. Назначение оксibuтирата натрия входило также в обязательный комплекс терапии поздних токсикозов беременных. Отмечены достоверное повышение активности СДГ, снижение концентрации лактата в периферической и ретроплацентарной крови, нормализация КЩС крови, то есть применение оксibuтирата натрия приводило к выраженной активации окислительных процессов в цикле Кребса.

Учитывая механизм метаболического действия оксibuтирата натрия, мы считаем наиболее целесообразным его применение в комплексном лечении поздних токсикозов беременных, при которых значительно снижена скорость транспорта электронов по дыхательной цепи. В клинической практике следует помнить, что применение оксibuтирата натрия, кстати, как и аминазина, сопровождается выраженным снижением в крови концентрации калия (Laborit, 1970), поэтому необходимо при назначении этих препаратов одновременно вводить калий.

Положительный эффект стимуляции сукцинатного пути окисления при гипоксических состояниях подтверждается также результатами проведенных нами полярографических исследований дыхательной функции плацента. Мы уже упоминали о том, что в митохондриях плаценты, полученной в результате родов, осложненных поздними токсикозами, перенашиванием беременности и слабостью родовой деятельности, существенно снижается скорость поглощения кислорода и коэффициент дыхательного контроля. Добавление в инкубационную среду сукцината как субстрата дыхания приводило к повышению этих показателей, что свидетельствует об активации процессов дыхания в плацентарной ткани при высокой степени сопряжения окисления с фосфорилированием. Одновременное применение глутаминовой кислоты, оксibuтирата натрия и сукцината натрия при гипоксических состояниях значительно активизирует работу цикла Кребса

и таким образом обеспечивает достаточность энергопродукции.

Анализ результатов собственных исследований и данных литературы показал, что в основе фармакологической коррекции гипоксических состояний, встречающихся в акушерской клинике, должны быть мероприятия, направленные на ликвидацию причин, вызвавших гипоксию, а также нормализующие патологический метаболизм.

Основным моментом медикаментозной терапии обменных нарушений при гипоксии, на наш взгляд, является поддержка «алактатного» гликолиза и стимуляция окислительных реакций цикла Кребса и дыхательной цепи. Подобная тактика дает возможность обеспечивать энергетическим материалом функционирование фето-плацентарного комплекса. Безусловно, это отнюдь не единственный путь медикаментозной терапии акушерских осложнений, сопровождающихся гипоксией. В каждом конкретном случае акушерской патологии ведущая роль принадлежит этиологическому лечению, однако специфическая терапия будет эффективна только в том случае, если она проводится на фоне управляемого метаболизма.

Поскольку основной причиной возникновения гипоксии при ряде акушерских осложнений является нарушение маточно-плацентарной циркуляции крови, коррекцию метаболических нарушений необходимо проводить на фоне улучшения перфузионных взаимоотношений в функциональной системе матка — плацента — плод.

В клинической практике хорошие результаты получены при использовании дроперидола. Под влиянием его улучшается маточно-плацентарное кровообращение вследствие уменьшения сосудистого сопротивления кровотоку. По всей вероятности, устранение периферической вазоконстрикции дроперидолом обусловлено его блокирующим действием на адренореактивные структуры. Кроме того, показано, что дроперидол повышает устойчивость головного мозга к гипоксии (Т. М. Дарбинян, 1974). Гипотензивный эффект действия дроперидола обусловлен также его дилатирующим влиянием на периферические сосуды.

Учитывая особенности сосудистого действия дроперидола, применение препарата целесообразно в комплексной терапии поздних токсикозов беременных (Н. Н. Расстригин с соавт., 1975).

Мы отметили, что использование дроперидола у значительной части беременных и рожениц вызывает ряд неприятных ощущений: сердцебиение, беспокойство, головную боль, чувство жара и др. Назначение дроперидола одновременно с седуксеном полностью исключало побочные действия препарата.

На основании экспериментальных и клинических данных показано защитное действие седуксена при циркуляторной гипоксии (В. Ю. Островский с соавт., 1968). Седуксен предотвращает ацидотические сдвиги в крови, способствует активации окислительных процессов.

Положительное действие на интенсивность маточно-плацентарной циркуляции крови оказывают эуфиллин, компламин и эстрогенные гормоны. Эффект действия эстрогенных гормонов, по всей вероятности, обусловлен расслаблением прекапиллярных сосудов сопротивления (Фолков, Нил, 1976) и усилением метаболической активности тканей.

В комплексную терапию гипоксических состояний мы включали витамины группы В (B_1 , B_2 , B_6) и С. По данным Б. И. Парменова-Трифилова и Р. В. Белуа (1974), витаминотерапия увеличивает устойчивость организма к гипоксии, нормализует обмен катехоламинов, что способствует повышению адаптационной способности симпатoadrenalовой системы.

Экспериментальные исследования А. М. Хвуль с соавторами (1971) показали, что введение кокарбоксилазы способствует нормализации pO_2 в тканях и повышает концентрацию SH-групп в крови. Предварительное введение новорожденным крысятам кокарбоксилазы увеличивает их выживаемость после экспериментальной асфиксии (И. Г. Дауранов, 1974).

Эти данные находятся в соответствии с результатами собственных клинических наблюдений по применению кокарбоксилазы. Назначение кокарбоксилазы роженицам и новорожденным способствовало повышению активности процессов аэробного окисления, что сопровождалось усилением энергопродукции, причем назначение кокарбоксилазы сочетали с введением АТФ.

Результаты исследований Horska с соавторами (1970) и Stembera (1970) показали, что применение АТФ нормализует параметры КЩС крови как матери, так и плода. По мнению авторов, АТФ вызывает расширение ма-

точных сосудов и ускорение маточного кровотока, что способствует удалению кислых метаболитов из фето-плацентарной циркуляции. Л. Т. Лысый, В. З. Бурлаку (1974) на основании данных экспериментальных исследований считают, что предварительное введение АТФ предотвращает развитие выраженной гипоксии.

Одним из серьезных осложнений, связанных с гипоксией, является снижение интенсивности тканевой перфузии вследствие нарушений в системе микроциркуляции, что проявляется спазмом артериол, прекапиллярных и посткапиллярных сфинктеров, активацией шунтового механизма, стазом крови, гиперкоагуляцией и повышенной агрегацией форменных элементов крови. Микроциркуляторные нарушения в конечном счете приводят к развитию синдрома так называемого диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Профилактика этого грозного осложнения состоит в своевременной коррекции капиллярной перфузии и нормализации реологических свойств крови.

Хорошее вазоплегическое действие оказывают аминазин и дроперидол. Однако применение этих препаратов возможно только под строгим контролем показателей гемодинамики. Л. Н. Колодина с соавторами (1975) сообщает о выраженном влиянии на сосудистый тонус пирроксана, обладающего α -адреноблокирующим периферическим и центральным действием.

Блокада α -адренорецепторов наряду с уменьшением вазоконстрикции, вызванной тканевыми катехоламинами и серотонином, снижает гиперкоагуляцию крови, особенно выраженную при поздних токсикозах беременных. В то же время при анемиях беременных (тяжелые формы), где выражена гипокоагуляция, целесообразно применение β -адреноблокатора — индерала, повышающего коагулабельную способность крови. Назначение индерала при анемиях беременных показано еще и потому, что блокада β -адренорецепторов этим препаратом уменьшает несоответствие между фактическим и необходимым количеством кислорода (К. И. Бендер с соавт., 1975).

При лечении поздних токсикозов беременных мы широко использовали назначение атропина, который наряду со спазмолитическим действием блокирует холинергические рецепторы, что также снижает гиперкоагуляцию крови (В. В. Альфонсов с соавт., 1975).

