

А. П. Кирющенко

**Влияние
вредных факторов
на плод**

Библиотека практического врача

Актуальные вопросы
акушерства
и гинекологии

Медицина
1978

Снижение перинатальной заболеваемости и смертности — одна из основных задач современного акушерства. В настоящее время можно считать твердо установленным, что патология новорожденного и детей первых лет жизни часто обусловлена неблагоприятными воздействиями в период внутриутробного развития.

В результате прогресса эмбриологии, физиологии и других медицинских направлений значительно расширились наши прежние представления об эмбрионе и плоде, а также о морфологии и функции плаценты. Создана теория фето-плацентарного комплекса, которая объединяет в целостно функционирующую систему плаценту и плод.

Значительное расширение наших знаний о плоде и плаценте, а также наличие широких возможностей по изучению функции этих систем в норме и патологии создали предпосылки для последовательного изучения ответных реакций фето-плацентарной единицы на повреждающее воздействие многочисленных факторов внешней среды.

Автор предлагаемой читателям книги осветил с позиций практического акушерства опасности для плода и новорожденного наиболее важных патогенных факторов: неполноценного питания матери, гипоксии, экстрагенитальных заболеваний, поздних токсикозов, резус-конфликта, инфекций и лекарственных препаратов, наиболее часто употребляемых во время беременности.

В связи с научно-техническим прогрессом особое значение приобретает изучение влияния производственных факторов на развитие плода.

Не меньшее значение принадлежит вопросам, связанным с анализом последствий для плода и новорожденного химических соединений, стойко загрязняющих окружающую среду (пестициды).

В связи со значением алкоголизма как фактора, обуславливающего рождение детей с пороками развития, этой проблеме автор посвятил особый раздел. Большой интерес представляет и изучение вреда курения во время беременности.

Таким образом, в книге затронут ряд важнейших вопросов, имеющих самое непосредственное отношение к практическому акушерству.

При изложении отрицательного влияния на развитие плода и новорожденного факторов внешней среды и заболеваний материнского организма автор подробно описывает патогенез и клинические проявления возникающих нарушений, а также современные методы антенатальной диагностики, позволяющих своевременно выявить угрожаемое состояние плода. Большое внимание уделено вопросам профилактики и терапии нарушений развития плода.

Предлагаемая книга будет полезной для врача акушера-гинеколога в его ответственной и сложной работе по снижению перинатальной заболеваемости и смертности, по борьбе за здоровое поколение.

Академик АМН СССР
лауреат Государственной премии СССР
Герой Социалистического Труда
профессор Л. С. ПЕРСИАНИНОВ

**УЧЕНИЕ О ПЕРИОДАХ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ.
ТЕОРИЯ «КРИТИЧЕСКИХ ПЕРИОДОВ»
ЭМБРИОГЕНЕЗА**

Реакция эмбриона и плода человека и животных на действие разнообразных повреждающих факторов внешней среды (гипоксия, перегревание и переохлаждение, ионизирующая радиация, химические агенты, лекарственные вещества и др.) в значительной степени определяется стадией внутриутробного развития в момент воздействия и в меньшей степени характером действующего фактора.

Как свидетельствуют многочисленные наблюдения акушеров, тератологов, эмбриофармакологов, радиоэмбриологов, физиологов и других специалистов, занимающихся данной проблемой, стадии внутриутробного развития принадлежит важнейшая, а нередко и решающая роль в характере ответных реакций эмбриона и плода на воздействие повреждающих факторов внешней среды. Поэтому анализ нарушений эмбрионального развития необходимо начинать, исходя в первую очередь из особенностей стадий эмбриогенеза в момент действия повреждающего фактора внешней среды.

Основываясь на особенностях морфогенеза и типичных ответных реакциях эмбриона и плода на воздействие патогенных факторов внешней среды, весь период внутриутробного развития человека и млекопитающих можно разделить на следующие стадии: предимплантационное развитие; имплантация, органогенез и плацентация; плодный период (фетогенез). Для каждой из этих стадий имеются свои общие и специфические черты в характере ответных реакций эмбриона и плода на патогенное воздействие.

Стадия предимплантационного развития начинается с момента оплодотворения яйцеклетки и продолжается вплоть до внедрения бластоцисты в децидуальную оболочку матки. У человека имплантация происходит в среднем на 7—8-й день после оплодотворения. Приблизительно в

эти же дни (5—6-й) происходит имплантация и у некоторых видов млекопитающих (мыши, крысы).

Ритм развития зародыша человека в предимплантационный период развития приближается к таковому у млекопитающих, что делает возможным известное сопоставление результатов исследований, полученных в клинике и эксперименте. Последнее обстоятельство имеет очень большое научное и практическое значение, так как клиническая эмбриология и акушерство располагают пока очень скудными сведениями об особенностях ответных реакций зародыша стадий предимплантационного развития на действие факторов внешней среды, способных вызывать нарушения эмбриогенеза. Поэтому результаты исследований, которые описываются в этом разделе, были получены в опытах на животных или на изолированных яйцеклетках млекопитающих, культивируемых вне материнского организма.

Для бластомеров эмбриона ранних стадий онтогенеза характерны признаки полипотентности и высокая способность к регенерации. В опытах на животных было установлено, что изолированные на двухклеточной стадии бластомеры мыши обладали в дальнейшем способностью развиваться *in vitro* до бластоцисты, состоящей из трофобласта и эмбриобласта. В то же время из бластомеров, изолированных на стадии четырех и восьми бластомеров, развивались неполноценные бластоциты, состоящие только из клеток трофобласта. Эти данные указывают на то, что по мере эмбрионального развития бластомеры, из которых состоит зародыш, постепенно утрачивают признаки полипотентности и высокие регенеративные свойства.

Одним из наиболее характерных признаков предимплантационного периода развития является отсутствие морфологической связи между эмбрионом и органами репродуктивной системы женщины. Однако это не исключает наличия тесной функциональной связи между организмом матери и развивающимся зародышем.

Из наблюдений экспериментальной эмбриологии и фармакоэмбриологии известно немало фактов, свидетельствующих о том, что изменения в гормональном статусе организма беременных животных могут нарушать правильное течение процессов раннего эмбриогенеза. Так, введение эстрогенов самкам крыс в первые дни беременности сопровождается резким усилением синтеза

ДНК и РНК в бластоцистах. Эти наблюдения позволили ученым сделать научно обоснованный вывод о возможности прямого действия эстрогенов на эмбрион, что было в дальнейшем подтверждено в опытах *in vitro* с введением этих гормональных препаратов в среду культивирования эмбрионов.

Большой интерес представляют экспериментальные исследования, показавшие способность эстрадиола-17 β повышать митотическую активность клеток зародышей на стадиях 4 бластомеров, морулы и бластоцисты. Доказательство возможности включения меченного тритием эстрадиола-17 β в эмбрионы мышей стадии предимплантационного развития явилось основанием для постановки вопроса о существовании в зародышах самых ранних стадий развития специфических эстрогенных рецепторов. Наряду с эстрагенами большое влияние на процессы раннего эмбриогенеза оказывают также серотонин и простагландины. Роль других биологически активных веществ в развитии зародыша стадии предимплантационного развития находится в настоящее время в процессе изучения.

Велика роль материнского организма в снабжении зародыша предимплантационного периода развития кислородом и различными питательными веществами. Начиная со стадии морулы и на всем протяжении ее превращения в бластоцисту отмечается резкое повышение потребления зародышем кислорода, что, по-видимому, обусловлено переходом от пентозомонофосфатного цикла к циклу трикарбоновых кислот. Поэтому экспериментальная гипоксия в ранний период эмбриогенеза часто сопровождается гибелью зародыша.

В литературе существует представление об относительной устойчивости зародыша стадии предимплантационного развития к действию повреждающих факторов внешней среды. В связи с выраженными свойствами морулы и бластоцисты к полипотентности и регенерации различные патогенные факторы (гипоксия, ионизирующая радиация, химические агенты и др.) или не вызывают гибели зародыша и не нарушают последующее развитие плода, или приводят к его гибели (эмбриотоксический эффект). Эта закономерность известна под названием закона «все или ничего». Однако этот закон не имеет универсального характера. Известно, что в ряде случаев повреждения, нанесенные зародышу в предимплантаци-

онный период развития, проявляются позже, во время имплантации и последующих стадий внутриутробного развития.

Характерной чертой предимплантационного периода развития является отсутствие возникновения уродств эмбриона даже под воздействием факторов внешней среды, обладающих выраженными тератогенными свойствами. Однако успехи современной фармакоэмбриологии внесли свои коррективы в эти представления. В лаборатории, руководимой А. П. Дыбаном, была показана возможность возникновения уродств у зародышей крыс предимплантационного периода развития под воздействием таких фармакологических препаратов, как аминоптерин и актиномицин-Д. По-видимому, тератогенное действие этих препаратов связано с первым этапом реализации генетической информации, которая используется затем в процессе онтогенеза.

Большой вклад в изучение реакции эмбриона ранних стадий развития был внесен П. Г. Светловым (1960, 1963) и его учениками. Согласно полученным данным, в конце предимплантационного периода развития (4-й день эмбриогенеза крысы) наблюдается кратковременный подъем чувствительности зародыша к действию патогенных факторов внешней среды — первый критический период развития. Критические периоды являются узловыми точками развития, когда создаются необходимые условия для осуществления одного из основных этапов развития зародыша в целом, а также его отдельных зачатков органов и даже клеток.

Критические периоды развития, присущие зародышам рыб, амфибий, птиц, млекопитающих и человека, характеризуются преобладанием процессов активной клеточной и тканевой дифференцировки и значительным повышением обмена веществ. Повышенная чувствительность эмбриона во время критического периода развития к патогенному действию факторов внешней среды является также следствием резкого снижения способности зародыша к регенерации. В результате этого зародыш может погибнуть (эмбриотоксический эффект). Именно эти особенности, по-видимому, объясняют высокую гибель эмбрионов человека в предимплантационный период развития.

Патогенные воздействия, которые могут привести во время критического периода развития к искажению процессов эмбриогенеза, имеют самый разнообразный харак-

тер: переохлаждение, перегревание, гипоксия, ионизирующая радиация, лекарственные препараты, возбудители инфекции и др. Конечный результат этих воздействий в гораздо большей степени зависит от стадии развития зародыша в момент действия повреждающего фактора, чем от специфических свойств самого агента. Однотипность действия разных повреждающих факторов в отношении отклонений эмбриогенеза от нормы хорошо проиллюстрирована экспериментальными исследованиями П. Г. Светлова и Г. Ф. Корсаковой (1964).

Авторы установили, что при однократном воздействии на эмбрионы крыс перегревания, токсических доз эфира, гексенастаба и рентгеновских лучей можно установить двукратный подъем нарушений внутриутробного развития зародышей, совпадающий с периодом, предшествующим имплантации, а также со временем органогенеза и плацентации. Несмотря на совершенно различные механизмы действия указанных повреждающих агентов, их эмбриотропное действие было однотипным. В предимплантационный период патогенное действие этих факторов выражалось в резком повышении частоты гибели зародышей, а в период органогенеза и плацентации — в возникновении аномалий развития и гибели значительной части эмбрионов. Аномалии развития имели однотипный характер, если повреждающие агенты оказывали свое действие в строго определенные дни онтогенеза.

Среди причин, определяющих первый критический период развития, ведущая роль принадлежит неполноценности последующей имплантации зародыша или даже невозможности ее осуществления. Следует учитывать, что для некоторых лекарственных препаратов, обладающих выраженными эмбриотоксическими свойствами, внутри критических периодов развития существуют свои специфические периоды, когда повреждающее действие препарата выражено в максимальной степени (А. П. Дыбан, 1966). В этом отношении лекарственные вещества несколько отличаются от действия других повреждающих факторов.

В опытах на животных обнаруживаемые отклонения эмбриогенеза от нормы являются суммарным выражением косвенного и прямого действия патогенного фактора. Последний эффект является наиболее специфическим, поскольку он всегда свидетельствует о прямом (непосредственном) повреждении эмбриональных клеток. Однако в

опытах, проводимых в условиях целостного организма, бывает очень трудно отдифференцировать прямое эмбриотоксическое действие того или иного патогенного фактора от косвенного. В этом отношении большую помощь оказывает метод культивирования эмбрионов млекопитающих вне материнского организма (*in vitro*).

После завершения имплантации в развитии эмбриона начинается очень ответственный период **органогенеза и плацентации**, который у человека в основном завершается к 3—4-му месяцу внутриутробной жизни. В этом периоде наиболее чувствительной фазой развития являются первые 3—6 нед онтогенеза (второй критический период развития).

В период органогенеза и плацентации в результате патогенного действия факторов внешней среды у эмбриона и плода в первую очередь поражаются те органы и системы, которые находятся в это время в процессе дифференцировки и повышенного обмена веществ. У различных закладок органов зародыша критические периоды не совпадают по времени друг с другом. Поэтому действие повреждающего фактора обычно вызывает уродства различных органов и систем. Примером сказанного служат последствия так называемой талидомидной катастрофы — вспышки врожденных уродств в странах Западной Европы, Америки, Канады и других государств, обусловленной приемом в ранние сроки беременности (4—8-я неделя) нового снотворного препарата — талидомида.

Подробное изучение талидомидных эмбриопатий позволило отнести этот лекарственный препарат к группе универсальных тератогенов, вызывающих развитие множественных уродств. При приеме талидомида чаще всего возникали аномалии развития со стороны верхних конечностей (более чем у 50% детей). Однако наряду с этим описаны уродства органов слуха, зрения, черепномозговых нервов, органов пищеварения, сердца и др. Такие множественные аномалии развития обычно возникали при назначении препарата на протяжении относительно длительного времени раннего периода беременности, когда многие органы и системы эмбриона проходили период своего активного формирования и развития.

Наряду с органогенезом плацентацию также с полным основанием можно отнести к критическому периоду развития. По данным П. Г. Светлова (1961), Е. А. Вальштрем (1960), В. И. Бодяжиной (1963) и других авторов,

под воздействием гипоксии, гипертермии, ионизирующей радиации, некоторых фармакологических препаратов и прочих повреждающих агентов, действующих в период плацентации, нарушаются развитие аллантаоиса и связанная с этим процессом васкуляризация хориона, что имеет решающее значение для последующих этапов внутриутробного развития. Недостаточная васкуляризация хориона лежит в основе так называемой первичной плацентарной недостаточности, выражением которой является врожденная гипотрофия плода. При выраженной недостаточности функции плаценты, что характеризуется снижением продукции плацентарного гонадотропина, лактогена, прогестерона и эстрогенов, беременность может закончиться внутриутробной гибелью плода.

Необходимо отметить, что в период органогенеза и плацентации зародышевые оболочки, особенно хорион, значительно позже включаются в патологический процесс, чем сам эмбрион. Под влиянием повреждающих факторов в зародыше первоначально происходят торможение и остановка развития, затем беспорядочная пролиферация одних и дистрофия других зачатков органов и тканей. В связи с этим наблюдается дезинтеграция зародыша, его превращение в бесформенное скопление клеток. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что на ранних стадиях онтогенеза у зародыша отсутствуют специфические реакции на действие патогенных факторов. Эти реакции появляются позднее, в процессе дальнейшего внутриутробного развития.

Из литературы известно, что у плода на ранних стадиях эмбриогенеза в ответ на внедрение возбудителей инфекции возникают только неспецифические реакции, выражающиеся в нарушениях кровообращения, дистрофических и некробиотических процессов. Неспецифические реакции на внедрение инфекции приобретают известную специфичность лишь в конце внутриутробной жизни. Например, вирус краснухи в период органогенеза и плацентации приводит к возникновению различных видов уродств. В то же время заболевание женщины краснухой в конце беременности сопровождается рождением плода, имеющего кожные высыпания, типичные для таковых у детей, больных краснухой.

К особенностям реактивности плода относится также слабая выраженность иммунологических реакций (отсутствие выработки антител). Весьма своеобразно про-

текают и воспалительные реакции. Фагоцитарная активность, являющаяся важнейшим признаком воспалительного процесса и характеризующая иммунологическую реактивность организма, в основном направлена у зародыша на осуществление формообразовательных процессов, а не на защиту организма от возбудителей инфекции. Отсутствие воспалительной реакции у эмбриона связано также с физиологическим недоразвитием рефлекторных механизмов, осуществляющих реакцию сосудов в процессе воспаления.

Заслуживает внимания отсутствие у плода ранних стадий развития способности к локализации воспалительного процесса. Генерализация инфекции обусловлена недостаточностью тканевых барьеров, препятствующих распространению инфекционного процесса.

На ранних этапах онтогенеза у плода отсутствуют специфические реакции со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. Возникновение нервных центров и рефлекторных реакций, определяющих адаптационно-защитные реакции плода, происходит лишь в конце плодного периода. Ритм сердечных сокращений в раннем эмбриогенезе замедлен. Учащение сердцебиений и возрастание минутного объема сердца происходит только с момента установления плацентарного кровообращения. У плода ранних стадий развития отсутствуют также пресорные рефлексы, регулирующие функцию сердца и сосудов. Артериальное давление находится на низких цифрах.

Следовательно, повышенная чувствительность плода на ранних стадиях онтогенеза к действию повреждающих агентов объясняется его функциональной незрелостью, сниженной реактивностью и недостаточно развитыми механизмами адаптации к постоянно меняющимся условиям среды.

Как уже было отмечено, для действия повреждающих факторов внешней среды в период органогенеза и плацентации характерны как аномалии развития плода, так и высокая внутриутробная гибель. Однако наиболее специфичным для доказательства непосредственного действия патогенных агентов на плод следует считать тератогенный эффект. Это связано с тем, что гибель эмбриона редко бывает обусловлена аномалиями развития и в основном зависит от изменений в материнском организме или от массивного поражения всей фето-плацентарной

системы. В противоположность этому пороки развития эмбриона почти всегда зависят от прямого (непосредственного) действия патогенного агента на эмбриональные органы и ткани. Поэтому аномалиям развития ненаследственного (внутриутробного) характера придается особое значение в акушерской практике при выявлении возможной причины, вызвавшей тератогенный эффект.

При анализе причин возникновения уродств в период органогенеза и плацентации следует считаться с тем важным обстоятельством, что тератогенное действие некоторых лекарственных препаратов, применяемых на одних и тех же стадиях онтогенеза, может приводить к возникновению различных уродств. Как показали исследования некоторых авторов, введение в одни и те же периоды беременности талидомида и аминоптерина сопровождалось развитием неодинаковых типов аномалий. Эти наблюдения свидетельствуют о существовании некоторой специфичности тератогенного действия фармакологических препаратов.

После завершения процессов органогенеза и плацентации начинается **плодный, или фетальный, период развития**, который у человека продолжается до 40-й недели беременности. Эмбриотоксического действия, а также тератогенного эффекта, столь типичных для предшествующего периода онтогенеза, в эту стадию развития практически не наблюдается. Исключение составляют лишь аномалии развития половых органов у плодов женского пола, возникающие под влиянием лекарственных препаратов андрогенного действия (ложный мужской гермафродитизм). Это связано с относительно поздним завершением формирования наружных половых органов плода человека (12—14-я неделя внутриутробного развития).

Хотя наличие критических периодов развития (за исключением наружных половых органов) в период фетогенеза нельзя считать твердо установленным, тем не менее в литературе имеются указания на то, что в средние сроки внутриутробного развития у плода совершаются важнейшие процессы, определяющие его переход в новое качественное состояние, которое можно рассматривать как своеобразный «критический» период развития. Эта теория, предложенная В. И. Бодяжиной (1966) и некоторыми другими учеными, базируется на анализе качественных изменений, возникающих у плода на 18—22-й неделях онтогенеза в биоэлектрической активности голов-

ного мозга, рефлекторных реакциях, гемопозе, продукции некоторых гормонов и т. д.

Снижение чувствительности плода к повреждающим факторам во второй половине беременности, особенно в конце внутриутробной жизни, обусловлено созреванием и становлением важнейших органов и систем (нервной, сердечно-сосудистой, кроветворной и др.). По мере развития плода происходит становление и развитие функций, определяющих возникновение важнейших функций адаптации к условиям его существования. В результате этого зрелый плод приобретает способность дифференцированно реагировать на действие факторов внешней среды, в том числе и на воздействие патогенных агентов.

Многочисленными исследованиями Н. Л. Гармашевой (1962) и ее сотрудников установлено наличие рефлекторных реакций между организмами матери и плода. Эти реакции носят приспособительный характер и обеспечивают создание оптимальных условий для развития плода. В условиях патологии эти реакции оказываются недостаточными, поэтому процесс адаптации в основном обеспечивается материнским организмом, который имеет более совершенные приспособительные реакции. Рефлекторные реакции в организме беременной возникают в связи с изменениями в состоянии плода (движения, сердцебиения и пр.). Изменения в состоянии плода воспринимаются рецепторами сосудистой системы матки и эндометрия и отражаются на кровообращении в маточных сосудах и интравиллезных пространствах. Сигналы с этих зон поступают в соответствующие нервные центры, откуда по эфферентным путям разносятся по различным органам, реагирующим на возникшие изменения. Так осуществляется сложный контроль за жизнедеятельностью плода со стороны материнского организма. Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что у плода в ответ на изменения со стороны организма матери быстро развиваются ответные реакции, выражающиеся в ускорении или замедлении сердечных сокращений либо двигательной активности.

И. А. Аршавский (1960) считает, что у плода имеются следующие приспособительные реакции: ускорение сердечного ритма, учащение внутриутробных движений и повышение активности общих движений. Физиологическая роль внутриутробных движений плода сводится к улучшению циркуляции крови в его организме. Однако

важнейшим фактором адаптации плода к изменившимся условиям среды является повышение активности общих двигательных реакций, которые приводят к повышению артериального давления и увеличению скорости кровотока. Вследствие этого увеличивается кровообращение в плаценте, усиливается оксигенация крови плода и возрастает обмен веществ между двумя организмами.

Помимо этих механизмов адаптации, у плода имеются и другие приспособительные реакции, позволяющие ему адаптироваться к условиям внутриутробного существования. Как известно, плод весьма чувствителен к гипоксии. Возникшая острая и особенно хроническая гипоксия могут привести к стойким патологическим изменениям в организме плода, особенно в его центральной нервной системе. В этом отношении большую адаптационную роль играют увеличение количества гемоглобина и эритроцитов, повышенное сродство фетального гемоглобина к кислороду и ускорение циркуляции крови в плацентарном круге кровообращения.

Большое физиологическое значение имеет изучение механизмов гомеостаза плода в различные периоды онтогенеза. В процессе эволюции организм животных и человека приобрел удивительную способность поддерживать активную реакцию крови и тканевых жидкостей (рН) в определенных границах, что обеспечивает ему нормальную жизнедеятельность.

Регуляция кислотно-щелочного состояния крови плода определяется многими факторами. Наиболее совершенная регуляция рН крови и тканей плода принадлежит организму матери и плаценте — органу, принимающему активное участие в процессе метаболизма. Наряду с этим важная роль в гомеостазе принадлежит и самому плоду. Современными эмбриофизиологическими исследованиями показана важная роль мезэнцефалического ядра тройничного нерва в поддержании постоянства внутренней среды организма. Это ядро обладает хеморецепторной функцией и первым реагирует на изменения рН крови плода.

По мере приближения срока родов у плода увеличивается метаболический ацидоз, который при неосложненном течении беременности не выходит за физиологические границы. В связи с этим повышается возбудимость мезэнцефалического ядра тройничного нерва. В процессе родов метаболический ацидоз в результате затрудненного

маточно-плацентарного кровообращения и сдавления головки плода достигает своего физиологического максимума. Эти изменения кислотно-щелочного состояния способствуют выраженной активации мезэнцефалического ядра, ретикулярной формации и других центров регуляции гомеостаза и приводят к резкому повышению возбудимости всех центральных структур регуляции дыхательной системы плода, включая и бульбарный дыхательный центр. Так создаются важнейшие предпосылки для первых внеутробных дыхательных движений.

Все описываемые здесь процессы следует рассматривать как адаптационные, способствующие осуществлению наиболее полного приспособления организма плода к условиям его внутриутробного существования при физиологически протекающей беременности. При патологических условиях резервных возможностей этих механизмов оказывается недостаточно, наблюдается срыв адаптации и возникновение патологического состояния, которое чаще всего проявляется симптомами внутриутробной гипоксии.

Особенно большое практическое значение приобретают вопросы реактивности плода при назначении беременной различных фармакологических препаратов. В период фетогенеза реакции плода на фармакологическое воздействие определяются степенью зрелости тех органов и систем, на которые преимущественно действует тот или иной повреждающий фактор внешней среды, особенно лекарственные препараты.

В опытах на животных установлено, что аминазин, введенный плодам через сосуды пуповины, не оказывает присущего этому препарату типичного нейроплегического действия. Этот эффект начинает проявляться только по мере созревания соответствующих структур ретикулярной формации, на которые аминазин оказывает преимущественное воздействие.

В период фетогенеза у плода отсутствует специфическое действие антидиуретического гормона; оно появляется у экспериментальных животных не ранее первых недель постнатальной жизни. Аналогичные закономерности фармакокинетики, связанные со зрелостью органов и систем в период фетогенеза, описаны и в отношении некоторых других лекарственных веществ: гамма-оксимасляной кислоты, сульфата магния, виадрила и некоторых других препаратов.

Большое значение в формировании ответных реакций плода на действие фармакологических агентов принадлежит специфическим рецепторам, которые начинают формироваться уже на ранних стадиях эмбриогенеза, обычно после окончания процессов органогенеза. Интенсивность взаимодействия лекарственного вещества с рецептором возрастает по мере роста и развития плода.

Понятие «лекарственный рецептор» скорее функциональное, чем морфологическое. Как особая структурная единица лекарственные рецепторы еще не выделены. Высокая специфичность рецепторов, по-видимому, обусловлена особыми свойствами клеточных мембран эмбриональных клеток.

Как мы видели выше, реакция плода на введение матери фармакологических препаратов во многом определяется незрелостью его органов и систем, участвующих в процессах метаболизма, инактивации и выведения лекарственных веществ. Решающее значение принадлежит незрелости ферментных систем печени плода и в меньшей степени надпочечников. Если на более ранних этапах эмбриогенеза окислительно-восстановительные реакции плода, связанные с инактивацией лекарственных веществ, практически не выражены совсем, то к 14—25-й неделе беременности в печени плода начинаются процессы метаболизма тестостерона, аминазина и некоторых других препаратов. Вследствие функциональной недостаточности печени в организме плода даже к моменту родов не полностью инактивируются барбитураты, сульфаниламиды, антибиотики и многие другие лекарственные вещества.

Недостаточную дезинтоксикационную функцию печени плода частично замещает плацента. В настоящее время установлено, что в тканях плаценты активно совершаются процессы оксидации и менее интенсивно протекают восстановительные реакции. Таким образом, согласно современным представлениям, метаболизм лекарственных веществ осуществляется фето-плацентарным комплексом, представляющим собой единую функциональную систему.

В период фетогенеза не все органы и системы плода находятся в состоянии функциональной незрелости. Многие органы обладают способностью давать адекватные ответные реакции на введение фармакологических агентов. Например, щитовидная железа плода начинает реа-

гировать на введение тиреостатических гормонов, начиная с 4-го месяца внутриутробного периода. Длительное введение в конце беременности глюкокортикоидов может сопровождаться гипофункцией коры надпочечников вследствие снижения продукции фетального АКТГ и т. д.

В литературе описываются клинические наблюдения, свидетельствующие о повышенной чувствительности организма плода в последней трети беременности к введению антикоагулянтов, резерпина и некоторых других препаратов.

Во второй половине внутриутробного развития у плода могут возникать некоторые заболевания, симптомы которых имеют общие черты с соответствующими проявлениями, присущими взрослому организму. Так, при облучении животных во второй половине беременности у плодов возникает типичная гематологическая картина лучевой болезни. В поздние стадии беременности у плода могут развиваться слабо выраженные специфические реакции на такие виды инфекций, как краснуха, сифилис, туберкулез и др.

Таким образом, обобщение большого числа экспериментальных исследований и клинических наблюдений позволяет сделать важное заключение о ведущем значении в реакции организма эмбриона и плода стадии внутриутробного развития в момент патогенного действия факторов внешней среды. В ранние периоды онтогенеза у эмбриона почти полностью отсутствуют механизмы адаптации и специфические реакции в ответ на действие патогенных агентов. Только по мере созревания важнейших органов и систем плода и становления функций плаценты возникают морфологические и функциональные предпосылки для формирования ответных реакций, характерных для организма новорожденного ребенка.

Глава II

ЗНАЧЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОГО БАРЬЕРА В НАРУШЕНИЯХ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА И ПЛОДА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Изучение чрезвычайно сложной проблемы нарушений развития плода под влиянием различных патогенных факторов внешней среды связано с решением следую-

щих задач: исследование воздействия повреждающего агента на материнский организм; анализ возможности трансплацентарного перехода повреждающего фактора или токсических продуктов, возникших в материнском организме под влиянием того или иного изменения внешней среды; изучение особенностей специфического и неспецифического действия повреждающего фактора в организме плода.

Наибольшее значение разрешение этих вопросов приобретает при исследовании действия химических веществ, особенно фармакологических препаратов, на развитие эмбриона и плода.

Изменения в материнском организме, связанные с гестационным процессом, могут оказывать многостороннее воздействие на метаболизм химических агентов, попавших в него из окружающей среды. К числу физиологических изменений, обусловленных развитием беременности и оказывающих влияние на процессы обмена и элиминации химических соединений, в первую очередь следует отнести гормональные изменения, связанные с активацией стероидогенеза, снижением дезинтоксикационной функции печени и выделительной функции почек.

Совокупность этих изменений сопровождается некоторым замедлением метаболизма химических соединений и их замедленным выведением из организма беременной.

При изучении обмена антибиотиков в организме беременной было установлено, что изменения функции печени и почек, присущие беременности, способствуют повышению концентрации этих препаратов в крови, тканях и органах. Поэтому концентрация антибиотиков у беременных женщин может несколько превышать соответствующие концентрации этих препаратов у небеременных при использовании равновеликих дозировок.

Беременность облегчает диффузию химических агентов в ткани, в связи с чем явления интоксикации во время беременности могут иметь более выраженный характер.

Метаболизм химических веществ в организме в основном связан с состоянием паренхимы печени, особенно ее ретикулоэндотелиальной системы. Из четырех основных путей инактивации химических агентов (окисление, восстановление, гидролиз и конъюгация) наибольшее значение принадлежит окислению. Поэтому изменения функ-

ции печени, которые нередко наблюдаются при патологическом течении беременности (ранние и поздние токсикозы, некоторые экстрагенитальные заболевания и пр.), могут приводить к нарушениям физиологических механизмов метаболизма химических соединений, попавших в материнский организм. А это в свою очередь может иметь большое значение для процессов трансплацентарного их перехода и эмбриотоксического действия. Наконец, метаболизм химических соединений в материнском организме находится в тесном взаимодействии с существованием и функционированием фето-плацентарной системы, которая существенно изменяет процессы обмена в организме беременной.

Необходимо отметить, что особенности метаболизма химических и других агентов внешней среды, попадающих в организм беременной, изучены в настоящее время еще недостаточно. Более полно исследованы вопросы, связанные с трансплацентарным переходом химических соединений промышленного производства, лекарственных веществ, возбудителей инфекции и других агентов, способных вызвать нарушения эмбриогенеза.

Эти факторы могут оказать прямое эмбриотропное действие только при проникновении через плацентарный барьер.

Многочисленные факторы внешней среды, оказывающие повреждающее действие на развитие эмбриона и плода (химические агенты, возбудители инфекции и пр.), могут проявить свой патогенный эффект путем проникновения через плаценту или в результате изменений ее нормальной проницаемости. Особенно большое значение изучение плацентарного барьера имеет при анализе влияния лекарственных веществ на онтогенетическое развитие плода.

Как известно, плацента человека относится к гемохориальному типу. Такое строение плаценты обеспечивает создание самого тесного контакта между кровью матери и плода.

Гемохориальную плаценту следует считать самым совершенным типом плацентации, возникшим в процессе эволюции.

Под понятием «плацентарный барьер» обычно имеют в виду расстояние между внутренней поверхностью капилляра плода и наружной поверхностью цитоплазматической мембраны синцития ворсины. Морфологическим

субстратом плацентарного барьера является эпителиальный покров ворсин и эндотелий плодовых капилляров. Синцитий и цитотрофобласт обладают высокой активностью в отношении резорбции, ферментативного расщепления и синтеза многих сложных соединений, попадающих в кровотоки материнского организма. Проницаемость плаценты и барьерные функции эпителиального покрова ворсин обусловлены функциональной активностью ядер, митохондрий, лизосом и других ультраструктур этого органа. Наибольшей активностью обладают клеточные элементы синцития. Клетки цитотрофобласта не образуют сплошного слоя даже в начале беременности, вследствие чего в ряде участков синцитий непосредственно соприкасается с базальной мембраной. Это создает условия для проникновения химических веществ и возбудителей инфекций от матери к плоду, минуя цитотрофобласт.

До недавнего времени считалось, что обменная поверхность плаценты при доношенной беременности составляет около 12—14 м². Однако открытие с помощью электронной микроскопии микроворсин, расположенных на поверхности синцития и имеющих длину от 0,1 до 0,5 мкм, позволяет предположить, что резорбционная поверхность плаценты многократно превышает эту величину.

Плацента выполняет следующие основные функции: выделительную, дыхательную, трофическую, защитную и инкреторную.

Обладая ограниченной проницаемостью, плацента способна защитить организм плода от неблагоприятного действия многих токсических продуктов, попавших в организм матери.

По мнению Л. С. Штерн, плацентарный барьер в функциональном отношении мало чем отличается от гемато-энцефалического барьера, который регулирует проникновение различных веществ из крови матери в спинномозговую жидкость. Действительно, плацента человека в период внутриутробной жизни в значительной степени заменяет плоду недостающие функции недоразвитого гемато-энцефалического барьера. Однако, в отличие от гемато-энцефалического барьера, избирательная проницаемость которого характеризуется переходом различных веществ только в одном направлении (кровь — спинномозговая жидкость), плацентарный барьер регулирует переход веществ и в обратном направлении, т. е. от плода к матери. В связи с этим защитная функция плаценты

распространяется не только на плод, но и на организм матери.

Плацентарный барьер отличается от гемато-энцефалического и в отношении степени проницаемости к ряду фармакологических веществ. Так, плацента оказалась достаточно хорошо проницаемой для антибиотиков, вводимых матери во время беременности, в то время как гемато-энцефалический барьер почти полностью непроницаем для этих лекарственных веществ. Только в особых условиях (шок, введение гистамина или гиалуронидазы) можно добиться повышения проницаемости гемато-энцефалического барьера к антибиотикам, как это было показано в ряде экспериментальных исследований.

Важное отличие гемато-энцефалического барьера от плацентарного заключается также и в том, что первый осуществляет обмен между двумя средами, а второй — между самостоятельными организмами. Поэтому механизмы, регулирующие трансплацентарный обмен, являются более сложными и многообразными.

Согласно многочисленным клиническим и экспериментальным данным, плацента гемохориального типа проницаема почти для всех лекарственных веществ, применяемых в акушерской практике. Через плаценту переходят пантопон, морфий, эфир, закись азота, виадрил, промедол, барбитураты, салицилаты, сердечные гликозиды, аминазин, витамины, большинство гормонов, антибиотики, сульфаниламиды и многие другие вещества.

Следует иметь в виду, что защита плода от воздействия лекарственных веществ и других химических агентов осуществляется плацентой в ограниченных пределах. Отдельные препараты (эфир, трилен, барбитураты, антибиотики, сульфаниламиды и др.) сравнительно быстро проникают через плаценту, но замедленно выводятся из организма плода. В результате этого в тканях и органах плода могут создаваться относительно высокие концентрации этих препаратов.

В литературе распространение получила точка зрения, согласно которой трансплацентарный переход веществ, постоянно находящихся в крови матери и попавших в нее случайно, подчиняется различным законам. Переход от матери к плоду и обратно газообразных веществ, белков, жиров, углеводов, витаминов, солей, электролитов гормонов и других соединений, постоянно циркулирующих в крови матери, регулируется достаточно точными меха-

низмами, возникшими в плаценте в процессе фило- и онтогенеза. По отношению к веществам, случайно попавшим в материнский организм (к их числу относятся различные агенты химического производства, лекарственные препараты, никотин и др.), барьерные функции плаценты выражены в значительно меньшей степени.