В целях улучшения кровотока в системе микроциркуляции также применяли реополиглюкин, обладающий дезинтоксикационным и диуретическим действием (Б. В. Петровский, Ч. С. Гусейнов, 1971; Уилкинсон, 1974). Реополиглюкин вызывает дезагрегацию эритроцитов, снижает вязкость крови вследствие гемодилюции, обладает антитромбообразовательным действием, нормализует показатели гематокрита и СОЭ, снижает общее периферическое сопротивление сосудов кровотоку. Наряду с улучшением реологических свойств крови применение реополиглюкина приводит к снижению и исчезновению отеков вследствие возникающей в крови высокой транзиторной концентрации коллоида, привлекающего воду из тканей в кровеносное русло (Г. М. Соловьев, Г. Г. Радзивил, 1973).

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ГАЗООБМЕНА И РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Развитие гипоксии, гиперкапнии и ацидоза у плода в процессе родов в принципе полностью можно ликвидировать только путем устранения причины их возникновения. Это не всегда возможно и поэтому в большинстве случаев гипоксии плода остается оправданным стремление акушера к быстрейшему родоразрешению. Одновременно с проведением родоразрешающих операций, а также перед началом их осуществляется комплекс лечебных мероприятий с целью улучшения газообмена, нормализации кислотно-щелочного, электролитного нарушений, макро- и микроциркуляции, а также повышения устойчивости и выносливости мозговых центров плода по отношению к гипоксии.

Ингаляция чистого увлажненного кислорода. Существуют многочисленные доказательства того, что при повышении pO_2 в крови матери повышается pO_2 и процент HbO_2 в крови плода (Saling, 1963; Dawes, 1968; Н. С. Бакшеев, А. С. Лявинец, 1972), снижается уровень лактата (Jacobson, 1970), нормализуется гемодинамика и исчезают признаки гипоксии (Althabe с соавт., 1967; Lampé, 1973, и др.).

В отношении степени увеличения pO_2 крови плода и изменения рН и ВЕ при ингаляции роженицей кислорода мнения различных авторов весьма разноречивы. По-видимому, pO_2 в крови плода повышается в меньшей степени, чем в крови матери, и существует определенный предел, выше которого уже не наблюдается теоретически ожидаемый рост pO_2 у плода.

Организм плода имеет определенные защитные механизмы, проявляющиеся, в частности, спазмом сосудов пуповины и плаценты, которые предупреждают чрезмерную гипероксию. Исследования Gage с соавторами (1969) показали, что при исходном низком pO_2 у плода, ингаляция кислорода матерью приводит к закономерному его повышению, однако при нормоксии (более 20 мм рт. ст.) она практически не изменяет pO_2 плода. Поэтому оправдано одновременно с ингаляцией кислорода вводить матери препараты, увеличивающие маточно-плацентарный кровоток (сигетин, эуфиллин, АТФ, курантил).

При ингаляции чистого кислорода pO_2 в крови матери увеличивается с 95 до 400—650 мм рт. ст., что способствует не только большему насыщению кислородом гемоглобина, но в 6,5 раза увеличивает количество кислорода, растворенного в плазме.

Растворенный в плазме кислород проникает через плацентарный барьер и утилизируется тканями плода интенсивнее, чем кислород, связанный с гемоглобином.

Для того чтобы приучить женщину дышать через герметично укрепленную маску, необходимо включить соответствующие упражнения в программу психо-профилактической подготовки беременных. Эффективность ингаляции зависит также и от продолжительности вдыхания кислорода. Повышение количества кислорода в крови плода происходит обычно через 3—6 мин от начала ингаляции.

После прекращения ингаляции количество кислорода в крови плода в течение 5 мин уменьшается до исходного уровня. К 10-й минуте оно снижается еще ниже, и только потом вновь восстанавливается исходный уровень процента HbO_2 . Поэтому в промежутке между 5-й и 10-й минутами от момента прекращения ингаляции кислорода гипоксия плода может усугубиться. Исходя из этого, ингаляция кислорода должна проводиться непрерывно. После 30—60 мин непрерывной ингаляции допускается

уменьшение концентрации кислорода до 50%. Кислород подлежит обязательному увлажнению.

Длительная непрерывная ингаляция кислорода через герметично укрепленную на лице роженицы маску должна быть начата немедленно после появления признаков гипоксии плода. На фоне непрерывной ингаляции кислорода проводятся все последующие мероприятия.

Наши наблюдения показали, что ингаляция кислорода различными методами эффективна только в случаях выраженной гипоксемии, при циркуляторной и гемической гипоксиях эффективность метода значительно снижается. Лечение гистотоксической гипоксии ингаляционным введением кислорода почти безуспешно. В этой связи представляет интерес применение кислорода под повышенным давлением в комплексной терапии гипоксических состояний.

Гипербарическая оксигенация (ГБО). Расчеты показали, что содержание в крови 25—26 об. % кислорода (кислородная емкость крови при нормальных условиях — 20,3 об. %) позволяет обеспечить метаболические потребности тканей в кислороде даже при снижении интенсивности кровотока на 50% (С. Н. Ефуни, 1974). Дыхание чистым кислородом под давлением 3 атм может компенсировать снижение кислородной емкости крови, равноценное потере 4,5 г % гемоглобина. Таким образом, становится очевидной целесообразность применения гипербарической оксигенации при циркуляторной и анемической гипоксиях. Ряд авторов (Неуманн, 1966; Pasano с соавт., 1966) отмечают положительное действие гипербарической оксигенации при лечении гипоксии мозга, вызванной нарушением мозгового кровообращения.

Гипербарическая оксигенация обеспечивает сохранение активности цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы, нормализацию углеводного обмена. У здоровых животных ГБО вызывает активацию цитохромоксидазы, дегидрогеназ и фосфорилазы, снижение уровня свободных радикалов, нарастание содержания аммиака, уменьшение количества мочевины и приводит к развитию дистрофических процессов. По мнению А. Н. Леонова (1975), кислород под повышенным давлением играет роль как активатора, так и ингибитора метаболических механизмов адаптации в зависимости от уровня сдвигов метаболического гомеостаза.

Сведения о токсическом воздействии повышенного давления кислорода известны уже давно и в значительной степени тормозили внедрение этого метода в клиническую практику. В частности, было установлено, что токсичность кислорода усиливается в присутствии углекислоты.

При повышенном pO_2 (3 атм и более) вся кровь насыщена кислородом и гемоглобин находится в состоянии оксигемоглобина не только в артериальной, но и в венозной крови. Будучи более сильной кислотой, чем гемоглобин, оксигемоглобин уже не в состоянии связывать углекислоту и выводить ее из тканей (Н. Н. Сиротинин, 1973).

Установилось мнение, что токсическое воздействие высоких давлений O_2 проявляется главным образом в виде раздражения легких или судорог, свидетельствующих о поражении ЦНС. Между тем токсическое действие O_2 , по-видимому, отражается на любой ткани и клетке организма, длительно пребывающего в условиях ГБО (Lembertsen, 1968). Это связано с нарушением цикла нормальных окислительных реакций и накоплением в тканях недоокисленных продуктов обмена, что приводит к развитию в организме так называемого состояния гипоксии гистотоксического типа (А. Г. Жиронкин, 1975).

Практический интерес представляют исследования о влиянии лекарственных препаратов на клинические и морфологические проявления кислородного отравления. С помощью таких препаратов, как индерал, серотонин, анальгин удается в ряде случаев предупредить или ослабить неблагоприятные изменения в некоторых органах.

Ряд веществ (гексоний, мезатон, мефедрол, левомепромазин) предупреждают лишь отдельные проявления кислородной интоксикации. В то же время морфин, промедол, фентанил, эфедрин утяжеляют течение кислородного отравления (П. С. Болоцин, Н. В. Гуцу, 1975, и др.). Это же относится к гормонам крови надпочечников, щитовидных желез и инсулину (Е. А. Мухин, 1975).