Эти сведения являются очень важными для практического акушерства, поскольку химические соединения, с которыми беременная встречается на производстве, лекарственные вещества, которые врачи назначают беременным для терапии различных заболеваний, относятся к тому классу соединений, в отношении которых защитная функция плаценты выражена недостаточно.

Степень и скорость перехода химических соединений через плацентарную мембрану зависят от обменной поверхности плацентарной мембраны, ее толщины, интенсивности кровообращения по обе стороны плаценты и от константы диссоциации веществ, переходящих через плаценту.

В настоящее время существует ряд теорий, пытающихся объяснить основные закономерности трансплацентарного обмена.

В литературе широко обсуждаются следующие механизмы перехода химических веществ через плаценту: ультрафильтрация, простая и облегченная диффузия, активный транспорт, пиноцитоз.

Процессы ультрафильтрации зависят от величины молекулярной массы химического вещества. Этот механизм имеет место в тех случаях, если молекулярная масса химического агента не превышает 100. Следует иметь в виду, что большинство лекарственных веществ, которые применяются в акушерской практике, имеют молекулярную массу более 100, поэтому их переход осуществляется с помощью других механизмов.

Процесс диффузии заключается в переходе веществ из области большей концентрации в область меньшей концентрации. Такой механизм характерен для трансплацентарного перехода большинства лекарственных препаратов и химических агентов промышленного производства. Облегченная диффузия отличается от простой тем, что равновесие концентраций химических соединений по обе стороны плацентарной мембраны наступает значительно быстрее, чем это можно было бы ожидать на основании законов простой диффузии. Такой механизм дока-

зан для перехода от матери к плоду глюкозы и некоторых других веществ.

Активный транспорт включает в себя физические процессы, присущие функции плаценты (энзимные системы, наличие энергии метаболизма в тканях плаценты и др.). Из лекарственных веществ таким путем от матери к плоду проникают антимаболиты. Пиноцитоз представляет собой такой тип перехода веществ через плаценту, когда ворсины хориона поглощают очень маленькие капли плазмы крови матери и переносят их в фетальную кровь.

Трансплацентарный переход лекарственных веществ происходит значительно активнее при быстром увеличении их концентрации в материнской крови, как это, например, имеет место при внутривенном введении препарата. Существенную роль играет связь химического вещества с белками крови: чем выше способность фармакологического препарата связываться с белками крови, тем медленнее оно диффундирует через плаценту. Сказанное иллюстрируется закономерностями трансплацентарного перехода полусинтетических антибиотиков. Так, антибиотик оксациллин связывается с белками крови на 80—90%, образуя при этом прочные комплексы. По-видимому, вследствие этого оксациллин проникает от матери к плоду в незначительных количествах, в то время как тетрациклин, который связывается с альбуминами крови всего на 25%, переходит через плаценту в 7 раз более активно, чем оксациллин. Следует отметить, что оба антибиотика имеют приблизительно одинаковую молекулярную массу.

Очень большое значение для трансплацентарного перехода химических веществ имеет их способность растворяться в липидах. Препараты, хорошо растворимые в липидах, легче переходят через плаценту, чем вещества, лишенные этого химического свойства. Данная закономерность, по-видимому, связана с тем, что клеточные мембраны в основном состоят из липопротеинов, и поэтому химические соединения с высокой липидной растворимостью значительно быстрее и легче переходят через плаценту.

Процесс перехода химических агентов через плацентарную мембрану находится в зависимости от степени ионизации их молекул. Вследствие этого недиссоциированные и неионизированные вещества переходят через плаценту более быстро.

Величина обменной поверхности плаценты и толщина плацентарной мембраны также имеют существенное значение в процессе обмена между организмами матери и плода. Эти факторы будут более подробно рассмотрены ниже, при описании изменений проницаемости плаценты в зависимости от срока беременности.

Проницаемость плацентарного барьера не является постоянной величиной и изменяется в связи с рядом факторов. Важнейшее значение имеет срок беременности в момент действия химического агента. Изменение проницаемости плаценты в зависимости от стадии беременности прежде всего связано с морфологическими и функциональными изменениями этого органа, присущими различным периодам внутриутробного развития.

Несмотря на явления физиологического старения, проницаемость плаценты человека прогрессивно возрастает вплоть до 32—35-й недели беременности. Это связано с увеличением числа вновь образованных ворсин, а также с постепенным истончением плацентарной мембраны (с 33—38 мкм в начале беременности до 3—6 мкм в конце ее). Значение толщины плацентарной мембраны в проницаемости плацентарного барьера прекрасно иллюстрируется на примере плацент различных типов строения. Например, по данным эксперимента, плацента хориального типа, осуществляющая более тесный контакт между кровью матери и плода, обладает значительно более высокой проницаемостью, чем плацента эндохориального типа строения.

Увеличение проницаемости плаценты в связи со сроком беременности можно в известной степени связать с тем, что в области створчатых ворсин и хориальной пластинки наблюдается постепенное увеличение коллагеновых пучков при одновременном уменьшении числа аргирофильных элементов. С помощью гистохимических методов исследования хориальной соединительной ткани удалось показать уменьшение в стромах ворсин хориона по мере увеличения срока беременности количества высокополимерных мукополисахаридов, что сопровождается повышением свойств проницаемости.

Увеличение проницаемости плаценты во второй половине беременности наблюдается не ко всем веществам, вводимым в организм матери. Согласно клиническим и экспериментальным наблюдениям, к натрия бромиду и йодиду плацента более проницаема не в конце, а в начале

беременности. Аналогичные данные имеются и в отношении натрия, хлора, кальция, тироксина, антибиотика оксациллина и некоторых других химических веществ. По-видимому, повышенное поступление к плоду некоторых химических элементов и соединений зависит не столько от степени проницаемости плацентарного барьера, сколько от способности самого плода избирательно накапливать в определенные периоды своего развития некоторые вещества, особенно необходимые для его роста и развития.

Во второй половине беременности у плода появляются реакции, способствующие сохранению гомеостаза внутренней среды, что влияет на процессы трансплацентарного обмена. Исследования, проведенные в акушерской анестезиологии, позволили установить, что при увеличении содержания закиси азота во вдыхаемой роженицей газовой смеси вдвое (с 40 до 80%) концентрация этого наркотического вещества в крови матери увеличивается значительно больше, чем в крови плода. Такое «отставание» трансплацентарного перехода закиси азота, по-видимому, обусловлено анатомо-физиологическими особенностями плацентарного барьера и тенденцией к сохранению гомеостаза внутренней среды организма плода.

Барьерные функции плаценты проявляются только в физиологических условиях. Под воздействием патогенных факторов (микробы и их токсины, сенсibilизация организма матери, действие алкоголя, окиси углерода и т. д.) барьерная функция плаценты нарушается, и она становится проницаемой даже для таких веществ, которые в обычных физиологических условиях через нее переходят в ограниченном количестве.

В экспериментальных условиях показано повышение проницаемости плацентарного барьера гемохориального типа для стафилококка под влиянием дистрофических процессов и гемодинамических нарушений, обусловленных гипертермией и воздействием ионизирующей радиации. Имеются наблюдения об изменениях проницаемости плаценты для некоторых микроорганизмов и их токсинов при гриппе и туберкулезе, что связывают с изменениями аргирофильной субстанции хориона.

Выраженные патологические изменения плаценты при тяжелых формах поздних токсикозов беременных и тяжелых экстрагенитальных заболеваниях (пороки сердца, эндокринопатии и др.) приводят к нарушениям барьерной функции плаценты, что отражается на процессах

снабжения плода кислородом и основными питательными веществами. Результатом этих изменений является развитие пренатальной дистрофии плода.

Как мы видели, процессы обмена между организмами матери и плода в значительной степени определяются функцией плаценты. Однако состояние этого органа зависит от статуса организма беременной в целом и деятельности ее важнейших органов и систем. В исследованиях Н. Л. Гармашевой (1962) было показано, что во время беременности возникает сложная система взаимосвязи между организмами матери и плода. Эта система не ограничивается плацентой, хотя этот орган и занимает в ней центральное место. Наряду с плацентой в эту систему включаются многочисленные рецепторные аппараты матки и плода, возбуждение которых вызывает возникновение ответных рефлекторных реакций, способствующих регуляции обмена веществ между матерью и плодом.

В пользу этой теории говорят наблюдения И. А. Аршавского и соавт. (1965), согласно которым различные стрессовые ситуации приводят к повышению проницаемости плацентарного барьера у подопытных животных. Выраженные изменения проницаемости плаценты наблюдал М. Я. Субботин (1954) в опытах с декортикацией головного мозга беременных животных. Эти наблюдения указывают на большую роль центральной нервной системы матери в регуляции барьерных функций плаценты.

Большого внимания заслуживают также исследования, показывающие роль состояния плода в изменениях проницаемости плаценты. М. А. Калугина (1959) установила повышение проницаемости плацентарного барьера у крыс под влиянием травмы головного мозга эмбриона. Из этих наблюдений можно сделать вывод о наличии известной зависимости между барьерной функцией плаценты и состоянием формирующейся нервной системы плода. В основе такой зависимости, по-видимому, лежат нейрорефлекторные пути воздействия плода на организм беременной.

Помимо рефлекторных реакций, на проницаемость плацентарного барьера большое влияние оказывают гормональные воздействия. Так, кортизон обладает способностью несколько снижать проницаемость плаценты к аминокислотам, а АКТГ обладает противоположным эффектом. На проницаемость плаценты известное влияние оказывают эстрогены, ацетилхолин, гистамин, серотонин

и некоторые другие биологически активные соединения. Наконец, на распределение химических веществ между организмами матери и плода могут влиять не только барьерные функции плаценты, но и особенности фармакокинетики этих соединений в плаценте и в организме плода. Все эти вопросы, имеющие первостепенное значение для акушерской практики, в настоящее время пристально изучаются специалистами многих стран мира.

Таким образом, приведенные наблюдения, основанные на анализе большого числа данных мировой литературы, свидетельствуют о большой сложности трансплацентарного обмена. Наибольшее значение указанные вопросы имеют для изучения особенностей эмбриотропного действия химических соединений, встречающихся в промышленном производстве, а также при назначении лекарственных препаратов во время беременности (см. главы VIII и VII).

Глава III

ВЛИЯНИЕ НА ПЛОД НЕПОЛНОЦЕННОГО ПИТАНИЯ МАТЕРИ. РАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ

Результаты многочисленных клинических наблюдений и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что нарушения оптимальных условий внешней среды, окружающей плод, может неблагоприятно сказаться на его развитии. К числу важнейших причин, обуславливающих различные проявления нарушений внутриутробного развития, относятся голодание и неполноценное питание женщины во время беременности.

Вопрос о роли питания матери для развития плода претерпел значительную эволюцию.

Первоначально полагали, что недоедание беременных женщин почти не отражается на развитии плода и новорожденного. В подтверждение этой точки зрения приводили наблюдения над беременными, родившими детей во время первой мировой войны: рост и масса таких детей существенно не отличались от соответствующих показателей у детей, родившихся до 1914 г. Эти данные послужили в свое время основанием для создания теории о «паразитизме» плода. Согласно этой теории, имеющей в настоя-

щее время лишь исторический интерес, плод, находящийся в матке, является своеобразным паразитом, получающим из организма матери все необходимые ему питательные вещества, независимо от того, в каких количествах они поступают в организм беременной.

Однако многочисленные клинико-статистические и экспериментальные исследования, проведенные в 40—60-х годах, показали научную необоснованность этой теории; вместе с тем эти работы позволили дать всестороннюю оценку значения количественного и качественного состава пищи для правильного течения беременности и нормального развития плода.

Необходимо отметить, что изучение роли алиментарного фактора в развитии плода и новорожденного представляет очень большие сложности, связанные в основном с невозможностью изолированной оценки недостаточности питания в генезе эмбрио- и фетопатий у человека. Почти все клинико-статистические исследования, посвященные этой проблеме, относятся к годам первой или второй мировых войн, когда на организм беременных наряду с голодом воздействовал и ряд других отрицательных моментов стрессового характера, способных также вызывать нарушения процессов внутриутробного развития.

Большие сложности изучения вопросов о влиянии неполноценного питания матери на развитие плода связаны и с отсутствием специфических симптомов, присущих воздействию алиментарного фактора на развитие эмбриона и плода. В настоящее время нам известно, что последствия для плода голодания и недоедания во время беременности колеблются в очень широких пределах — от легких степеней внутриутробной гипотрофии до возникновения аномалий развития и мертворождений. Аналогичные последствия для плода имеет воздействие и ряда других повреждающих факторов внешней среды.

Чрезвычайно сложно даже с помощью современных методов исследования диагностировать ранние нарушения внутриутробного развития, связанные с действием алиментарного фактора, поскольку патологические изменения в организме плода нередко первоначально протекают скрытно и не сопровождаются соответствующими изменениями материнского организма. Например, нарушения развития плода вследствие витаминной недостаточности пищи в большинстве случаев протекают при отсутствии явлений гиповитаминоза у матери и т. д.

Потребности плода в питательных веществах (белках, жирах, углеводах), минеральных солях, витаминах тесно связаны с особенностями обменных процессов, присущих тем или иным стадиям внутриутробного развития. На определенных этапах эмбриогенеза плод предъявляет повышенные требования к тем химическим субстратам, которые ему необходимы для формирования определенных органов и тканей. Дефицит этих веществ в пищевом рационе матери может привести к избирательному нарушению развития его отдельных органов и систем. Так, например, организм плода предъявляет повышенные запросы к солям кальция и фосфора в момент активного формирования скелета. Повышенное содержание железа в пище беременной особенно необходимо при интенсивно протекающих процессах костно-мозгового кроветворения, когда этот элемент активно включается в молодые фетальные эритроциты.

Недостаточное питание женщины за время беременности еще не означает, что плод страдает при этом только вследствие дефицита необходимых для его развития питательных веществ, солей, витаминов и микроэлементов. Алиментарные расстройства, связанные с недостатком аминокислот и витамина Е, приводят нередко к нарушениям продукции важнейших гормонов плаценты, обеспечивающих физиологическое течение беременности и правильное развитие плода.

Клинические наблюдения, свидетельствующие о значении алиментарного фактора в происхождении эмбриопатий, в основном базируются на статистическом анализе исходов беременности для плода в военные и ближайшие послевоенные годы. Такие работы были опубликованы в нашей стране (блокада Ленинграда), Англии, а также в Голландии и некоторых других западноевропейских странах, подвергшихся фашистской оккупации.

На основании результатов этих исследований можно считать, что голод и хроническое недоедание во время беременности сопровождались повышением частоты самопроизвольных аборт, преждевременных родов, мертворождений. Одновременно возрастало число детей, родившихся с явлениями врожденной гипотрофии.

Следует иметь в виду, что масса и рост не являются единственными показателями степени зрелости и развития плода. Состояние плода и его дальнейшее развитие определяются выраженностью приспособительных реакций,

обеспечивающих правильное постнатальное развитие ребенка. Данные литературы указывают на то, что развитие детей у матерей, перенесших во время войны голод, происходило с рядом нарушений; такие дети росли ослабленными, чаще болели различными инфекционными заболеваниями, смертность среди этой группы детей была более высокой.

Большое значение для неблагоприятных исходов беременности во время второй мировой войны, а также в ближайшие послевоенные годы наряду с дефицитом питательных веществ и витаминов имели поздние токсикозы беременных, которые особенно часто возникали у ослабленных и истощенных матерей. В исследованиях, выполненных в те годы, была прослежена прямая зависимость между дефицитом белков пищи, частотой тяжелых форм поздних токсикозов и мертворождениями. Следовательно, при оценке мертворождаемости в связи с алиментарными нарушениями необходимо также принимать в расчет и отрицательное воздействие на плод и осложнений беременности.

Ведущее значение в патогенезе пренатальной дистрофии плода принадлежит дефициту в пищевом рационе белков. Клинические наблюдения показали, что степень выраженности гипопроteinемии находилась в прямой зависимости с рождением маловесных детей. Особенно большое значение в развитии врожденной гипотрофии плода имел недостаток в пище незаменимых аминокислот, из которых происходит ресинтез белков организма плода.

Наряду с дефицитом белков и других питательных веществ большое значение в происхождении нарушений развития плода при голодании матери имеет недостаток витаминов. Дефицит витаминов А, В₂, С, РР, Е и др. сопровождался замедленным развитием плода и его гибелью даже в тех случаях, когда пища была полноценной в отношении содержания белков, жиров, углеводов и солей.

Большие сложности вызывает решение вопроса о тератогенном действии голодания матери. Дело в том, что повышение частоты аномалий развития плода было установлено не в период резко выраженной нехватки продовольствия, а в ближайшие послевоенные годы. По данным Клебанов (1949), значительный подъем кривой частоты пороков развития среди новорожденных (с 0,99% до 1941 г. до 1,52% в 1947 г.) наблюдался именно в послево-

енные годы, когда отрицательная роль алиментарного фактора утратила свое первоначальное значение. Аналогичные сведения приведены и в наблюдениях Smith (1947), который установил, что в Голландии в 1945 г. имел место максимальный подъем частоты рождений детей с аномалиями развития (до 3%).

Среди пороков развития преобладали нарушения со стороны центральной нервной системы (гидроцефалия, анэнцефалия, монголоидная идиотия и др.). Учащение аномалий развития плода в период, когда питание населения значительно улучшилось по сравнению с войной, авторы связывают с изменениями в половых клетках родителей на почве предшествующего неполноценного питания. Наряду с этим нельзя полностью исключить и отрицательного влияния голодания на ранние стадии развития зародыша (алиментарные эмбриопатии).

Клинические исследования, свидетельствующие об отрицательном влиянии голодания, были подтверждены в многочисленных экспериментальных работах. Эти наблюдения позволили прежде всего установить зависимость между периодом внутриутробного развития в момент голодания и исходами беременности для плода.

Оказалось, что наиболее неблагоприятные последствия для плода имелись при голодании самок подопытных животных в ранние периоды беременности. В этот период внутриутробная гибель была особенно высокой. Голодание животных в конце беременности сопровождалось снижением массы и роста плодов, но не вызывало остановки их развития. По-видимому, более благоприятные исходы для плода при голодании в конце беременности были частично обусловлены снижением его чувствительности к действию неблагоприятных факторов внешней среды, а также становлением некоторых компенсаторных реакций (усиление двигательной активности, активация сердечно-сосудистой системы и др.), обеспечивающих более полную утилизацию необходимых питательных веществ из материнского организма.

Экспериментальные исследования значительно расширили наши представления относительно патогенетической роли различных компонентов пищевого рациона в происхождении эмбриопатий при голодании беременных животных. В результате проведенных опытов, выполненных на различных видах животных, была выяснена роль аминокислот, витаминов и микроэлементов в возникновении

нарушений развития эмбриона и плода. Была показана высокая чувствительность зародыша к недостатку витаминов в период имплантации и плацентации. Установлена зависимость между дефицитом витаминов А, С, Е и замедленным развитием плода вплоть до его гибели, доказана роль витамина D в происхождении костных аномалий развития и т. д. Эти вопросы более подробно рассматриваются в VII главе книги.

Заслуживают внимания экспериментальные данные о нарушениях развития плода вследствие недостатка в пище различных микроэлементов: кобальта, меди, цинка, марганца и др. Эти наблюдения не явились неожиданностью, поскольку микроэлементы входят в состав гормонов, ферментов и витаминов, являющихся биокатализаторами метаболических процессов в тканях эмбриона и плода.

Изучение роли алиментарного фактора в патогенезе эмбриопатий имеет очень большое практическое значение для разработки научно обоснованных **рекомендаций по рациональному питанию беременных женщин**. Принимая во внимание исключительно большое значение этого вопроса для практического акушерства, считаем необходимым привести описание основных принципов рационального питания для здоровых беременных женщин с учетом стадии развития беременности и изменяющихся потребностей плода¹.

В первой половине беременности диета женщины не должна существенно отличаться от ее питания до наступления беременности. Однако следует помнить, что в первом триместре происходит закладка и дифференцировка органов плода (период органогенеза). Поэтому особенно важно в этот период достаточное поступление в организм беременной женщины полноценных белков, витаминов и минеральных соединений.

Начиная с ранних сроков и в течение первой половины беременности для женщин низкого роста (150 см), массой 50 кг калорийность суточного рациона должна соответствовать 2100—2300 ккал. Содержание белков в ней 90—100 г, жиров 55—65 г, углеводов 290—320 г. Рацион для женщин среднего роста (155—165 см), средней массы (55—60 кг) должен содержать 2400—

¹ Описание приводится в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения СССР «Рациональное питание беременных женщин». М., 1975.

2700 ккал и состоять из 110 г белков, 75 г жиров и 350 г углеводов. Для беременных с более высоким ростом (170—175 см) суточный рацион должен содержать 2700—2900 ккал и состоять из 120—125 г белков, 75—85 г жиров и 360—400 г углеводов.

Во второй половине беременности в связи с ростом матки и плода еще больше увеличивается потребность организма женщины в белках. Поэтому у беременных низкого роста калорийность суточного рациона должна составлять 2400—2600 ккал и содержать 100—110 г белков, 70—74 г жиров и 330—360 г углеводов. Количество белков в рационе беременных среднего роста должно быть увеличено до 120 г, жиров — до 85 г и углеводов — до 400 г. Общая калорийность суточного рациона беременной в этот период должна быть увеличена до 2800—3000 ккал. Для беременных высокого роста калорийность суточного рациона должна составлять 3000—3300 ккал, содержание белков должно соответствовать 120—140 г, жиров — 85—100 г, углеводов — 410—440 г.

Следует также обращать внимание на сбалансированность между отдельными пищевыми ингредиентами в рационе. Рацион может считаться полноценным только при определенном соотношении в нем белков, жиров, углеводов, а также при достаточном содержании витаминов, микроэлементов и жидкости.

Белки. Как известно, белки представляют основу структурных элементов клеток и тканей. При беременности возникает потребность в дополнительном количестве белка, необходимого для роста матки и развития плода. Следует стремиться, чтобы в дневном рационе беременной было около 50% белков животного происхождения, из них около 25% за счет мяса, до 20% за счет молока и около 5% за счет яиц. Остальной белок суточного рациона должны составлять белки растительного происхождения.

Из продуктов, содержащих полноценный белок, для беременных женщин особенно рекомендуются молоко, простокваша, кефир, нежирный творог, сыр. Эти продукты содержат не только полноценные легкоусвояемые белки, но и имеют в нужных соотношениях аминокислоты и соли кальция.

Углеводы. Свыше половины энергии, необходимой для нормальной жизнедеятельности организма, человек получает с углеводами. Беременная женщина должна получать в рационе углеводы в основном за счет продук-

тов, содержащих растительную клетчатку: хлеб из муки грубого помола, овощи, фрукты, ягоды. Эти виды пищи способствуют улучшению функции кишечника и наряду с углеводами содержат важные для матери и плода минеральные соли и витамины. Из круп рекомендуются гречневая, овсяная. Если в рационе беременной недостаточно фруктов и овощей, то следует рекомендовать соки. Общее количество сахара в день не должно превышать 40 — 50 г. Начиная со второго триместра беременности женщина должна ограничить потребление кондитерских изделий, так как они способствуют увеличению массы беременной и плода.

Жиры. В организме жиры выполняют не только роль энергетического резерва, но и составляют структурную часть всех тканей. Жиры необходимы для обеспечения нормального усвоения организмом некоторых минеральных солей (кальция, магния), а также витаминов А, D и др. Беременной женщине рекомендуется включать в рацион сливочное и топленое масло. Количество сливочного масла не должно превышать 25—30 г в сутки. Очень важно ежедневно употреблять 25 — 30 г растительных масел, так как, кроме жизненно важных ненасыщенных жирных кислот, они богаты витамином Е.

Жидкость. Суточная потребность организма в жидкости составляет около 35 г на 1 кг массы. Значительная часть этого количества жидкости содержится в самих продуктах. Поэтому при рациональном питании на долю потребления жидкости в чистом виде приходится не более 1—1,2 л. В последние недели беременности, особенно при склонности к отекам, необходимо ограничить количество свободной жидкости в суточном рационе до 0,6—0,8 л.

Витамины. В пищевом рационе беременной витамины играют очень важную роль. Они необходимы для физиологического течения беременности, правильного роста и развития плода, подготовки к родам и для дальнейшего развития новорожденного. Во время беременности потребность в витаминах возрастает почти в 2 раза. Недостаток витаминов может привести к серьезным последствиям для матери и особенно для плода (см. главу VII).

Витамин А играет большую роль в развитии плаценты: его нужно включать в повышенном количестве в рацион во второй половине беременности. Физиологическая суточная доза этого витамина равна 5000 МЕ (около

1,5 мг), а в конце беременности — до 2 мг в сутки. Витамин А наиболее богаты печень, яйца, сливочное масло, молоко, морковь.

Витамин В₁ принимает участие в углеводном обмене. Суточное количество этого витамина в пищевом рационе во время беременности должно быть не менее 2,5 — 3 мг. Главным источником витамина В₁ являются хлебные изделия, дрожжи, бобовые культуры, мясо, печень.

Витамин В₂ (рибофлавин) входит в состав многих ферментов, принимает участие в процессах тканевого обмена, положительно влияет на функцию печени. Суточная потребность в этом витамине при беременности составляет 3,5 мг. Хорошим источником витамина В₂ являются молоко, творог, яйца, печень, мясо, дрожжи.

Витамин РР (никотиновая кислота) играет важную роль в процессах метаболизма и в процессах окисления. Суточная потребность в этом витамине во время беременности составляет 15—20 мг. Повышенные количества этого витамина находятся в дрожжах, орехах, бобовых культурах, картофеле, печени, мясе, яйцах.

Витамин В₅ (кальция пантотенат), являясь составной частью коэнзима А, участвует в процессах ацетилирования, окисления и синтеза многих веществ в организме. Суточная потребность беременной женщины в этом витамине составляет 25—30 мг. Богатыми источниками витамина В₅ являются дрожжи, печень, отруби.

Витамин В₆ (пиридоксина гидрохлорид) участвует в клеточном обмене аминокислот, в обмене углеводов и жиров. Потребность в витамине В₆ для беременной — 4 мг в сутки. Пиридоксин содержится в дрожжах, бобах, почках, говядине, яичном желтке, молоке.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) принимает участие в синтезе ряда незаменимых аминокислот, белков, рибонуклеиновых кислот. Потребность в витамине В₁₂ у беременных 10 — 15 мкг в сутки. Важнейшим источником витамина В₁₂ являются говяжья печень, почки, сердце, яичный желток, мясо, сыр.

Витамин В₁₅ (кальция пангамат) благоприятно влияет на обмен веществ: улучшает липидный обмен, повышает усвоение кислорода тканями, содержание креатинфосфата и гликогена в мышцах печени, уменьшает явления гипоксии. Суточная потребность в этом витамине 10 мг.

Фолиевая кислота относится к антианемическим витаминам. Средняя потребность беременной в фолиевой кис-

лоте составляет 3 — 4 мг в сутки. Источником этого витамина являются дрожжи, говяжья печень, листовые овощи.

Витамин С (кислота аскорбиновая) участвует в обмене нуклеиновых кислот, способствует ферментативному превращению фолиевой кислоты, связан с синтезом и метаболизмом стероидных гормонов и другими видами обмена веществ. Потребность в витамине С беременной женщины повышена и составляет 150 мг в сутки. Хорошим источником витамина С являются черная смородина, ягоды красного шиповника, клубника, зеленый лук, капуста, помидоры, шпинат и другие овощи.

Витамин Р. Наиболее богаты им черная смородина, апельсины, лимоны, виноград, шиповник, салат, петрушка. Потребность в витамине Р составляет около 75 — 100 мг в сутки.

Витамин D₂ (эргокальциферол) участвует в обмене кальция и фосфора. Суточная потребность в этом витамине равна 500 МЕ.

Витамин Е (токоферола ацетат) положительно влияет на течение беременности. Потребность в нем обеспечивается за счет продуктов растительного происхождения, в частности круп (гречневой и овсяной). Суточная потребность в витамине Е при беременности составляет 15 — 20 мг, при склонности к самопроизвольному аборту — до 100 — 150 мг. Хорошим источником витамина Е являются зеленые бобы, зеленый горох, пшеница, кукуруза, овес, салат, печень, почки.

Минеральные соли. Очень важно, чтобы беременная женщина получала достаточное количество минеральных солей и микроэлементов, потребность в которых значительно возрастает во вторую половину беременности. Наиболее необходимы для беременной кальций, фосфор, калий, магний, натрий, железо, медь и кобальт.

Кальций участвует в самых разнообразных процессах обмена веществ. Велика роль кальция в построении костно-хрящевых тканей внутриутробного плода. Если повышенная потребность кальция во время беременности не покрывается поступлением его с пищей, то плод начинает обеспечивать себя за счет материнского организма. Суточная потребность беременной в солях кальция составляет 1 г. Во второй половине беременности она увеличивается до 2,5 г. Самым ценным источником кальция являются молоко и молочные продукты. Усвоение кальция тесно связано с его соотношением с другими солями, особен-

но с фосфором. Значение солей фосфора для организма не исчерпывается их участием в образовании костей. Органические соединения фосфора (АТФ и креатинфосфат) являются аккумуляторами энергии, освобождающейся в процессе биологического окисления. Фосфор входит в состав клеточных ферментов, определяя их активность, он играет важную роль в процессах, протекающих в мышцах, мозге, печени и других органах. В период беременности в связи с формированием скелета плода потребность в солях фосфора увеличивается (от 2 до 3 г в сутки). Очень хорошим источником фосфора для организма являются сыр, творог, молоко, орехи, мясо, крупы.

Соли магния входят в значительном количестве в состав костной ткани. Обмен фосфора и магния в организме взаимосвязан. Соли магния активируют ферменты, которые участвуют в превращении органических соединений. Суточная потребность беременной в солях магния составляет 1 — 1,5 г. Главными источниками снабжения организма солями магния являются хлеб, крупа (гречневая, овсяная), фасоль и др.

Соли калия участвуют в различных процессах жизнедеятельности организма. Калий особенно важен для нормальной функции сердечно-сосудистой системы; усиливает мочевыделение, принимает участие в пластических процессах, в метаболизме углеводов, энергетическом обмене, что очень важно для правильного течения беременности и развития плода. Суточная потребность организма беременной в калии — 3 — 3,5 г. Богаты солями калия яблоки, сливы, курага, изюм, картофель, овсяная крупа.

Натрия хлорид (поваренная соль) играет большую роль в водном обмене. Поэтому необходимо обратить внимание на его содержание в рационе питания беременной. Уже в первой половине беременности необходимо несколько ограничить количество поваренной соли. Если обычная суточная норма составляет 12—15 г, то беременной в первой половине беременности следует уменьшить потребление поваренной соли до 10—12 г, а во второй половине до 7—8 г. В последние 2 мес беременности суточное количество натрия хлорида не должно превышать 5 г.

Железо, медь, кобальт принимают участие в гемопоезе. Железо участвует в окислительных процессах. Суточная норма потребления железа 15 мг. Разнообразное питание обеспечивает потребность организма беременных в железе и меди. К числу продуктов, богатых этими элемен-

тами, относятся печень животных, желток яйца, мясо. Много железа содержится в салате, шпинате, чернослице, гречневой и овсяной крупах и в ржаном хлебе. Медь содержится в орехах, зерновых и бобовых культурах.

Важное значение в питании беременной имеет кобальт, который входит в состав витамина В₁₂. В качестве источника кобальта в пищевом рационе могут быть рекомендованы такие продукты, как дрожжи, овсяная крупа, свекла, клубника, красная смородина, печень, почки, яйца.

Неотъемлемым условием рационального питания беременной является соблюдение определенного режима с правильным распределением калорийности суточного рациона: 30% — первый завтрак, 20% — второй, 40% — обед, 10% — ужин. Последний прием пищи должен быть за 2—3 ч до сна.

Соблюдение важнейших правил диететики беременных способствует правильному развитию плода и новорожденного и предотвращает возможность возникновения внутриутробной гипотрофии.

Глава IV

ВЛИЯНИЕ КИСЛОРОДНОГО ГОЛОДАНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ПЛОДА

Изучение влияния гипоксии на состояние плода теснейшим образом связано с проблемой внутриутробной и постнатальной асфиксии.

Асфиксии плода и новорожденного принадлежит ведущая роль в показателях перинатальной заболеваемости и смертности. Как следует из данных мировой литературы, основными причинами мертворождаемости и смертности новорожденных являются внутриутробная гипоксия и кровоизлияния во внутренние органы плода. Следует учитывать, что гипоксия — основной патогенетический фактор кровоизлияний у плода, который нередко неправильно отождествляется с механической родовой травмой.

Наблюдения многих авторов (Л. С. Персианинов, 1967; С. Л. Кейлин, 1968; Thalhammer, 1967, и др.) свидетельствуют о том, что значение родовой травмы в этиологии кровоизлияний у плода преувеличено. Наиболее существенную роль в происхождении геморрагий

играют не механические повреждения, а нарушения кровообращения плода, расстройства гемодинамики, кислородное голодание и связанная с ним внутриутробная гипоксия.

По данным С. Л. Кейлина, основанным на тщательно проведенных клинико-морфологических исследованиях, ведущее место среди непосредственных причин смерти детей принадлежит гипоксии (61,4%), в том числе гипоксии без кровоизлияний (49,3%) и гипоксии, осложненной вторично кровоизлияниями (12,1%). Механическая родовая травма наблюдалась только у 7% погибших новорожденных, при этом механическая родовая травма на фоне предшествующей гипоксии имела место у 4,3% детей. Эти наблюдения полностью согласуются с данными многих других авторов, изучавших проблему родовой травмы и гипоксии плода. Согласно этим наблюдениям, соотношение частоты гипоксии к родовой травме составляет 6:1 или 5:1. Таким образом, гипоксия, сопровождающаяся кровоизлияниями в центральную нервную систему и внутренние органы плода, встречается у мертворожденных в 5 или 6 раз чаще, чем истинная родовая травма. Приведенные показатели свидетельствуют о том, насколько велик удельный вес гипоксии плода среди причин мертворождаемости.

Значение гипоксии в перинатальной патологии плода не исчерпывается только высокими показателями мертворождаемости. Многие дети, перенесшие в родах гипоксию и оставшиеся в живых, в дальнейшем погибают от последствий гипоксии. По наблюдениям некоторых авторов, число таких детей составляет около 15—20%. А. Ф. Тур (1955) указывает, что приблизительно 20—30% детей, оживленных при тяжелой асфиксии, умирают в течение первых 5—6 дней жизни от ее последствий.

Нельзя недооценивать отрицательных последствий гипоксии, перенесенной во время беременности и в родах, на дальнейшее постнатальное развитие потомства. Высокая смертность детей от пневмонии, гиалиновых мембран, септических осложнений и ряда других заболеваний причинно бывает связана с перенесенной внутриутробной гипоксией. Наконец, гипоксия является важным патогенетическим моментом в нарушениях нервно-психического характера у детей дошкольного и школьного возраста. В настоящее время частота гипоксии по отношению к общему числу родившихся наблюдается в среднем

у 4—6% новорожденных, при этом данный показатель не имеет существенной тенденции к снижению.

При изучении вопросов, связанных с нарушением внутриутробного развития под влиянием гипоксии, следует учитывать, что асфиксия плода и новорожденного является не самостоятельной патологией, а следствием самых разнообразных акушерских осложнений и экстрагенитальных заболеваний. Согласно современным данным, повышенная чувствительность эмбриона и плода к гипоксии может быть обусловлена наследственными причинами. Поэтому при гибели плода в результате гипоксии далеко не всегда удается установить истинную причину мертворождения, несмотря на самый тщательный анализ клинической картины, осложнений во время беременности и родов, а также данных вскрытия.

Прежде чем рассматривать влияние гипоксии на внутриутробное развитие, необходимо остановиться на характеристике важнейших механизмов, обеспечивающих бесперебойное снабжение плода кислородом.

Как известно, внутриутробный плод находится в условиях благоприятной внешней среды материнского организма и в обычных условиях получает достаточное количество кислорода для правильного формирования и развития. Повышенная потребность плода в кислороде обеспечивается возникновением во время беременности в организме женщины ряда приспособительных реакций. В первую очередь это относится к деятельности легких, сердечно-сосудистой системы и органов кровотока.

Уже начиная с первого триместра беременности наблюдается подъем минутного объема дыхания, который к концу беременности увеличивается приблизительно на 60% от исходного уровня до беременности. Поскольку наряду с этим происходит возрастание частоты дыхания (в среднем на 10%), то объем дыхания в целом увеличивается на 40% (рис. 1).

Гипервентиляция легких, обусловленная, по-видимому, действием прогестерона плаценты, сопровождается повышением насыщения крови кислородом и уменьшением парциального давления кислорода в материнской крови. Характерно, что уже в ранние сроки беременности парциальное давление углекислоты в крови матери снижается до 30—32 торр по сравнению с 38—40 торр у небеременных. Вследствие этого углекислота из крови плода более быстро начинает поступать в кровь матери.

Существенным физиологическим изменениям подвергается и функция сердечно-сосудистой системы во время беременности. Уже в первом триместре происходит заметное увеличение объема циркулирующей крови. Максимальное увеличение объема крови наблюдается к 32—36 нед беременности, когда этот показатель возрастает на 30—40% по сравнению с объемом крови у небеременных женщин.

Увеличение объема циркулирующей крови в основном происходит за счет плазмы, в то время как объем эритроцитов возрастает на 15—30%. Соотношения между увеличением объемов плазмы, крови и эритроцитов представлены на рис. 2.

В соответствии с динамикой объема крови происходит и изменение сердечной деятельности беременной. Минутный объем сердца начинает увеличиваться с ранних сроков беременности и достигает своего максимума к 28—36-й неделе, когда он возрастает на 30—50% по сравнению с исходными данными (до беременности). Параллельно с этим изменяется и систолический выброс крови. Частота сердечных сокращений к концу беременности возрастает до 20 ударов в минуту. Эти изменения сердечной деятельности беременной обеспечивают правильное функционирование маточно-плацентарного кровообращения и потребности растущего плода в кислороде и необходимых питательных веществах.

К компенсаторно-приспособительным реакциям относятся и изменения органов кроветворения. Они выражаются в активации процессов эритропоэза, что находит свое выражение в значительном повышении в периферической крови ретикулоцитов (до 15‰).

Таким образом, с наступлением беременности в организме женщины начинают осуществляться сложные адаптационные процессы, направленные на повышение оксигенации крови в легких и более быструю доставку кислорода к матке, откуда последний диффундирует к плоду.

Переход кислорода от матери к плоду и выделение углекислоты в обратном направлении происходят по законам простой диффузии. Размеры и объем этой диффузии прежде всего зависят от особенностей строения плацентарной мембраны. Как было сказано в главе II, толщина плацентарной мембраны не является постоянной величиной; с 25 мкм в начале беременности она

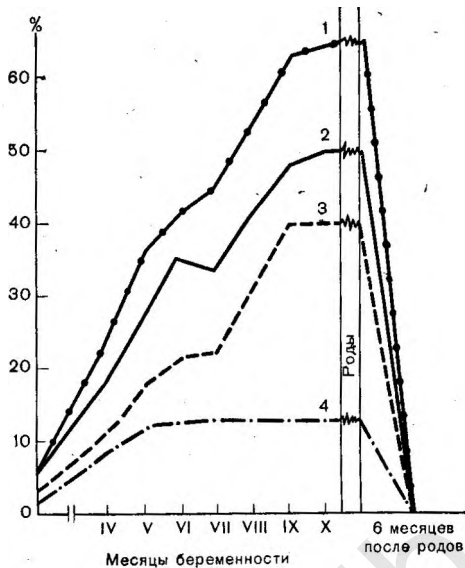


Рис. 1. Изменения функции дыхания во время беременности (по Во-
пса, 1968).

1 — легочная вентиляция; 2 — минутный объем дыхания; 3 — объем дыхания;
4 — частота дыхания.

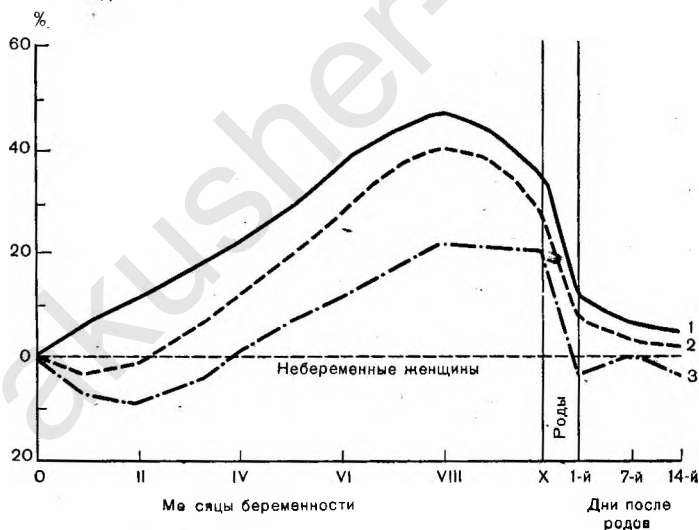


Рис. 2. Соотношения между объемами плазмы, крови и эритроцитов
во время беременности (по Вописа, 1968).

1 — объем плазмы; 2 — объем крови; 3 — объем эритроцитов.

уменьшается до 2—5 мкм в конце ее. Истончение плаценты, обусловленное в основном исчезновением слоя цитотрофобласта, облегчает диффузию кислорода от матери к плоду в поздние сроки беременности.

Наряду с факторами, облегчающими переход кислорода через плаценту, имеются и такие, которые затрудняют газообмен между организмами матери и плода в конце беременности. К ним в первую очередь относятся явления физиологического старения плаценты (фиброз стромы ворсин, отложение фибриноида и др.), а также уменьшение обменной поверхности плацентарной мембраны. Обменная поверхность плаценты прогрессивно увеличивается вплоть до 38-й нед беременности, а затем начинает снижаться. В конце беременности обменная поверхность плаценты составляет 11—14 м², а суммарная длина капилляров ворсин — 50 000 м. В настоящее время трудно сказать, какое общее воздействие на переход кислорода оказывают эти факторы, имеющие противоположную направленность (истончение плацентарной мембраны, с одной стороны, и физиологическое старение плаценты с уменьшением ее обменной поверхности — с другой). Однако большинство исследователей полагают, что перед родами все же создаются условия, несколько затрудняющие обмен газов через плацентарную мембрану.

Решающее значение в регуляции перехода кислорода через плаценту от матери к плоду и выделения углекислого газа в обратном направлении принадлежит маточно-плацентарному кровообращению. Нарушения маточно-плацентарного кровообращения лежат в основе патогенеза большинства случаев внутриутробной гипоксии плода, обусловленной самыми различными моментами.

По своему кислородному режиму беременная матка приближается к таким жизненно важным органам, как сердце, печень и мозг. Высокий кислородный режим матки обусловлен особой интенсивностью кровообращения в этом органе. Снабжение артериальной кровью матки происходит через широкую сеть анастомозов между артериями матки, яичников и влагалища.

Другим кругом кровообращения, тесно связанным с маточным, является плацентарный. Хотя кровь матери не имеет прямого контакта с кровью плода, оба круга кровообращения находятся в тесном функциональном

единстве и изменения в одном из них немедленно вызывают соответствующие сдвиги в другом.

Кровообращение в матке и плаценте регулируется как организмом матери, так и организмом плода. Регуляция кровотока в межворсинчатых пространствах на материнской стороне определяется давлением крови и маточными сокращениями, а на плодовой стороне — пульсацией крови в ворсинах под давлением сердечных сокращений плода, воздействием гладкой мускулатуры ворсин и периодическим освобождением межворсинчатых пространств с соответствующим приближением материнской и плодовой частей плаценты вследствие сокращения ворсин. Усиление сердечной деятельности плода и повышение его артериального давления приводят к ускорению кровотока в плаценте и к возрастанию количества диффундирующего кислорода.

В условиях патологии (поздние токсикозы, сердечно-сосудистые заболевания матери, аномалии родовой деятельности и др.) происходят нарушение маточно-плацентарного кровообращения и затрудненная доставка кислорода к плоду. Установлено, например, что при повышенном артериальном давлении скорость кровотока через материнскую часть плаценты уменьшается в 3 раза, а при преэклампсии — в 4 раза. Особенно велико замедление маточно-плацентарного кровообращения при сочетании тяжелых форм поздних токсикозов с перенашиванием беременности. Вообще следует иметь в виду, что скорость кровотока в матке обратно пропорциональна высоте диастолического давления: при повышении последнего только на 10 мм рт. ст. скорость кровотока в матке уменьшается более чем вдвое.

Нарушения маточно-плацентарного кровообращения и оксигенация крови плода кислородом бывают не только вследствие замедления кровообращения по обе стороны плацентарной мембраны. Не меньшее значение имеют и различные патологические изменения в тканях плаценты, присущие тем или иным заболеваниям или осложнениям беременности (повышенное отложение фибриноида вокруг ворсин, дистрофические процессы, инфаркты и т. д.). Наряду с дистрофическими изменениями тяжелые токсикозы беременных, гипертоническая болезнь и некоторые другие экстрагенитальные заболевания сопровождаются значительным уменьшением обменной поверхности плаценты до 7 м^2 и даже $4,5 \text{ м}^2$. Это приво-

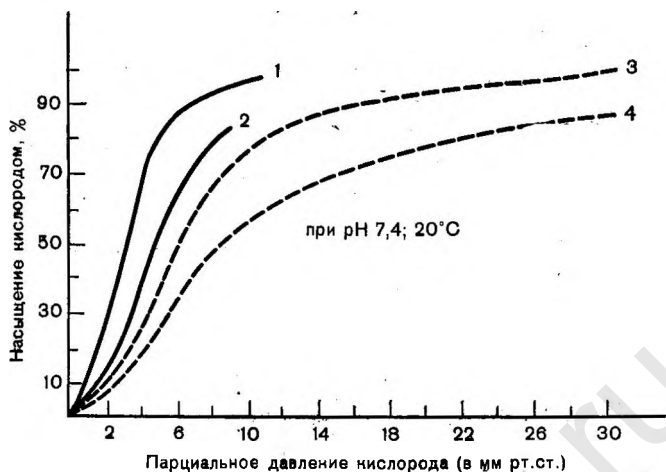


Рис. 3. Кривые диссоциации гемоглобина и эритроцитов матери и плода при pH 7,4 и 20°C (по Barcroft, 1947).
 1 — гемоглобин матери; 2 — гемоглобин плода; 3 — эритроциты матери; 4 — эритроциты плода.

дит к резкому нарушению диффузии кислорода через плацентарную мембрану и к развитию гипоксии плода.

В настоящее время в специальной литературе широко обсуждаются вопросы, связанные с так называемой дисфункцией плаценты. Этим термином обозначают совокупность морфофункциональных нарушений, которые отрицательно сказываются в первую очередь на доставке к плоду кислорода. Дисфункциональное состояние плаценты обычно возникает вторично под влиянием различных тяжелых заболеваний и осложнений беременности и, как правило, сопровождается развитием пренатальной дистрофии (гипотрофии) плода. Ведущее значение, как мы увидим ниже, в возникновении этого состояния принадлежит нарушенному транспорту кислорода.

У большинства животных кривая диссоциации оксигемоглобина крови плода располагается слева от соответствующей кривой матери. Это означает, что фетальный гемоглобин при наличии низких или средних показателей парциального давления кислорода крови обладает повышенной способностью усваивать кислород. Человек в этом отношении составляет исключение. При

изучении кривых диссоциации оксигемоглобина матери и плода оказывается, что материнская кривая располагается левее, чем соответствующая кривая диссоциации оксигемоглобина плода, однако кривая диссоциации для эритроцитов плода располагается левее кривой диссоциации эритроцитов матери (рис. 3). В результате получается биологический эффект, аналогичный таковому у животных. Это значит, что кровь плода человека также обладает повышенной способностью связывать кислород.

Кривая диссоциации оксигемоглобина не является стандартной величиной; она изменяется под влиянием температуры, напряжения углекислоты крови, показателей рН и некоторых других факторов. Важно учитывать, что развитие ацидоза сдвигает кривую диссоциации фетального оксигемоглобина вправо, что означает снижение способности крови связывать кислород.

В период внутриутробного развития наблюдается сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина слева направо. Это значит, что по мере роста и развития плода способность его крови связывать кислород несколько снижается. Таким образом, на ранних стадиях развития плод обладает способностью связывать кислород в достаточном количестве при наличии относительно низкого парциального давления кислорода в крови. Эти закономерности имеют очень большое физиологическое значение; они свидетельствуют о том, что в ранние сроки беременности, когда плод особенно чувствителен к повреждающему действию гипоксии, фетальный гемоглобин обеспечивает наиболее полную утилизацию кислорода из материнской крови. В этом состоит важнейший механизм защиты плода от кислородного голодания, присущий относительно ранним стадиям внутриутробной жизни.

Некоторое снижение диссоциации оксигемоглобина, наблюдаемое в конце фетального периода, в значительной степени компенсируется повышением концентрации гемоглобина крови по мере развития плода.

Потребность плода в кислороде не столько зависит от его возраста, сколько от массы. Чем больше масса внутриутробного плода (независимо от его возраста), тем больше кислорода должно транспортироваться через плаценту.

Таким образом, рассмотрение различных механизмов, обеспечивающих нормальное снабжение плода кислоро-

дом, позволяет выявить различные тенденции и закономерности, на основании которых практически очень трудно оценить конечный результат, характеризующий снабжение плода кислородом в различные стадии его внутриутробного развития. Однако анализ приведенных данных позволяет все же считать, что в конце беременности снабжение плода кислородом несколько ухудшается. Беспрепятственное снабжение плода кислородом особенно важно в ранние периоды беременности, когда в эмбриональных тканях совершаются сложные процессы дифференцировки органов и тканей. Как мы увидим ниже, именно в этот период эмбриогенеза гипоксия может привести к эмбриотоксическому и тератогенному действию.

В тесной связи с вопросами снабжения плода кислородом находится изучение кислотно-щелочного состояния его крови. Большинство авторов подчеркивают, что в конце беременности и во время родов плод находится в состоянии ацидоза. Состояние ацидоза обусловлено накоплением в его организме недоокисленных продуктов обмена веществ, что является выражением особенностей газообмена в антенатальном периоде развития. В то же время как во взрослом организме газообмен происходит в легких путем отдачи в окружающую среду углекислоты и получения извне необходимых количеств кислорода, газообмен плода совершается в плаценте, где путем осмоса и диффузии в кровотоки матери переходят недоокисленные продукты метаболизма.

Ацидоз плода имеет метаболический характер с колебаниями показателей рН в артериальной крови вены пуповины от 7,2 до 7,35. О метаболическом характере ацидоза свидетельствует отсутствие повышения показателей парциального давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$). В то же время в крови плода обнаруживается значительное накопление кислых продуктов (ВЕ). Метаболический характер ацидоза подтверждается и изменениями показателей буферной системы крови, выражающимися в снижении щелочных резервов крови (ВВ, SB, общее содержание CO_2).

Состояние физиологического метаболического ацидоза поддерживается как преобладанием в организме плода процессов анаэробного гликолиза, так и кислотно-щелочным состоянием крови матери (метаболический ацидоз).

Следует подчеркнуть, что состояние физиологического метаболического ацидоза еще не свидетельствует о патологии плода. Умеренно выраженные явления ацидоза и некоторый дефицит кислорода крови, которые наблюдаются у плода в конце беременности и особенно во время родов, компенсируются за счет других адаптационных механизмов и не приводят к возникновению внутриутробной гипоксии. Поэтому умеренно выраженный метаболический ацидоз следует рассматривать как своеобразное физиологическое условие существования плода.

Совершенно иная картина наблюдается в кислотно-щелочном балансе крови плода при развитии внутриутробной асфиксии.

В этих случаях кислородное голодание плода, вызванное нарушением оксигенации его крови вследствие нарушения маточно-плацентарного кровообращения под влиянием самых различных моментов, приводит к возникновению патологического ацидоза. Патологический ацидоз является следствием декомпенсации физиологического метаболического ацидоза, присущего нормальному состоянию плода.

В результате развития патологического ацидоза резко уменьшается насыщение артериальной крови кислородом, рН крови снижается ниже 7,2, при этом отмечается понижение всех показателей кислотно-щелочного состояния и содержания буферных оснований.

Возникший патологический ацидоз не устраняется при прохождении крови через межворсинчатые пространства, так как она, возвращаясь из плаценты к плоду по пупочной вене, содержит избыток кислых продуктов, подавляющих ферментативные процессы и усугубляющих ацидоз плода. Это обуславливает резкое угнетение всех биохимических процессов в тканях и клетках организма плода и приводит в конечном итоге к развитию тяжелой гистотоксической гипоксии, при которой клетки, в первую очередь центральной нервной системы, не в состоянии усваивать кислород. Таким образом, создается своеобразный порочный круг, при котором недостаточная оксигенация крови плода в плаценте приводит к развитию патологического ацидоза, который в свою очередь блокирует насыщение артериальной крови кислородом и делает невозможным его полную утилизацию тканями.

Патологический ацидоз, неизменно сопутствующий тяжелой внутриутробной гипоксии плода, сопровождается выраженными нарушениями обмена веществ. Наблюдаются гиперкалиемия, гипогликемия и резкое нарушение ферментативных процессов. У родившихся в тяжелой асфиксии детей нередко истощаются адреналовая и глюкокортикоидная функции надпочечников. Биохимические изменения влекут за собой существенные гемодинамические нарушения, степень и выраженность которых зависят от глубины кислородной недостаточности и патологического ацидоза.

При тяжелой гипоксии происходит нарушение процессов микроциркуляции: прекапиллярные сфинктеры расслабляются, в то время как посткапиллярные, менее чувствительные к ацидозу, остаются в состоянии констрикции. В результате этого кровь скапливается в капиллярном русле, повышается гидростатическое давление, жидкая часть крови выходит в окружающие ткани. Нарушения микроциркуляции создают дополнительные условия для усугубления тканевой гипоксии и нарушения обмена веществ.

Среди механизмов, обеспечивающих адаптацию плода к остро возникшей внутриутробной асфиксии, основная роль принадлежит быстрым рефлекторным или центральным автоматическим реакциям, приводящим к ускорению кровотока, увеличению минутного объема сердца, изменению возбудимости и лабильности дыхательного центра и т. д. Метаболическому механизму адаптации, развитие которого требует известного времени, при острой асфиксии плода принадлежит значительно меньшая роль.

Следует учитывать, что компенсаторно-защитные механизмы плода имеют ограниченные резервы и при прогрессировании внутриутробной гипоксии быстро истощаются. Поэтому тахикардия, имеющая вначале компенсаторный характер, сравнительно быстро сменяется замедлением сердечных сокращений. Артериальное давление, повышенное в начале острой асфиксии, также начинает быстро снижаться; минутный объем сердца падает. Наблюдается быстрое исчезновение резервных запасов углеводов в результате значительного повышения процессов анаэробного гликолиза. Таким образом, при декомпенсированной стадии острой гипоксии речь идет о развитии шокового состояния плода, которое

акушерам хорошо знакомо при наблюдении за новорожденными, родившимися в состоянии тяжелой асфиксии с оценкой по шкале Апгар 1—4 балла.

Таким образом, знание основных моментов, связанных с нормальным и нарушенным снабжением плода кислородом, позволяет понять и правильно оценить ту патологическую ситуацию, которая складывается при возникновении внутриутробной гипоксии. Все эти вопросы тесно связаны с эмбриотропным эффектом кислородного голодания.

В научной литературе не существует единой точки зрения относительно чувствительности плода к гипоксии. Противоречивые данные по этому вопросу получены как в клинических исследованиях, так и опытах на беременных животных. Из акушерской практики хорошо известны наблюдения, когда удавалось извлечь живой плод при операции кесарева сечения, произведенной на мертвой или умирающей матери. В этих случаях снабжение плода кислородом полностью прекращалось в течение 10 мин и даже более. Несмотря на наличие тяжелой асфиксии, такие плоды удавалось оживить и их развитие в дальнейшем происходило без существенных нарушений.

Эти клинические исследования, имеющие казуистический характер, в значительной степени были подтверждены экспериментальными наблюдениями. В опытах на беременных животных различных видов гипоксию вызывали сильным разрежением воздуха в барокамере, введением в воздушную среду повышенного содержания азота, перевязкой мозговых сосудов и получили сходные данные, свидетельствующие о большей устойчивости плодов и новорожденных животных к кислородному голоданию по сравнению со взрослыми самками. Длительность жизни плодов находилась в прямой зависимости от их зрелости: незрелые плоды дольше переживали состояние гипоксии, чем зрелые. Причина этого явления, по-видимому, заключается в том, что у незрелых плодов имеется низкий уровень обменных процессов и обусловленная этим относительно небольшая потребность в кислороде. Большое значение имеет и возбудимость дыхательного центра. У глубоко недоношенных плодов возбудимость дыхательного центра к изменениям концентрации в крови углекислоты менее выражена, чем у доношенных.

Главная причина, определяющая относительную устойчивость незрелых плодов к гипоксии, заключается в недостаточной дифференцировке центральной нервной системы по сравнению со зрелыми плодами. Эта концепция была высказана А. П. Николаевым (1964) и некоторыми другими авторами.

Одна из существенных причин более длительного переживания организма плода и новорожденного в условиях гипоксии объясняется быстрым переходом на анаэробные процессы расщепления глюкозы. Благодаря преобладанию процессов анаэробного гликолиза над аэробным организм плода способен при гипоксии в течение определенного времени поддерживать обмен веществ и энергетический баланс в тканях на низком уровне, сохраняя при этом свою жизнеспособность. В экспериментальных условиях показана возможность поддержания сердечной деятельности у плодов и новорожденных в условиях полной гипоксии за счет процессов анаэробного гликолиза. Характерно, что введение в кровяное русло таких плодов ингибиторов анаэробного гликолиза (натрия фторид, йодуксусная кислота) приводило к немедленной остановке сердца и их гибели. Эти наблюдения объясняют нам, почему у плодов млекопитающих и человека, родившихся в тяжелой асфиксии при отсутствии внешнего дыхания, сердечные сокращения могут продолжаться в течение 20—30 мин. В этих случаях деятельность сердца поддерживается запасами гликогена в миокарде, накопление которого связано с количеством глюкозы, перешедшей через плаценту в антенатальном периоде развития.

Наряду с теорией об относительной устойчивости плода и новорожденного к гипоксии в литературе существует и противоположная точка зрения (В. И. Бодяжина, 1963, и др.). В опытах на животных автору удалось изучить воздействие гипоксии на развитие плода в различные периоды онтогенеза и показать высокую чувствительность эмбриона к кислородному голоданию. Действие гипоксии в предимплантационный период развития приводит к эмбриотоксическому эффекту, зависящему от выраженности и длительности гипоксии. Наряду с погибшими имелись и такие плоды, развитие которых не нарушалось и протекало нормально.

Кислородное голодание в период органогенеза и плацентации вызывает разнообразные нарушения внутриут-

робного развития: гибель эмбрионов (эмбриотоксический эффект); возникновение разнообразных аномалий развития (тератогенный эффект); замедление развития (пренатальная дистрофия).

Пренатальная дистрофия и внутриутробная гибель зародышей в основном обусловлены нарушениями процессов имплантации и плацентации. Нарушения имплантации, как правило, сопровождаются гибелью эмбрионов. Если имплантация имеет полноценный характер, то воздействие гипоксии может привести к нарушению процессов плацентации, при этом наблюдаются недоразвитие аллантаиса, отсутствие его слияния с эктоплацентарным конусом и недостаточная децидуальная трансформация слизистой оболочки матки. Происхождение аномалий развития обусловлено нарушениями процессов дифференцировки тех органов и систем зародыша, которые в этот момент подверглись действию гипоксии. Наиболее чувствительными к кислородному голоданию оказались центральная нервная и сосудистая системы эмбриона.

В плодный период кислородное голодание беременных животных приводило к отставанию развития плода (пренатальная дистрофия). Торможение развития касалось как отдельных органов плода, так и всего его организма в целом. Нередко встречались расстройства кровообращения, которым сопутствовали дистрофические процессы. Аномалии развития в этот период онтогенеза практически не встречались.

Таким образом, согласно экспериментальным исследованиям, последствия гипоксии для эмбриона и плода в значительной степени определялись стадией внутриутробного развития в момент кислородного голодания. На примере патогенного действия гипоксии мы вновь убеждаемся в том, что стадии внутриутробного развития принадлежит решающая роль в характере эмбрио- и фетопатий. В этом отношении действие гипоксии мало чем отличается от повреждающего действия других повреждающих факторов внешней среды (ионизирующая радиация, внутриутробная инфекция, химические агенты и др.).

Отрицательное действие кислородного голодания на развитие плода, установленное при исследованиях беременных животных, подтверждается и многочисленными клиническими наблюдениями. Как известно, к гипоксии

плода приводят многие экстрагенитальные заболевания и осложнения беременности: тяжелые пороки сердца, гипертоническая болезнь, поздние токсикозы, анемии, туберкулез легких, тяжелые общие инфекции и др. Кислородное голодание плода часто возникает также и при ряде осложнений в родах (аномалии родовых сил, несвоевременное излитие околоплодных вод, отслойка плаценты, выпадение пуповины и др.).

Патогенез внутриутробной гипоксии при этих осложнениях беременности и родов весьма сложен и многообразен. Наряду с патологическими изменениями в организме больной матери (гипоксия, гипертермия, интоксикация, нарушение обмена веществ и др.) большая роль принадлежит патологическим изменениям в плаценте и нарушениям маточно-плацентарного кровообращения. Особое значение в патогенезе внутриутробной гипоксии принадлежит недостаточности функции плаценты, которая проявляется в ограничении ее дыхательной поверхности, нарушении проницаемости, снижении интенсивности ферментативных реакций и синтеза веществ, необходимых для поддержания нормальной жизнедеятельности плода.

Развитие плода в условиях хронической гипоксии чаще всего проявляется возникновением врожденной гипотрофии; функциональной незрелости, несостоятельности адаптационных механизмов и пониженной сопротивляемости к действию повреждающих факторов внешней среды. Нарушения, возникшие в антенатальном периоде, могут проявляться не только в периоде новорожденности, а значительно позднее: в первые годы жизни и даже в период полового созревания.

Острая гипоксия плода, обусловленная преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, отслойкой предлежащей плаценты, прижатием петли выпавшей пуповины и некоторыми другими причинами, сравнительно быстро приводит к его внутриутробной гибели.

Естественно, что в условиях целостного организма трудно определить удельный вес гипоксического фактора в повреждении плода при таких заболеваниях и осложнениях беременности, как поздние токсикозы, пороки сердца, сахарный диабет и др., поскольку в патогенезе этих форм патологии кислородное голодание является важным, но далеко не единственным фактором, нарушающим развитие плода. Тем не менее в отдельных случаях все же представляется возможным судить о преимущест-

венном влиянии кислородного голодания в происхождении эмбрио- и фетопатий у человека.

Как известно, гипоксическое состояние материнского организма наблюдается при тяжелых формах анемии (особенно при гипопластических и пернициозноподобных формах), а также при превращении значительного количества гемоглобина в метгемоглобин (в случаях отравления сульфаниламидами и нитросоединениями). Выраженные явления гипоксии возникают при некоторых видах врожденных пороков сердца. При всех этих видах патологии, сопутствующей беременности, клиницисту нередко приходится наблюдать и различные нарушения развития плода.

При предлежании плаценты и в случае возникновении трубной беременности имеет место ограничение дыхательной поверхности плаценты, что нередко сказывается на процессах внутриутробного развития. Из литературы известны наблюдения, согласно которым аномалии развития плода наблюдаются в 84% случаев при эктопической беременности, когда отсутствуют нормальные условия для nidации и хорион развивается недостаточно. При предлежании плаценты аномалии развития плода встречаются приблизительно в 3 раза чаще, чем при ее нормальном расположении.

За последнее время акушеры значительно больше узнали о фето-материнских кровотечениях, когда кровь плода вследствие возникновения дефектов в плаценте попадает в материнский кровоток и может быть там обнаружена с помощью специальных методов исследования. В таких случаях у плода возникает анемия, на фоне которой могут возникать повреждения центральной нервной системы, клинически проявляющиеся в постнатальном периоде. При массивных трансплацентарных кровотечениях дело может дойти до рождения детей в состоянии адинамии, анемии и шока.

Приведенные примеры из клинической практики показывают, что гипоксическое состояние, обусловленное изменениями в материнском организме, плаценте и плоде, может сопровождаться разнообразными формами внутриутробной патологии.

Как же объяснить, казалось бы, противоречивые клинические и экспериментальные наблюдения, согласно которым плод человека и животных резистентен или, наоборот, высокочувствителен к действию гипоксии?

Ответ на этот вопрос мы находим при анализе характера самой гипоксии (острая или хроническая форма). Сравнительная устойчивость плода к гипоксии обычно проявляется при такой постановке острых опытов, когда содержание кислорода в его организме снижается до уровня, несовместимого с жизнью взрослых животных. При хронической гипоксии, допускающей развитие приспособительных реакций, чувствительность плода к кислородному голоданию значительно превосходит таковую у взрослых животных. Это связано с тем, что плод может удовлетворить свои потребности в кислороде только при нерезко выраженных или кратковременных состояниях гипоксии. При хронических формах кислородной недостаточности защитные механизмы плода и его приспособительные реакции к гипоксии оказываются недостаточными, вследствие чего возникают разнообразные нарушения эмбриогенеза вплоть до полного прекращения внутриутробного развития (эмбриотоксический эффект).

Заслуживает внимания точка зрения И. А. Аршавского (1960), согласно которой длительность переживания плода в условиях полной аноксии еще не может свидетельствовать о его устойчивости к кислородному голоданию. По мнению автора, критерием чувствительности плода к гипоксии следует считать способность его организма к осуществлению приспособительных реакций в ответ на снижение парциального давления кислорода. Как мы уже видели выше, приспособительные реакции плода к гипоксии выражены недостаточно, что объясняется функциональными особенностями его организма в связи с незрелостью важнейших органов и систем.

Состояние хронической гипоксии во внутриутробном периоде жизни, столь часто наблюдаемое при тяжелых формах поздних токсикозов, сердечно-сосудистых заболеваниях беременной, анемиях и многих других заболеваниях, снижает адаптационные возможности плода при его переходе от внутриутробного к внеутробному существованию. Как известно, этот переход требует от организма плода максимального напряжения его адаптационно-приспособительных реакций. Если же эти реакции оказываются недостаточными вследствие хронической внутриутробной гипоксии, то у новорожденного, как правило, вскоре после рождения происходит быстрое истощение резервных возможностей организма, что чаще всего проявляется в виде вторичной асфиксии. Клинический опыт

свидетельствует о том, что практически при всех тяжелых заболеваниях и осложнениях беременности, сопровождающихся состоянием внутриутробной хронической гипоксии, возрастает не только частота асфиксии плода во время беременности и родов, но и непосредственно после рождения.

По данным литературы, при развитии тяжелых форм поздних токсикозов у матери асфиксия при рождении возникает у 22—23% детей, при пороках сердца — у 17—19%, при анемии — у 15—22%.

Состояние хронической гипоксии в организме беременных обуславливает не только повышение частоты острой асфиксии при рождении, но и приводит к таким неблагоприятным последствиям для плода, как аномалии развития и гипотрофия при рождении. Так, среди детей, матери которых страдают пороками сердца, аномалии развития встречаются приблизительно в 4 раза чаще, чем у детей от здоровых матерей. Увеличение частоты врожденных уродств отмечается и при некоторых других заболеваниях, связанных с хронической гипоксией.

Важным следствием хронической внутриутробной гипоксии является гипотрофия плода.

Состояние врожденной гипотрофии — следствие многообразных нарушений в периоде внутриутробного развития. Среди различных патогенетических механизмов этой формы патологии решающее значение принадлежит состоянию хронической гипоксии материнского организма и гипофункции плаценты, вследствие чего нарушается транспорт к плоду кислорода и необходимых питательных веществ, в первую очередь продуктов расщепления белков.

Наблюдения многих акушеров свидетельствуют о том, что при тяжелых формах поздних токсикозов, сопровождающихся выраженной гипоксией, гипотрофия при рождении отмечается у 25—30% новорожденных, при пороках сердца — у 30—33%, при анемиях — у 18—20%, при туберкулезе легких — у 29—33% детей. Гипотрофии часто сопутствуют снижение активности гемопозза, артериальная гипотония, снижение мышечного тонуса и рефлексов, нарушения обмена веществ и электролитов. Все эти функциональные особенности, сопутствующие гипотрофии, снижают устойчивость плода к кислородному голоданию и способствуют возникновению асфиксии и внутричерепных травм.

При анализе вопроса о чувствительности плода к гипоксии следует учитывать не только различные виды нарушений внутриутробного развития (врожденная гипотрофия, внутриутробная гипоксия, аномалии развития, гипофункция плаценты, гибель плода во время беременности и родов), но и ближайшие, а также отдаленные последствия кислородного голодания, перенесенного в период онтогенеза. Многочисленные клинические исследования, проведенные в этом направлении акушерами, детскими невропатологами, психиатрами и другими специалистами, свидетельствуют об относительной частоте возникновения различных нарушений со стороны центральной нервной системы, что проявляется повышенной возбудимостью детей, их быстрой утомляемостью, нарушениями сна, пониженной успеваемостью в школе и т. д. Отмечено также, что дети, перенесшие тяжелую внутриутробную гипоксию во время беременности и родов, больше предрасположены к различным инфекционным заболеваниям. У некоторых больных детей были обнаружены пороки развития, не диагностируемые ранее.

Большой практический интерес для изучения последствий для потомства перенесенной гипоксии имеют данные, полученные коллективом сотрудников Института акушерства и гинекологии АМН СССР (1966). Были изучены последствия для здоровья детей первых лет жизни различных осложнений беременности и родов (20 518 обследованных). Среди заболеваний доминировали гипертоническая болезнь, пороки сердца, поздние токсикозы и другие осложнения, в патогенезе которых существенное значение принадлежит гипоксии.

В результате проведенного анализа установлено, что у 3,4% детей, матери которых страдали гипертонической болезнью, были выявлены различные заболевания нервной системы, в том числе у 1,9% органические. При пороках сердца у матери отмечено повышение детской заболеваемости (6%), при этом в структуре последней преобладали нервно-психические нарушения. Особенно высокой оказалась заболеваемость детей, матери которых страдали комбинированными митральными пороками сердца с декомпенсацией кровообращения, а также сочетанием пороков сердца с поздними токсикозами.

С приведенными выше данными согласуются исследования, проведенные в течение того же периода во Всесоюзном научно-исследовательском институте акушерства

и гинекологии Министерства здравоохранения СССР. Так, например, при изучении состояния детей в возрасте 1—8 лет, матери которых страдали пороками сердца ревматической этиологии, у 40% из них были выявлены различные инфекционно-аллергические заболевания, у 9,5% — нарушения функции центральной нервной системы, у 6,5% — пороки развития и т. д.

По-видимому, причиной многообразных нарушений у таких детей явилось не только гипоксическое состояние материнского организма, но и специфическое воздействие на плод ряда других патогенных факторов, присущее в той или иной степени любому экстрагенитальному заболеванию или осложнению беременности. Правомерность такого предположения подтверждается тем, что у детей, матери которых страдали пороками сердца, значительно чаще наблюдались наряду с прочими расстройствами именно поражения сердечно-сосудистой системы, у детей, рожденных женщинами с анемией, — нарушения со стороны системы крови.

Таким образом, в современных условиях фактору гипоксии принадлежит ведущее патогенетическое значение в перинатальной заболеваемости и смертности. Поэтому разработка эффективных мероприятий, направленных на предупреждение и своевременную коррекцию гипоксических состояний во время беременности и родов, является наиболее важной задачей акушерской науки и практики.

Несмотря на интенсивное изучение проблемы, связанной с разработкой мероприятий по профилактике и терапии внутриутробной гипоксии плода, успехи в этой области еще не могут полностью удовлетворить практическое акушерство. Внутриутробной гипоксии плода, обусловленной патологией со стороны материнского организма, плаценты и плода, принадлежит ведущая роль в структуре мертворождаемости и ранней детской смертности.

В широком плане профилактика внутриутробной гипоксии плода охватывает комплекс мероприятий по предотвращению различных заболеваний и осложнений беременности, при которых наиболее часто возникает хроническая или острая (реже) гипоксия плода. Сюда относятся раннее выявление и эффективное лечение соматических и инфекционных заболеваний, возникающих как до беременности, так во время последней, профилактика осложнений в родах, оказывающих отрицательное влияние на маточно-плацентарное кровообращение.