Препараты, нормализующие КЩС, не всегда оказывают положительное действие в условиях ГБО. При совместном применении ГБО и лекарственных средств необходимо учитывать эти сведения. Однако следует отметить, что разнообразные вредные воздействия ГБО изучены на животных и на здоровых людях, поэтому по

отношению к больным с различными видами патологии требуются известные уточнения.

Несмотря на множество нерешенных проблем, ГБО находит все более широкое применение в клинической практике и считается одним из перспективных методов лечения гипоксии, в том числе и гипоксии плода (Л. С. Персианинов, 1975).

Для профилактики и лечения гипоксии матери и плода при сердечно-сосудистых заболеваниях с выраженной недостаточностью кровообращения ГБО успешно была применена у 79 женщин (А. Т. Андреева с соавт., 1973; Ш. И. Шлиндман с соавт., 1973). При этом наблюдалось значительное улучшение показателей КЩС матери, плода и околоплодных вод, а также ЭКГ. В результате лечения у 75 больных было отмечено состояние компенсации, роды закончились самостоятельно, родились живые дети. Оксигенацию проводили с помощью барокамеры «Винкерс» в режиме 1,5—3 атм по 40—60 мин. В зависимости от тяжести заболевания проводили 10—12 сеансов.

Специально изготовленная одноместная барокамера конструкции Е. В. Молжанинова и В. К. Чайки была применена у 65 беременных, страдающих пороком сердца. Лечение проводилось преимущественно во второй половине беременности (у 4 женщин — в первом периоде родов). Положительные результаты получены у 49 больных (В. К. Чайка с соавт., 1976).

Л. В. Ванина (1976) использовала метод ГБО в родах у больных с тяжелой сердечной и легочной патологией. Пребывание в барокамере продолжалось 2—2,5 ч при 1—2,5 атм.

В. А. Попов и В. В. Головки с соавторами (1976) на модели острой гипоксии плода у экспериментальных животных изучали реакции, возникающие в ответ на ГБО в системах, осуществляющих как внутриутробное, так и внеутробное дыхание. Применялась барокамера БКИ-192 в двух режимах: 0,75 и 1,5 атм при 3-часовой экспозиции. ГБО проводилась в день предполагаемых родов у беременных крольчих.

Активные жизнеспособные крольчата получены в 92% случаев лечения ГБО. В контрольной группе 70% новорожденных погибли, 30% родились в тяжелом и агональном состоянии. Авторы отмечают нормализацию

плацентарного кровообращения и сохранение структуры трофобласта, близкой к нормальной. В легких крольчат, перенесших гипоксию и ГБО, была выявлена хорошая и удовлетворительная степень аэрогенного расправления, хотя в определенном проценте имелись случаи нарушения кровообращения и аэрации, характерные для гипоксии.

Ряд экспериментальных данных свидетельствуют о большом значении создания оптимальных микроклиматических условий в барокамере и о необходимости строгого контроля за параметрами ее газовой среды.

По данным И. П. Березина с соавторами (1975), в барокамере ГБО температура воздуха должна быть на уровне $22 \pm 3^\circ$, относительная влажность — 65—85% и содержание CO_2 — 0,7—0,2%.

Промышленное производство усовершенствованных барокамер позволит провести более широкие клинические испытания ГБО при тяжелой сердечно-легочной патологии и анемии у беременных и рожениц и уточнить наиболее эффективные режимы терапии.

Медикаментозная коррекция. Для того чтобы увеличить утилизацию глюкозы организмом плода, необходимо значительно увеличить гликемию в организме матери. При одномоментном введении 40% раствора глюкозы в количестве 40—50 мл наблюдается только кратковременная гипергликемия и увеличение транспорта глюкозы к плоду продолжается 15—30 мин. Часть глюкозы, особенно при затянувшихся родах, подвергается анаэробному гликолизу, что приводит к повышению уровня молочной кислоты в организме матери и плода.

Поэтому выгодно применять капельное внутривенное введение 5—10% раствора глюкозы в количестве 150—200 мл в течение двух часов, что обеспечивает необходимый уровень гликемии у матери в течение более продолжительного времени.

Введение глюкозы всегда должно проводиться на фоне ингаляции роженицей чистого кислорода. Более эффективной утилизации глюкозы способствует также одновременное введение инсулина, что одновременно уменьшает опасность развития гиперкалиемии.

Поскольку при гипоксических состояниях развиваются выраженные нарушения окислительных реакций, для нормализации их необходимо воздействовать на течение ферментативных процессов.

Исследования, проведенные в нашей клинике, показали, что хороший эффект дает применение кокарбоксилазы, являющейся коферментом ряда важнейших ферментных систем.

М. В. Федорова, Г. Ф. Быкова и В. Ф. Коколина (1974) провели сравнительный анализ эффективности лечения гипоксии плода кокарбоксилазой, бикарбонатом натрия и АТФ и установили, что кокарбоксилаза приводит к нормализации КЩС за счет снижения ВЕ, несмотря на высокую концентрацию водородных ионов. Показатель интенсивности гликолиза был выше, чем при лечении бикарбонатом натрия. Наилучшие результаты лечения гипоксии авторы получили при сочетанном применении щелочных растворов и кокарбоксилазы.

На эффективность введения кокарбоксилазы при комплексном лечении гипоксии плода указывают также данные Г. М. Савельевой (1973), И. П. Иванова с соавторами (1974), Е. Т. Михайленко (1976) и других.

В нашей клинике глюкозу чаще всего вводят капельно в виде 10% раствора — 500 мл с добавлением 10 ед. инсулина. Кроме того, в капельницу добавляют 50—100 мг кокарбоксилазы и 10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты.

Введение бикарбоната натрия роженице способствует восстановлению запаса бикарбонатов, нормализации рН крови и тем самым улучшает утилизацию тканями кислорода. Это приводит к нормализации окислительных процессов в матке и плаценте, что способствует улучшению транспортно-трофической функции маточно-плацентарного комплекса. Введение бикарбоната натрия производится в расчетных дозировках, которые были указаны выше.

Вместе с тем не следует переоценивать лечебные возможности щелочных растворов, так как введение их не устраняет источника образования кислых продуктов. Если причиной возникшего ацидоза является нарушение сокращения матки, то желательнее быстрее родоразрешение, а при отсутствии условий — выключение сократительной функции (медикаментозный сон и снижение механической активности миометрия). При дискоординированных сокращениях матки высокоэффективным является применение электроанальгезии, которая через 20—30 мин нормализует родовую деятельность, улучшает

маточно-плацентарное кровообращение и ликвидирует гипоксию плода (Л. С. Персианинов, 1975).

При замедлении сердцебиений плода (ниже 120 ударов в 1 мин) целесообразно введение глюконата кальция (10—20 мл 10% раствора), так как одной из причин брадикардии при выраженном ацидозе является гиперкалиемия, а кальций действует как антагонист калия, способствуя учащению сердцебиений и усиливая силу сокращений сердца плода.

Иногда после быстрого введения бикарбоната натрия в крови роженицы отмечается резкое снижение уровня ионизированного кальция, что может привести к проявлению скрытой гиперкалиемии. Введение кальция предотвращает это осложнение.

Основанием для включения атропина в комплекс лечебных мероприятий при гипоксии плода является тот факт, что более чем в половине случаев брадикардия является следствием перевозбуждения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы плода. Обычно это наблюдается при чрезмерном повышении внутриматочного давления и сдавлении головки. Ваголитический эффект атропина в этих случаях уменьшает частоту сердцебиений на 10—40 ударов за 1 мин (Ноп с соавт., 1961; Комáготу, 1973).