Большое значение имеет профилактика и терапия недонашивания и перенашивания беременности — осложнений, играющих ведущую роль в развитии внутриутробной гипоксии плода. Своевременное выявление и коррекция гипотрофии плода позволяют снизить частоту внутриутробной гипоксии и асфиксии после рождения. Сказанное относится и к эффективной терапии внутриутробных инфекций плода, при которых особенно высок процент фетальной гипоксии.

Здесь хотелось бы подчеркнуть большую роль физиопсихопрофилактической подготовки беременных к родам. Осуществление этого метода способствует более физиологичному течению родового акта, что положительно сказывается на состоянии плода. Многие авторы отмечают уменьшение случаев гипоксии плода во время родов и снижение мертворождаемости у женщин, прошедших курс физиопрофилактической подготовки к родам.

Мы указали здесь лишь на наиболее важные профилактические мероприятия, осуществление которых позволяет значительно снизить показатели перинатальной заболеваемости и смертности, обусловленные внутриутробной гипоксией плода. Естественно, что они не исчерпывают всего многообразия других профилактических мер, направленных на устранение условий возникновения гипоксий плода при различных формах акушерской и экстрагенитальной патологии.

К числу эффективных средств профилактики и терапии внутриутробной гипоксии плода относятся следующие.

Триада Николаева. Состоит из внутривенного введения 1 мл раствора кордиамина, 50 мл 40% раствора глюкозы с 300 мг аскорбиновой кислоты и ингаляции кислорода. При наличии показаний повторное назначение триады можно производить через 10—15 мин.

Эффективность триады обусловлена тем, что ингаляция кислорода повышает оксигенацию крови матери и плода; введение глюкозы, которая быстро переходит через плаценту, дает возможность повысить устойчивость центральной нервной системы плода к кислородному голоданию за счет процессов анаэробного гликолиза; применение кордиамина нормализует процессы кровообращения плода и уменьшает явления венозного застоя в сосудах центральной нервной системы. В 1957 г. А. П. Николаев предложил вместо кордиамина вводить препарат

первитин, относящийся к группе адреналово-эфедриновых веществ.

Первитин способствует повышению устойчивости организма к гипоксии. Препарат назначают внутрь по 2 таблетки (6 мг) 1—2 раза в день.

Сигетин. Сигетин по своему химическому строению близок синэстролу; он растворим в воде и может поэтому вводиться внутривенно. Механизм действия сигетина основан на его свойствах быстро регулировать нарушенное маточно-плацентарное кровообращение. Препарат вводят внутривенно по 2 мл 2% раствора, целесообразно введение препарата вместе с 20 мл 40% раствора глюкозы. При хроническом кислородном голодании сигетин вводят в течение нескольких дней. Эффективно применение сигетина вместе с триадой Николаева.

Натрия бикарбонат. Введение раствора натрия бикарбоната производится для устранения патологического метаболического ацидоза в организме матери и плода. Натрия бикарбонат вводят внутривенно капельно в виде 5% раствора по 100—150 мл. Введение этого лекарственного вещества показано в тех случаях, когда у матери определяются явления ацидоза, а у плода — признаки внутриутробной гипоксии.

Вскоре после введения щелочного раствора в крови матери, а затем и в крови плода происходит уменьшение явлений патологического ацидоза, а явления алкалоза не возникают. Ощелачивающее действие 5% раствора натрия бикарбоната сохраняется в течение 1½—2 ч, а затем, если не устранена причина патологического течения родового акта, вновь нарастает метаболический ацидоз как в крови матери, так и в крови плода.

При применении щелочных растворов необходимо введение глюкозы как энергетического материала. Поэтому сразу же после окончания введения щелочного раствора беременной или роженице назначают 100 мл 10—20% раствора глюкозы (при нефропатии лучше вводить 50 мл 40% раствора глюкозы). При необходимости введение щелочи следует повторять через 1½ ч.

Кроме раствора натрия бикарбоната, для устранения патологического ацидоза используют трисбуферный раствор (ТНАМ). Преимущество ТНАМ перед другими щелочными растворами заключается в том, что он легко проникает через клеточные мембраны и его буферное действие происходит внутриклеточно. Однако сильное оше-

лачивающее действие раствора ТНАМ не позволяет его применять без соответствующего контроля за показателями кислотно-щелочного состояния крови (необходимость в приборе микро-Аstrup).

Галаскорбин. Препарат был предложен В. И. Каминской (1965) для терапии хронической гипоксии плода. Галаскорбин является натриевой солью аскорбиновой и галловой кислот и по своему фармакологическому действию обладает свойствами витаминов С и Р. Препарат назначают внутрь по 1 г 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 5—7 дней.

За последнее время проводятся исследования, цель которых заключается в нормализации с помощью фармакологических средств нарушенной проницаемости плацентарного барьера к кислороду и другим веществам, необходимым для правильного развития плода и предотвращения явлений хронической гипоксии и врожденной гипотрофии.

Среди этих лекарственных веществ в первую очередь следует указать на компламин и гепарин.

Компламин, подобно эуфиллину, оказывает положительное действие на маточно-плацентарное кровообращение путем дилатации сосудов. Введение гепарина способствует уменьшению фибриноида, располагающегося на поверхности ворсин. Вследствие этого удавалось добиться повышения проницаемости плацентарной мембраны для кислорода и уменьшить явления внутриутробной гипоксии.

Заслуживают внимания попытки некоторых авторов нормализовать маточно-плацентарное кровообращение с помощью введения во время беременности и родов бета-миметических препаратов (партусистен и др.). Препараты этой группы являются сильно действующими блокаторами бета-рецепторов матки и приводят к ее стойкому расслаблению. А это в свою очередь способствует нормализации маточно-плацентарного кровообращения и устранению явлений внутриутробной гипоксии. Особенно успешной борьба с гипоксией оказалась при угрожающих преждевременных родах.

Необходимо отметить, что все эти новые методы профилактики и терапии внутриутробной гипоксии плода еще находятся в настоящее время в стадии клинического изучения, и поэтому не могут еще быть рекомендованы в широкую акушерскую практику.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАЗВИТИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Влияние общесоматических и инфекционных заболеваний беременных на развитие плода, новорожденного и состояние потомства изучено в настоящее время недостаточно, несмотря на значительное количество исследований в этой области. В литературе высказываются нередко совершенно противоположные точки зрения относительно опасности или безопасности того или иного экстрагенитального заболевания беременных для ante- и постнатального развития потомства. Это зависит от числа обследованных беременных, широты использования различных диагностических методов, применяемых для обнаружения отклонений в развитии плода и новорожденного, длительности отдаленных наблюдений и многих других моментов.

Выводы об относительно удовлетворительном развитии плода и новорожденного при различных заболеваниях беременных обычно основываются на учете физического развития при рождении и заболеваемости новорожденных в первые дни жизни. В результате проведения таких неполных исследований авторами были сделаны выводы о том, что сердечно-сосудистые заболевания, туберкулез легких, анемии, поздние токсикозы беременных и некоторые другие осложнения не оказывают выраженного отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного.

Однако большинство авторов, изучавших исходы беременности для плода и новорожденного, а также для последующего развития потомства у больных женщин, с полным основанием считают, что тяжелые и длительно протекающие экстрагенитальные заболевания, токсикозы беременных оказывают неблагоприятное влияние на ante- и постнатальное развитие. Это выражается в частоте самопроизвольного прерывания беременности, аномалиях развития и гипотрофии плода, частоте внутриутробной гипоксии, высокой перинатальной заболеваемости и смертности, различных отклонений в состоянии здоровья ребенка в течение ближайших лет после рождения.

Для того чтобы составить более полное представление о неблагоприятном влиянии на плод того или иного

заболевания матери, следует изучать не только период новорожденности. Не меньшее значение имеют исследования, посвященные особенностям отдаленного постнатального онтогенеза. Здесь представляет интерес не только вопрос о сроках исчезновения внутриутробно возникших функциональных и морфологических изменений, но и то, с какой скоростью происходит компенсация нарушенных функций и какие вторичные изменения в организме ребенка могут возникнуть при наличии внутриутробной патологии.

Если нарушения, обнаруживаемые у новорожденного, свидетельствуют о патологии системы плацента — плод, возникшей под влиянием нарушений условий развития в период онтогенеза, то отдаленные последствия заболевания матери для развития ребенка говорят о степени его адаптационных возможностей на различных этапах постнатальной жизни. Поэтому только комплексная оценка ближайших и отдаленных результатов развития потомства дает возможность судить о всей многообразии патологических изменений и реакций, возникших в период внутриутробного существования под влиянием заболевания материнского организма.

Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при тяжелых заболеваниях и осложнениях беременности в первую очередь нарушаются условия питания и газообмена плода, обусловленные нарушениями маточно-плацентарного кровообращения и патологическими изменениями в плаценте. Патогенез таких нарушений является общим для большинства экстрагенитальных заболеваний и тяжелых осложнений беременности, при которых наблюдаются отклонения в развитии плода. Поэтому эти изменения следует считать неспецифическими.

Наряду с этим существуют и специфические фетопатии, характерные для отдельных экстрагенитальных заболеваний. Данные исследований клиницистов и экспериментаторов (Б. Н. Клоsovский, 1966; Ю. И. Савченков, 1972, и др.) свидетельствуют о том, что у плода нередко возникают расстройства функций тех органов и систем, которые были поражены у матери во время беременности. Особенно отчетливо это было выявлено в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца), эндокринных желез (щитовидной, поджелудочной) и некоторых других систем организма.

Патогенез специфических изменений, проявляющихся поражением одноименных органов у матери и плода, изучен в настоящее время недостаточно. О. Е. Вязов и Л. С. Волкова (1964) считают, что во время беременности происходит своеобразный обмен информацией о состоянии аналогичных органов и систем матери и плода. Механизмы этой информации недостаточно ясны, но авторы полагают, что коррелирующее воздействие осуществляется с помощью органоспецифических антигенов.

При повреждении органов в кровь проникают вещества, осуществляющие регуляцию роста органов по принципу обратной связи. Возможно, эти факторы определяют связь между одноименными органами матери и плода.

Интересно мнение Л. И. Громова и Е. А. Савиной (1964), что при поражении определенных органов и систем у беременной женщины у плода возникает процесс досрочного усиления функций соответствующего органа или системы. Такая преждевременная активация приводит в последующем к истощению преждевременно начавшейся функции и появлению врожденной неполноценности того органа (или системы), который был поражен у матери.

Необходимо отметить, что специфические нарушения у плода и потомства встречаются значительно реже, чем неспецифические. В связи с этим клиницисту бывает очень трудно судить, какому повреждающему фактору принадлежит основная роль в возникновении фетопатий при экстрагенитальных заболеваниях беременной.

Среди экстрагенитальных заболеваний, при которых нередко возникают нарушения развития плода, одно из ведущих мест принадлежит **патологии сердечно-сосудистой системы.**

В настоящее время пороки сердца встречаются у 2—5% беременных. Относительная частота пороков сердца среди других заболеваний беременных зависит от ряда причин, главное значение среди которых принадлежит расширению показаний к сохранению беременности при тех видах пороков сердца, при которых ранее беременность считалась противопоказанной. Известную роль сыграли и успехи кардиальной хирургии, в результате которых прогрессивно увеличивается число женщин, перенесших операцию на сердце.

Особенностям развития плода и новорожденного у матерей с пороками сердца посвящена большая литера-

тура (Л. В. Ванина, 1971, и др.). Большинство авторов указывают на отрицательные последствия для антенатального развития плода основного заболевания беременной, особенно если речь идет о тяжелых формах порока сердца (митральный стеноз, комбинированный митральный порок сердца), осложненных недостаточностью кровообращения.

Сравнительно частым осложнением беременности при пороках сердца является недонашивание беременности и рождение функционально незрелых детей с явлениями внутриутробной гипотрофии. Недонашивание находится в прямой зависимости от тяжести порока сердца у матери.

Так, число недоношенных детей в группе матерей с недостаточностью митрального клапана может почти в 3 раза превышать соответствующие показатели у матерей с митральным стенозом. При митральном стенозе в 2 раза чаще, чем при недостаточности митрального клапана, рождаются дети с явлениями гипотрофии.

Помимо формы порока сердца и выраженности явлений декомпенсации кровообращения, на развитие внутриутробного плода и состояние новорожденных большое влияние оказывает активность ревматического процесса. Установлена прямая зависимость между активностью ревматического процесса у матери и частотой таких форм нарушения развития новорожденных, как отставание физического развития, снижение мышечного тонуса и массы при рождении, изменения со стороны сердечно-сосудистой и нервной системы.

Асфиксия при рождении наблюдается в среднем у 13% новорожденных от матерей с приобретенными пороками сердца; приблизительно такова же частота родовой травмы. Следует учитывать, что как асфиксия, так и родовая травма являются не только следствием нарушений условий внутриутробного развития, но и возникают вследствие родоразрешающих операций (акушерские щипцы, экстракция плода за тазовый конец), частота которых у этой группы рожениц особенно высока. Наряду с этим асфиксия и внутричерепные кровоизлияния нередко сопровождают и кесарево сечение — операцию, исключаящую неблагоприятное влияние на плод родового процесса и родоразрешающих операций. Это свидетельствует о снижении компенсаторно-защитных механизмов у плодов матерей с заболеваниями сердца.

Несмотря на гипоксическое состояние, которое в той или иной степени почти всегда сопутствует тяжелым порокам сердца, аномалии развития плода встречаются при данной патологии сравнительно редко (2—4%). Среди аномалий развития описаны уродства разнообразных органов и систем, однако особенно часто диагностировали пороки со стороны сердечно-сосудистой системы.

При обследовании детей в возрасте от 1 года до 8 лет наряду с врожденными пороками сердца нередко удавалось выявить другие патологические изменения со стороны сердца и сосудов: сосудистую дистонию, дистрофию миокарда, тонзиллогенную интоксикацию миокарда и др. В целом изменения со стороны сердца обнаруживаются у 14% детей, рожденных женщинами с пороками сердца.

Необходимо иметь в виду, что функциональные нарушения, возникающие у новорожденных со стороны сердечно-сосудистой системы, с возрастом могут значительно ослабевать и даже исчезнуть полностью.

Обращает на себя внимание относительная частота инфекционно-аллергических заболеваний у детей матерей с приобретенными пороками сердца (40%), а также частое нарушение функции центральной нервной системы (9,5%). Пороки развития в постнатальном периоде развития (6,5%) выявляются значительно чаще, чем непосредственно после рождения (3%).

Развитие внутриутробного плода при ревматических пороках сердца у матери нарушается не только вследствие основного заболевания, но и в результате присоединения различных осложнений беременности и родов (анемии, нефропатии, несвоевременного излития околоплодных вод, аномалии родовой деятельности и др.). В результате изменений условий среды существования плода и осложненного течения родов перинатальная смертность при приобретенных пороках сердца может достигать высоких показателей (8% и более).

Патогенез фетопатий при ревматических пороках сердца у матери является сложным. Решающая роль принадлежит гипоксии плода, обусловленной кислородным голоданием материнского организма и недостаточностью функции плаценты. Как было подчеркнуто в главе IV, в ранние периоды эмбриогенеза гипоксия может приводить к аномалиям развития, а в более поздние — к гипотрофии плода и снижению у него адаптационно-защитных механизмов к действию стрессовых ситуаций.

Патоморфологическими и гистохимическими исследованиями плацент женщин с пороком сердца установлены такие изменения, как гемодинамические нарушения, дистрофические изменения ворсин хориона, децидуальных клеток и эндотелия сосудов, инфаркты, распад полисахаридных комплексов, накопление в стенках артерий ШИК-позитивных веществ и другие изменения, свидетельствующие о глубоких нарушениях функции этого органа. Характерно, что процессы регенерации плаценты (увеличение капиллярного русла ворсин, новообразование ворсин) встречаются только при легких формах порока сердца; при тяжелых формах заболеваний в плаценте преобладают регрессивные процессы.

В генезе гипотрофии плода большую роль играет не только недостаток кислорода, но и хронический дефицит других веществ (главным образом белка), необходимых для правильного течения процессов онтогенеза.

Нарушения барьерной функции плаценты отражаются не только на снабжении плода кислородом и необходимыми питательными веществами. В настоящее время доказано, что дистрофические изменения хориона и фетальных сосудов приводят к повышению риска трансплацентарного заражения плода гемолитическим стрептококком с преимущественным поражением митрального клапана (врожденный бородавчатый эндокардит).

Большой клинический интерес имеет изучение особенностей развития плода и новорожденного при врожденных пороках сердца у матери. В настоящее время благодаря успехам диагностики врожденные пороки сердца у беременных и новорожденных обнаруживают значительно чаще, чем раньше. Согласно обобщенным данным литературы, врожденные пороки сердца и крупных сосудов составляют у беременных по отношению ко всем порокам сердца 1,5—5%. Пороки синего типа встречаются значительно реже, чем бледного.

Большинство кардиологов и акушеров считают возможными беременность и роды при многих формах врожденных пороков сердца. Наибольшую опасность для матери и плода представляют пороки, сопровождающиеся легочной гипертонией, а также пороки синего типа.

Патогенез врожденных пороков сердца является сложным и еще недостаточно изученным. Большинство авторов, изучавших эту проблему, приходят к выводу о возможности возникновения врожденных пороков сердца у

плода как в результате генетической передачи, так и вследствие неблагоприятных внутриутробных воздействий. В пользу наследственной теории свидетельствуют факты о распространении одной формы врожденного порока сердца и крупных сосудов в двух и более поколениях. Частота врожденных пороков сердца у новорожденных от матерей с этой патологией в несколько раз выше, чем среди остальных новорожденных.

Помимо наследственных факторов, большое значение в происхождении врожденных пороков сердца принадлежит разнообразным нарушениям внешней среды, вызывающих аномалии развития сердца и сосудов. К числу повреждающих агентов, обладающих специфическим тератогенным действием, следует в первую очередь отнести такую вирусную инфекцию, как краснуха. В литературе имеются сообщения о том, что при заболевании беременной краснухой аномалии развития сердечно-сосудистой системы у плода могут возникать в 50% случаев.

Среди других видов инфекции, обладающих способностью вызвать внутриутробное поражение сердца у эмбриона, следует указать на стрептококк, проникающий трансплацентарно в ранние периоды беременности. В связи с этим происхождение врожденных пороков сердца рассматривается как следствие перенесенного плодом эндокардита. Крупный кардиолог и специалист в области врожденных пороков сердца В. Йонаш (1960), придавая большое значение вирусной этиологии врожденных пороков сердца и крупных сосудов, все же считает, что возникновение этих форм аномалий сердечно-сосудистой системы плода нельзя объяснить какой-либо одной причиной. Скорее всего врожденные пороки сердца являются результатом действия многих факторов, оказывающих отрицательное влияние на эмбрион в период закладки и дифференцировки сердечно-сосудистой системы.

Если стоять на позициях ненаследственного происхождения врожденных пороков сердца, то решающее этиологическое значение в происхождении этого вида аномалий следует придавать фактору хронической гипоксии, который имеет наиболее выраженный характер при пороках синего типа у матери.

Как было отмечено в главе IV, в ранний период онтогенеза гипоксия может вызывать аномалии развития, а в более поздний — явления врожденной гипотрофии и внутриутробную гипоксию.

Правильность этого положения подтверждается многочисленными наблюдениями различных авторов (А. Л. Бейлин, 1975, и др.). А. Л. Бейлин проанализировал состояние 302 новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца. Было установлено, что у 6,6% детей были диагностированы различные врожденные пороки сердца, у 7% имелась гипотрофия I—II степени. Частота рождения недоношенных детей составляла 9,2%, перинатальная смертность — 33%. Наиболее неблагоприятные исходы для плода наблюдались при цианотических пороках сердца у матери. Особого внимания заслуживают отдаленные результаты обследования детей. Среди обследованных врожденные аномалии развития с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы обнаружены у 8% детей, а отставание в общем развитии — у 15%.

Таким образом, беременных с врожденными пороками сердца, так же как и больных с тяжелыми формами приобретенных пороков, следует отнести в группу «высокого риска».

Профилактика и терапия нарушений развития плода при приобретенных и врожденных пороках сердца неразрывно связаны с общими вопросами ранней диагностики и эффективной терапии этих заболеваний. Пороки сердца необходимо выявлять и эффективно лечить до наступления беременности. В этих случаях развитие эмбриона и плода происходит в более благоприятных условиях. Не меньшее значение имеет специализированное обследование и лечение беременных с пороками сердца. Накопленный к настоящему времени опыт кардиологов и акушеров позволяет считать, что только в условиях специализированного стационара таким больным может быть оказана лечебная помощь на современном уровне.

Лечение декомпенсации кровообращения у матери медикаментозными средствами или хирургическим путем является наиболее эффективной профилактикой возникновения фетопатий и внутриутробной гипоксии плода. Своевременная профилактика и лечение ревматизма у матери также улучшают состояние плода и новорожденного. Наряду с этими мероприятиями большое значение придается специальным видам терапии внутриутробной гипотрофии плода.

Большие сложности представляет коррекция внутриутробной гипотрофии плода, обусловленной пороками

сердца. Рекомендуемые с этой целью усиленное введение в организм беременной белковых продуктов (творог и др.), назначение стимуляторов роста плода (витамин В₁₂ в сочетании с фолиевой кислотой), препаратов глюкозы и инсулина, оротовой кислоты и некоторых других лекарственных веществ не всегда приводит к положительным результатам. В последнее время для лечения внутриутробной гипотрофии плода был предложен метод трансабдоминального введения в амниотическую жидкость некоторых незаменимых аминокислот. Ограниченное число таких наблюдений и существование опасности для плода и матери самого метода введения аминокислот не позволяют дать оценки его эффективности.

Среди сердечно-сосудистых заболеваний, оказывающих неблагоприятное влияние на развитие плода и новорожденного, важное место принадлежит гипертонической болезни.

Гипертоническая болезнь является одним из частых заболеваний и наблюдается у 1—2% беременных. От 11 до 25% всех беременных женщин с гипертензивным синдромом страдают гипертонической болезнью.

Во всех исследованиях, посвященных вопросам гипертонической болезни и беременности, мы находим указания об отрицательном влиянии этого заболевания на развитие плода и новорожденного.

Патология внутриутробного плода обусловлена рядом факторов: хроническая гипоксия, выраженные нарушения маточно-плацентарного кровообращения в ответ на колебания артериального давления у матери, морфофункциональные нарушения в плаценте. Современными исследованиями доказано резкое снижение при гипертонической болезни скорости кровотока в плаценте с 600 до 400 мл/мин.

Патоморфологические изменения плаценты при гипертонической болезни имеют разнообразный характер: участки фибриноидного превращения в материнской и плодовых частях, явления нарушений кровообращения, дистрофические процессы, инфаркты и др. Наряду с признаками преждевременного старения плаценты в отдельных участках этого органа отмечались явления пролиферации ворсин, что можно расценивать как своеобразное выражение компенсаторно-приспособительных реакций. Характерно, что эти реакции отсутствовали при II—III стадиях заболевания.

Указанные изменения плаценты не являются специфическим только для гипертонической болезни и встречаются при других заболеваниях и осложнениях беременности (поздние токсикозы, нефриты, переносимая беременность и др.).

Неблагоприятные исходы гипертонической болезни для плода и новорожденного зависят от длительности и тяжести заболевания матери. Прогноз для плода значительно ухудшается при присоединении к гипертонической болезни позднего токсикоза беременных (у 29—50% больных).

Подобно многим экстрагенитальным заболеваниям, гипертоническая болезнь не оказывает специфического влияния на развитие плода и новорожденного. Хроническая гипоксия, нарушения маточно-плацентарного кровообращения и трофической функции плаценты сопровождаются относительно высокой мертворождаемостью (до 17%). Антенатальная гибель плода нередко происходит внезапно на фоне предшествующих выраженных колебаний артериального давления. По-видимому, резким колебаниям артериального давления принадлежит ведущая роль в острых нарушениях маточно-плацентарного кровообращения и антенатальной гибели плода.

Внутриутробная гипотрофия и гипоксия плода встречаются у 17—19% беременных женщин, страдающих гипертонической болезнью различных стадий. Особенно часто эти формы патологии возникают при II стадии заболевания.

При динамическом наблюдении за сердечной деятельностью плода с помощью метода электрокардиографии можно установить различные степени нарушений (тахикардия, укорочение диастолы, расщепление и раздвоение сердечных тонов, снижение вольтажа кривой). Определение в моче эстриола свидетельствует о нарушении деятельности фето-плацентарной системы. Нарушения состояния плода, регистрируемые с помощью электрофизиологических и гормональных методов исследования, коррелируют с тяжестью основного заболевания.

Из других осложнений следует указать на частое развитие внутриутробной гипоксии плода (19%). Ведущее значение в патогенезе этого осложнения также принадлежит нарушениям маточно-плацентарного кровообращения. Острая внутриутробная гипоксия плода очень часто сопровождается преждевременную отслойку нормаль-

но расположенной плаценты (у 2% беременных и рожениц с гипертонической болезнью).

У большинства детей, родившихся от матерей с гипертонической болезнью, с помощью современных методов диагностики можно обнаружить различные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, выраженность которых соответствует тяжести основного заболевания матери.

При легких клинических формах гипертонической болезни беременных изменения сердечно-сосудистой системы у новорожденных имели компенсаторно-приспособительный характер и преимущественно выражались в тахикардии и повышении артериального давления. Более тяжелые формы заболевания матери приводили к угнетению сосудодвигательного центра новорожденных, что проявлялось брадикардией, снижением уровня артериального давления и сосудистой дистонией. Наряду с этим появлялись симптомы гипоксии миокарда (по данным ЭКГ). Наконец, наиболее тяжелые признаки поражения сердечно-сосудистой системы удавалось наблюдать у детей, родившихся в состоянии асфиксии от матерей с гипертонической болезнью II стадии. У таких новорожденных выявлялись признаки острой сердечной недостаточности (цианоз кожных покровов, пастозность тканей, увеличение размеров печени, глухость сердечных тонов и др.).

Применение оксигенотерапии, лекарственных веществ сосудорасширяющего и седативного действия благоприятно сказывается на сердечной деятельности плода, что находит свое отражение на ФЭКГ.

Характерным для детей, родившихся у матерей с гипертонической болезнью, является снижение реактивности их организма. Это проявляется в повышении частоты заболеваемости в течение первого года жизни (О. Р. Костенко, 1972).

Значительно меньше по сравнению с гипертонической болезнью изучено влияние на состояние плода и новорожденного артериальной гипотонии.

Частота артериальной гипотонии у беременных составляет 2—4%. Заболевание может развиваться как до наступления беременности, так и во время беременности. И в том, и в другом случае стойкое понижение артериального давления может иметь неблагоприятные последствия для плода и новорожденного. Это связано в основ-

ном с преждевременным окончанием беременности и рождением недоношенных и функционально незрелых детей (8—24%).

С помощью метода ЭКГ установлены признаки внутриутробного страдания плода у беременных, страдающих стойким снижением артериального давления. Отмечено снижение амплитуды сердечных тонов, появление патологических изменений тонов и пауз сердечного цикла. Использование функциональных проб позволяет выявить снижение компенсаторных возможностей сердечной деятельности. По-видимому, нарушения сердечной деятельности плода обусловлены гипоксией плода вследствие артериальной гипотонии у матери. Большую роль играет также нарушение маточно-плацентарного кровообращения в результате замедления кровотока в межворсинчатых пространствах и патологических изменениях в самой плаценте (дистрофия ворсин хориона, петрификация, гиперплазия эндотелия плодовых капилляров, фибриноидные отложения на поверхности ворсин и пр.).

Длительная гипоксия плода во время беременности усугубляется осложненным течением родового акта (дородовое излитие околоплодных вод, слабость родовых сил). Это приводит к сравнительно частому возникновению внутриутробной гипоксии (12%), асфиксии после рождения (18%), а также к внутричерепным кровоизлияниям (21%). Значительная частота постнатальной асфиксии и внутричерепной родовой травмы объясняется не только патологическим течением беременности и родов, но и зависит от нередкого применения акушерских родоразрешающих операций.

Перинатальная смертность при артериальной гипотонии у беременных высокая (до 50‰).

Врожденная гипотрофия плода при артериальной гипотонии у матери развивается не столь часто, как при гипертонической болезни. Анализ отдаленных последствий артериальной гипотонии матери для развития детей показал, что у них нередко наблюдаются осложнения со стороны центральной нервной системы, даже независимо от того, перенесли ли они в родах состояние асфиксии или внутричерепную травму.

Профилактика и лечение нарушений развития плода при гипертонической болезни и артериальной гипотонии беременных определяются комплексом организационных и лечебных мероприятий, направленных на раннее выяв-

ление и своевременное лечение этих видов сосудистой дистонии. В женской консультации беременных с этими заболеваниями берут на специальный учет. Периодически на протяжении беременности женщин с гипертонической болезнью и артериальной гипотонией следует помещать в отделение патологии беременных для проведения клинического обследования и лечения.

Терапия должна быть патогенетически обоснованной и направленной на нормализацию нарушенного сосудистого тонуса. Клинический опыт показывает, что успешная терапия гипертонической болезни и артериальной гипотонии с широким использованием современных медикаментозных средств в значительной степени позволяет уменьшить частоту возникновения фетопатий и обеспечивает более физиологическое течение периода новорожденности и последующее развитие детей.

Принимая во внимание значение гипоксии и дисфункции плаценты в происхождении нарушений развития плода при этих экстрагенитальных заболеваниях, во время беременности, а также в процессе родов следует широко использовать современные средства терапии, направленные на устранение гипоксического состояния матери и плода и нормализацию функции плаценты.

Большое значение для современного акушерства и неонатологии представляет изучение влияния на развитие плода и новорожденного **поздних токсикозов беременных.**

Значение поздних токсикозов беременных в происхождении фетопатий определяется следующими важнейшими обстоятельствами. Прежде всего следует указать на большую частоту этих осложнений беременности и родов. Несмотря на существенное снижение частоты эклампсии, поздние токсикозы до настоящего времени являются одними из наиболее частых осложнений беременности, встречаясь у 2—10% беременных и рожениц (С. М. Беккер, 1975).

Поздним токсикозам принадлежит ведущее значение в структуре перинатальной смертности. Среди причин перинатальной смертности поздние токсикозы составляют около 25%. При среднетяжелых формах токсикозов перинатальная смертность обычно составляет около 40%, а при тяжелых может возрастать до 100%. В литературе, особенно иностранной, приводятся и более высокие показатели перинатальной смертности при тяжелых формах

токсикозов (200‰ и более). Особенно высоки показатели перинатальной смертности при сочетанных формах поздних токсикозов.

В настоящее время тяжелые и длительно протекающие формы поздних токсикозов (тяжелая нефропатия, преэклампсия, эклампсия) относят к группе заболеваний высокого риска для матери и плода. Согласно требованиям современной перинатальной медицины, беременные и роженицы группы высокого риска требуют дифференцированного обслуживания в специализированных стационарах. Это полностью относится к поздним токсикозам, заболеваниям сердца и сосудов, а также ко многим другим экстрагенитальным заболеваниям с неблагоприятными исходами для плода и новорожденного.

Нарушения развития плода при тяжелых и длительно протекающих формах поздних токсикозов обусловлены отрицательным воздействием на эмбриональное развитие и фетогенез многочисленных повреждающих факторов, имеющих основное значение в патогенезе поздних токсикозов. К числу этих факторов относятся нарушения функции нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, эндокринной и других систем организма беременной и роженицы. Как известно, поздние токсикозы беременных, особенно при возникновении тяжелых форм заболевания с длительным течением, сопровождаются нарушениями многих видов обмена веществ, что также оказывает крайне неблагоприятное воздействие на условия развития плода. Заслуживает внимания теория о возникновении иммунологического конфликта у беременных, страдающих поздним токсикозом. Иммунологический конфликт значительно отягощает течение беременности и развитие плода. Таким образом, современная наука открывает все новые звенья в сложной цепи патогенеза поздних токсикозов.

Среди различных патогенетических факторов поздних токсикозов ведущее значение в повреждениях плода принадлежит хронической гипоксии и недостаточности функции плаценты.

Гипоксия беременной и плода является выражением многообразных обменных нарушений, присущих поздним токсикозам беременных. Гипоксия плода в значительной степени усиливается вследствие патологических изменений в плаценте. К их числу следует отнести дистрофические процессы в материнской и плодовой частях плацен-

ты, выраженные явления физиологического старения, повышенное отложение на поверхности ворсин фибриноидных масс, значительное увеличение количества высокомолекулярных кислых полисахаридов, накопление которых в строме ворсин приводит к снижению проницаемости плаценты в целом. Характерно, что патологические изменения плаценты прогрессируют по мере длительности и тяжести поздних токсикозов; выраженность этих изменений находится в прямой зависимости с неблагоприятными исходами беременности и родов для плода.

Исходы беременности для плода при поздних токсикозах во многом определяются формой и длительностью этого осложнения. Прогноз для плода при водянке беременных в основном благоприятен. Иначе обстоит дело при нефропатии и особенно при преэклампсии и эклампсии. Уже при нефропатии отмечается увеличение частоты недонашивания беременности (16%) и мертворождаемости (8—9%). При преэклампсии и эклампсии недоношенными в среднем рождаются $\frac{1}{3}$ всех детей, а мертворождаемость соответственно возрастает до 15 и 25%.

Весьма существенным моментом, отягощающим течение позднего токсикоза и оказывающим отрицательное воздействие на состояние плода и новорожденного, является его сочетание с различными экстрагенитальными заболеваниями («сочетанные формы»). Так, при возникновении позднего токсикоза на фоне существовавших ранее гипертонической болезни, нефрита, заболеваниях сердца и других форм патологии, перинатальная смертность увеличивалась в среднем в 2 раза, а мертворождаемость — в 3 раза.

Современные исследования, направленные на выявление внутриутробного страдания плода (амниоскопия, определение зрелости плода с помощью ультразвука, исследование околоплодных вод методом амниоцентеза, определение экскреции эстриола и плацентарного лактогена, изучение кислотно-щелочного баланса крови плода, полученной из подлежащей части, ФКГ и ЭКГ плода), позволяют выявить значительные нарушения внутриутробного развития при тяжелых и длительно протекающих формах поздних токсикозов беременных.

При амниоскопии нередко находят примесь мекония в околоплодных водах, что является признаком начавшейся внутриутробной гипоксии плода. Измерение бипаритетального размера головки плода с помощью ультра-

звука позволяет диагностировать начальные признаки внутриутробной гипотрофии плода. Снижение экскреции эстриола и плацентарного лактогена дает возможность судить о гипофункции плаценты и недостаточной функциональной активности всего фето-плацентарного комплекса. На ФКГ и ЭКГ плода можно отметить явления тахикардии, раздвоение и неравномерность сердечных тонов, укорочение длительности механической систолы, наличие функциональных шумов. Эти изменения характерны для гипоксии миокарда плода. Исследование микропроб крови плода, полученной из подлежащей части, дает возможность обнаружить явления патологического метаболического ацидоза даже в тех случаях, когда родовой акт протекал относительно благоприятно. Изучение различных биохимических параметров амниотической жидкости также нередко свидетельствует о внутриутробном ацидозе.

Следовательно, современные методы исследования антенатальной диагностики дают в руки акушеру, ведущему беременную с поздними токсикозами, достаточно надежные критерии для суждения об угрожающем состоянии плода. Анализ этих данных позволяет решать сложные вопросы об эффективности проводимой терапии и выборе наиболее оптимальных сроков досрочного родоразрешения, что положительно отражается на снижении перинатальной заболеваемости и смертности.

Одним из важнейших осложнений при поздних токсикозах является невынашивание беременности. Частота преждевременных родов зависит от тяжести токсикоза. Так, при нефропатии легкой и средней степени тяжести недоношенными рождаются в среднем 8—9% детей, при тяжелой — 19—20%, а при переходе нефропатии в преэклампсию — 32% детей.

Невынашивание зависит не только от тяжести позднего токсикоза, но и от его длительности. Если при длительности нефропатии 2—3 нед рождение недоношенных детей наблюдается у 13% матерей, то при большей длительности этой же формы токсикоза невынашивание достигает 20% и более. Рождение недоношенных и функционально незрелых детей способствует значительному повышению перинатальной заболеваемости и смертности.