Данные изучения Комáготу (1973) газового состава крови и КЩС плода, проведенные в течение нормальных родов и при гипоксии, совпадают с нашими результатами и свидетельствуют о том, что атропин не оказывает влияние на рН, ВЕ и другие параметры, но в большинстве случаев заметно снижает pCO_2 .

Введение атропина особенно показано при внезапно возникшей брадикардии. Также обязательно назначение атропина при частоте сердцебиения плода менее 100 ударов в 1 мин (внутривенно медленно вместе с глюкозой вводят 0,3 мл 0,1% атропина, остальные 0,7 мл вводят роженице подкожно). При подозрении на нарушение пуповинного кровообращения и доступности подлежащей части 0,1—0,15 мл атропина вводят подкожно в подлежащую часть.

Применение препаратов, улучшающих маточно-плацентарный кровоток, является оправданным, так как нарушения гемодинамики

матки играют существенную роль в развитии гипоксии плода.

Наиболее широкое применение получили внутривенное введение с игетина (4 мл 1% раствора) и эуфиллина (10 мл 2,4% раствора). З. Штембера (1967) установил, что АТФ также улучшает снабжение кислородом крови плода путем расширения маточных сосудов и ускорения кровотока в матке. При недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, возникающей на фоне родостимуляции окситоцином, а также при нефропатии и перенашивании оправдано введение курантила (дипиридамола)—внутривенно капельно 0,5 мг/кг в течение 2—3 ч. Антигипоксический эффект гутими на обусловлен избирательным ингибированием нефосфорилирующего окисления в митохондриях и микросомах при сохранении процесса окислительного фосфорилирования, что приводит к снижению общего потребления кислорода на 25—35% (М. В. Виноградов с соавт., 1975).

Экспериментальные исследования В. А. Струкова, В. У. Барбулева (1968) и Ю. В. Цвелева (1972) показали, что время переживаемости плодом гипоксии после введения препарата увеличивается в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой.

Для лечения внутриутробной асфиксии роженице вводят внутривенно 10% раствор гутими (гидрохлорида) в дозе 10 мг/кг массы медленно вместе с глюкозой или внутримышечно в дозе 15 мг/кг массы. Через 3—5 мин после введения препарата частота сердцебиений плода несколько урежается, затем отмечается тенденция к стабилизации показателей КЩС у матери и плода (Н. С. Бакшеев, А. С. Лявинец, 1976).

Реанимация новорожденных при асфиксии. Основные причины асфиксии новорожденных можно разделить на следующие группы:

1. Нарушения функции центральной нервной системы вследствие повреждающего влияния на ткань мозга гипоксии, ацидоза и изменений водно-электролитного баланса. Чаще всего развиваются функциональные нарушения, проявляющиеся в угнетении нервных центров, регулирующих дыхание, или более глубокие поражения центральной нервной системы, вызванные отеком мозга, нарушением мозгового кровообращения, диффузными кровоизлияниями. Реже наблюдаются массивные крово-

излияния или различной степени незрелость центральной нервной системы новорожденных.

Значительные сдвиги рН являются одной из главных причин, препятствующих своевременному возбуждению дыхательного центра и задерживающих появление спонтанного дыхания у новорожденных (Н. С. Бакшеев, А. С. Лявинец, 1970).

2. Непроходимость воздухоносных путей в результате массивной аспирации околоплодных вод, мекония, сгустков крови и других корпускулярных частиц. Аспирация часто осложняется бронхоспазмом.

3. Незрелость легких новорожденного. Для установления нормального дыхания легкие должны достигнуть определенной стадии развития, при которой сформированы альвеолярно-капиллярные барьеры и имеются в наличии поверхностно-активные вещества, которые могут быть мобилизованы и быстро восстановлены.

Исследования И. К. Есиповой и О. Я. Кауфман (1968) показали, что у незрелых плодов большое количество ветвей легочной артерии имеют узкий просвет, что связано в первую очередь с недоразвитием структурных компонентов стенки артерии. Состояние просвета мелких мышечных артерий является важнейшим фактором, обеспечивающим как площадь газообмена легких, так и сам характер гемодинамических отношений в организме, которые определяют уровень снабжения тканей кислородом.

Для нормального функционирования легких плода необходимо не только правильное их анатомическое развитие, но и физиологическое созревание, которое, в первую очередь, связано с синтезом так называемого антигелектатического фактора, или сурфактанта. Главным компонентом сурфактанта является лецитин.

Сурфактант, выстилая внутреннюю поверхность альвеол, способствует снижению поверхностного натяжения и препятствует спонтанному спаданию легочной ткани. Для первого вдоха новорожденному требуется значительное усилие, необходимое для развития очень высокого внутригрудного отрицательного давления (от -40 до -60 см вод. ст.).

При возникновении такого давления в легкие засасывается около 50 мл воздуха для их полного расправления. При выдохе удаляется лишь часть воздуха, а оставшийся

в легких воздух составляет так называемую функциональную остаточную емкость, равную приблизительно 30—40% легочного объема. Поэтому для последующего вдоха требуется меньшее усилие, а через несколько дыхательных циклов устанавливаются обычные уровни давления на вдохе и выдохе (соответственно —5 и +5 см вод. ст.). Моментом начала активной вентиляции является пятый вдох, наступающий обычной через 20—30 с после рождения (Chou с соавт., 1974).

Несмотря на то что метилтрансферазный путь образования сурфактанта устанавливается с 22—24-й недели внутриутробного развития, ацидоз, гипоксия и гипотермия, угнетающие метилтрансферазу, приводят к нарушению биосинтеза сурфактанта и возникновению дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных, родившихся на 34—35-й неделе беременности.

В результате дефицита сурфактанта, несмотря на полное расправление легких при первом вдохе, при каждом выдохе происходит полное или почти полное спадение альвеол, что требует для каждого последующего вдоха развития таких же значительных усилий, как и для первого.

Прогрессирующее микроателектазирование легких приводит к нарушению соотношения вентиляция/перфузия, что в свою очередь нарушает диффузию CO_2 и O_2 и обуславливает шунтирование крови справа налево по артерио-венозным анастомозам легких. Это еще больше усиливает гипоксию и ацидоз, усугубляя состояние новорожденных. Гипоксическое повреждение капиллярного и альвеолярного эпителия наряду с высоким отрицательным внутригрудным давлением вызывает транссудацию в просвет альвеол. Выпавший фибрин служит основой для образования гиалиновых мембран.

Применение гелио-кислородной смеси для расправления легких в этих случаях не эффективно, хотя во время проведения искусственной вентиляции легких и создается впечатление о хорошей расправимости легких. Однако даже после многочасовой вентиляции после ее прекращения снова развивается ателектаз.

В связи с тем что при недостатке сурфактанта реанимация и интенсивная терапия в настоящее время несостоятельны, особое внимание заслуживает вопрос о возможности профилактики этой патологии.

По мере созревания легких и накопления сурфактанта начинается его поступление в околоплодные воды. Многочисленные исследования показали, что определение уровня лецитина и соотношения лецитин/сфингомиэлин в околоплодных водах имеет прогностическое значение и позволяет определить степень зрелости сурфактанта (Gluck с соавт., 1971; Krieglsteiner с соавт., 1976, и др.).

В настоящее время широкое применение в акушерской практике находит так называемый пенный тест, предложенный Clements (1972). Он основан на появлении пены после 15-минутного встряхивания околоплодных вод. При наличии сурфактанта образуется устойчивый слой пены (даже при большом разведении околоплодных вод). Для устранения белков, солей свободных жирных кислот и других веществ, могущих повлиять на пенообразование, добавляют 95% алкоголь. Данные, полученные при определении соотношения лецитин/сфингомиэлин и пенного теста, взаимосвязаны и статистически достоверны по коэффициенту корреляции (Hodg, Chmelik, 1975, и др.).