При продолжительном и тяжелом развитии токсикоза у 30—35% плодов наблюдается гипотрофия. При ультразвуковом исследовании удается обнаружить уменьшение

бипариетального размера головки. Резкие степени гипотрофии плода, закономерно сочетающиеся с недостаточностью функции плаценты, почти всегда сопровождаются снижением экскреции эстриола и уменьшением содержания в крови соматомаммотропина. После рождения диагностика гипотрофии плода основывается на несоответствии между показателями массы и роста новорожденного (масса снижается больше, чем рост). Особенно часто выраженная гипотрофия плода наблюдается при сочетанных формах поздних токсикозов, главным образом при сочетании позднего токсикоза с хроническим нефритом, когда имеет место значительная потеря белков организмом матери и плода. В литературе имеются исследования, установившие существование прямой зависимости между степенью протеинурии и выраженностью гипотрофии.

Существование хронической гипоксии материнского организма и нарушений маточно-плацентарного кровообращения с последующим развитием гипоксии плода обуславливают частое возникновение при тяжелых и длительно протекающих формах поздних токсикозов внутриутробной и постнатальной асфиксии плода. Асфиксия как причина смерти плода составляет, по данным различных авторов, от 40 до 51%.

Высокая частота асфиксии плода связана не только с отрицательным влиянием на плод основного осложнения беременности (токсикоз); важное значение принадлежит также осложненному течению родов. Среди них в первую очередь следует указать на дородовое излитие околоплодных вод и аномалии развития родовой деятельности. Необходимость оперативного родоразрешения (акушерские щипцы, экстракция плода за тазовый конец) при тяжелых формах позднего токсикоза еще больше отягощают неблагоприятный прогноз для плода.

Несвоевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, снижение иммуно-биологических защитных механизмов у матери и плода создают благоприятный фон для развития хорион-амнионитов и инфекционных фетопатий. Внутриутробной инфекции принадлежит важное значение в развитии внутриутробной гипоксии и септических заболеваний в неонатальном периоде.

Таким образом, патогенез нарушений развития плода при поздних токсикозах является весьма сложным. Наи-

более отчетливо нарушения развития плода, обусловленные тяжелым течением позднего токсикоза, становятся заметными в неонатальном периоде.

В исследованиях многих акушеров и педиатров установлено, что у новорожденных, особенно с явлениями гипотрофии, восстановление первоначальной массы происходит замедленно. У большинства таких детей отмечались снижение физиологической активности, понижение мышечного тонуса, асимметрия и некоторое повышение сухожильных и коленных рефлексов. На ЭЭГ нередко находили снижение электроактивности головного мозга новорожденных, выраженность которой находилась в зависимости от тяжести токсикоза. Эти данные свидетельствуют об изменениях функции центральной нервной системы, обусловленных, по-видимому, действием гипоксического фактора в период антенатального развития.

Изучение особенностей развития детей, родившихся от матерей с тяжелой нефропатией, преэклампсией и эклампсией, показало следующее. У большинства таких детей в течение первого года жизни имелась склонность к острым инфекционным заболеваниям, рахиту, экссудативному диатезу и др. Отдаленные результаты обследования показали, что среди детей, родившихся от матерей, страдавших эклампсией, было много больных (80%). Наибольшая заболеваемость была у детей с низкой массой при рождении (А. П. Николаев, 1972, и др.). Поэтому дети первых 3—4 лет жизни, матери которых страдали поздним токсикозом беременных, должны находиться под диспансерным наблюдением педиатра и невропатолога. Тщательный патронаж этих детей должен осуществляться не только на первом, но и на 2—3-м году жизни.

Следовательно, нарушения в организме матери и в плаценте, возникающие при тяжелых формах поздних токсикозов, особенно имеющих склонность к длительному и рецидивирующему течению, оказывают неблагоприятное влияние на развитие плода и потомство. В связи с этим особое значение приобретают вопросы профилактики и терапии внутриутробных нарушений плода, вызванных поздним токсикозом матери.

Исходы беременности для плода и новорожденного в значительной степени зависят от своевременной диагностики и правильности лечения токсикоза. Накопленный клинический опыт свидетельствует о том, что при ранней диагностике, своевременном и правильно проводимом

лечении с учетом современных требований интенсивной терапии возможно устранение многих моментов, тормозящих или нарушающих развитие плода.

Профилактика фетопатий при поздних токсикозах неразрывно связана с осуществлением лечебных мероприятий, направленных на нормализацию важнейших функций организма матери и плода, нарушенных вследствие развития основного заболевания. Из-за краткости изложения мы лишены возможности рассматривать здесь современные принципы терапии поздних токсикозов, что не является нашей прямой задачей. Считаем необходимым лишь остановиться на некоторых специальных лечебных и профилактических мероприятиях, цель которых снизить риск рождения неполноценного потомства.

С точки зрения нормализации процессов антенатального развития, нарушенных вследствие развития позднего токсикоза, решающее значение приобретают лечебные мероприятия, направленные на устранение явлений гипоксии, нормализацию функции плаценты и на борьбу с внутриутробной гипотрофией плода.

Гипоксию при поздних токсикозах обычно удается уменьшить путем систематического введения щелочных растворов беременной под контролем показателей кислотно-щелочного состояния крови, а также применением ингаляции кислорода. Весьма перспективным является метод гипербарической оксигенации, который в настоящее время осуществляется с помощью специальных камер. Положительные результаты получены при введении беременным кокарбоксилазы — препарата, улучшающего обмен углеводов и нормализующего состояние ацидоза.

Широкое распространение получили медикаментозные методы профилактики внутриутробной гипоксии плода (триада Николаева, сигетин).

Некоторые авторы предлагают для регуляции маточно-плацентарного кровообращения, нарушенного при тяжелых и длительно протекающих формах поздних токсикозов, использовать введение бета-миметиков (партусистен, ритодрин и др.). Эти препараты блокируют бета-рецепторы матки, вызывая при этом расслабление миометрия и улучшение кровообращения в межворсинчатых пространствах и вторично — в плаценте.

Заслуживает внимания попытка нормализации проницаемости плаценты с помощью введения беременной небольших доз гепарина. Как известно, гепарин не перехо-

дит через плаценту и не может поэтому привести к явлениям гипokoагуляции у плода. В то же время гепарин приводит к уменьшению отложения фибриноида на поверхности ворсин и способствует этим повышению проницаемости плаценты к кислороду и другим веществам, необходимым для правильного развития плода.

Для профилактики гипотрофии плода целесообразно использовать полноценную белковую диету, введение витамина В₁₂, фолиевой кислоты и витамина Е. Указанные меры способствуют нормализации массы и роста плода, а также приводят к устранению признаков функциональной незрелости у детей, родившихся с пониженной массой.

Согласно последним исследованиям, дети, родившиеся с явлениями врожденной гипотрофии, нередко страдают гипогликемией. Поэтому некоторые авторы предлагают проводить массивные инфузии глюкозы как беременным с поздними токсикозами, так и их новорожденным.

Современные данные литературы не позволяют окончательно высказаться об эффективности введения в амниотическую полость аминокислот для уменьшения явлений внутриутробной гипотрофии при поздних токсикозах беременных. Несомненно, этот метод, связанный с необходимостью трансабдоминального амниоцентеза, требует дальнейшего изучения.

Среди экстрагенитальных заболеваний, осложняющих течение беременности и родов и неблагоприятно сказывающихся на развитии плода и новорожденного, значительное место занимают **анемии**. Согласно современным данным, около 30% беременных женщин страдает малокровием, при этом у 70—90% этих больных наблюдается гипохромная железodefицитная анемия. Относительно частое развитие этой формы анемии у беременных в основном связано с повышенными требованиями организмов женщины и плода к железу, а также с недостаточным поступлением и усвоением железа в организме матери.

Длительное течение тяжелой железodefицитной анемии создает неблагоприятные условия для развития внутриутробного плода. Это связано с тем, что при анемии значительно снижаются усвоение кислорода кровью матери и нарушается его транспорт к плоду. Вследствие этого у плода развивается картина субкомпенсированного метаболического ацидоза, степень и выраженность кото-

рого соответствуют тяжести основного заболевания матери. Ацидоз плода сопровождается угнетением защитно-адаптационных механизмов и снижает его устойчивость к другим патогенным воздействиям.

Анемия беременных способствует развитию патологических изменений в плаценте: повышенное отложение фибриноида на поверхности ворсин, коллагенизация стромы ворсин, утолщение эндотелия фетальных капилляров вплоть до их резкого сужения и т. д. Изменения плаценты при анемиях значительно ухудшают снабжение плода кислородом и необходимыми питательными веществами, а также затрудняют выделение продуктов обмена плода.

Существенное влияние на состояние плода и новорожденного оказывает осложненное течение беременности и родов при анемии. Во время беременности у больных анемией сравнительно часто возникают поздние токсикозы (25%).

Другим серьезным осложнением беременности при анемиях является невынашивание (20—22%). Токсикозы и невынашивание беременности особенно часто наблюдаются при резко выраженной анемии и при недостаточной эффективности лечения.

Ряд серьезных осложнений имеет место и в процессе родов. Среди них в первую очередь следует отметить преждевременное или раннее излитие околоплодных вод (30—50%) и слабость родовой деятельности (14—37%). Как известно, эти осложнения родового акта часто приводят к нарушениям маточно-плацентарного кровообращения и внутриутробной гипоксии плода.

Таким образом, во время беременности и родов в организме женщины, страдающей анемией, возникает ряд неблагоприятных моментов, приводящих к нарушениям развития плода и новорожденного.

Все акушеры, занимающиеся вопросами анемии у беременных, отмечают высокий процент внутриутробной гипоксии плода (15—30). Фактором, предрасполагающим к развитию постнатальной асфиксии, является хроническая гипоксия плода, особенно выраженная при длительном течении тяжелых форм малокровия. Существование ацидоза плода установлено с помощью фазового анализа его сердечной деятельности, а также на основании изучения кислотно-щелочного баланса крови новорожденного.

Перенесенная гипоксия является основной причиной возникновения симптомов нарушений функции центральной нервной системы, которые наблюдаются у 10% таких детей.

Данные литературы о развитии новорожденных у матерей, страдающих анемией, неоднородны. Одни исследователи не отмечают отрицательного влияния анемии матерей на постнатальное развитие потомства. Следует отметить, что эти выводы были сделаны на основании анализа нетяжелых форм малокровия у матери и оценки таких показателей развития новорожденных, как масса, рост и физиологическое снижение массы.

Однако большинство акушеров и педиатров, детально изучивших состояние новорожденных и детей последующих лет жизни у матерей, страдавших анемией, пришли к противоположным суждениям. Было установлено, что у большинства детей течение периода новорожденности было осложненным. Наблюдались большая потеря первоначального веса и замедленное его восстановление. Характерным явилось снижение показателей красной крови (количества гемоглобина и эритроцитов), при этом анемию диагностировали не только после рождения, но на протяжении первого года жизни ребенка. Тяжесть анемии у потомства находилась в прямой зависимости от выраженности этого заболевания у матери.

Наиболее тяжелой анемия была у детей, матери которых во время беременности не получали специфической терапии.

Наряду со снижением показателей красной крови у больных детей имело место снижение в сыворотке крови концентрации негеминового железа. Эти наблюдения позволяют сделать обоснованное заключение об общности патогенеза анемии у матери и плода, обусловленного дефицитом железа в организме.

Профилактика и терапия нарушений развития плода при железодефицитной анемии матери определяются своевременным выявлением и правильно проводимым лечением основного заболевания. При железодефицитной анемии в первую очередь показано применение препаратов железа, особенно тех из них, которые обладают способностью быстро резорбироваться в организме беременной и переходить через плаценту к плоду (гемостимулин, ферковен, имферон и др.). Наряду с препаратами железа хороший терапевтический эффект наблюдается при

переливании донорской крови, особенно эритроцитарной массы.

Антианемическая терапия должна сочетаться с мероприятиями, направленными на устранение явлений хронической гипоксии плода (триада Николаева, сигетин и пр.).

Таким образом, эффективность борьбы за снижение перинатальной заболеваемости и смертности, а также осложнений периода новорожденности при анемии зависит от раннего выявления заболевания у матери, своевременной ее госпитализации и назначения комплексного лечения, направленного на ликвидацию основного заболевания и на борьбу с хроническим кислородным голоданием плода. Дети, родившиеся у матерей с железодефицитной анемией, должны находиться под систематическим наблюдением педиатра; на протяжении первого года жизни им необходимо периодически производить анализы крови для выявления возможного малокровия.

Нарушения развития плода и новорожденного очень часто возникают при различных **эндокринопатиях**.

Среди эндокринных заболеваний, которые сопутствуют беременности или впервые проявляются в этот период, наибольшее значение в отношении неблагоприятных последствий для плода имеет **сахарный диабет**. Хотя влияние сахарного диабета на развитие плода и новорожденного изучено достаточно полно как в клинике, так и в эксперименте, многие стороны этой важной для перинатологии проблемы до настоящего времени вызывают оживленную дискуссию в литературе.

Значение сахарного диабета в акушерстве и неонатологии прежде всего определяется высокими показателями перинатальной смертности. Еще сравнительно недавно перинатальная смертность при сахарном диабете составляла 25—45%. В настоящее время благодаря развитию специализированной помощи беременным, страдающим сахарным диабетом, а также в результате более ранней диагностики этого заболевания и более рационального ведения беременности и родов перинатальная смертность снизилась в большинстве стран до 5—7%. Что касается самой структуры перинатальной смертности при сахарном диабете, то она выглядит следующим образом: в 40—60% случаев происходит антенатальная гибель плода, в 10% — смерть во время родов и в 30—50% — гибель после рождения. Преимущественная ги-

бель плодов до рождения объясняется глубокими нарушениями условий внутриутробного развития, обусловленных основным заболеванием матери.

Как известно, при сахарном диабете в организме беременной возникают многочисленные патологические процессы, которые могут иметь отрицательные последствия для эмбриона и плода. В первую очередь это относится к гипергликемии, развитие которой связано с недостаточностью функции инсулярного аппарата матери. Выраженная гипергликемия почти всегда в той или иной степени сопровождается состоянием кетоацидоза.

Развитие сахарного диабета приводит к склеротическим изменениям сосудов малого таза и ишемии матки. Вследствие этого уменьшается интенсивность маточно-плацентарного кровообращения.

Большая роль в патогенезе диабетической фетопатии принадлежит патологическим изменениям в плаценте. Размеры плаценты переменны: наряду с уменьшением размеров плацент встречаются плаценты очень большого размера. Однако изменения размеров плаценты в ту и другую сторону сопровождаются однотипными патоморфологическими процессами: дистрофические изменения, инфаркты, выраженные явления физиологического старения, несоответствующие периоду внутриутробного развития, повышенное отложение фибриноида, пролиферация эндотелия капилляров вплоть до полной облитерации последних, тромбозы плацентарных сосудов. При гистологическом исследовании в тканях плаценты обнаруживают повышенное отложение гликогена.

Характерно, что патоморфологические и гистохимические изменения плаценты (за исключением сосудов) соответствуют тяжести и длительности сахарного диабета у беременной. Что касается сосудистых изменений, то они, как ни странно, могут возникать даже в тех случаях, когда у больной не наблюдаются склеротические изменения в сосудах малого таза и сетчатке глаза.

Сахарный диабет сопровождается изменениями функции амниотического эпителия, о чем свидетельствует частое развитие многоводия. В амниотической жидкости можно обнаружить присутствие глюкокортикоидов, что в обычных условиях не имеет места.

Определенное значение в происхождении фетопатий при сахарном диабете имеют гормональные нарушения в материнском организме и плаценте (повышенная ак-

тивность передней доли гипофиза у беременной, высокое содержание в крови хорионического гонадотропина, снижение концентрации в крови эстриола и прогестерона).

Мы остановились здесь только на важнейших изменениях в организме матери и плаценте, которые могут оказывать отрицательное действие на развивающийся эмбрион и плод.

Наряду с этими факторами, связанными с развитием основного заболевания матери, большую роль в патогенезе нарушений развития плода играют осложнения беременности, частота которых при сахарном диабете значительно повышается. В первую очередь это относится к преждевременному самопроизвольному прерыванию беременности (10—30%), чаще в поздние сроки (после 28 нед). Это приводит к рождению недоношенных и функционально незрелых детей, тяжесть состояния которых усугубляется многочисленными патологическими изменениями в связи с эндокринным заболеванием матери. Приблизительно половина таких детей погибают вскоре после рождения от острой дыхательной недостаточности вследствие возникновения гиалиновых мембран в легких (dystress-синдром). Преждевременные роды в основном бывают обусловлены острым или хроническим многоводием.

Сравнительно часто сахарный диабет осложняется присоединившимся поздним токсикозом (у 11—53% беременных). Поздний токсикоз обычно возникает на 33—35-й неделе беременности и часто протекает тяжело (преэклампсия, эклампсия).

Серьезные осложнения для плода могут возникнуть и в процессе родового акта. Здесь чаще всего речь идет о слабости родовой деятельности, обусловленной перерастяжением матки крупным плодом и многоводием. Затяжные роды приводят к интранатальной асфиксии и мертворождениям.

Таким образом, во время беременности и в процессе родов у больных сахарным диабетом возникает ряд серьезных нарушений и осложнений, которые приводят к нарушениям внутриутробного и постнатального развития.

Нарушения развития плода при сахарном диабете у матери зависят от стадии онтогенеза в момент наиболее выраженных патогенных воздействий. В ранние периоды беременности, соответствующие органогенезу и плацентации плода, может наблюдаться тератогенный эф-

фект. Частота пороков развития плода колеблется от 6 до 8%, т. е. в 3—4 раза превышает среднюю частоту уродств в популяции. Среди аномалий развития наиболее часто встречаются аномалии сердца и сосудов, несколько реже — щитовидной железы и почек. Описаны также случаи рождения детей анэнцефалов и гидроцефалов.

Происхождение пороков развития при сахарном диабете матери до настоящего времени остается недостаточно ясным. Полагают, что тератогенный эффект может быть обусловлен гипоксией в ранние сроки развития плода. Некоторые авторы пытаются связать возникновение аномалий развития с состоянием гипогликемии, которое нередко отмечается в начале беременности. В литературе обсуждается также вопрос о наследственной природе врожденных пороков развития у новорожденных, родившихся от матерей с сахарным диабетом. В пользу такого предположения свидетельствуют наблюдения о семейном характере пороков развития, а также преобладание среди аномалий развития врожденных пороков сердца.

В период фетогенеза диабет матери может приводить к многочисленным морфофункциональным нарушениям со стороны плода. Уже давно было обращено внимание, что новорожденные от матерей, больных сахарным диабетом, имеют крупные размеры и высокую массу (макросомия). Средняя масса тела доношенных новорожденных от больных диабетом матерей превышает соответствующий показатель детей здоровых женщин на 550 г. Нарастание массы обычно начинается с 28-й недели внутриутробного развития и продолжается вплоть до окончания беременности. Этот процесс обусловлен повышенным отложением жира вследствие глубоких нарушений обмена веществ. Меньшее значение имеют отеки и увеличение размеров внутренних органов (сердца, печени). Рост плода увеличивается в меньшем объеме, чем масса. Увеличение роста связано с ускоренным развитием скелета вследствие более раннего появления ядер окостенения.

Весьма типичным является внешний вид ребенка, описываемый в литературе под названием «кушингоидного лица». Генез этих изменений связан с гиперфункцией надпочечников плода.

У 80—85% новорожденных, матери которых больны сахарным диабетом, с 16-й недели онтогенеза отмечает-

ся гиперплазия инсулярного аппарата. Гиперплазия поджелудочной железы зависит от повышенного содержания глюкозы в фетальной крови и является компенсаторным процессом. Закономерным является увеличение размеров сердца, печени и коркового вещества надпочечников. Увеличение размеров сердца зависит от явлений миокардиодистрофии и повышенного отложения в миокарде гликогена. Размеры печени увеличиваются вследствие возрастания содержания в гепатоцитах цитоплазмы, богатой гликогеном, а также в результате появления очагов экстрамедуллярного кроветворения. Аналогичные очаги нередко находят в селезенке. Гиперплазия коры надпочечников, по-видимому, обусловлена повышенной тропной стимуляцией со стороны гипофиза плода и матери.

Нередкой находкой при вскрытии погибших новорожденных является кистозное изменение яичников или интерстициальных клеток мужских гонад.

Указанные изменения во внутренних органах плодов сопровождаются соответствующими изменениями их функции и обмена веществ в целом. Так, повышенная активность инсулярного аппарата приводит в первые часы жизни ребенка к резкому снижению концентрации сахара крови. Отмечается закономерное повышение содержания в крови сывороточных белков, снижается концентрация калия и кальция, увеличивается содержание липидов и билирубина. Эти изменения связаны с нарушением функции печени и коры надпочечников. Изменения центральной нервной системы клинически проявляются в виде энцефалопатии (у 15% детей). Ведущая роль в патогенезе энцефалопатии принадлежит длительной гипоксии центральной нервной системы плода.

Происхождение описанных выше фетопатий при сахарном диабете у матери до настоящего времени изучено недостаточно. Согласно первоначальным воззрениям, ведущая роль в генезе этих нарушений принадлежит гипергликемии беременной. В настоящее время наряду с гипергликемией большое значение в патогенезе описанных выше расстройств отводится гормональным изменениям в организме плода, прежде всего нарушениям функции надпочечников.

Необходимо подчеркнуть, что описанные выше разнообразные нарушения морфологии и функции внутренних органов встречаются не только при диабете, но и при предиабете, когда патологические процессы в материн-

ском организме имеют менее выраженный характер, а глюкозурия бывает транзиторной.

Изучение дальнейшего развития детей, родившихся от матерей, страдавших сахарным диабетом, свидетельствует о том, что их постнатальный онтогенез протекает осложненно. Такие дети значительно хуже приспосабливаются к условиям внеутробной жизни, поэтому заболеваемость среди них более высокая. Нередко в периоде новорожденности удавалось выявить аномалии развития сердечно-сосудистой системы, которые при рождении не были диагностированы.

Профилактика и лечение диабетических эмбрио- и фетопатий основывается на эффективной терапии этого заболевания до наступления беременности. Во время беременности лечение сахарного диабета должно осуществляться в условиях специализированного акушерского стационара. В таких случаях перинатальную смертность удается снизить в 3 раза и более. Своевременное обнаружение недостаточности функции инсулярного аппарата у беременных и раннее начало терапии (диета, инсулин и др.) способствуют более физиологическому течению беременности и более благоприятным исходам для плода и новорожденного. Прогноз для плода и новорожденного является более серьезным, если заболевание было диагностировано во второй половине беременности, когда отмечаются закономерное повышение содержания сахара в крови и глюкозурия принимает стабильный характер. Присоединение позднего токсикоза значительно ухудшает прогноз для плода.

Вопросы ведения беременности и родов при сахарном диабете, а также терапия этого заболевания хорошо освещены как в отечественной, так и в зарубежной литературе (Е. П. Романова, 1963; С. М. Беккер, 1975; Thalhhammer, 1967; Kyank, Gulzon, 1972; Heisig, 1975, и др.).

Для оценки угрожаемого состояния плода при сахарном диабете большое значение имеют такие методы пренатальной диагностики, как кардиотокография, измерение бипариетального размера головки с помощью ультразвука, амниоскопия, исследование кислотно-щелочного состояния крови, полученной из подлежащей части. Из гормональных методов оценки состояния плода и плаценты при сахарном диабете наибольшее диагностическое значение имеют определение в крови концентрации плацентарного лактогена и экскреция с мочой эстриола.

Выявление признаков угрожаемого состояния плода и выраженной недостаточности функции плаценты является основанием для досрочного окончания беременности (обычно в 37 нед). Согласно современным представлениям, кесарево сечение как метод досрочного прерывания беременности не имеет существенных преимуществ перед вагинальным родоразрешением.

Особого рассмотрения с точки зрения возможности возникновения лекарственных эмбриопатий при сахарном диабете беременных заслуживает вопрос о назначении оральных сульфаниламидных антидиабетических препаратов (толбутамид, карбутамид и др.). В противоположность инсулину, который не проникает через плаценту человека и не вызывает возникновения эмбриопатий, сульфаниламидные антидиабетические препараты сравнительно хорошо переходят от матери к плоду и, по данным экспериментальных исследований, обладают тератогенными свойствами, приводя к энцефалопатиям и повреждениям органа зрения. Среди этих лекарственных веществ наиболее опасным для плода оказался карбутамид. При введении подопытным животным толбутамида аномалии развития (скелета) удавалось вызвать только при использовании высоких доз этого препарата.

Обнаружение тератогенных свойств оральных гипогликемических препаратов явилось основанием для весьма тщательного изучения их в клинике. Анализ полученных данных позволяет считать, что лекарственные средства этой группы не обладают, по-видимому, тератогенными свойствами в отношении эмбриона человека. Об этом свидетельствуют статистические исследования, согласно которым частота врожденных аномалий развития плода при лечении диабета матери оральными гипогликемическими средствами (6%) не превышает частоты уродств при диабете вообще. Однако, согласно общепринятой в тератологии точки зрения, обнаружение повышенной частоты уродств в условиях эксперимента служит предостережением для клинического применения препаратов этой группы. Поэтому многие исследователи не рекомендуют гипогликемические оральные сульфаниламидные препараты для лечения сахарного диабета у беременных.

Помимо сахарного диабета, большая роль в нарушениях развития плода принадлежит заболеваниям **щитовидной железы**. Неблагоприятное влияние на развитие плода может оказывать не только тиреотоксикоз матери,

но и проводимая терапия (тиоурацилами). Поэтому при анализе исходов беременности для плода и новорожденного при нарушениях функции щитовидной железы необходимо учитывать и возможность отрицательного воздействия на плод лекарственных веществ этой группы.

Во время беременности наблюдается усиление функции щитовидной железы матери. Согласно современным данным, повышение функции щитовидной железы отмечается с IV месяца беременности и постепенно прогрессирует вплоть до родов. В течение 2—3 нед послеродового периода происходит нормализация деятельности щитовидной железы матери.

Щитовидная железа плода начинает функционировать сравнительно рано. На 4-м месяце внутриутробного развития в ней уже обнаруживали признаки функциональной активности (накопление коллоида в фолликулах). Деятельность щитовидной железы плода регулируется как его тиреотропным гормоном гипофиза, так и тироксином матери. В настоящее время считается доказанным, что как тироксин, так и трийодтиронин переходят через плаценту в поздние сроки беременности (23—25 нед), в то время как тиреотропный гормон в обычных условиях не переходит от матери к плоду. Переход тиреоидных гормонов через плаценту совершается не в результате простой диффузии; плацента накапливает эти гормоны и обеспечивает строго регулируемое их поступление к плоду.

Тиреоидные гормоны матери необходимы не только для гормональной функции щитовидной железы плода. Как следует из экспериментальных исследований, эти гормоны являются важным фактором, стимулирующим рост и развитие самого плода. Это объясняет нам, почему при избытке или дефиците тиреоидных гормонов у матери сравнительно часто возникают не только нарушения функции щитовидной железы плода, но и другие отклонения в его развитии.

При анализе последствий дисфункции щитовидной железы матери для плода и новорожденного следует прежде всего учитывать форму имеющейся патологии. При спорадически возникающем нетоксическом диффузном зобе беременность и роды, как правило, протекают без существенных осложнений, а развитие плода и новорожденного не страдает.

Более неблагоприятные последствия для плода наблюдаются при эндемическом зобе, преимущественно рас-

пространенном в горных и предгорных районах нашей страны. При этом заболевании нередко отмечается повышение частоты невынашивания беременности и рождение детей с признаками гипотрофии и функциональной незрелости.

Наиболее часто эмбрио- и фетопатии возникают при диффузном токсическом зобе (тиреотоксикозе), особенно у тех беременных, которые не получали соответствующей терапии.

Частым осложнением беременности при тиреотоксикозе является невынашивание; оно наблюдается почти у половины обследованных. Угрожающие выкидыши и преждевременные роды чаще встречаются при среднетяжелой форме заболевания. Патогенез невынашивания беременности при тиреотоксикозе можно связать со значительным повышением функции щитовидной железы. Несколько чаще, чем обычно, отмечается возникновение токсикозов беременных. Таким образом, неблагоприятные условия для развития плода при тиреотоксикозе матери бывают обусловлены не только основным заболеванием, но и присоединившимися осложнениями.

Влияние нарушений функционального состояния щитовидной железы на развитие плода и новорожденного изучалось как в клинике, так и в опытах на животных (М. Ф. Янкова, 1961; Т. П. Бархатова, О. И. Орлова, 1968, и др.). В результате проведенных исследований установлено, что нарушения развития плода при тиреотоксикозе могут возникать как при тяжелой, так и при легкой форме заболевания. Тяжелая форма тиреотоксикоза сопровождается частым возникновением нарушений развития плода (у 40—50%). Наиболее часто отмечают различные изменения со стороны нервной системы и желез внутренней секреции новорожденного (повышенная нервная возбудимость, гиперкинезы, эпилепсия, микро- и гидроцефалия, врожденный зоб и др.).

Патология со стороны щитовидной железы и нервной системы имеет стойкий характер. Эти изменения удается обнаружить приблизительно у 35% детей, обследованных в возрасте 1—7 лет. Поражение нервной системы, по-видимому, связано с нарушениями миелинизации нервных волокон, происходящими под влиянием избыточного содержания в организме плода тиреоидных гормонов матери. Развитие врожденного зоба связывают не столько с тиреотоксикозом матери, сколько с назначением во вре-

мя беременности тиреостатических препаратов группы тиоурацилов. Эти лекарственные вещества сравнительно легко проникают через плаценту, блокируют синтез тироксина и соответствующим образом повышают выделение тиреотропного гормона гипофиза плода, что сопровождается значительным усилением функции щитовидной железы с развитием коллоидного зоба. Обычно развитие врожденного зоба имеет место при назначении беременным высоких доз препаратов и не сопровождается явлениями гипотиреоза.

Очень редко при диффузном токсическом зобе у матери рождаются дети с клиническими признаками тиреотоксикоза. Происхождение этого осложнения связывают не с действием на плод тиреоидных гормонов, а с эффектом особого вещества, стимулирующего функцию щитовидной железы плода (LATS — «Long acting thyroid stimulator»).

Наряду с нарушениями со стороны нервной системы и эндокринных органов при тиреотоксикозе матери могут возникать и другие виды фетопатий: изменения со стороны сердечно-сосудистой, костно-мышечной, половой и других систем органов плода.

В полном соответствии с клиническими наблюдениями, свидетельствующими о неблагоприятном влиянии нарушенной функции щитовидной железы на развитие потомства, находятся и результаты экспериментальных исследований. Состояние экспериментального гипер- и гипотиреоза на протяжении всей беременности сопровождается высокой внутриутробной гибелью плодов (соответственно 51 и 46%), появлением уродств, задержкой развития мозга и нарушением функции щитовидной железы.

Эффективная профилактика и терапия нарушений развития плода и новорожденного при нарушениях функции щитовидной железы у беременных зависят от времени выявления этого заболевания и от успешности лечения тиреотоксикоза с учетом возможности возникновения фетопатий лекарственного происхождения.

Как показывает клиническая практика, нарушения развития плода и новорожденного преимущественно наблюдаются при недостаточном лечении тиреотоксикоза до и во время беременности. Поэтому женщины, страдающие токсическим зобом, нуждаются в систематическом наблюдении и соответствующем лечении у эндокринолога еще до наступления беременности. Во время беременности

такие больные подлежат контролю со стороны акушера и эндокринолога.

Больным диффузным токсическим зобом среднетяжелой формы, у которых особенно часто возникают различные отклонения в развитии эмбриона и плода, следует рекомендовать прерывать беременность в ранние сроки с последующим лечением этого заболевания. При более легких формах тиреотоксикоза беременность может быть разрешена, однако такие больные должны получать терапию, не наносящую вред плоду. Установлено, что щитовидная железа плода особенно чувствительна к радиоактивному йоду, поэтому его применение как с лечебной, так и с диагностической целью во время беременности противопоказано.

Относительно опасности для плода тиреостатических препаратов (группы тиоурацила) было сказано выше. Однако некоторые авторы считают все же возможным лечение тиоурацилом диффузного токсического зоба во время беременности, если эти препараты вводить в небольших дозах, прерывистыми курсами и начинать терапию до III триместра беременности. При назначении этих препаратов необходимо постоянно контролировать уровень основного обмена, который не должен снижаться ниже $+ 20\%$.

В связи с опасностью применения радиоактивного йода и препаратов тиреостатической группы (тиоурацилы) лечение тиреотоксикоза у беременных рекомендуется осуществлять назначением йодистых препаратов и седативных средств.

Многие зарубежные авторы отдают предпочтение хирургическому лечению тиреотоксикоза во время беременности, что особенно эффективно при значительном увеличении размеров щитовидной железы. Наилучшие результаты лечения для матери и плода получены при операции, произведенной во II триместре беременности.

Относительная частота эмбриопатий при диффузном токсическом зобе делает необходимым тщательное обследование новорожденных от матерей, страдающих тиреотоксикозом. При необходимости таким детям назначается соответствующее лечение.

Значительно реже при беременности встречаются различные формы патологии **надпочечников** (синдром Иценко-Кушинга, болезнь Аддисона, врожденный адреногенитальный синдром и др.).

Развитие синдрома Иценко-Кушинга обусловлено гиперпродукцией коры надпочечников, гидрокортизона вследствие гиперплазии или опухоли. Беременность при этом заболевании часто протекает осложненно (преждевременные роды, мертворождения и др.). В большинстве случаев развитие новорожденного происходит нормально. Однако при исследовании 17-оксикортикостероидов у детей, родившихся от матерей с синдромом Иценко-Кушинга, было обнаружено замедленное восстановление уровня этих гормонов (на 10—12-й день вместо 4—7-го дня у здоровых детей). Эта особенность функции коры надпочечников у новорожденных должна настораживать в отношении возможности развития в дальнейшем адреналовой недостаточности.

Болезнь Аддисона связана с хронической недостаточностью функции коры надпочечников чаще всего вследствие их поражения туберкулезом. В настоящее время благодаря успешному применению препаратов коры надпочечников (кортизон, преднизолон и др.) при этом заболевании беременность может быть сохранена без опасности нарушений развития плода. Однако отсутствие грубых нарушений развития плода (уродства) еще не означает, что дети таких матерей развиваются нормально. При клинико-лабораторном обследовании детей, родившихся от матерей с болезнью Аддисона, некоторым авторам удалось обнаружить у них стертые формы адреналовой недостаточности, проявляющиеся общей вялостью, сонливостью, гипотонией и гипорефлексией. У некоторых из этих детей при гормональном обследовании были выявлены низкие показатели 17-оксикортикостероидов.

Большого внимания заслуживает потомство больных с адреногенитальным синдромом. Как известно, развитие этого заболевания связано с нарушением синтеза одного из гормонов коры надпочечников — кортизола и повышенной продукцией андрогенов. Применение глюкокортикоидных препаратов устраняет дефицит кортизона в организме, что ведет к снижению продукции АКГГ и андрогенов.

Успешное применение препаратов глюкокортикоидных гормонов способствует нормализации менструального цикла и наступлению беременности у больных адреногенитальным синдромом. Данные литературы о развитии плода и новорожденного у таких матерей весьма ограничены. На основании отдельных клинических наблюдений

можно считать, что у таких больных глюкокортикоидная терапия во время беременности не оказывает выраженного отрицательного влияния на становление функции коры надпочечников во внутриутробном периоде. Опасность вирилизации наружных половых органов у плодов женского пола при правильно проводимой гормональной терапии адреногенитального синдрома незначительна.

Заканчивая рассмотрение влияния экстрагенитальных заболеваний матери, а также поздних токсикозов на развитие плода и новорожденного, необходимо в кратких чертах сформулировать основные положения по профилактике риска перинатальной патологии.

Профилактика риска перинатальной патологии в прогенезе предусматривает выявление и лечение больных женщин до наступления беременности. Наряду с этим обязательным является ознакомление с состоянием здоровья мужа. При подозрении на наследственный характер заболевания следует проводить соответствующее медико-генетическое обследование. При наследственном характере заболевания вопрос о возможности беременности решается только после заключения специалистов медико-генетической консультации.

Беременные «высокого риска», страдающие тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, при которых возможность внутриутробной патологии особенно велика, подлежат специальному учету и интенсивному наблюдению в женской консультации. Наряду с акушером таких больных наблюдают также терапевт, эндокринолог и другие специалисты.