Результаты указанных проб, свидетельствующие о незрелости легких, являются одним из главных показаний для профилактики ателектаза легких при возможных преждевременных родах в сроке 26—36 нед. Для ускорения синтеза сурфактанта, по-видимому, целесообразно применять кортикоиды, которые вводят матери за 24—48 ч до родов (Liggins, 1969; Dlugolusky, 1974; Caspi, 1975, и др.).

Хорошие результаты родового назначения кортикоидов (дексаметазон — 12 мг или гидрокортизон — 100 мг, внутримышечно) получены и в нашей клинике. Если в 1975 г. вследствие респираторного дистресс-синдрома умерло 7 недоношенных из 52, то в 1976 г. когда стали применять кортикоиды, из 51 недоношенного умер 1 (операция кесарева сечения по экстренным показаниям по поводу преждевременной отслойки плаценты).

4. Нарушение механизмов адаптации гемодинамики. Расправление легких новорожденного наряду с поступлением в альвеолы воздуха возможно только при определенном уровне давления крови в легочной артерии, в результате чего происходит эрекция альвеолярных капилляров. Они создают своеобразный сосудистый каркас легких, благодаря которому наступает расправление альвеол.

Соппротивление в легочной артерии у плода весьма большое, и кровь переходит через аортальный проток в аорту. После рождения и начала дыхания сопротивление в легочных сосудах уменьшается и кровь направляется в легкие. При гипоксии легкие находятся в состоянии первичного ателектаза, и малый круг функционирует неполноценно.

Увеличение сопротивления сосудов малого круга кровообращения способствует снижению температуры тела новорожденного и рН. При сдвиге рН с 7,2 до 7,1 сосудистое сопротивление легких возрастает на 100% (В. Волов, 1973). Если легочные сосуды чрезмерно расширяются и переполняются кровью, то это также приводит к нарушению оптимального отношения между вентиляцией и величиной кровотока.

Разные режимы искусственной вентиляции легких оказывают различное влияние на легочный кровоток. Когда кровоток через легкие недостаточен, более оправдано применение аппаратов, обеспечивающих активный выдох, а у новорожденных со значительным кровенаполнением сосудов легких целесообразно проводить искусственную вентиляцию с пассивным выдохом.

Гиперперфузия легочных сосудов является одной из наиболее частых причин вторичной асфиксии, особенно у недоношенных новорожденных. Лечебные мероприятия при этом состоянии включают коррекцию ацидоза, фармакологическое воздействие на сосуды малого круга кровообращения и адекватное восполнение объема циркулирующей крови.

Истинное состояние новорожденного определяется степенью ацидоза — величиной рН и ВЕ. При рН 7,28—7,19 и ВЕ — до —12 мэкв/л клинически наблюдается обычно легкая асфиксия; при рН 7,19—7,1 и ВЕ — до —18 мэкв/л — средняя и при рН ниже 7,1 и ВЕ более 19 мэкв/л — тяжелая степень асфиксии. Процент НвО₂ не отражает степени тяжести асфиксии, а сопоставление приведенных в шкале Апгар клинических признаков и показателей газового состава крови и КЩС выявило наиболее выраженную корреляционную зависимость между тонусом мышц, активностью рефлексов и рН (А. С. Лявинец, 1976).

В настоящее время эффективным методом восстановления газообмена является искусственное дыхание. После

широкого внедрения метода аппаратного искусственного дыхания общая потеря детей при асфиксии снизилась с 12—16 до 4—8%. При этом процент новорожденных, выведенных из тяжелой асфиксии, увеличился с 34,6 до 58,7%.

Несмотря на очевидную эффективность, этот метод во многих учреждениях используется не полностью.

Результаты реанимации в значительной мере зависят от времени ее начала. Только своевременно начатая реанимация позволяет остановить нарастание патологического процесса и предотвратить развитие необратимых изменений в организме. Необходимость в реанимации новорожденных, как правило, возникает внезапно. Поэтому аппаратура, инструментарий и фармакологические средства должны находиться в полной готовности к применению.

Для обеспечения максимально быстрой и высокоэффективной реанимации новорожденных, а также создания наиболее выгодных условий и удобств для врача, проводящего оживление, нами предложен реанимационный комбайн. Использование его дает возможность провести комплекс реанимационных мероприятий в полном объеме при минимальной затрате времени.

Для оживления новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии, используют комплексный метод реанимации новорожденных, который включает: туалет дыхательных путей, искусственную вентиляцию легких, коррекцию метаболических нарушений, нормализацию сердечной деятельности и микроциркуляции, нормализацию функции центральной нервной системы.

Туалет дыхательных путей. Освобождение дыхательных путей от аспирированных околоплодных вод, слизи, мекония и крови должно проводиться как можно быстрее и очень тщательно. При этом необходимо помнить следующие правила: 1) отсасывание содержимого рта и глотки при головном предлежании необходимо начинать с момента рождения головки, не дожидаясь рождения плечиков; 2) после рождения ребенка отсасывание продолжают в дренажном положении (под углом 15°, вниз головой); 3) при аспирации сгустков мекония и крови туалет проводят под контролем ларингоскопа; 4) для предупреждения регургитации и срыгивания, которое после восстановления самостоятельного дыхания может при-

вести к вторичной аспирации, туалет заканчивают отсасыванием содержимого пищевода и желудка. Катетер, которым отсасывали содержимое из желудка, нельзя вводить в трахею.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Для проведения ИВЛ у новорожденных применяются аппараты ВИТА-1, ЛАДА, ДП-5, РДА-1, ДП-1, РД-1, АН-8, Наркон-ДП и др.

Для первых вдохов необходимо давление около 30—40 мм рт. ст., в дальнейшем после расправления легких давление на вдохе уменьшают до 15—20 мм рт. ст.

В дыхательных путях новорожденного возникает значительное сопротивление потоку газа вследствие небольшого диаметра, малой длины прямых участков бронхов и наличия турбулентного потока, при котором объемная скорость движения газа обратно пропорциональна его плотности.

Наиболее высокое сопротивление возникает в дыхательных путях недоношенных новорожденных.

Поэтому оправдано применение гелия, обладающего низкой плотностью и высокой диффузионной способностью, что позволяет не только расправлять альвеолы, но и удерживать их в расправленном состоянии.

Обычно используют смесь гелия с кислородом в соотношении 1 : 1. Предварительно эту смесь увлажняют и подогревают до температуры тела ребенка, что особенно важно при длительной ИВЛ. Подача гелия осуществляется через дозиметр закиси азота наркозного аппарата.

При проведении ИВЛ через маску очень важным является обеспечение проходимости дыхательных путей, для чего головка ребенка должна быть максимально запрокинута. Также используют специальные воздухопроводы, подводящие струю газов непосредственно ко входу в гортань. По существу, маска — это вредное пространство, поэтому желательно применять маски самых малых размеров (наиболее удобны маски аппарата ВИТА-1). Поскольку часть вдвухаемой смеси попадает в желудок и вызывает его растяжение, необходимо периодически удалять ее путем надавливания на эпигастральную область, а при длительной ИВЛ желательно вводить в желудок катетер.

Эффективным методом является ИВЛ через интубационную трубку. Показаниями для интубации новорож-

денных являются клиническая смерть и тяжелая асфиксия; массивная аспирация околоплодных вод, слизи, мекония, сгустков крови; недостаточная эффективность масочного дыхания в течение 4 мин.

Интубация должна проводиться с помощью специального ларингоскопа. Следует применять только резиновые или пластмассовые трубки с внешним диаметром, равным 3—4 мм, и длиной до 10 см. Желательно использовать специальные трубки, дистальный конец которых сужен, так как самым узким местом гортани новорожденных является подсвязочное пространство. По этой же причине у новорожденных не применяют раздувные манжетки на интубационных трубках.