В ранние сроки эмбриогенеза (до 12 нед), когда зародыш обладает повышенной чувствительностью к действию неблагоприятных факторов, исключительно важное значение имеет создание такого режима для беременной, при котором были бы сведены к минимуму опасности развития эмбриопатий. В этот период, кроме рационального питания, регулирования трудовых процессов и личной гигиены, решаются вопросы лечения, при этом следует принимать во внимание то обстоятельство, что лекарственные вещества могут оказывать на зародыш не только положительное, но и отрицательное влияние (см. главу VII).

Большое значение с позиций профилактики перинатальной патологии принадлежит определению показаний и периодов времени для госпитализации больных женщин в

период беременности. Опыт отечественных и зарубежных акушеров свидетельствует о том, что перинатальная заболеваемость и смертность при высокой степени риска внутриутробной патологии наиболее низкие при госпитализации больных беременных в специализированные стационары. В настоящее время в нашей стране организованы и успешно функционируют стационары для беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и некоторыми другими формами патологии, при которых риск рождения дефектного потомства особенно высок.

Большое внимание с точки зрения перинатальной профилактики принадлежит интранатальному периоду. Согласно современным представлениям, родовой акт следует рассматривать как стрессовую ситуацию, для преодоления которой необходима мобилизация всех защитно-приспособительных механизмов плода. В то же время при тяжелых экстрагенитальных заболеваниях матери и поздних токсикозах адаптационные механизмы фето-плацентарного комплекса значительно снижены. Поэтому такие плоды значительно хуже переносят родовой акт и у них значительно чаще наблюдается возникновение внутриутробной асфиксии и внутричерепной родовой травмы. Для профилактики этих осложнений и в целях ранней диагностики угрожаемых состояний плода роды целесообразно проводить под непрерывным мониторным контролем и при возникновении малейших признаков неблагополучия со стороны плода ставить вопрос о родоразрешении.

Важнейшим разделом перинатальной медицины является профилактика заболеваний и функциональных нарушений у новорожденных детей, родившихся у матерей группы «высокого риска». Как мы видели из материалов данной главы, у детей больных женщин нарушения, возникшие в антенатальный период развития и во время родов, проявляются не только в раннем неонатальном периоде, но и в течение ближайших лет жизни. Поэтому к таким новорожденным применимы все научно обоснованные методы реанимации и интенсивной терапии с учетом неспецифических изменений, возникших до и во время рождения, а также коррекция функций тех органов и систем, которые нарушены у матери.

Большая роль в патологии плода и новорожденного принадлежит **иммунологическому конфликту** (по резус-фактору и системе АВО).

При резус-конфликте внутриутробное заболевание плода обусловлено проникновением через плаценту неполных резус-антител, вследствие чего развивается гемолитическая болезнь. Образование специфических антител может быть связано не только с наличием резусположительного плода, но и с предшествующим переливанием резусположительной донорской крови резусотрицательной женщине.

Наряду с переливанием резуснесовместимой крови большое значение в сенсбилизации организма имеют предшествующие искусственные или самопроизвольные аборты, а также операции ручного отделения плаценты и кесарева сечения. При этих формах патологии и оперативных вмешательствах происходит попадание фетальных эритроцитов, содержащих резус-фактор, в кровоток матери с последующим развитием явлений изосенсибилизации. Гемолитическая болезнь плода при несовместимости крови по системе АВО обусловлена образованием в крови матери неполных изоиммунных антител А и В и перехода через плаценту к плоду. Наиболее частой несовместимой комбинацией групп крови матери и плода являются: О — А, О — В, В — А, А — В.

Проникшие через плаценту резусные или групповые антитела вызывают гемолиз крови плода с развитием типичных проявлений гемолитической болезни. Гемолиз эритроцитов сопровождается образованием большого количества непрямого билирубина, который является сильным тканевым ядом, приводящим благодаря блокаде ферментных систем к снижению тканевого дыхания.

Непрямой билирубин длительно задерживается в организме плода, так как он почти нерастворим в воде и не может поэтому выделяться с мочой. В печеночных клетках билирубин соединяется с глюкуроновой кислотой и превращается в прямой билирубин, хорошо растворимый в воде. У плода способность печени к конъюгации билирубина ограничена, в связи с чем в крови постоянно присутствуют высокие количества непрямого билирубина.

Непрямой билирубин обладает повышенной способностью растворяться в липидах, вследствие чего он в больших количествах накапливается в ткани мозга, что может привести к развитию так называемой ядерной желтухи.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного проявляется в трех клинических формах: гемолитическая

анемия с желтухой и водянкой. Отечная форма гемолитической болезни является наиболее тяжелой.

Развитие гемолитической болезни плода сопровождается макро- и микроскопическими изменениями плаценты. Характерным является увеличение массы последа. Если в норме соотношение массы последа к массе плода составляет 1:6, то при резуснесовместимости крови матери и плода указанное соотношение выражается как 1:3. Увеличение массы плаценты в основном обусловлено ее отеком. При микроскопическом исследовании обнаруживают увеличение диаметра ворсин, отек стромы, полнокровные сосуды. Иногда в просветах сосудов заметны ядерные формы эритроцитов. Пролиферация эпителия ворсин выражена незначительно, что свидетельствует о низких компенсаторных возможностях плаценты при резус-конфликте.

При изосенсибилизации женщин по резус-фактору и системе АВ0 наблюдается не только рождение плода с признаками гемолитической болезни, но и антенатальная гибель плодов и повторное самопроизвольное прерывание беременности. При высокой активности антител самопроизвольные аборты могут наступать в ранние сроки беременности. У изосенсибилизированных женщин более часто развиваются токсикозы беременных, гипохромная анемия, артериальная гипотония, нарушения функции печени, что еще больше отягощает прогноз для плода.

Большое значение в снижении перинатальной заболеваемости и смертности при изосенсибилизации принадлежит антенатальной диагностике гемолитической болезни, что позволяет своевременно решать вопрос о необходимости и времени досрочного родоразрешения в интересах ребенка.

При собирании анамнеза важно выяснить, предшествовали ли данной беременности переливания несовместимой по резус-фактору крови, самопроизвольные выкидыши, внутриутробная гибель плода, преждевременные роды, смерть новорожденного вскоре после рождения при явлениях желтухи и т. д.

Известное значение имеет оценка резус-принадлежности мужа. Если у отца кровь резусположительная, то плод может быть как резусположительным, так и резусотрицательным, при этом если у мужа имеется гомозиготный тип крови, то все дети этой супружеской пары будут иметь резусположительную кровь. Если же у отца установлен

гетерозиготный тип крови, то в половине случаев плод может быть резусположительным, а в половине — резусотрицательным.

Большое диагностическое значение имеет исследование резус-антител в крови беременной. При исследовании крови на антитела обращают внимание не только на величину их титра, но и на его колебания на протяжении беременности.

С помощью фоно- и электрокардиографии плода можно выявить нарушения сердечной деятельности (извращение и снижение реакций на функциональные пробы, неравномерность силы и продолжительности звучания тонов, систолический шум, расщепление тонов, нарушения внутрижелудочковой проводимости и др.). Эти изменения сердечной деятельности плода обусловлены анемической ишемией миокарда.

В распознавании резусконфликтной беременности определенное значение имеет метод антенатального определения резус-принадлежности плода, основанного на выявлении резус-антител в крови резусотрицательных женщин (реакция Умбрумьянц-Балика).

При гемолитической болезни плода у беременных в результате чрезмерного разрастания плаценты может отмечаться повышение экскреции эстриола (до 24—25 мг в сутки; при нормальной беременности — не выше 17—18 мг в сутки).

Наибольшее значение в антенатальной диагностике гемолитической болезни плода принадлежит исследованию околоплодных вод, полученных с помощью трансабдоминального амниоцентеза. Эта операция обычно применяется у женщин с отягощенным акушерским анамнезом и при титре антител выше 1 : 16. Амниоцентез производят после предварительного определения локализации плаценты с помощью ультразвукового метода исследования. Для биохимического и серологического анализов отсасывают около 10 мл амниотической жидкости и определяют оптическую плотность билирубина, группу крови плода, титр антител в околоплодных водах и пол ребенка.

В норме содержание билирубина в околоплодных водах составляет менее 0,08 мг%; увеличение его концентрации до 0,2 мг% и более считается патологическим. О гемолитической болезни плода свидетельствует не только выраженное повышение в амниотической жидкости билирубина, но и увеличение титра резус-антител. При наличии

антител в околоплодных водах, особенно в титре, близком к таковому в крови беременной, у плода, как правило, наблюдается тяжелая форма гемолитической болезни.

Важным прогностическим тестом для плода является определение в околоплодной жидкости группы крови (при АВО-совместимой крови плода и матери резус-конфликт возникает чаще и протекает тяжелее).

Определенное значение имеет установление пола у плода по околоплодным водам (у мальчиков неблагоприятные исходы гемолитической болезни наблюдаются вдвое чаще, чем у девочек).

При невозможности проведения амниоцентеза можно использовать весьма простой и доступный метод амниоскопии. Зеленоватое окрашивание околоплодных вод, обусловленное примесью билирубина, обычно свидетельствует о развитии гемолитической болезни плода.

Аntenатальная диагностика гемолитической болезни плода, обусловленной АВО-конфликтом, затруднительна в связи с неточностью идентификации антител к А- и В-агглютиногенам. Тем не менее кровь всех беременных группы 0 (I) желательнее исследовать на наличие гемолитинов и при их обнаружении следует определять групповую принадлежность крови мужа. Известное значение имеет определение с помощью амниоцентеза группы крови плода и концентрации билирубина в амниотической жидкости.

Профилактика гемолитической болезни плода и новорожденного должна быть направлена на предупреждение сенсибилизации организма. Переливание крови и другие виды гемотерапии девочкам и женщинам необходимо производить с учетом резус-принадлежности крови донора и реципиента. Всем беременным следует производить анализ крови на резус-фактор. Женщины с резусотрицательной кровью берутся в женской консультации на особый учет. У мужей таких женщин обязательно исследуют кровь на резус-фактор. Необходимо настойчиво предупреждать женщину, имеющую резусотрицательную кровь, от стремления прервать первую беременность искусственным абортom, поскольку при первой беременности имеются минимальные шансы на возникновение гемолитической болезни плода.

Большое значение для предупреждения изосенсибилизации женщин с резусотрицательной кровью имеет искус-

ственное введение им резус-антител после рождения резусположительного ребенка или производства первого аборта (специфическая профилактика резус-конфликта). Профилактическое применение антирезус-иммуноглобулина основано на блокировании эритроцитарных антигенов антителами вводимой сыворотки крови или иммуноглобулином. В присутствии пассивно введенных антител соответствующий антиген не вызывает иммунизации.

Иммуноглобулин вводят родильнице внутримышечно, однократно не позже 72 ч после родов в количестве 200 мкг. Неудачи при профилактическом введении иммуноглобулина наблюдаются очень редко и связаны в основном с массивным трансплацентарным кровотечением (более 200 мл крови). Специфическая профилактика гемолитической болезни плода с помощью введения антирезусиммуноглобулина возможна только у несенсибилизированных женщин.

Неспецифическая профилактика гемолитической болезни плода и новорожденного основана на использовании многочисленных лекарственных веществ, снижающих сенсибилизацию организма и повышающих иммунологические защитные силы организма (глюкоза, витамины, оксигенотерапия, ультрафиолетовые облучения, глюкокортикоиды, АКТГ, гамма-глобулин и др.). Нередко используют подсадку беременной кожного лоскута мужа. Этот метод основан на подавлении гуморального иммунитета тканевым (конкуренция антигенов).

В особо тяжелых случаях при безуспешности указанных выше мероприятий производят внутриутробное переливание крови плоду. Однако данный метод, сопряженный с большими техническими сложностями и опасностями, в настоящее время еще не может быть рекомендован в широкую акушерскую практику.

При выраженных явлениях изосенсибилизации беременной, отсутствии эффекта от лечения и ухудшения состояния плода прибегают к досрочному родоразрешению, обычно на 37—38-й неделе. Родоразрешение, как правило, проводят через естественные родовые пути.

Беременные с резусотрицательной кровью и явлениями изосенсибилизации и с подозрением на конфликт по системе АВ0 относятся к группе «высокого риска». Наблюдение за такими женщинами во время беременности, их обследование, лечение и родоразрешение должны проводиться в условиях специализированного акушерского

стационара. Это позволяет значительно снизить показатели перинатальной заболеваемости и смертности при этих формах патологии.

Глава VI

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

В структуре перинатальной заболеваемости и смертности важное место принадлежит внутриутробным инфекциям. По данным мировой литературы (С. М. Беккер, 1963; Ю. В. Гулькевич, 1966; Flamm, 1959; Thalhammer, 1967; Kuank, Cülzow, 1972; Burrow, Ferris, 1975), частота гибели плодов от инфекции колеблется в пределах 17—36% по отношению к общему показателю перинатальной смертности. Столь значительные колебания удельного веса внутриутробных инфекций в структуре перинатальной смертности во многом определяются тщательностью обследования погибших плодов и новорожденных.

При внимательном бактериологическом и патоморфологическом обследовании погибших плодов и плацент, а также новорожденных первой недели жизни удается установить, что многие из так называемых акушерских причин перинатальной смертности на самом деле являются лишь терминальным проявлением не акушерской патологии, а внутриутробной инфекции. Сказанное в первую очередь относится к гипоксии плода и новорожденного, а также к родовой травме.

Установление истинной частоты внутриутробной инфекционной патологии плода затрудняется несовершенством методов диагностики. Это в первую очередь относится к вирусным заболеваниям, а также к бактериальным поражениям плода.

Удельный вес разных инфекций в возникновении внутриутробной патологии плода различен, при этом частота инфекционных заболеваний матери не находится в прямой связи с частотой поражения плода. Например, при таком часто встречающемся заболевании, как грипп, внутриутробно плод поражается сравнительно редко. В то же время при краснухе, встречающейся сравнительно редко и имеющей характер эпидемических вспышек, нарушения развития плода в ранние сроки беременности встречаются в 60—70% случаев.

Пути проникновения возбудителей инфекции к плоду различны. Наиболее часто внутриутробное инфицирование происходит трансплацентарно. Таким путем от матери к плоду переходят вирусы, бактерии, простейшие и некоторые другие возбудители.

Трансплацентарный переход инфекции становится возможным только при деструкции ворсин хориона. Для этого необходимо, чтобы возбудители инфекции сконцентрировались в межворсинчатых пространствах матки. В таких случаях возникает поражение эпителиального покрова ворсин, стромы ворсин и эндотелия фетальных капилляров, что и делает возможным переход возбудителей в кровоток плода. Согласно современным представлениям, только вирусы могут проникать к плоду через неповрежденную плаценту.

Трансплацентарный переход возбудителей инфекции значительно облегчается при патологических состояниях во время беременности (поздние токсикозы, заболевания сердечно-сосудистой системы и др.), следствием которых является повышение проницаемости плацентарного барьера. В этих случаях деструктивные изменения плаценты могут быть минимальными.

Сравнительно часто инфекция проникает в матку восходящим путем, что в основном имеет место при несвоевременном излитии околоплодных вод и затянувшихся родах. Следует также иметь в виду, что опасность восходящей инфекции во время беременности и родов не всегда бывает связана с преждевременным излитием околоплодных вод. Как показывают современные исследования, интраамниальная инфекция может развиваться и при целом плодном пузыре. Здесь большое значение приобретают такие сопутствующие моменты, как вагиниты, цервициты, дефицит витаминов и др.

Из околоплодных вод инфекция к плоду может попадать через желудочно-кишечный тракт в результате заглатывания амниотической жидкости, а также через дыхательные пути (при аспирации вод). В настоящее время доказана возможность аспирации и заглатывания околоплодных вод плодом ранних сроков развития. Значительно реже внутриутробное инфицирование осуществляется через кожные покровы плода.

Занесение инфекции в матку с последующим инфицированием плода может возникать не только при самопроизвольном вскрытии плодного пузыря, но и во время по-

пыток прервать беременность (наиболее часто при криминальных абортах).

Таким образом, пути проникновения возбудителей инфекции к внутриутробному плоду могут быть самыми разнообразными, что в значительной степени объясняет и характер возникающей патологии.

Степень и характер инфекционных поражений плода в значительной степени определяется стадией внутриутробного развития в момент инфицирования. Обычно принято различать инфекционные эмбриопатии и инфекционные фетопатии.

Инфекционные эмбриопатии возникают в период органогенеза и плацентации, что соответствует первым трем месяцам беременности. Важнейшей особенностью инфекционных эмбриопатий является отсутствие защитных реакций у плода в ответ на внедрение возбудителей инфекции. Поэтому поражение плода на ранних стадиях онтогенеза нарушает нормальный процесс закладки и дифференцировки органов и систем, а также васкуляризации хориона, вследствие чего наблюдается тератогенный или эмбриотоксический эффект. Особенно большая роль в возникновении эмбриопатий принадлежит вирусам, являющимся внутриклеточными паразитами и особенно хорошо развивающимися в эмбриональных тканях.

Под инфекционной фетопатией понимают поражение плода в плодный период, что соответствует сроку беременности, начиная с 4-го месяца и вплоть до наступления родов. Этот период внутриутробного развития характеризуется появлением у плода специфической чувствительности тканей и органов к действию различных возбудителей инфекции. Во второй половине фетального периода (после 6—7-го месяца) плод приобретает способность специфически реагировать на внедрение инфекции лейкоцитарной реакцией и соответствующими тканевыми изменениями.

Таким образом, инфекционные поражения плода зависят не только от характера возбудителя, но и от стадии внутриутробного развития в момент инфицирования. Как уже было неоднократно подчеркнуто, эти особенности ответных реакций эмбриона и плода наблюдаются не только при внутриутробной инфекции, но и при воздействии многих других повреждающих факторов внешней среды.

Среди различных инфекционных эмбрио- и фетопатий одно из ведущих мест принадлежит **вирусной инфекции.**

Плацента человека практически проницаема для всех вирусов, однако далеко не всегда это приводит к поражениям плода. Характер патологии плода, обусловленной вирусной инфекцией матери, разнообразен. Это определяется не только сроком беременности в момент инфицирования, но и специфичностью вируса, его инфицирующей дозой.

Вирусные заболевания во время беременности могут иметь следующие последствия для плода: гибель эмбриона на ранних и более поздних стадиях развития (самопроизвольный аборт); возникновение пороков развития, совместимых и несовместимых с жизнью; развитие внутриутробной инфекции, выявляемой у новорожденного. Кроме того, одним из возможных исходов для плода при вирусных заболеваниях матери может быть возникновение иммунологической толерантности, т. е. такого состояния, когда организм, инфицированный вирусом во внутриутробном периоде, теряет способность к продукции антител при повторном заражении тем же вирусом.

При вирусных заболеваниях во время беременности эмбрио- и фетопатии могут встречаться и при отсутствии прямого инфицирования плода. В таких случаях нарушение развития плода может быть обусловлено косвенным путем (высокая лихорадка, интоксикация, нарушения обмена веществ материнского организма и пр.). Следует иметь в виду, что при вирусной инфекции степень поражения плода не всегда бывает параллельна тяжести заболевания матери. Известно немало клинических наблюдений, когда тяжелые эмбриопатии возникали при сравнительно легких формах заболевания, и наоборот.

Плод человека наиболее чувствителен к воздействию вирусов на ранних стадиях онтогенеза (период органогенеза и плацентации). Обладая тропизмом к клеткам, имеющим высокий уровень обменных процессов, вирусы особенно часто поражают эмбриональные ткани, находящиеся в момент инфицирования в стадии активной дифференцировки. При этом вирусная нуклеиновая кислота может включаться в состав клеточного генома, передающего генетическую информацию в аппарат, воспроизводящий клеточный белок, что приводит в конечном итоге к гибели зародыша или возникновению уродств.

На более поздних стадиях внутриутробного развития вирусные фетопатии обычно проявляются нарушениями функциональных механизмов в различных органах и тка-

нях плода. В таких случаях у новорожденных обнаруживают признаки незрелости органов, снижение адаптационных возможностей приспособления к неблагоприятным факторам внешней среды, отставание в физическом и умственном развитии.

Заслуживают внимания данные литературы о повышении частоты возникновения злокачественных опухолей у детей, перенесших во внутриутробном периоде вирусные инфекции.

Среди вирусных эмбрио- и фетопатий наиболее полно изучены нарушения развития при краснухе, цитомегалии, герпесе, кори, ветряной оспе, паротите, гриппе, полиомиелите и инфекционным гепатите.

Наибольшую опасность для плода с точки зрения тератогенного действия представляет **вирус краснухи**. Частота поражения эмбриона зависит от стадии внутриутробного развития в момент инфицирования. Если женщина заболевает краснухой на I—II месяцах беременности, то инфицирование плода достигает 70—80%, на III месяце — 50%. В дальнейшем наблюдается резкое снижение частоты внутриутробного заражения плода.

Высокая частота трансплацентарного перехода вируса краснухи обуславливает и высокий процент аномалий развития: в первые 12 нед — 25%, после 12 нед — 4%. Вирус краснухи, находящийся в межворсинчатом пространстве, сравнительно быстро поражает эпителий ворсин и фетальные сосуды. Вскоре возникает поражение эндокарда плода. Некротические массы, содержащие активный вирус, разносятся гематогенным путем с последующим инфицированием различных органов и тканей. В дальнейшем внутриутробная инфекция приобретает хронический характер, при этом даже после рождения ребенка имеет место сравнительно длительное выделение вируса через дыхательные пути, мочу и кал.

Поражение эмбриона при внутриутробном заражении вирусом краснухи может закончиться его гибелью (эмбриотоксический эффект) или возникновением аномалий развития сердца, органов слуха, зрения и центральной нервной системы. Это проявляется в возникновении врожденных пороков сердца, глухоты, катаракты, микрофтальмии, хориоретинита и микроцефалии. Наиболее характерны изменения со стороны органа зрения (у 75% новорожденных), сердца и органа слуха (у 50% новорожденных).

Принимая во внимание высокую частоту эмбриопатий при краснухе, большинство авторов с полным основанием рекомендуют искусственное прерывание беременности, если заболевание возникло в течение первых 12—16 нед.

Инфицирование плода в более поздние периоды внутриутробного развития может сопровождаться появлением у новорожденного типичных высыпаний, которые вскоре исчезают.

Профилактика эмбриопатий при заболевании беременной краснухой разработана в настоящее время недостаточно. Многие авторы считают, что специфическую профилактику необходимо проводить задолго до наступления беременности. С этой целью девушкам, у которых отсутствует выраженный иммунитет против краснухи, рекомендуют вводить живую вакцину. Во время беременности введение живой вакцины против краснухи противопоказано, так как вирус легко переходит через плаценту и приводит к нарушению развития эмбриона.

При отсутствии специфических антител в крови беременных в целях иммунизации может быть использована убитая вакцина, которая, однако, не создает стойкого иммунитета.

Эффективность профилактики эмбриопатий при заболевании беременной краснухой с помощью введения гамма-глобулина оценивается по-разному. Одни авторы считают применение этого препарата достаточно эффективным (снижение частоты уродств) и рекомендуют вводить гамма-глобулин в дозе 0,3—0,5 мл/кг. В противоположность этому другие исследователи негативно относятся к такой профилактике и из-за высокого риска поражения плода при этой вирусной инфекции считают более правильным прервать беременность искусственным путем.

При решении вопроса об искусственном аборте при контакте беременной с заболевшим краснухой большое значение имеет серологическая диагностика. Если в крови отмечается быстрое повышение титра специфических антител при условии отрицательной или слабоположительной предыдущей реакции, то показано прерывание беременности.

Весьма опасным для плода человека является **вирус цитомегалии**. В настоящее время благодаря тщательным вирусологическим исследованиям установлена сравнительно высокая частота инфицирования этим возбудите-

лем беременных женщин (до 6%). У небеременных женщин вирус цитомегалии удается выделить только в 1,8% случаев. Эти данные указывают на то, что беременность, по-видимому, вызывает активацию латентной цитомегалии.

Нарушения развития плода в случае цитомегалии возникают не только при трансплацентарном переходе возбудителей, но и вследствие проникновения вируса из шейки матки в матку. А. Ф. Пухнер и В. И. Козлова (1975) при обследовании матерей, дети которых страдали цитомегалией, обнаружили у них хронические специфические эндоцервициты и эндометриты. Правильность диагноза была подтверждена вирусологическими, цитологическими и серологическими исследованиями.

Вирус цитомегалии, как и вирус краснухи, обладает высокой способностью проникать через плаценту и вызывать внутриутробную патологию. В плаценте возникают специфические периваскулярные гранулемы, содержащие типичные гигантские клетки. Частично эти клетки, являющиеся наиболее характерным цитологическим показателем данной вирусной инфекции, удается обнаружить и в просветах фетальных сосудов плаценты.

Внутриутробное заражение плода вирусом цитомегалии может произойти практически в любую стадию беременности, при этом у матери могут совершенно отсутствовать какие-либо признаки заболевания. Наиболее часто фетопатии возникают при первичном инфицировании во время беременности. В этом отношении предшествующая латентная инфекция представляет меньшую опасность для плода.

Инфицирование на ранних стадиях беременности приводит к гибели плода и самопроизвольному аборту. Вопрос о возможности возникновения аномалий развития при цитомегалии остается до настоящего времени открытым. Инфицирование в период фетогенеза имеет различные последствия для плода и новорожденного. Они зависят от периода внутриутробного развития в момент заражения, тяжести и длительности патологического процесса. У новорожденных цитомегалия проявляется следующими симптомами: гепатоспленомегалией, микроцефалией, гидроцефалией, психомоторными нарушениями, желтухой, петехиями, хориоретинитом, микрофтальмией и образованием калькулезных очажков в центральной нервной системе,

Если ребенок рождается с такими признаками заболевания, то его необходимо тщательно обследовать. В лабораторной диагностике цитомегаловирусной инфекции основными методами являются выделение вируса и определение титров специфических антител в крови. Наряду с этим используют также цитологические и морфологические методы исследования. Под микроскопом цитомегалические клетки имеют округлую форму и увеличенное ядро, в котором находится гомогенное включение, занимающее почти все ядро. Цитоплазма клетки окружает ядро тонким ободком, который местами бывает разрушен. Обнаружение этих клеток в моче позволяет диагностировать врожденную цитомегалию у 50% обследованных детей, родившихся с описанным выше синдромом. Следует подчеркнуть, что цитомегалические клетки, обнаруженные в осадке мочи новорожденных, специфичны только для этого вида инфекции и не встречаются при других врожденных вирусных поражениях плода.

Профилактика врожденной цитомегалии не разработана, хотя существует насущная необходимость предупреждения беременных женщин и новорожденных от этой вирусной инфекции. Некоторые авторы, учитывая высокий риск цитомегалии для плода, рекомендуют прерывание беременности в тех случаях, если это заболевание было диагностировано в ее первой половине. При самопроизвольных абортах и мертворождениях неясного генеза необходимо проводить соответствующее обследование на наличие этой инфекции.

Лечение врожденной цитомегалии антибиотиками и сульфаниламидными препаратами себя не оправдало. В литературе описаны попытки некоторых авторов лечить врожденную цитомегалию введением новорожденному интерферона. Малочисленность подобных сообщений не позволяет окончательно высказаться относительно эффективности данной терапии.

Определенную опасность для плода и новорожденного представляет **герпетическая инфекция**. Чаще всего инфицирование плода осуществляется при его прохождении по родовому каналу матери, страдающей герпесом половых органов. Заражение плода особенно часто наблюдается при заражении беременной в последние недели перед родами.

У новорожденного врожденное инфицирование вирусом герпеса клинически обычно проявляется в первые не-

дели жизни. На фоне типичных герпетических высыпаний в области наружных половых органов развивается тяжелая общая интоксикация с желтухой, высокой температурой, цианозом, нарушением дыхания, судорожными припадками, геморрагическим диатезом и коллапсом.

Возможность трансплацентарной передачи вируса простого герпеса в настоящее время не может считаться доказанной, хотя в литературе имеются отдельные сообщения о повышении частоты спонтанных абортов у беременных, страдающих этим заболеванием. Большой осторожности требует также оценка возможного тератогенного действия вируса простого герпеса.

Профилактика врожденного заражения вирусом герпеса не разработана. Принимая во внимание большую опасность для плода заражения вирусом герпеса при его прохождении через родовые пути матери, страдающей этим заболеванием, отдельные акушеры рекомендуют при излитии околоплодных вод или начале родовой деятельности прибегать у таких больных к абдоминальному родоразрешению. При родах через естественные родовые пути всем новорожденным от матерей с герпетическим поражением половых органов необходимо вводить высокие дозы гамма-глобулина (10—15 мл). При подозрении на герпетическую инфекцию матери новорожденные дети должны содержаться отдельно от родильниц в течение 2 нед.

Корь встречается у беременных сравнительно редко, поскольку большинство женщин переносят эту вирусную инфекцию еще в детском возрасте.

В литературе имеются отдельные сообщения о неблагоприятных исходах беременности для плода при заболевании беременных корью (аборты, преждевременные роды). Вопрос о тератогенном действии вируса кори противоречив. В связи с этим не выработана акушерская тактика при заболевании корью в ранние сроки беременности. Большинство авторов, отрицающих возможность появления уродств у плода при заболевании беременной корью, возражают против обязательного прерывания беременности в таких случаях.

С целью профилактики при контакте беременной, не перенесшей ранее корь, с инфекционным больным, ей необходимо в профилактических целях ввести гамма-глобулин. Иммунизация беременных живой противокоревой вакциной противопоказана из-за опасности внутритруб-

ного заражения плода. Дети, рожденные матерями, ранее болевшими корью, приобретают трансплацентарный пассивный иммунитет длительностью до 3 мес. После этого периода восприимчивость организма ребенка к вирусу кори начинает прогрессивно повышаться.

Подобно кори, во время беременности редко встречаются заболевания ветряной оспой. Возможность заражения эмбриона вирусом **ветряной оспы** нельзя считать доказанной. Сказанное относится и к тератогенному действию этого возбудителя. Если женщина болеет ветряной оспой в конце беременности, то возможно внутриутробное заражение плода, которое у новорожденного проявляется на 5—10-й день жизни в виде характерных высыпаний. В связи с этим полагают, что внутриутробное заражение плода происходит во время вирусемической фазы заболевания.

Если беременная, не болевшая ранее ветряной оспой, имела контакт с больным, то ей в профилактических целях необходимо ввести гамма-глобулин. Всем новорожденным, родившимся от матерей, перенесших во время беременности ветряную оспу, непосредственно после рождения вводят гамма-глобулин из расчета 0,2—0,4 мл/кг массы тела.

Опасность для эмбриона и плода может представлять **вирус эпидемического паротита**. При возникновении этой инфекции во время беременности нередко дело заканчивается внутриутробной гибелью плода (самопроизвольные аборт, мертворождения). Тератогенное действие вируса эпидемического паротита подвергается сомнению, так как частота уродств при этом заболевании беременной не превышает 2,3% (средняя частота спонтанных уродств в популяции — 1,4—2%).

Профилактика внутриутробных поражений плода при эпидемическом паротите заключается в введении гамма-глобулина беременным, не болевшим ранее свинкой и имевшим контакт с больным. Определенный положительный эффект наблюдается при использовании неактивной вакцины против эпидемического паротита.

Большой практический интерес представляет вопрос о влиянии на развитие эмбриона и плода **вируса гриппа**. Несмотря на значительное распространение гриппозных заболеваний среди населения, значение этой инфекции для плода и новорожденного изучено недостаточно полно. Это осложняется и тем обстоятельством, что в повседнев-

ной практике нередко смешивают вирусный грипп с сезонным катаром верхних дыхательных путей.

При осложнении беременности катаром верхних дыхательных путей несколько повышается частота недонашивания беременности, мертворождений, однако пороки развития плода не наблюдаются.

Иные результаты отмечаются при вирусном гриппе, особенно в тех случаях, когда заболевание приобретает характер пандемий. Установлено, что беременные более восприимчивы к вирусному гриппу по сравнению с небеременными. Так, согласно мировой статистике, во время одной из самых тяжелых пандемий гриппа в 1918 г. частота заболеваемости среди беременных на 27—50% была выше, чем небеременных. Приблизительно у 40% женщин беременность закончилась неблагоприятно для плода и новорожденного (высокая внутриутробная гибель, рождение недоношенных детей, высокая перинатальная смертность, пороки развития).

Хотя возможность трансплацентарного перехода вируса гриппа окончательно не доказана, многие авторы отметили повышение частоты разнообразных аномалий развития (гипоспадия, аномалии клитора, врожденная катаракта, заячья губа и др.) до 6% и даже 30%. В то же время, по наблюдениям других исследователей, пороки развития плода при вирусном гриппе не превышают 2,5%.

Отрицательное влияние вирусной гриппозной инфекции на развитие плода, по-видимому, обусловлено не столько прямым влиянием возбудителя инфекции на плаценту и плод, сколько развитием выраженной интоксикации, гипертермии и нарушением маточно-плацентарного кровообращения с последующей гипоксией плода. Многие авторы связывают спонтанное прерывание при гриппе с кровоизлияниями в плодное яйцо.

Профилактика эмбриопатий при вирусном гриппе тесно связана с общими мероприятиями, направленными на предупреждение этой инфекции. Во время вспышек вирусного гриппа беременных целесообразно иммунизировать поливалентной убитой вакциной. Беременные и роженицы, как больные, так и подозрительные на грипп, должны быть изолированы и подвергнуты соответствующему лечению. При лечении неосложненного гриппа положительные результаты удается получить при введении типоспецифической противогриппозной сыворотки. Осложненное течение заболевания (пневмония и др.) явля-

ется показанием для применения антибиотиков и сульфаниламидов с учетом их возможного отрицательного действия на плод (см. главу VII).

Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение гриппа у беременных могут предотвратить неблагоприятное влияние этой инфекции на развитие внутриутробного плода и новорожденного.

Внимание многих ученых привлекает вопрос о возможности внутриутробного заражения полиомиелитом. Известно, что беременные в 2—4 раза чаще заболевают полиомиелитом, чем небеременные. Это объясняется, по-видимому, особенностями продукции половых гормонов во время беременности. В условиях эксперимента (опыты на обезьянах) было установлено, что эстрогены оказывают тормозящее влияние на восприимчивость организма к вирусу полиомиелита. Во время беременности защитное действие эстрогенов ослабляется прогрессирующей продукцией плацентой прогестерона. Этот эффект становится особенно заметным в конце беременности, и именно в это время наблюдается наивысшая восприимчивость организма женщины к вирусу полиомиелита.

Вирус полиомиелита обладает способностью переходить через плаценту человека. Заражение плода может произойти как гематогенным путем, так и путем заглатывания плодом инфицированных околоплодных вод. Несмотря на относительно частое инфицирование плода вирусом полиомиелита, эмбрио- и фетопатии возникают редко. В литературе описано всего немногим более 100 случаев доказанного внутриутробного заражения плода с последующими клиническими проявлениями заболевания в периоде новорожденности. Согласно обоснованному мнению Flamm (1959), о трансплацентарном заражении плода полиомиелитом можно говорить только тогда, если у новорожденного до 4-го дня жизни вирус будет обнаружен в крови или если до 7-го дня жизни появляются параличи.

Клиническая картина врожденного полиомиелита отличается от таковой у детей более старшего возраста. Для новорожденных типичными являются такие симптомы, как выраженная летаргия и малоподвижность тела и отдельных его частей. Менингеальные явления, а также параличи отдельных мышц, присущие детям более старшего возраста, в раннем периоде новорожденности отсутствуют. Обычно такие новорожденные погибают вскоре

после рождения от паралича дыхательной мускулатуры и аспирационной пневмонии. Стертая клиническая картина полиомиелита объясняется частично тем, что в организме плода происходит нейтрализация вируса антителами матери, перешедшими через плаценту (пассивный иммунитет). Действие пассивного иммунитета продолжается в течение ближайших 3—6 мес после рождения.

Профилактика врожденного полиомиелита осуществляется активной иммунизацией специфической вакциной всех детей раннего возраста. Эта иммунизация может быть проведена и во время беременности при наличии соответствующих показаний (вспышка заболевания). При значительной угрозе инфекции некоторые авторы рекомендуют вместе с введением вакцины использовать гамма-глобулин (0,3 мл/кг массы беременной). При таком комбинированном введении ослабленный вирус вакцины конкурирует с вирулентным вирусом в кишечнике беременной, а антитела гамма-глобулина тормозят переход вируса в кровоток.