Трубку следует вводить только на 1—2 см ниже голосовой щели, чтобы она не опускалась ниже уровня бифуркации трахеи.

Очень важно периодически контролировать эффективность ИВЛ путем аускультации, что позволяет обнаружить причину ее недостаточной эффективности и своевременно улучшить вентиляцию (переход на интубацию, изменение режима дыхания, введение в полость рта воздуховода, изменение положения головки, повторное отсасывание и пр.).

Во всех тех случаях, когда применение аппарата ИВЛ связано с затратой времени на подготовку его к работе, следует немедленно начать искусственное дыхание по методу рот в рот.

Коррекция метаболических нарушений. На фоне активной ИВЛ в пупочную вену (через катетер, иглу или канюлю шприца, вставленную в просвет вены в месте среза пуповины) вводят 3—5 мл 20 или 40% раствора глюкозы, 7% раствор бикарбоната натрия в расчетных дозировках; 2—4 мл 10% раствора глюконата кальция.

При наличии возможности определить дефицит оснований (ВЕ) на аппарате Аструпа количество вводимого бикарбоната натрия (в мэкв) рассчитывается по формуле: $BE \times \text{масса тела (в кг)} \times 0,3$.

При тяжелой асфиксии бикарбонат натрия может быть заменен 0,3 М раствором триаминола (ТНАМ) в количестве 2—3 мл (расчет количества 0,3 М раствора ТНАМ в мл: $BE \times \text{массу тела в кг}$) вместе с 6—10 мл 10% раствора глюкозы. Преимуществом ТНАМ считается его способность проникать через клеточные мембраны и ока-

зывать буферное действие внутриклеточно. Следует учитывать, что при этом значительно повышается рН и снижается pCO_2 , что при передозировке приводит к алкалозу, который особенно опасен у недоношенных новорожденных. При необходимости повторяют введение корригирующих растворов под контролем биохимических показателей.

Необходимо учитывать, что инфузия неокомпенсана, реополиглюконата и оксibuтирата натрия приводит к уменьшению степени ацидоза, поэтому доза вводимого бикарбоната натрия должна быть снижена наполовину (Г. М. Савельева, 1973).

Нормализация сердечной деятельности и микроциркуляции. Для устранения брадикардии, вызванной гиперкалиемией, необходимо повторное введение глюконата кальция. Внезапно возникшая брадикардия, особенно у детей с большим весом, после чрезмерной родовой деятельности, при родах в тазовом предлежании дает основание заподозрить повышение тонуса вагуса, при котором показано внутривенное введение атропина (0,1—0,2 мл 0,1% раствора).

Для улучшения сердечной деятельности показано введение кокарбоксилазы (8—10 мг на 1 кг массы), причем необходимо принимать меры по нормализации микроциркуляции, так как асфиксия приводит к сгущению крови и агрегации эритроцитов, что усугубляет перфузию тканей. Для устранения этих явлений показано введение неокомпенсана или реополиглюкина. Широко применяется капельное введение 20—30 мл неокомпенсана в течение 1—2 ч. Г. М. Савельева (1973) рекомендует проводить инфузии реополиглюкина, который обладает антиагрегационным свойством наряду с высоким коллоидно-осмотическим эффектом. Оптимальной суточной дозой реополиглюкина для новорожденных следует считать 10 мл 10% раствора на 1 кг массы или 1 г на 1 кг (Г. М. Савельева, 1973).

Применение наружного массажа сердца для восстановления сердечной деятельности целесообразно лишь в тех случаях, когда от момента прекращения сердцебиения прошло не более 5 мин. Массаж сердца представляет собой своего рода искусственное кровообращение и проводить его имеет смысл только при обеспечении оксигенации крови, то есть только одновременно с ИВЛ.

Для ускорения восстановления сердечбиений в полость сердца вводят адреналин (0,1—0,2 мл 0,1% раствора с 1 мл бикарбоната натрия, глюкозы или глюконата кальция), обязательно продолжая массаж сердца и искусственное дыхание. Если не удастся восстановить функцию сердца в течение 10 мин, то дальнейшие попытки оживления не оправданы. После восстановления сердечной деятельности в пупочную вену необходимо ввести бикарбонат натрия и глюконат кальция.

Нормализация функции центральной нервной системы. Одним из наиболее частых осложнений асфиксии новорожденных является постгипоксическая энцефалопатия, являющаяся следствием отека мозга с нарушением мозгового кровообращения.

С целью уменьшения отека мозга при отсутствии самостоятельного дыхания в течение 8—10 мин в пупочную вену рекомендуется ввести эуфиллин — 0,3—0,5 мл 2,4% раствора, который способствует устранению отека мозга, стимуляции дыхательного центра, расширению бронхов и улучшению кровотока через систему легочных сосудов.

На фоне инфузии некомпенсана или реополиглюкина оправдано введение маннитола (0,5—1 г на 1 кг массы в сутки) или лазикса (1—3 мг на 1 кг массы в сутки). Для предупреждения или снятия судорог внутривенно медленно вводится оксипутират натрия (1—2 мл 20% раствора). Препарат не вызывает угнетения дыхания и не влияет на гемодинамику новорожденных.

Неустойчивость самостоятельного дыхания, заторможенность рефлексов при мышечном гипертонусе является показанием к применению кранио-церебральной гипотермии. Перед этим для предупреждения мышечной дрожи следует ввести оксипутират натрия или дроперидол (0,5 мг/кг массы). Кранио-церебральная гипотермия может быть проведена с помощью аппарата «Холод-2 Ф» (Г. М. Савельева, 1973) или аппарата для реанимации новорожденных, снабженного специальным шлемом для гипотермии головки.

Переносимость гипоксии клетками центральной нервной системы улучшается под влиянием цитохрома С, который вводят внутривенно в дозе 10 мг в течение первых минут с момента рождения.

Среди аналептиков заслуживает внимания этимизол,

который наряду с возбуждением ретикулярной формации среднего мозга понижает порог активации дыхательного центра и одновременно обладает седативным эффектом. Мы рекомендуем препарат вводить в вену пуповины в тех случаях, когда ИВЛ в течение длительного времени не приводит к восстановлению спонтанного дыхания. Для практических целей используется 0,3% раствор этимизола из расчета 0,1—0,3 мкг/кг массы тела. При упорной склонности к ателектазированию этимизол применяется повторно, через 4—6 ч (по 0,3—0,5 мл). Он также показан для снятия фармакологической депрессии дыхательного центра.

Новорожденные, выведенные из состояния асфиксии, нуждаются в тщательном уходе, круглосуточном наблюдении и при наличии показаний — в посиндромной интенсивной терапии.

Искусственное кровообращение у новорожденных дает возможность поддерживать оптимальные уровни перфузии тканей не только в процессе реанимации, но и в постреанимационном периоде.

Многие вопросы использования искусственного кровообращения для реанимации организма, погибающего от асфиксии, не решены. Так, нуждаются в уточнении оптимальные уровни объемной скорости кровотока искусственного кровообращения в процессе реанимации. Не установлено, какой тип АИК наиболее приемлем для реанимации новорожденных. Нет конкретных сведений о состоянии кислотно-щелочного и электролитного равновесия в динамике оживления и о необходимой коррекции их нарушений, не установлены показания к применению дополнительной фармакотерапии.

В свете изложенного было предпринято экспериментальное изучение реаниматологических возможностей метода искусственного кровообращения, проведенное совместно с сотрудниками института физиологии АН УССР В. Д. Янковским и И. И. Лановенко.

Опыты проведены на 24 беспородных собаках. Клиническую смерть отсчитывали от момента полного прекращения дыхания и работы сердца до начала реанимационных мероприятий. Оживление проводили с помощью метода искусственного кровообращения, предложенного С. С. Брюхоненко; технически искусственное кровообращение осуществляли с помощью автожектора СБ-2 и

Таблица 9. Продолжительность терминального и восстановительного периода у подопытных животных, мин

Показатель	Группа опытов		
	первая	вторая	третья
Время от начала асфиксии до остановки сердца	14,87 ± 2,54	10,81 ± 0,93	10,93 ± 2,05
до остановки дыхания	14,21 ± 2,13	5,62 ± 1,13	11,67 ± 2,19
Продолжительность клинической смерти	13,11 ± 0,97	12,62 ± 0,7	13,44 ± 0,93
Время от начала искусственного кровообращения до восстановления сердечной деятельности	14,95 ± 8,64	5,62 ± 0,21	
до восстановления дыхания	19,05 ± 4,12	18 ± 4,3	
Продолжительность искусственного кровообращения	50,12 ± 8,5	51,45 ± 10,76	48,48 ± 9,42

СБ-3 и искусственных легких крупнопенного типа (С. С. Брюхоненко, В. Д. Янковский, 1964).

Проведенные исследования были разделены на 3 группы в зависимости от примененного режима реаниматологической перфузии: в первую группу вошли 7 опытов, в которых в оживляемом организме поддерживался кровоток в среднем от 197 ± 26 мл/кг/мин в начале оживления до 102 ± 24 мл/кг/мин в конце оживления; вторая группа (9 опытов) — от 84 ± 13 до 69 ± 12 мл/кг/мин; третья группа (8 опытов) — от 38 ± 18 до 20 ± 6 мл/кг/мин. В первой и второй группах опытов дополнительные реаниматологические мероприятия не применяли (в том числе фармакологические препараты), в третьей группе, наряду с искусственным кровообращением, в целях реанимации использовали аппаратное искусственное дыхание, введение дыхательных analeптиков, препаратов, воздействующих на сердечно-сосудистую систему, антигипоксантов, предпринимали коррекцию нарушений КЩС, электролитного баланса и др.

Данные о характере угасания и последующего восстановления основных жизненно важных функций у подопытных животных представлены в табл. 9. Как видно из таблицы, продолжительность клинической смерти в

трех группах опытов в среднем была одинаковой. Мы обращаем внимание на этот факт, поскольку сопоставимость сроков перенесенной клинической смерти является необходимым условием для выяснения влияния различных объемных скоростей кровотока на темпы и характер возобновления жизнедеятельности.

Соответственно различиям в характере искусственного кровообращения в трех группах опытов у подопытных животных были выявлены также значительные различия в темпах восстановления жизнедеятельности.

Анализируя восстановление сердечной деятельности, необходимо отметить, что в подавляющем числе наблюдений регулярная работа сердца восстанавливалась самостоятельно на первых минутах оживления, вторичная фибрилляция возникала редко. Наиболее благоприятно восстановление работы сердца протекало во второй группе опытов — лишь в одном случае возникла фибрилляция сердца. В первой группе отмечено 2 случая фибрилляции сердца, что объясняется, по-видимому, слишком быстрым форсированием объема перфузии на первых минутах оживления.

Наконец, в третьей группе опытов восстановление работы сердца протекало неблагоприятно: наблюдались случаи трудно устранимой фибрилляции желудочков, а в одном опыте работу сердца вообще не удалось восстановить. В возникновении фибрилляции, по-видимому, кроме указанных факторов, играли роль низкие объемы перфузии.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при асистолии как форсирование режима в начале реаниматологической перфузии, так и резко недостающий уровень ее может вызвать вторичную фибрилляцию сердца.

Характер восстановления жизнедеятельности у подопытных животных в зависимости от режимов искусственного кровообращения (ИК) нашел свое подтверждение и в таком интегральном показателе, как «выживаемость». Применение лишь одного ИК позволяет добиться длительного выживания (первая группа) после перенесенной клинической смерти от асфиксии. Отмечено резкое ухудшение реаниматологических возможностей (ухудшение выживаемости от первой к третьей группам опытов) при снижении объемов экстракорпоральной перфузии, кото-

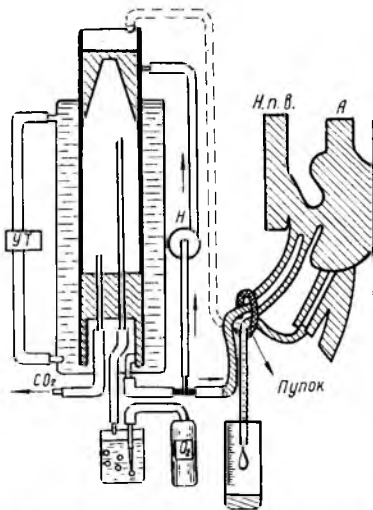


Рис. 11. Схема АИК для реанимации новорожденных:

УТ — ультратермостат; Н — насос;
 Н. п. в. — нижняя полая вена; А — аорта.

рое позволяет утверждать, что одним из главнейших условий успешной реанимации организма с помощью ИК является высокая объемная скорость кровотока, в 1,2—1,5 раза превышающая нормальные уровни минутного объема крови.

Использование для реанимации ИК также позволяет успешно решать первую задачу оживления — восстановление сердечной деятельности, дыхания, функций отдельных органов и систем. Однако и в этих случаях возникшая вслед за реанимацией «болезнь оживленного организма» нередко требует

своевременной, квалифицированной и четкой коррекции свойственных постреанимационной болезни патологических нарушений.

При реанимации отмечалась тенденция к нормализации состояния КЩС. Наблюдалось возвращение к исходным показателям или близким к ним уровням содержания пировиноградной кислоты, серотонина, калия, увеличивалось содержание белка, однако по ряду показателей (pO_2 , содержание молочной кислоты, альбуминов крови и др.) нарушения оставались значительными, что свидетельствовало о продолжающемся действии гипоксического фактора.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что ИК само по себе является наиболее эффективным методом реанимации при асфиксии. Вместе с тем и при использовании ИК необходима дополнительная коррекция патологических нарушений.

Проведенные эксперименты послужили основой для создания действующей модели аппарата искусственного кровообращения (АИК) для реанимации новорожденных (рис. 11). Предложенный АИК внедрен в клиническую

практику для экстракорпоральной оксигенации крови при операции заменного переливания крови у новорожденных.

* * *

Анализ данных литературы и собственных исследований показал, что при различных по своей этиологии акушерских осложнениях в организме как матери, так и плода формируется комплекс ответных реакций метаболизма, обладающих сходным характером и независимых от вида акушерской патологии. Сущность этих реакций заключается в активации анаэробных процессов, развитии ацидоза и угнетении аэробного окисления. Одновременно с нарастанием тяжести метаболических нарушений происходит выраженное снижение эффективности циркуляции в функциональной системе матка — плацента — плод с параллельным нарушением кислородного гомеостаза.

Стимуляция гликолиза в условиях кислородного и энергетического дефицита обусловлена компенсаторным напряжением симпато-адреналовой системы и является одним из видов биохимической адаптации организма. Идентичность метаболических нарушений свидетельствует о существовании общей причины, вызывающей изменения обменных реакций, а характер этих нарушений позволяет утверждать, что пусковым моментом патологического метаболизма является гипоксия.