Неиммунизированные беременные, имевшие контакт с больными полиомиелитом, должны немедленно получить гамма-глобулин в количестве 0,14 мл на 0,5 кг массы тела (Куянк, Gölzow, 1972).

Важная роль в патогенезе внутриутробного поражения плода принадлежит **вирусному гепатиту** (болезнь Боткина). Болезнь Боткина относится к числу распространенных инфекционных заболеваний и нередко осложняет течение беременности и родов, оказывая отрицательное влияние на состояние плода и новорожденного.

Эпидемический гепатит во время беременности часто протекает в тяжелой форме с выраженными явлениями общей интоксикации и нарушением обмена веществ. Поэтому на развитие плода и новорожденного отрицательное влияние может оказывать не только сам вирус, который переходит через плаценту как в ранние, так и в поздние стадии беременности, но и многочисленные патологические изменения материнского организма.

Выраженность и характер фетопатий при болезни Боткина в значительной степени зависят от изменений в плаценте. При тяжелых формах заболевания в плаценте обнаруживают распространенное экссудативное воспаление, дистрофию ворсин и децидуальной ткани, расстройства кровообращения в межворсинчатых пространствах и некоторые другие патологические изменения.

В результате заболевания беременной вирусным гепатитом у плода могут возникнуть эмбрио- и фетопатии. Вопрос о частоте уродств плода при болезни Боткина имеет очень противоречивый характер. Одни авторы полагают, что проникновение вируса в эмбриональные органы и ткани не сопровождается существенным повышением частоты аномалий развития. Однако суммарные статистические данные позволяют сделать заключение о существовании реальной опасности тератогенного эффекта при эпидемическом гепатите, перенесенном в ранние периоды беременности (13,5% уродств).

Для инфекции, возникшей во второй половине беременности, типичны высокие показатели преждевременных родов (20% и более) и мертворождений (8—12%). Плод чаще погибает при тяжелом течении заболевания, особенно если он недоношен.

Наиболее характерным видом фетопатии при эпидемическом гепатите является врожденный вирусный гепатит, который может закончиться циррозом печени. При патоморфологическом исследовании печени погибших новорожденных находят некротические изменения гепатоцитов, регенеративные процессы, большое количество мнгоядерных клеток, в которых часто содержится пигмент. Процесс фиброза начинается с отдельных долек печени, и дело может закончиться картиной атрофического цирроза.

Значительно более часто, чем поражение печени, при болезни Боткина наблюдается развитие внутриутробной гипотрофии плода, являющейся следствием общей интоксикации, гипоксии и недостаточности функции плаценты. Постнатальное развитие детей нередко протекает осложненно: задержка общего развития, позднее прорезывание зубов, частое заболевание рахитом, позднее развитие речи, психические расстройства и т. д. Эти нарушения не являются характерными только для данного вида вирусной инфекции и встречаются при других общих инфекционных заболеваниях, сопровождающихся выраженной интоксикацией.

Профилактика эмбрио- и фетопатий при болезни Боткина тесно связана с ранним выявлением и изоляцией заболевших беременных. Особое значение имеет предупреждение сывороточной формы болезни путем тщательной дезинфекции инструментов, предметов ухода за больным и др. Беременным, имевшим контакт с больными

эпидемическим гепатитом, целесообразно вводить гамма-глобулин из расчета 0,02—0,04 мл/кг массы и наблюдать за ними на протяжении 2—3 мес. Лечение беременных с болезнью Боткина проводится по общим правилам терапии этого заболевания. Своевременная диагностика, госпитализация и лечение беременных с эпидемическим гепатитом дают возможность в значительной степени уменьшить риск возникновения вирусных эмбрио- и фетопатий.

Заканчивая рассмотрение вопросов, связанных с нарушениями развития плода и новорожденного при вирусных заболеваниях матери, необходимо отметить большое значение этого вида инфекций в пренатальной патологии. С точки зрения тератогенеза наибольшие опасности представляет краснуха. Однако и при многих других видах вирусной инфекции также возможны разнообразные нарушения развития плода. Поэтому разработка мер специфической профилактики заболеваний вирусной этиологии имеет первостепенное значение в перинатальной охране плода.

Среди других видов инфекционных заболеваний, при которых может наблюдаться возникновение эмбрио- и фетопатий, наибольшее практическое значение имеют инфекции, вызванные микроорганизмами септической группы (стафило- и стрептококки, кишечная палочка и др.), а также листериоз, токсоплазмоз и туберкулез. Известная роль принадлежит сифилису, хотя патология плода при этом заболевании встречается относительно редко в связи с успехами борьбы против этого венерического заболевания.

Наиболее пристальное внимание в настоящее время должны привлекать инфекционные заболевания плода и новорожденного, обусловленные развитием микробов так называемой **септической группы**. Среди этих микроорганизмов в первую очередь следует указать на грамотрицательные возбудители (кишечная палочка, протей и др.), которые при беременности вызывают заболевания почек и мочевыводящих путей в 60—70% случаев. Эти микроорганизмы могут проникать через плаценту и вызывать врожденные инфекционные заболевания у плода и новорожденного.

За последнее время отмечается возрастание удельного веса в структуре инфекционных эмбриопатий заболеваний, вызываемых стрептококками. Наиболее часто стрептококки проникают к плоду через плацентарную мембра-

ну из хронически существующих, латентных очагов инфекции, находящихся в организме беременных (хронический тонзиллит, гайморит, фронтит, сальпингофорит, аппендицит и др.). Необходимо отметить, что беременность способствует активации дремлющей инфекции. На долю стрептококковой инфекции приходится от 17 до 25% инфекционных поражений плода.

Ведущее место среди внутрибольничной инфекции беременных и рожениц по-прежнему занимает стафилококк. Поэтому инфицирование беременных и рожениц, находящихся в родильных стационарах, опасно из-за возможности возникновения фетопатий стафилококковой этиологии.

Возбудители инфекции септической группы могут проникать к плоду различными путями. При существовании экстрагенитальных инфекционных очагов (катар верхних дыхательных путей, тонзиллит, гайморит, фронтит, пиелит, кариозные зубы и т. д.) микроорганизмы проникают к плоду трансплацентарно, при этом инфицирование плода может произойти как в ранние, так и в поздние сроки беременности.

Циркулирующие в межворсинчатых пространствах микробы первоначально вызывают воспалительный процесс в материнской части плаценты, затем поражаются фетальная плацента, пупочный канатик и плод. Если инфекция проникла к плоду на ранних стадиях его развития (период органогенеза и плацентации), то тератогенного эффекта обычно не наблюдается. Это объясняется тем, что в противоположность вирусам, которые размножаются внутриклеточно и могут вследствие этого вызвать аномалии развития отдельных органов и систем, микроорганизмы септической группы обладают способностью размножаться лишь при разрушении самих эмбриональных клеток, что чаще всего заканчивается гибелью плода (самопроизвольный аборт).

Инфекционные фетопатии, возникающие при трансплацентарном переходе микробов септической группы, делят на ранние (IV—VII месяц беременности) и поздние (VIII—X месяц). При воздействии инфекции в ранний фетальный период возникают ранний и поздний аборт. При более позднем инфицировании беременность может закончиться преждевременными родами и мертворождениями, а также рождением детей с признаками внутриутробного инфицирования.

При поздних инфекционных фетопатиях возможно гематогенное поражение децидуальной ткани с последующим инфицированием последа и околоплодных вод. Из амниотической жидкости возбудители инфекции могут проникать в ткани плода через кожные покровы, конъюнктивы и слизистые оболочки органов дыхания (аспирация) или пищеварительного тракта (заглатывание инфицированных вод).

При анализе патогенеза инфекционных фетопатий, вызываемых микроорганизмами септической группы, попавших к плоду через плаценту, следует учитывать, что воспалительная реакция у плода появляется только на V—VI месяце внутриутробной жизни. До этого периода плод не обладает способностью локализовать инфекцию и поэтому заболевание обычно протекает в виде генерализованного процесса. Только по мере развития механизмов, обуславливающих возникновение воспалительной реакции, плод начинает реагировать на внедрение возбудителей инфекции патологическими изменениями со стороны отдельных органов и систем.

При инфекционных фетопатиях септической этиологии в некоторых случаях возможно возникновение пороков развития. Однако эти аномалии не являются следствием нарушения процессов дифференцировки органов и систем эмбриона, находящегося на стадии органогенеза и плацентации, а представляют собой результат воспалительных изменений пролиферативного характера, приводящих к сужению или обтурации существующих в норме каналов и отверстий. Это приводит к аномальному развитию уже сформированного органа — гидроцефалии при облитерации силвиева водопровода, гидронефроза — при зарастании мочевыводящих путей и т. д.

Чаще всего внутриутробная бактериальная инфекция проявляется в виде пневмонии; реже развиваются отиты, менингиты, поражения кожных покровов, сепсис.

Наряду с трансплацентарным путем проникновения возбудителей инфекции в акушерской практике очень часто развивается восходящая инфекция. Развитию асцендирующей инфекции способствуют хронические кольпиты и цервициты. Решающим фактором, облегчающим восхождение инфекции, является родовое излитие околоплодных вод и затянувшиеся роды.

Инфекция может проникнуть в амниотическую полость и при сохраненном плодном пузыре. В таких случа-

ях у беременных особенно часто наблюдаются предшествующие воспалительные процессы во влагалище и шейке матки. Среди других факторов, предрасполагающих к асцендированию возбудителей инфекции, следует также указать на длительный подъем внутриматочного давления и недостаточность витамина С. Наиболее часто восходящая инфекция развивается у многорожавших женщин, пожилых первородящих, при кровотечениях во время беременности, многоводии, длительном подготовительном периоде к родам, аномалиях развития матки, истмикоцервикальной недостаточности. Многократно производимые влагалищные исследования в родах также способствуют восхождению инфекции. За последнее время в связи с широким использованием методов антенатальной диагностики угрожаемых состояний плода (амниоскопия, трансабдоминальный амниоцентез) наблюдается учащение случаев занесения инфекции в полость амниона.

Первоначально при восходящей инфекции имеет место бактериальное обсеменение околоплодных вод. Прежние представления относительно бактерицидности околоплодных вод не подтверждаются современными исследованиями. Установлено, в частности, что для факультативно патогенных микроорганизмов (золотистый стафилококк, кишечная палочка, протей, энтерококк) амниотическая жидкость является питательной средой, в которой наблюдается активное размножение этих микроорганизмов.

Инфицирование околоплодных вод сравнительно быстро сопровождается появлением воспалительных изменений в амнионе и хорионе (хорион-амнионит, амниотический синдром). Частота хорион-амнионитов, по данным литературы, составляет от 10 до 30%, однако бактериальное происхождение этой патологии удается доказать не во всех случаях. По-видимому, у многих женщин типичная патоморфологическая картина воспаления амниона и хориона бывает обусловлена токсическим действием мекония и рядом других моментов.

Плод при восходящей инфекции инфицируется не сразу. Чаще всего бактерии проникают к плоду при их распространении из амниотической полости через сосуды плаценты и пуповины (гематогенный путь), а также при заглатывании и аспирации плодом инфицированных вод.

В большинстве случаев при восходящей инфекции в родах плод рождается внешне здоровым, но инфициро-

ванным. Клинические проявления заболевания происходят позднее и первоначально проявляются в приступах асфиксии и явлениях «внутричерепной родовой травмы». Затем на фоне этих неспецифических симптомов могут выявляться различные формы локализованной и генерализованной инфекции.

Клиническая картина хорион-амнионита достаточно характерна. Обычно на фоне длительного безводного промежутка и затянувшихся родов у роженицы возникает тахикардия, повышается температура, бывают ознобы, появляются гнойевидные выделения из половых путей. В крови отмечается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. У плода при этом нередко отмечают явления начавшейся внутриутробной гипоксии.

Внутриутробная бактериальная инфекция сопровождается высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью. По данным литературы, в структуре перинатальной смертности на долю внутриутробной инфекции приходится от 5 до 20%. По данным, полученным при вскрытиях, этот процент можно считать еще более высоким.

Практический интерес представляет анализ данных, позволяющий проследить за увеличением перинатальной смертности в зависимости от длительности безводного промежутка. Так, при его длительности до 48 ч перинатальная смертность составляет 1,7%, а при длительности свыше 48 ч — 6,8% (Hirsch, Kubli, 1967).

Профилактика внутриутробной бактериальной инфекции определяется своевременной санацией до и во время беременности всех потенциально опасных очагов (кариозные зубы, миндалины, пиелиты и т. д.).

Большое значение имеет неукоснительное выполнение всех мероприятий по предупреждению внутригоспитальной инфекции, направленных на все основные звенья эпидемической цепи: источники инфекции — пути передачи — восприимчивый коллектив. Эти мероприятия включают выявление и санацию бактерионосителей, изоляцию и лечение больных, разрыв путей передачи инфекции, повышение общей сопротивляемости макроорганизма и создание специфического иммунитета к стафилококку — основному этиологическому фактору внутригоспитальной инфекции.

Для профилактики стафилококковых инфекций матери, плода и новорожденного проводятся прививки стафи-

дококковым анатоксином. Прививки анатоксином делают трехкратно в дозе 0,5 мл. Первое введение препарата осуществляют на 35-й неделе беременности, второе на 38—39-й неделе. Третья инъекция производится при выписке родильницы из стационара (не позднее 8-го дня). Прививки создают активный иммунитет у матери и пассивный иммунитет у плода и новорожденного.

Противопоказания для введения анатоксина беременным: активный туберкулез, сердечные заболевания в стадии декомпенсации, нефрозы и нефриты, гипертоническая болезнь в стадии обострения, эндокринопатии, болезни крови, аллергические заболевания.

Как показывает клиническая практика, введение анатоксина способствует значительному снижению частоты стафилококковых заболеваний матери, плода и новорожденного.

Профилактика хорион-амнионитов заключается в своевременном назначении стимулирующих матку средств при преждевременном или раннем излитии околоплодных вод и недостаточности (или отсутствии) родовой деятельности. При упорной слабости родовых сил, внутриутробном страдании плода и отсутствии явных признаков внутриматочной инфекции показано абдоминальное родоразрешение.

Лечение внутриутробной бактериальной инфекции заключается в интенсивной антибиотикотерапии. Принимая во внимание особенности микробной флоры при внутриматочной инфекции и ее низкую чувствительность к давно применяемым антибиотикам, терапию хорион-амнионитов наиболее целесообразно проводить с помощью ампициллина, гентамицина и цепорина. Важнейшим принципом успешной терапии внутриматочной инфекции является создание в фетальной крови и амниотической жидкости эффективных антимикробных концентраций препаратов (см. главу VII).

В практическом акушерстве нерешенным остается вопрос о так называемом профилактическом назначении антибиотиков при длительном безводном промежутке (12 ч и более). Полученные данные позволяют считать, что профилактическое введение антибиотиков снижает материнскую заболеваемость, но существенно не отражается на показателях заболеваемости плода. Наряду с этим имеются данные, что при профилактическом применении антибиотиков значительно повышается резистент-

ность микроорганизмов к этим препаратам, что делает малоэффективным проведение антибиотикотерапии у новорожденного. В связи с этим многие акушеры не советуют прибегать к назначению антибиотиков до возникновения явных клинических признаков внутриутробной инфекции.

Новорожденные от матерей с хорион-амнионитами, а также дети с признаками внутриутробной бактериальной инфекции подлежат терапии антибиотиками и сульфаниламидами в ближайшем неонатальном периоде.

Листерия по праву считается типичной внутриутробной инфекцией, поскольку нарушения развития плода при этой инфекции наблюдаются сравнительно часто. Листерия при беременности встречается, по-видимому, чаще, чем предполагают, однако вследствие нехарактерных клинических проявлений это заболевание сравнительно редко диагностируется. Относительная частота листериоза у беременных объясняется повышенной чувствительностью к этой инфекции мочеполовых органов женщины, особенно матки и плаценты. Считают даже, что к этим органам листерии имеют своеобразный тропизм. Кроме того, большая чувствительность беременных к возбудителям этой инфекции, по-видимому, зависит от наличия специфических гормональных изменений и присутствия эмбриональной ткани, очень чувствительной к листериям.

Патогенез внутриутробного заражения плода при листериозе имеет сложный характер. Кратковременная или длительная бактериемия в организме матери приводит к накоплению возбудителей в межворсинчатом пространстве, где возникает специфическое воспаление с образованием гранулем. Инфицирование плода совершается трансплацентарным путем. Оно становится возможным только со времени становления плацентарной циркуляции крови (на III месяце внутриутробной жизни). Вследствие дефектов в плаценте листерии проникают в вену пуповины и разносятся с током крови по различным органам и тканям плода.

Сравнительно быстро возбудители инфекции начинают выделяться с мочой и меконием в амниотическую жидкость, откуда они проникают в легкие и желудочно-кишечный тракт плода, вызывая обсеменение этих органов и усиливая тем самым внутриутробную бактериемию. Особенности внутриутробного заражения листериозом

делают понятным, почему при этом виде инфекции возбудителей удается нередко получить при бактериологическом исследовании плаценты и околоплодной жидкости.

Аntenатальное заражение в ранние сроки беременности очень часто приводит к гибели плода, и беременность заканчивается самопроизвольным абортom. Привычные выкидыши неясной этиологии всегда должны настораживать акушера в отношении возможности врожденного листериоза. Считают, что высокая частота самопроизвольных выкидышей, присущая листериозу, объясняется наличием у этих возбудителей особого токсического вещества, наделенного abortивными свойствами. Возможность существования такого яда подтверждается экспериментальными исследованиями.

Внутриутробный листериоз вследствие низкой общей резистентности плода к инфекции обычно проявляется в виде генерализованного гранулематоза с поражением многих органов и тканей. Уже при внешнем осмотре новорожденных на коже удается обнаружить папулезную, розеолезную или геморрагическую сыпь. Аналогичные высыпания находят в зеве, гортани, на миндалинах. Среди внутренних органов на первом месте по частоте поражения стоит печень, которая может быть буквально усеяна многочисленными серо-белыми или желтоватыми узелками различной величины. Такие же очаги обнаруживают в надпочечниках, селезенке, легких, желудочно-кишечном тракте, на мозговых оболочках и самом веществе мозга. В тонком и толстом кишечнике нередко имеются явления катарального и даже язвенного энтероколита.

Микроскопически узелки представляют собой специфические гранулемы, содержащие большое количество возбудителей инфекции.

Клиническая картина врожденного листериоза отличается полиморфным характером. Обычно преобладают явления выраженной аспирационной пневмонии и нарушений мозгового кровообращения. Наряду с этим часто возникают менингеальные явления и воспаление среднего уха. Температура повышена, реже снижена, в ликворе отмечается выраженный цитоз. При бактериологическом исследовании спинномозговой жидкости нередко удается получить культуру листерий. Иногда возбудителя инфекции можно получить из содержимого кожных папул, а также из мекония и мочи.

Дифференциальную диагностику врожденного листе-

риоза приходится проводить с эритроblastозом, выраженной желтухой новорожденных, эпидемическим гепатитом, простым герпесом, токсоплазмозом, цитомегалией и сифилисом. Для уточнения диагноза широко используют данные бактериологических, серологических и патогистологических методов исследования.

Профилактика врожденного листериоза основывается на соблюдении общих санитарно-гигиенических мероприятий при контакте с животным — основным резервуаром инфекции. Большое значение имеет планомерная борьба с грызунами. Поскольку известную роль в возникновении листериоза играют инфицированные продукты питания (сырое молоко, мясо, дичь), необходимо избегать их употребление без соответствующей обработки.

При подозрении на листериоз у беременных (рецидивирующие пиелиты, лихорадочные состояния с ознобами, повторное невынашивание беременности неясной этиологии, мертворождения и ранняя детская смертность в анамнезе) показано проведение курса профилактической терапии. При наличии возможностей перед проведением курса профилактической терапии необходимо определить присутствие в крови специфических антител и установить величину их титра. Медикаментозное лечение показано, если величина титра антител находится на уровне 1 : 400—1 : 800.

В качестве лекарственных веществ в настоящее время чаще всего прибегают к введению ампициллина (2—4 г в сутки в течение недели, с повторением курса терапии через 2—4 нед). Как было отмечено в главе VII, ампициллин, являясь высокоэффективным препаратом в отношении листерий, быстро и в достаточном объеме проникает через плаценту, при этом в фетальной крови создаются концентрации, достаточные для подавления размножения возбудителей инфекции. Ценным качеством ампициллина является его способность избирательно накапливаться в околоплодных водах, что создает дополнительный резерв для поступления антибиотика в организм плода.

Новорожденным, имеющим признаки врожденного листериоза, ампициллин назначают двумя курсами: с 1-го по 7-й день жизни по 250 мг внутримышечно 2 раза в день и с 8-го по 21-й день по 125 мг 3 раза в день внутрь. При отсутствии ампициллина можно использовать эритромицин. Лечение хлорамфениколом (левомицетином) и особенно тетрациклином во время беременности нежелатель-

но из-за опасности возникновения лекарственных фетопатий (см. главу VII).

Значительная роль в патологии внутриутробного плода и новорожденного принадлежит **токсоплазмозу**. Этой проблеме посвящена очень большая литература, однако многие вопросы остаются изученными еще недостаточно, что отрицательно отражается на эффективности борьбы с этой инфекцией.

По данным сборной статистики, частота токсоплазмоза у беременных колеблется от 0,5 до 0,8%. Если основываться на оценке положительных иммунологических реакций, то частота токсоплазмоза у беременных с наличием акушерской патологии возрастает до 13%. По мнению некоторых авторов, около 17% всех аномалий центральной нервной системы новорожденных обусловлено токсоплазменной инфекцией.

Высокая частота токсоплазмоза во время беременности, установленная некоторыми исследованиями, по-видимому, не соответствует действительному распространению этой инфекции, так как эти данные были в основном получены при использовании внутрикожной аллергической пробы с токсоплазмином, диагностическое значение которой весьма ограничено.

Согласно мнению большинства авторов, возникновение врожденного токсоплазмоза возможно только в случае свежего заражения женщины, наступившего незадолго до беременности или непосредственно во время беременности. В этих случаях паразиты переходят от матери к плоду в течение относительно короткого периода паразитемии. Кратковременный период циркуляции токсоплазм в материнской крови и стойкий иммунитет, приобретенный после заражения, уменьшает опасность повторных заражений плода. Отсюда возникло представление, согласно которому женщина, родившая ребенка с врожденным токсоплазмозом, может в дальнейшем не бояться этого осложнения.

В противоположность этой точки зрения существует представление, согласно которому внутриутробная передача возбудителей инфекции плоду может иметь место и при хронически протекающем токсоплазмозе матери. В этих случаях весьма вероятна возможность повторного заражения плода.

В большинстве случаев заражение плода совершается в середине или в конце беременности, что приводит к воз-

никновению типичных фетопатий. Однако нельзя исключить и возможности инвазии токсоплазм на ранних стадиях беременности с развитием разнообразных эмбриопатий. Необходимо отметить, что возможность развития уродств плода в результате внутриутробного заражения токсоплазмозом до настоящего времени не получила своего окончательного решения.

Уже давно было отмечено, что у больных токсоплазмозом беременность сравнительно часто оканчивается самопроизвольным абортом. Патогенез аборта, по-видимому, в основном связан с патологическими изменениями слизистой оболочки матки, присущими так называемому токсоплазменному эндометриту, а не с поражением самого плодного яйца. Эта точка зрения подтверждается рядом клинических и экспериментальных наблюдений. Было установлено, что токсоплазмы обладают способностью длительно находиться внутриклеточно, в том числе и в клетках эндометрия, образуя так называемые псевдоцисты. При распаде псевдоцист происходит освобождение паразитов с их последующим распространением на соседние ткани и органы. Состояние хронического эндометрита приводит к нарушению условий развития плодного яйца непосредственно после имплантации и к самопроизвольному прерыванию беременности на ранних сроках.

Следует также учитывать, что плацента ранних стадий развития представляет собой выраженный барьер на пути инвазии токсоплазм. Кроме того, специфические антитела, возникающие при хронически протекающем токсоплазмозе, значительно быстрее переходят к плоду ранних стадий развития, чем сам возбудитель. Вследствие этого эмбрион и плод ранних стадий онтогенеза оказывается достаточно хорошо защищенным от паразитов.

Необходимо отметить, что не во всех случаях защитные механизмы, препятствующие проникновению токсоплазм от матери к плоду, оказываются достаточно эффективными. Поэтому у некоторых женщин острый или хронический токсоплазмоз в ранние сроки беременности может привести к возникновению типичных эмбриопатий. Токсоплазмоз считают одной из причин возникновения анэнцефалии, анофтальмии, микроцефалии, волчьей пасти, косолопости и некоторых других пороков. С этой инфекцией некоторые авторы связывают развитие врожденных пороков сердца, заболеваний эндокринных органов и симптомокомплекс Дауна.

Если заражение токсоплазмозом произошло позже, когда органогенез и плацентация у эмбриона уже закончились, то плод внутриутробно переносит острую стадию заболевания и рождается, как правило, с подострой формой токсоплазмоза, клинически выражающейся в характерной триаде симптомов: гидроцефалии, хориоретините и менингоэнцефалите с внутримозговыми петрификатами.

При заражении токсоплазмозом незадолго до наступления родов у плода возникают симптомы висцерального генерализованного токсоплазмоза. Они проявляются в виде гепатоспленомегалии, интерстициальной пневмонии, миокардита и некротического энцефалита.

Клинические проявления генерализованной инфекции при врожденном токсоплазмозе имеют много общих черт с внутричерепной травмой. У ребенка отмечаются беспокойство, тремор конечностей, нарушение тонуса мышц, судороги, параличи или, наоборот, вялость и сонливость. Эти симптомы имеются на фоне повышенной температуры и петехиальной сыпи. Серологические реакции на токсоплазмоз положительны, из околоплодных вод и тканей плаценты можно выделить чистую культуру возбудителя.

Нередко клинические признаки врожденного токсоплазмоза имеют стертый характер, и поэтому диагноз заболевания в периоде новорожденности становится затруднительным. Однако позднее по мере дальнейшего развития ребенка у него возникает ряд нарушений (снижение остроты зрения, понижение слуха, отставание в умственном развитии, эпилептиформные припадки и др.), типичных для позднего проявления врожденного токсоплазмоза.

Профилактика врожденного токсоплазмоза основывается на осуществлении мероприятий, снижающих возможность поступления в организм беременной продуктов и веществ, содержащих возбудителя. Следует отказаться от употребления недожаренного мяса, некипяченого молока и сырых яиц, поскольку в этих продуктах питания токсоплазмы находятся особенно часто. Большую осторожность во время беременности следует соблюдать при уходе за домашними животными, среди которых нередко наблюдаются отдельные случаи заболевания и эпизоотии.

Большое значение для предупреждения возможности развития врожденного токсоплазмоза имеют ранняя диагностика и лечение токсоплазмоза беременных. Все женщины, страдающие привычным невынашиванием бере-

менности, имеющие указания в анамнезе на рождение детей с врожденными пороками развития, мертворождения, а также женщины, у которых дети умирали в периоде новорожденности от неясных причин, должны быть обязательно обследованы на токсоплазмоз.

С этой целью применяют различные лабораторные методы исследования: паразитологические, гистологические, иммунологические.

Важнейшей мерой профилактики врожденного токсоплазмоза является специфическое лечение беременных женщин хлоридином и сульфодимезином. Хлоридин назначают по 0,025 г 2 раза в день в течение 5 дней; одновременно применяют сульфодимезин по 0,5 г 3—4 раза в течение недели. После 10-дневного перерыва лечение повторяют. Такие двоянные курсы терапии проводят трижды на протяжении беременности, начиная с ранних ее сроков, под контролем анализов крови и мочи, а также серологических реакций на токсоплазмоз. Эффективность химиопрофилактики врожденного токсоплазмоза связана с тем, что во время беременности паразиты выходят из псевдоцист в ток крови. По-видимому, большое значение имеет проникновение сульфаниламидных препаратов и хлорида через плаценту в организм плода.

Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время в ранние сроки беременности (6—12 нед) хлоридин не назначают из-за опасности возникновения лекарственной эмбриопатии (подробнее об этом см. в главе VII).

Профилактическому лечению подлежат все женщины с отягощенным акушерским анамнезом при наличии у них положительных серологических реакций на токсоплазмоз или положительной внутрикожной аллергической пробы с токсоплазмином.

Дети, родившиеся от матерей с подозрением на токсоплазмоз, должны быть тщательно обследованы для возможности выявления этой инфекции. Такие новорожденные находятся под особым наблюдением и получают профилактическое лечение хлоридином и сульфодимезином.

К числу относительно редких внутриутробных инфекций плода относится **врожденный туберкулез**. В данном разделе мы не можем осветить всех важнейших вопросов, связанных с проблемой «Туберкулез и беременность». Поэтому в соответствии с основным назначением книги рассмотрим лишь пути инфицирования плода, проявления

врожденного туберкулеза, а также методы профилактики этого вида инфекционной фетопатии.

Туберкулез, чаще всего легочный, нередко сопутствует беременности, при этом заболевание может возникнуть как до наступления беременности (чаще), так и во время последней (значительно реже). Частота активных форм туберкулеза среди беременных почти в 3 раза превышает таковую у небеременных женщин.

С точки зрения возможного внутриутробного заражения плода наиболее опасны вспышки туберкулезного процесса гематогенного характера (милиарный туберкулез, экссудативный плеврит, туберкулезный менингит, инфильтративный туберкулез в стадии обострения). Значительную опасность представляет возникновение первичного комплекса во время беременности, поскольку это заболевание протекает почти бессимптомно, но сопровождается бактериемией.

Микобактерии туберкулеза могут проникнуть в плаценту и околоплодные оболочки двояким путем: гематогенно из межворсинчатых пространств и по соприкосновению из пораженных участков децидуальной оболочки. Под влиянием возбудителей инфекции в плаценте нередко развиваются специфические туберкулезные очаги (гранулемы). Деструкция плацентарной ткани способствует проникновению микобактерий туберкулеза в артериальную кровь плода. Необходимо отметить, что поражение плаценты находят при врожденном туберкулезе не всегда и, наоборот, обнаружение специфических гранул в хориальной ткани еще не свидетельствует о внутриутробном заражении плода.

Возбудители инфекции, проникшие в вену пуповины, первоначально попадают в печень плода, где нередко возникает типичный первичный комплекс. В состав такого комплекса входит первичный аффект в печеночной ткани, а также регионарный лимфаденит, чаще всего локализующийся в лимфатических узлах ворот печени. Необходимо отметить, что отсутствие первичного комплекса в печени плода еще не свидетельствует против диагноза врожденного туберкулеза.

Из первичного комплекса, расположенного в печени, а также непосредственно через венозный аранциев проток, микобактерии током крови заносятся прежде всего в легкие плода, где возникает специфическое воспаление. Принимая во внимание этот путь распространения инфекции,

очень трудно бывает сказать, каков действительный патогенез поражений легких плода в антенатальный период — гематогенный или аспирационный, обусловленный заглатыванием инфицированных околоплодных вод.

Все авторы, изучающие вопросы, связанные с туберкулезом у беременных, отмечают у таких женщин относительную частоту недонашивания беременности, повышенный процент мертворождаемости и врожденной гипотрофии плода. Эти формы патологии обычно являются следствием общей тяжелой интоксикации организма матери, развития гипоксии и неспецифических изменений плаценты (гипофункция). В то же время у подавляющего большинства таких новорожденных отсутствуют признаки внутриутробного инфицирования.

До 1962 г. во всей мировой литературе (обобщенными сведениями за более поздние годы мы не располагали) было опубликовано немногим более 250 патоморфологически и бактериологически доказанных случаев врожденного туберкулеза, что позволяет сделать вывод о большой редкости этой формы пренатальной инфекции. Необходимо иметь в виду, что микобактерии туберкулеза, по-видимому, значительно чаще проникают через плацентарный барьер, однако заболевание плода и новорожденного возникает крайне редко. Удовлетворительного объяснения этим наблюдениям до настоящего времени нет.

Клиническая картина врожденного туберкулеза чрезвычайно variabelна и бедна характерными симптомами. Почти 75% новорожденных с признаками врожденной инфекции являются недоношенными. Заболевание проявляется не ранее 3—5-й недели жизни. У ребенка появляется беспокойство, снижается масса, температура повышается до субфебрильных цифр, возникают метеоризм и рвота, понос, печень и селезенка увеличиваются в размерах; нередко эти явления сопровождаются желтухой.

Сравнительно скоро возникают нарушения со стороны органов дыхания (одышка, цианоз, иногда кашель). При перкуссии и аускультации легких отмечаются явления бронхопневмонии. Этот диагноз подтверждается при рентгенологическом исследовании легких.

Туберкулиновые пробы не всегда показательны. Решающее диагностическое значение имеет обнаружение микобактерий туберкулеза в желудочном соке. Заболевание протекает тяжело и часто заканчивается летальным

исходом. Одна из важных причин такого исхода — поздняя диагностика врожденного туберкулеза и несвоевременно начатое лечение.

Профилактика внутриутробного заражения туберкулезом заключается в назначении стрептомицина и других туберкулостатических препаратов во время беременности. Противотуберкулезные препараты сравнительно легко проникают через плацентарный барьер и обнаруживаются в крови и тканях плода в терапевтически активных концентрациях (см. главу VII).

При очаговом, инфильтративном и гематогенно-диссеминированном туберкулезе легких беременным обычно проводится длительная комбинированная антибактериальная терапия: стрептомицин в сочетании с фтивазидом и ПАСК. Такое лечение является одновременно и профилактическим в отношении возможности врожденного туберкулеза. Длительное непрерывное назначение стрептомицина беременным небезопасно из-за ототоксического действия этого препарата на плод. Поэтому введение стрептомицина следует комбинировать с другими антибиотиками, эффективными в отношении микобактерий туберкулеза, но не обладающими отрицательным действием на плод (канамицин и др.). Прерывание беременности в ранние сроки (до 12 нед) обычно производят по показаниям со стороны матери.

По данным литературы, комплексное лечение туберкулеза у беременных сопровождается снижением невынашивания, гипотрофии плода и мертворождаемости, что объясняется уменьшением явлений общей интоксикации и гипоксии, а также улучшением функции плаценты.

Вопрос о целесообразности профилактической вакцинации в антенатальном периоде не получил до настоящего времени своего положительного разрешения. В условиях эксперимента было показано, что введение подопытным беременным животным больших доз вакцины БЦЖ не оказывает отрицательного влияния на состояние самки и плода. Палочки БЦЖ сравнительно легко переходили через плаценту и приводили к выработке у потомства иммунитета. Однако в клинике этот метод профилактики врожденного туберкулеза пока не используется.

Дети, у которых возникли признаки врожденного туберкулеза, подлежат специфической терапии.

Весьма опасным для плода и новорожденного является внутриутробное инфицирование сифилисом. В настоя-

щее время в нашей стране осуществлена почти полная ликвидация этой инфекции. Однако наличие отдельных случаев этого венерического заболевания, в том числе и при беременности, не уменьшает интереса акушеров и венерологов к изучению патогенеза, клиники, диагностики, профилактики и терапии врожденного сифилиса.

Врожденный сифилис как причина мертворождений встречается в 0,3—0,8% случаев. Во время беременности могут наблюдаться как активный сифилис (редко), так и скрытые его формы. Инфицирование плода происходит независимо от того, заразилась ли женщина до зачатия или во время беременности. Если мать заражается во время беременности, то плод инфицируется тем вероятнее, чем раньше произошло заражение.

Если сифилис у матери имелся еще до наступления беременности, то плод поражается тем раньше, чем короче был период, прошедший от момента заражения. Если у женщины после заражения было несколько беременностей, то при каждой последующей беременности возможность внутриутробного инфицирования плода снижается, при этом беременность может закончиться рождением здорового ребенка. В таких случаях исходы беременности могут иметь приблизительно такую последовательность: самопроизвольный выкидыш мацерированным плодом — мертворождение — недоношенность — рождение ребенка с явными симптомами врожденного сифилиса — рождение ребенка с поздними проявлениями заболевания — рождение здорового ребенка. Следует подчеркнуть, что рождение здорового ребенка у матери, больной сифилисом, в основном наблюдается при своевременной диагностике и раннем начале терапии.