Гипоксия не всегда является причиной заболевания, однако в дальнейшем она определяет тяжесть и прогноз основного патологического процесса. Следовательно, этиологическому лечению различных видов акушерской патологии принадлежит безусловно ведущая роль, однако полного излечения можно добиться только на фоне нормализации обменных процессов после ликвидации гипоксии. Эффективной профилактикой постгипоксических осложнений является фармакологическая поддержка компенсаторно-защитных механизмов материнского организма, и в первую очередь, реакций циркуляторной и метаболической адаптации.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Бакшеев Н. С., Орлов Р. С.* Сократительная функция матки. Киев, «Здоров'я», 1976.
- Бакшеев Н. С., Лявинец А. С.* Гипоксия плода.— В кн.: Практическое акушерство. Киев, «Здоров'я», 1976, с. 345—364.
- Венцовський Б. М.* Особливості вуглеводного обміну та кислотно-лужний стан навколоплідних вод в динаміці нормальних родів та ускладнених асфіксією плода.— «Педіат. акуш. і гін.», 1974, № 5, с. 44—47.
- Виноградов В. М., Александрова А. Е., Пастушенков Л. В.* Биохимические предпосылки к разработке лекарственных средств, повышающих устойчивость организма к гипоксии.— В кн.: Актуальные вопросы невропатологии и нейрохирургии. Минск, 1973, вып. 6, с. 33—49.
- Грищенко В. И.* Поздний токсикоз беременных. Киев, «Здоров'я», 1968.
- Железнов Б. И., Чернуха Е. А., Ежова Л. С.* Структурные изменения и особенности некоторых обменных процессов в плаценте при перенашивании беременности.— «Акуш. и гин.», 1975, № 11, с. 5—10.
- Иванов И. П., Демидов В. Н., Аристов А. А.* ЭКГ и ФКГ плода.— В кн.: Плод и новорожденный. М., «Медицина», 1974, с. 59—86.
- Иванов И. П., Расстригин Н. Н., Бархатова Т. П., Суханова Л. П.* Основные принципы комплексной интенсивной терапии беременных и рожениц с тяжелыми формами позднего токсикоза.— «Акуш. и гин.», 1977, № 1, с. 19—23.
- Курский М. Д., Бакшеев Н. С.* Биохимические основы механизма действия серотонина. Киев, «Наукова думка», 1974.
- Лявинец А. С.* Неотложная помощь при асфиксии новорожденного.— В кн.: Неотложная помощь в педиатрии. Киев, «Здоров'я», 1976, с. 64—76.
- Михайленко Е. Т.* Сравнительная клиническая оценка течения родов при применении серотонина и окситоцина.— В кн.: Акушерство и гинекология. Киев, «Здоров'я», 1972, вып. 2, с. 170—177.
- Николаев А. П.* Поздние токсикозы беременных. М., «Медицина», 1972.
- Новиков Ю. И.* Характеристика биоэлектрической активности головного мозга у женщин при ранних стадиях поздних токсикозов беременных.— В кн.: Токсикозы беременных. Л., «Медицина», 1973, с. 53—58.
- Персианинов Л. С., Ильин И. В., Мейтина Р. А., Савельева Г. М., Червакова Т. В.* Дыхательная функция крови плода в акушерской клинике. М., «Медицина», 1971.

- Персианинов Л. С., Железнов Б. И., Богоявленская Н. В. Физиология и патология сократительной деятельности матки. М., «Медицина», 1975.
- Расстригин Н. Н., Суханова Л. П. Дыхательная недостаточность в условиях комплексного лечения тяжелых форм позднего токсикоза беременных.— «Акуш. и гин.», 1976, № 6, с. 10—14.
- Савельева Г. М. Реанимация новорожденных. М., «Медицина», 1973.
- Савельева Г. М. Асфиксия новорожденных и ее лечение.— «Акуш. и гин.», 1975, № 2, с. 12—20.
- Савельева Г. М. Инфузионная терапия в акушерстве и гинекологии. М., «Медицина», 1976.
- Степанковская Г. К. Перенашивание беременности.— В кн.: Акушерская и экстрагенитальная патология. М., «Медицина», 1970, с. 225—255.
- Степанковская Г. К., Венцовский Б. М. Серотонин и углеводный обмен в динамике родов.— «Вопр. охр. мат.», 1976, № 7, с. 67—70.
- Филимонов В. Г. Патогенез нарушений сократительной функции матки в аспекте современных представлений о компенсаторно-защитных свойствах организма беременных. Автореф. дис. докт. М., 1976.
- Чачава К. Н., Библиейшвили З. А., Шония Г. С. Кислотно-щелочное равновесие при токсикозах второй половины беременности.— «Акуш. и гин.», 1969, № 1, с. 61—64.
- Atasü T., Aksu F. Die Östrialauscheidung bei Übertragung.— «Wein. med. Wschr.», 1975, v. 125, N 7/8, p. 117—119.
- Blechner J., Stenger V., Prystowsky H. Blood Flow to the Human Uterus During Maternal Metabolic Acidosis.— «Am. J. Obstet. Gynec.», 1975, v. 121, N 6, p. 789—794.
- Bruce N., Abdul-Karim R. Mechanisms Controlling Maternal Placental Circulation.— «Clin. Obstet. Gynec.», 1974, v. 17, N 3, p. 135—151.
- Caton D., Lackore L., Barron D., Thatcher W. Uterine Blood Flow, Oxygen Consumption, and Maternal Plasma Estradiol and Progesterins Following Fetal Death.— «Am. J. Obstet. Gynec.», 1976, v. 125, p. 624—632.
- Horska S., Stembera Z. The Effect of ATP on the Fetus in Danger During Labour.— «J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth», 1970, v. 77, N 11, p. 998—1002.
- Komaromy J. Intenziv szülészoba. Budapest, 1973.
- Stark J., Kaufmann P. Infarhtgenese in der Placenta.— «Arch. Gynäk.», 1974, 217, 2, 189—208.
- Stembera Z. Hypoxia plodu. Praha, 1967.
- Toulouse R., Dubois J. et all. A Propos de la toxemie gravidique.— «Rev. franc. Gynec.», 1975, v. 70, N 2, p. 121—138.
- Židovsky J., Stembera Z. K. Prenášanie z hladiska pošvovej cytodiaagnostiky.— «Csl. Gynek.», 1969, 34, № 1/2, 61—63.
- Uszynski M., Uszynska-Folejewska R., Roman S. Rozsiane krzepnicie wewnątrzmaczyniowe — przyczyna czy skutek rzucawki? — «Ginek. pol.», 1975, 46, 4, 435—437.

СО Д Е Р Ж А Н И Е

ГИПОКСИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ	3
ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ТРАНСПОРТА ГАЗОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДАХ	23
АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ	38
Железодефицитные анемии	39
Постгеморрагические анемии	50
ПОЗДНИЕ ТОКСИКОЗЫ БЕРЕМЕННЫХ	65
НАРУШЕНИЯ КОНТРАКТИЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ	102
МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА ПЛОДА К ГИПОКСИИ	137
Изменения кислородосвязывающей способности гемоглобина	153
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГИПОКСИЕЙ	158
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ГАЗООБМЕНА И РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО	175
Список рекомендуемой литературы	198

Галина Константиновна Степанковская
Борис Михайлович Венцовский
Антонин Степанович Лявинец

ГИПОКСИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Редактор Е. Е. Слабошпицкая
Оформление художника В. П. Титаренко
Художественный редактор Н. Ф. Кормыло
Технический редактор В. П. Бойко
Корректор В. И. Коваль

Информ. бланк № 467
Сдано в набор 17.09.77. Подписано к печати 16.05.78.
БФ 09752. Формат 84×108¹/₃₂. Бумага тип. № 1. Гарн. лит.
Печ. выс. Усл. печ. л. 10,5. Уч.-изд. л. 11,03. Тираж 10 000.
Зак. 1570. Цена 90 коп.

Издательство «Здоров'я», 252021, г. Киев-21, ул. Кирова, 7.
Книжная фабрика «Жовтень» РПО «Поліграфкнига»
Госкомиздата УССР. 252053, г. Киев, ул. Артема, 23а.