Патогенез врожденного сифилиса принципиально отличается от механизма заражения внутриутробным туберкулезом. Если при туберкулезе первоначально поражается плацента и только после этого возникает поражение плода, то при сифилисе прежде всего инфицируется и поражается сам плод и позднее развиваются специфические изменения в тканях плаценты.

Чаще всего внутриутробное поражение плода бледной спирохетой возникает после их проникновения через эпителиальный покров ворсин (чаще неизменный) в фетальный кровоток. Обычно это происходит между VI и VII месяцем беременности, значительно реже раньше этого времени.

Проникшие в организм плода бледные спирохеты начинают бурно размножаться в его организме, вызывая специфические изменения в органах и тканях. Наиболее часто возникают патологические изменения в печени плода, характеризующиеся диффузным разрастанием соединительной ткани. Печень нередко содержит множественные сифиломы, имеющие вид милиарных высыпаний. Консистенция печени приобретает значительную плотность (сифилитическая печень).

В легких отмечается диффузная, реже очаговая пневмония (белая пневмония). Патологические изменения в легких наблюдаются при врожденном сифилисе не столь закономерно, как поражение печени.

Весьма типичны изменения со стороны костной системы. Обычно они проявляются в виде сифилитического остеохондрита, сифилитического остеомиелита в метафизах и эпифизах длинных трубчатых костей, а также в коротких и плоских костях и сифилитического остеопериостита. Эти изменения отчетливо выявляются при рентгенологическом исследовании новорожденного и имеют большую диагностическую ценность.

К другим симптомам врожденного сифилиса необходимо отнести ринит, папулезно-пустулезную пузырьчатку и изменения со стороны поджелудочной железы.

Следует иметь в виду, что врожденный сифилис может проявить себя не сразу после рождения ребенка, а спустя некоторое время, нередко исчисляемое несколькими неделями. Так, если к концу 1-й недели жизни симптомы врожденного сифилиса обычно проявляются у 14—20% новорожденных, то к концу 10-й недели — почти у всех внутриутробно инфицированных детей.

После развития висцерального сифилиса плода спирохеты проникают по пупочным артериям в плаценту, где возникают специфические изменения. Первоначально поражается эндотелий плодовых сосудов; позднее отмечается сужение сосудов вплоть до их полной облитерации. Сосудистые расстройства сопровождаются дистрофическими процессами в ворсинах (склероз, отек и др.). На отдельных участках заметны очаги пролиферации, которые, однако, не могут полностью компенсировать распространенную дистрофию ворсин.

Патологические изменения плаценты носят распространенный характер и отрицательно сказываются на всех основных функциях этого органа. В результате этого плод

погибает внутриутробно, а беременность заканчивается поздним самопроизвольным абортom или преждевременными родами.

Следует особо подчеркнуть, что отсутствие патологических изменений в плаценте еще не свидетельствует о том, что плод не поражен сифилисом. В то же время сифилитическое поражение плаценты почти всегда говорит о тяжелых специфических изменениях со стороны плода.

Для диагностики сифилиса во время беременности большое значение имеют указания в анамнезе на поздние выкидыши, преждевременные роды, особенно мацерированным плодом, несостоявшиеся выкидыши и роды. Согласно данным статистики, выкидыши при сифилисе имеют место у 10—15% женщин, мертворождения — у 40—50%, рождение детей с висцеральными проявлениями инфекции — у 20—30% женщин. Известное значение принадлежит значительному увеличению массы последа по отношению к массе плода. Плаценты больных сифилисом отличаются бледно-розовой окраской и значительной плотностью.

Профилактика и терапия врожденного сифилиса заключается в следующем: каждая женщина должна подвергаться серологическому обследованию дважды на протяжении беременности: 1 раз в первую и 1 раз во вторую половину. При подозрении на сифилис следует производить повторные серологические реакции.

Необходимо учитывать, что у некоторых больных сифилисом могут наблюдаться отрицательные серологические пробы. Поэтому в этих случаях наряду с данными анамнеза следует прибегать к другим методам специфической диагностики (бактериологическое исследование плаценты).

Лечению во время беременности подлежат все женщины, у которых отмечаются признаки активного сифилиса, имеются положительные серологические реакции или подозрение на сифилис при наличии отрицательных серологических реакций.

Специфическое противосифилитическое лечение следует начинать с самого начала беременности, чтобы своевременно предупредить возможность перехода бледных спирохет через плаценту. Во время последующих беременностей лечение сифилиса обязательно повторяют. Лечение осуществляется в венерологических диспансерах и стационарах.

В литературе имеются и многочисленные сообщения о высокой эффективности противосифилитического лечения во время беременности в отношении исходов для плода. Так, если лечение было начато до беременности, то здоровые дети составляют только 13—14%. Если же лечение проводилось во время беременности, то этот показатель повышается до 80—90%. Наиболее успешной терапией оказывалась при назначении специфических медикаментозных средств как до, так и во время беременности (рождение 100% здоровых детей). Назначение лекарственных веществ для лечения сифилиса у беременных осуществляют с учетом возможности возникновения медикаментозных фетопатий.

Большинство авторов считают, что всех детей, родившихся от больных сифилисом матерей, следует подвергать специфической терапии. Такое лечение необходимо проводить даже в тех случаях, если во время беременности мать получила полный курс противосифилитической терапии. Лактация при сифилисе не противопоказана.

Таким образом, антенатальная профилактика врожденного сифилиса основывается на своевременно начатом и правильно проводимом специфическом лечении больной матери.

Глава VII

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА РАЗВИТИЕ ПЛОДА

Среди многочисленных факторов внешней среды, способных вызывать нарушения развития эмбриона и плода, лекарственным веществам принадлежит одно из первых мест.

Фармакотерапия нашла широкое применение при самых разнообразных заболеваниях и осложнениях беременности: ранних и поздних токсикозах, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, легких, печени, почек, кровеносных органов, эндокринных желез и т. д. Не меньшее значение имеет назначение лекарственных препаратов при инфекционных заболеваниях матери и плода.

Согласно данным М. А. Петрова-Махлакова и М. А. Репиной (1967), Koller (1972) и других авторов, в настоящее время около 80% женщин во время беременности по-

лучают различные медикаментозные вещества, в том числе и такие биологически активные препараты, как гормональные вещества, антибиотики, снотворные и др. Иногда беременные без назначения врача и достаточных к тому показаний самостоятельно принимают фармакологические средства совершенно не задумываясь над тем, какое влияние это может оказать на развитие плода и новорожденного.

В литературе в течение длительного времени господствовало мнение о том, что если тот или иной лекарственный препарат безвреден для беременной, то тем самым он не опасен и для плода. Исключением из этого правила являлись лишь некоторые лекарственные вещества (морфий, пантопон и др.). В связи с этим назначение и дозировку лекарственных веществ производили, исходя в основном из клинической картины заболевания, не обращая при этом необходимого внимания на возможность их отрицательного влияния на развитие эмбриона и плода.

Однако эта точка зрения оказалась не только глубоко ошибочной, но и трагической в связи с так называемой талидомидной катастрофой.

В 1959—1960 гг. в Западной Европе появились первые сообщения о вспышке уродств среди новорожденных. Первоначально причину этого явления пытались связать с вирусной инфекцией, ионизирующей радиацией и другими факторами внешней среды, обладающими способностью нарушать течение процессов эмбрионального развития. Однако вскоре ученым удалось доказать, что причина появления уродств у детей обусловлена приемом во время беременности нового снотворного препарата талидомида.

Прием этого препарата в ранние сроки беременности привел к тому, что у плодов развивались своеобразные уродства верхних и нижних конечностей, которые по внешнему виду очень напоминали лапы тюленя. Вследствие этого данную аномалию развития назвали фокомелией. Фокомелия, как правило, сопровождалась аномалиями развития внутренних органов и других систем организма. В течение короткого промежутка времени число таких аномальных детей в различных странах достигло нескольких тысяч.

Следует отметить, что сама по себе токсичность талидомида невелика. Экспериментальные животные без видимых побочных реакций переносят относительно высо-

кие дозы этого препарата (свыше 1—2 г на 1 кг массы тела). У людей, принимавших талидомид в терапевтических дозах, обычно наступал спокойный и глубокий сон без всяких нежелательных реакций. Более того, при тщательной проверке этого препарата было установлено, что он оказывает на организм взрослого человека менее выраженное побочное действие, чем, например, широко распространенные снотворные препараты (нембутал, веронал, мединал и др.). В опытах на беременных животных талидомид не обладал тератогенной активностью. И в то же время, несмотря на свою небольшую общую токсичность, талидомид обладал избирательной способностью нарушать процесс эмбриогенеза у человека.

Выявление роли талидомида в нарушении развития плода явилось мощным стимулом для всестороннего изучения проблемы воздействия лекарственных препаратов на развитие плода. В течение последующих нескольких лет в научной литературе появились многие тысячи исследований, посвященных изучению тератогенных свойств лекарственных веществ. Клинически и экспериментально были изучены как давно применяемые на практике препараты, так и вновь синтезируемые фармакологические вещества. Поток публикаций о тератогенном действии талидомида достиг своего апогея к 1963—1965 гг. В эти же годы было проведено много международных симпозиумов и конференций, на которых были рассмотрены различные аспекты тератогенного действия этого фармакологического вещества. Талидомид был изъят из продажи сначала в ФРГ, а затем и в других странах; против фирмы «Грюненталь», впервые синтезировавшей этот препарат, было возбуждено судебное дело, закончившееся спустя 10 лет.

Несмотря на всестороннее изучение талидомида, механизм тератогенного действия этого вещества до настоящего времени полностью не раскрыт. Тем не менее результаты многочисленных фармакологических, эмбриологических, биохимических, генетических, патоморфологических исследований талидомида позволили ученым изучить важнейшие процессы, лежащие в основе тератогенного действия лекарственных препаратов.

В литературе высказывается точка зрения, согласно которой тератогенное действие талидомида и некоторых других фармакологических веществ обусловлено их способностью блокировать обмен витаминов группы В. Тали-

домид может действовать как ингибитор рибофлавина (витамин В₂). В других исследованиях указывается на антагонизм между талидомидом и глутаминовой кислотой, а также на конкуренции между талидомидом и фолиевой кислотой. В условиях эксперимента было показано, что рибофлавин и фолиевая кислота снижают летальное и тератогенное действие талидомида, в то время как снижение содержания этих витаминов в организме повышает его чувствительность к действию талидомида, вследствие чего возникают аномалии развития.

Внимание ученых было направлено на объяснение возникновения специфичности уродств при введении талидомида (фокомелия). Полагают, что талидомид взаимодействует с биохимическими энзиматическими процессами, обуславливающими преморфологическую детерминацию мезенхимальной бластемы, из которой в процессе дальнейшего развития возникает аномальная конечность. Возможно, уже на этом молекулярном уровне дефицит витаминов группы В определяет динамику и характер последующего развития органов. Заслуживают внимания также гипотезы, пытающиеся объяснить тератогенный эффект талидомида его действием на наследственные структуры клеток и их митотическую активность.

Таким образом, изучение тератогенных свойств талидомида подвело ученых к решению важнейшей проблемы механизмов возникновения уродств у человека и животных под влиянием фармакологических веществ.

Переходя к рассмотрению влияния лекарственных препаратов на развитие эмбриона и плода, считаем необходимым подчеркнуть, что большинство медикаментов, которые в настоящее время сравнительно широко используют у беременных, относятся к числу препаратов, безвредных для плода. Более того, многие лекарственные вещества оказывают положительное влияние на процессы фетогенеза, нарушенные вследствие тяжелого заболевания материнского организма.

К числу лекарств, которые могут оказывать косвенно положительное влияние на плод, следует отнести противотуберкулезные средства, инсулин, витамины, антианемические средства, большинство гормонов и их производных, сердечные гликозиды, ряд антибиотиков и т. д.

Как было подчеркнуто в главах V и VI, комплексная терапия туберкулеза беременных с применением умеренных доз стрептомицина, ПАСК, фтивазида и других ту-

беркулоstaticов приводит к снижению частоты врожденной гипотрофии плода и перинатальной смертности. Своевременно начатая и правильно проводимая терапия сахарного диабета у беременных с помощью инсулина способствует снижению перинатальной заболеваемости и смертности. Имеется положительный опыт по профилактике гипотрофии плода назначением беременным, страдающим поздними токсикозами, полноценного белкового питания в сочетании с витаминами Е и В₁₂ и фолиевой кислотой. Терапия беременных с гипохромной анемией приводит к улучшению показателей красной крови у плода и новорожденного. Успешной оказалась терапия врожденного токсоплазмоза с помощью сульфаниламидов и хлорина.

Особенно наглядно положительное воздействие лекарственных веществ на плод видно на примере профилактики и терапии внутриутробной гипоксии плода. Внутривенное введение беременной и роженице глюкозы, кордиамина, щелочных растворов, препаратов, нормализующих маточно-плацентарное кровообращение (сигетин), устраняет патологический ацидоз плода, защищает его центральную нервную систему от патогенного влияния гипоксии, способствует улучшению кровообращения и тем самым ликвидирует явления угрожающей и начавшейся внутриутробной гипоксии. Известны и многие другие фармакологические препараты, оказывающие положительное влияние на состояние плода.

Наряду с этим имеется немало фармакологических веществ, применение которых во время беременности должно быть ограничено и даже запрещено из-за опасности их неблагоприятного влияния на эмбрион и плод. Большинство этих препаратов более длительно исследовано в опытах на животных, чем в клинике. Это в значительной степени затрудняет оценку опасности данных фармакологических средств в отношении плода человека.

Среди различных видов отрицательного действия лекарственных веществ на эмбрион и плод наиболее специфичным и опасным является тератогенный эффект. Тератогенное действие свидетельствует о прямом повреждающем действии фармакологического агента на формирующиеся органы и ткани зародыша и проявляется при относительно низких дозах вводимого препарата, в то время как эмбриотоксический эффект, как правило, имеет место при введении препарата в более высоких дозах.

Действие некоторых фармакологических агентов во время эмбрионального периода вызывает нарушения развития эндокринной системы, половых желез, мозга и других органов, которые обнаруживаются только в постнатальном периоде жизни. Поэтому понятие «тератогенез» включает в себя не только грубые анатомические пороки развития, но и непрепарируемые нарушения гистогенеза, а также функциональную неполноценность различных органов и систем организма. Поэтому для того, чтобы составить возможно более полное представление о возможных последствиях повреждающего действия фармакологических веществ во время эмбрионального периода, необходимо шире использовать различные морфологические, физиологические, биохимические и другие методы исследования. Чем больше критериев используется при тестировании тератогенной активности химического вещества, тем выше значение этих экспериментальных данных для клинической практики.

Проблема тератогенеза представляет очень большие сложности; в особенности это касается сопоставления данных эксперимента с клиникой.

Так, при использовании талидомида у человека тератогенный эффект имел место при минимальных дозах препарата, в то время как у животных эмбриогенез нарушался только при дозах, в 100—200 раз превышающих терапевтические, при этом не только разные виды животных (кролики, мыши, крысы, куры), но и даже животные генетически разных линий одного и того же вида по-разному реагировали на введение препарата.

Если рентгенооблучение на определенных этапах внутриутробного развития в сравнимых дозах вызывает в общем однотипные виды уродств различных органов и систем, то этого нельзя сказать о талидомиде и некоторых других тератогенных препаратах. Большое значение имеет состояние материнского организма в момент введения фармакологического препарата. Так, длительная иммобилизация беременных мышей усиливает тератогенный эффект салицилатов. Необходимо считаться и с возможностью потенцирования тератогенного действия. Например, введение животным тироксина вместе с дезацетилтиококолхицином усиливает тератогенное действие обоих препаратов.

Попытки связать тератогенные свойства вещества с его химической структурой пока не увенчались успехом.

В настоящее время известно более 400 лекарственных препаратов, оказывающих тератогенное действие на животных, но классифицировать эти вещества по химической структуре и по характеру их действия пока не представляется возможным.

Некоторые ученые считают, что почти любое лекарственное вещество при определенных условиях может вызывать аномалии развития у животных. Более того, многие из давно испытанных ценных препаратов, таких, как стрептомицин, пенициллин и даже аспирин, пришлось бы изъять из употребления, так как они вызывают аномалии у животных в значительно меньших дозах, чем галидомид.

Большие сложности проблемы тератогенеза делают весьма затруднительным перенесение данных эксперимента в клинику. Тератологи считают, что если фармакологическое вещество проявляет в эксперименте на одном виде млекопитающих слабую тератогенную активность, то это свидетельствует лишь о потенциальных тератогенных свойствах данного вещества, а не об опасностях его для эмбриогенеза человека. В этих случаях необходимы дополнительные исследования на различных видах подопытных животных в условиях как острого, так и хронического эксперимента. Для унификации тератологических исследований имеются специальные рекомендации ВОЗ (см. Доклады научной группы ВОЗ № 346, Женева, 1968).

Таким образом, эксперименты на животных позволяют лишь обнаружить потенциальные тератогенные или эмбриотоксические свойства лекарственных препаратов. Для оценки медицинского значения этих наблюдений необходимо тщательное их сопоставление с клиникой.

В противоположность общепринятой системе изучения лекарственных веществ на тератогенность в литературе отсутствуют аналогичные рекомендации в отношении фармакологических препаратов, лишенных явных тератогенных свойств. А таких препаратов в настоящее время имеется большинство, и они широко используются в акушерской практике. Все это порождает существование диаметрально противоположных точек зрения относительно опасности и безопасности того или иного лекарственного вещества для эмбриона и плода человека.

Согласно концепции Netter (1971), изучение лекарств во время беременности должно проводиться в следующих основных направлениях: изучение особенностей метаболизма медикаментозных средств в организме беременной;

исследование трансплацентарного перехода лекарственных веществ и их воздействия на плаценту; изучение особенностей фармакокинетики и метаболизма фармакологических агентов в организме плода; особенности диффузии лекарственных веществ в амниотическую жидкость. Многие из указанных вопросов нами были частично рассмотрены в I и II главах книги, другие будут освещены при рассмотрении отдельных групп лекарственных препаратов, представляющих опасности для эмбриона и плода.

Антибластические препараты. Изучение влияния различных противоопухолевых препаратов на развитие плода имеет большое практическое и теоретическое значение, несмотря на то что эти лекарственные вещества приходится сравнительно редко применять во время беременности. Благодаря своей способности подавлять митотическое деление клеток эти препараты могут приводить к искажениям процессов дифференцировки эмбриональных органов и тканей, обладающих, как известно, высокой митотической активностью. Поэтому многие антибластические лекарственные вещества рассматривают как тератогенные препараты, представляющие значительные опасности для зародыша человека.

Теоретическое значение изучения фармакологических веществ данной группы заключается в свойствах этих агентов взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами, белками и ферментами, что определяет их мутагенную активность.

Антиметаболиты. Как известно, биосинтез аминокислот и молекул белка связан с нормальным обменом пуринов и пиримидинов. К производным пуринов относятся, в частности, аденин и гуанин, к производным пиримидина — тимин и урацил. Эти амины входят в состав нуклеиновых кислот, из которых строятся такие соединения, как ДНК, ответственная за передачу наследственной информации.

Если ввести в клетку 6-меркаптопурин (аналог аденина), то это приведет к конкуренции его с аденином клетки, при этом нормальный синтез аденина будет нарушен. На этом основано противоопухолевое действие данного препарата.

Существует также ряд препаратов со свойствами антиметаболитов, обладающих антифолиевой активностью. Известно, что фолиевая кислота необходима для синтеза

нуклеиновых кислот. Производное фолиевой кислоты — аминоптерин, попадая в клетку, начинает действовать по принципу конкурентного антагонизма и нарушает при этом нормальный путь обмена фолиевой кислоты.

Среди препаратов антагонистов пуринов и пиримидинов в тератологии наиболее полно исследованы 6-меркаптопурин и 8-азагуанин; из антиметаболитов, подавляющих активность фолиевой кислоты, наибольшего внимания заслуживают аминоптерин и аметаптерин.

Клинические наблюдения, свидетельствующие об опасности применения во время беременности антагонистов пуринов и пиримидинов, охватывают отдельные случаи и имеют противоречивый характер. По наблюдениям некоторых авторов, лечение беременных с острым лейкозом 6-меркаптопурином не сопровождалось возникновением аномалий развития у новорожденных. Наряду с этим в литературе встречаются отдельные сообщения о рождении детей с аномалиями развития (расщепление неба, дефекты органа зрения, недоразвитие щитовидной железы и яичников), матери которых во время беременности получали 6-меркаптопурин и милеран по поводу хронической миелоидной лейкемии.

Значительно более подробно тератогенное действие антагонистов пуринов и пиримидинов изучено в опытах на беременных животных. В экспериментах на крысах с введением 6-меркаптопурина в течение 4—13-го дня беременности (период имплантации и органогенеза) был отмечен высокий процент резорбции плодов (до 94%), однако аномалий развития выявлено не было. Аномалии развития удалось наблюдать только при использовании относительно высоких доз данного препарата (50—200 мг/кг).

Эмбриотоксическое действие 6-меркаптопурина было обнаружено в опытах с культивированием в искусственной питательной среде бластоцист кроликов, которым препарат вводили в дозе 50 мг/кг.

Введение мышам с 7-го по 15-й день беременности (период органогенеза и плацентации) 8-азагуанина сопровождалось эмбриотоксическим действием, а также возникновением аномалий развития конечностей и неба.

Следовательно, данные экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии эмбриотоксических и тератогенных свойств у антагонистов пуринов и пиримидинов. Однако тератогенный эффект при введении этих

препаратов является относительно слабым, поскольку для получения аномального потомства приходилось использовать дозы препаратов, близкие к эмбриотоксическим. Сказанное подтверждается и приведенными выше клиническими наблюдениями.

Значительно более опасны для эмбриона и плода препараты, являющиеся антагонистами фолиевой кислоты. При приеме аминоптерина в ранние сроки беременности наблюдалась гибель плодного яйца (эмбриотоксическое действие). У новорожденных под влиянием данного препарата часто возникали аномалии развития: гидроцефалия, расщепление твердого неба, а также подавление гематопозитической функции костного мозга. Поэтому аминоптерин абсолютно противопоказан в ранние сроки беременности.

В условиях эксперимента аминоптерин проявлял себя как препарат, обладающий сильными эмбриотоксическими и тератогенными свойствами. В опытах на мышах и крысах с введением аминоптерина в дозах 0,15 мг/кг массы с 5-го по 8-й день беременности был показан высокий эмбриотоксический и тератогенный эффект этого препарата. Характерно, что отрицательное действие аминоптерина на эмбриогенез происходило при минимальных явлениях интоксикации со стороны материнского организма.

Большого внимания заслуживают экспериментальные данные А. П. Дыбана и его учеников, согласно которым аминоптерин способен вызывать аномалии развития у зародышей крыс еще до начала органогенеза, т. е. на 6-й день развития. По-видимому, тератогенный эффект аминоптерина связан с первым этапом реализации генетической информации, которая используется затем в процессе онтогенеза.

Изучение механизма действия аминоптерина на клеточном уровне (куриных фибробластах) показало его тормозящее влияние на деление клеток в стадии метафазы. Исследование на молекулярном уровне позволило сделать вывод о том, что аминоптерин тормозит синтез пуриновых оснований и синтез тимидина. Высказывается также мнение о свойствах аминоптерина индуцировать соматические мутации, которые реализуются в виде аномалий развития.

Таким образом, анализ клинических и экспериментальных исследований позволяет считать антагонисты

фолиевой кислоты весьма опасными для эмбриона человека. Использование препаратов этой группы во время беременности противопоказано.

К антиметаболитам по механизму действия близко примыкает группа противоопухолевых антибиотиков (актиномицин С и D, сарколизин, стрептонигрин и др.). Противоопухолевое действие этих препаратов в основном зависит от их способности блокировать синтез белков. В исследованиях *in vitro* было показано, что противоопухолевые антибиотики тормозят скорость деления оплодотворенной яйцеклетки, вследствие чего развитие зародыша задерживается уже на стадии бластоцисты. В клинике обнаружено тератогенное действие подофилина — препарата, тормозящего клеточное деление на стадии метафазы.

Среди антираковых антибиотиков наиболее подробно изучены эмбриотоксические и тератогенные свойства актиномицина D. Эксперименты, проведенные на различных видах животных, показали, что этот цитостатик обладает способностью вызывать разнообразные аномалии развития, частота и характер которых находятся в тесной зависимости от стадии эмбриогенеза в момент введения препарата. В опытах на крысах действие препарата отмечалось начиная с 5-го дня беременности и достигало своего максимума на 9-й день, когда у 60% эмбрионов возникали аномалии развития глаз и центральной нервной системы.

Алкирующие соединения. К этой группе лекарственных препаратов относятся допан, циклофосфамид, миелосан, тиофосфамид и др. Все препараты данной группы обладают выраженной цитостатической активностью и поэтому применяются в клинике для лечения лейкозов, лимфогранулематоза, рака яичников, рака молочной железы и других видов опухолей. Механизм противоопухолевого действия этих соединений изучен недостаточно. Полагают, что он в основном связан с реакцией алкирования, вследствие чего нарушается синтез нуклеиновых кислот и белков.

Вопрос о тератогенном действии алкирующих препаратов у человека изучен недостаточно, а полученные данные, основанные на отдельных клинических наблюдениях, имеют противоречивый характер. Отдельные исследователи не обнаружили аномалий развития у новорожденных, матери которых в ранние сроки беременности получали

алкирующие препараты по поводу различных опухолей и лейкозов. В то же время в литературе имеются сведения и противоположного характера. Так, при лечении милераном женщины, страдающей лейкозом, в ранние стадии беременности у плода наблюдали карликовость, расщепление твердого неба, микроцефалию, врожденную катаракту и недоразвитие гонад. У другой женщины с лимфогранулематозом, лечившейся эндоксаном, родился ребенок с множественными аномалиями развития.

Более отчетливо эмбриотоксическое и тератогенное действие алкирующих соединений было показано в опытах на беременных животных различных видов. Среди изученных препаратов наиболее опасными для эмбриона оказались эндоксан и милеран.

Следовательно, алкирующие соединения представляют значительные опасности для развивающегося эмбриона и плода — их применение во время беременности противопоказано.

Антибиотики и сульфаниламидные препараты. Среди многочисленных лекарственных препаратов, используемых для лечения различных заболеваний беременных, антибиотики занимают особое место. Это связано не только с относительной частотой инфекционных заболеваний, сопутствующих беременности и осложняющих ее течение, но и с биологической активностью этих препаратов. Биологическая активность антибиотиков, способность этих препаратов оказывать влияние на многие виды обмена веществ в органах, тканях и клетках организма больного проявляются возникновением различных осложнений и побочных реакций, которые нередко сопутствуют антибиотикотерапии.

Некоторые антибиотики обладают свойствами оказывать отрицательное влияние на эмбрион и плод. Этот эффект зависит не только от специфических свойств того или иного препарата, дозы и частоты введения, но и от степени проницаемости плаценты, ограничивающей прямой повреждающий эффект препарата на ткани и органы плода.

Трансплацентарный переход антибиотиков изучен достаточно полно. В результате многочисленных клинических исследований, подтвержденных в опытах на животных, было установлено, что отдельные антибиотики (эритромицин, полусинтетические пенициллины) сравнительно медленно переходят через плаценту, в результате чего их

концентрация в фетальной крови не превышает 10—20% от максимальной концентрации в крови роженицы. В то же время другие препараты, например антибиотики группы тетрациклина, переходят через плаценту сравнительно быстро и в значительных количествах, при этом наиболее высокая концентрация препаратов в крови плода составляет 60—70% от максимальной концентрации в крови матери.

Несмотря на существование столь противоположных соотношений, для большинства антибиотиков индекс проницаемости плаценты составляет около 50%. Следовательно, в отношении фармакологических препаратов данной группы плацента обладает относительно выраженными барьерными свойствами.

В околоплодные воды антибиотики диффундируют сравнительно медленно. Исключение составляют лишь полусинтетические пенициллины (оксациллин, метициллин, ампициллин), которые обладают избирательной способностью накапливаться в амниотической жидкости в повышенных количествах. Характерно, что индексы диффузии полусинтетических пенициллинов в амниотическую жидкость превышают соответствующие показатели проницаемости плаценты, что ставит вопрос о существовании особого, так называемого параплацентарного, перехода антибиотиков (через гладкий хорион и амнион).

Ограниченный трансплацентарный переход большинства антибиотиков необходимо принимать во внимание при назначении этих препаратов беременным и роженицам в целях терапии хорион-амнионитов и внутриутробных инфекций плода. Дело в том, что сравнительно низкие концентрации антибиотиков в крови плода и амниотической жидкости, создающиеся при антибиотикотерапии с использованием средних терапевтических доз этих препаратов, оказываются нередко недостаточными для antimicrobialного действия в отношении патогенных микроорганизмов — возбудителей инфекций плода и плодных оболочек. Сказанное иллюстрируется закономерностями перехода через плаценту и накоплением в околоплодной жидкости оксациллина — полусинтетического пенициллина, эффективного в отношении пенициллиноустойчивых штаммов стафилококка (рис. 4).

Как видно на рис. 4, оксациллин, имеющий относительно низкий индекс перехода через плаценту (9,7%), накапливается в крови плода в относительно низ-

ких концентрациях. Вследствие этого в течение первых 3 ч после введения препарата роженицам в крови плода и тканях плаценты создавались концентрации антибиотика, ингибирующие рост только пиогенного стрептококка. Что касается золотистого стафилококка, устойчивого к бензилпенициллину, то концентрация оксациллина в крови и плаценте оказалась недостаточной для подавления роста возбудителей. Правда, некоторое усиление терапевтического эффекта оксациллина при терапии внутриутробных инфекций и хорион-амнионитов можно ожидать от повышенного накопления этого препарата в амниотической жидкости.

Как показали проведенные нами исследования, антибиотик канамицин, эффективный в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов и имеющий более высокий индекс перехода через плаценту (17,4%), в противоположность оксациллину оказывает антимикробное действие на значительно большее количество патогенных микроорганизмов (рис. 5). Более высокий индекс проницаемости плаценты к канамицину, даже несмотря на низкое содержание этого препарата в амниотической жидкости, обеспечивает эффективное использование его при терапии внутриматочной инфекции.

Таким образом, знание особенностей трансплацентарного перехода антибиотиков имеет большое значение для акушерской практики при разработке научно обоснованных рекомендаций при лечении внутриутробных инфекций различной этиологии.

Наряду с этим изучение особенностей перехода антибиотиков через плаценту позволяет судить и о выраженности прямого эмбриотропного действия этих препаратов.

Степень перехода пенициллина через плаценту может колебаться в широких пределах — от 25 до 75%. Наиболее стабильные концентрации пенициллина в крови плода обнаружены при введении препаратов пролонгированного действия (бициллин). Из крови плода пенициллин достаточно быстро проникает в его органы и ткани; повышенные концентрации антибиотика обнаружены в печени, легких и желчи плода. В конце беременности пенициллин более активно переходит через плаценту, чем в начале ее.

Пенициллин безопасен для плода человека даже при введении в больших дозах. В эксперименте эмбриотоксический и тератогенный эффект при использовании пе-

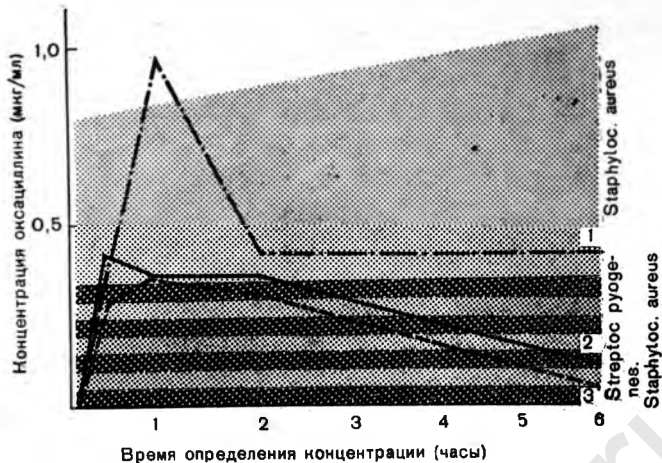


Рис. 4. Содержание оксациллина в крови плода, околоплодных водах и тканях плаценты после однократного внутримышечного введения антибиотика роженице в дозе 500 мг.

1 — околоплодные воды; 2 — кровь плода; 3 — плацента.

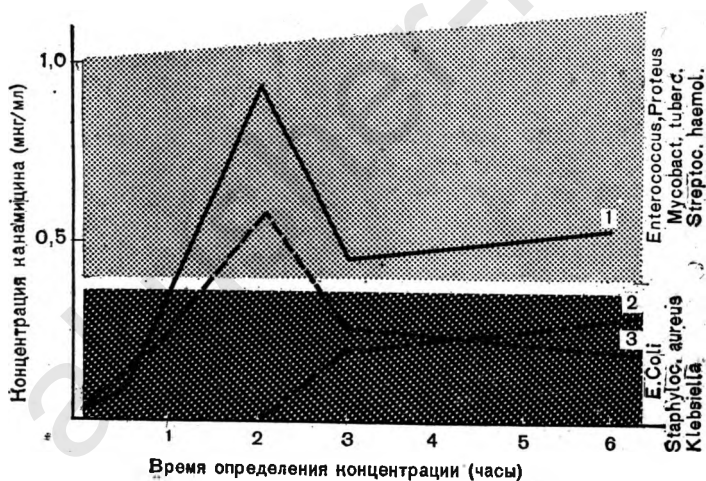


Рис. 5. Содержание канамицина в крови плода, околоплодных водах и тканях плаценты после однократного внутримышечного введения антибиотика роженице в дозе 500 мг.

1 — околоплодные воды; 2 — кровь плода; 3 — плацента.

пенициллина удалось наблюдать лишь отдельным исследователям. По-видимому, тератогенная активность пенициллина обусловлена не прямым воздействием антибиотика на органы и ткани плода, а наличием косвенных моментов, связанных с аллергическими и токсическими свойствами препаратов данной группы.

Среди антибиотиков группы пенициллинов в настоящее время особое внимание привлекают полусинтетические пенициллины, обладающие высокой эффективностью в отношении пенициллиноустойчивых штаммов стафилококков — основных возбудителей внутригоспитальной инфекции. Среди препаратов данной группы наиболее подробно исследован ампициллин. Этот антибиотик достаточно хорошо проникает через плаценту и содержится в крови плода в концентрациях, достаточных для антимикробного действия в отношении большинства патогенных микроорганизмов, обладающих чувствительностью к данному препарату. Это делает ампициллин весьма перспективным для лечения внутриутробных инфекций, особенно листериоза. Ценным качеством ампициллина является его способность накапливаться в повышенных концентрациях в амниотической жидкости, когда в фетальной крови наблюдается значительное снижение концентрации препарата. Это свойство ампициллина особенно выгодно использовать при лечении хорион-амнионитов.

В противоположность большинству других антибиотиков, ампициллин более активно проникает к плоду в ранние сроки беременности. Антибиотик преимущественно накапливается в почках и легких плода, а также в тканях плаценты. Ампициллин не обладает ни эмбриотоксическим, ни тератогенным действием. Однако при назначении ампициллина беременным и роженицам не следует превышать средние терапевтические дозы препарата (500—750 мг внутримышечно). Более высокие дозировки антибиотика небезопасны для плода из-за возможности развития ядерной желтухи, обусловленной освобождением билирубина из его соединений с белками крови.

Другой препарат из группы полусинтетических пенициллинов — диклоксациллин — плохо диффундирует через плаценту и поэтому малоэффективен для лечения хорион-амнионитов и инфекционных заболеваний плода. Сказанное относится и к оксациллину, о котором речь шла выше.

Таким образом, не все полусинтетические пенициллины могут быть использованы для терапии внутриматочной инфекции.

Значительное число клинических и экспериментальных исследований посвящено изучению проницаемости плаценты и эмбриотропным свойствам стрептомицина. Индекс проницаемости плаценты к стрептомицину колеблется от 2 до 100%, что зависит от вводимой дозы антибиотика, способа его применения и некоторых других факторов. Присутствие стрептомицина в околоплодной жидкости обнаруживается не всегда закономерно. Наиболее активно стрептомицин от матери к плоду переходит в конце беременности.

Данные литературы о влиянии стрептомицина на развитие эмбриона и плода крайне противоречивы. Наряду с сообщениями о безвредности этого антибиотика для плодов различных видов экспериментальных животных имеются также сведения о тератогенном действии этого препарата.

Большой клинический интерес представляют данные об отрицательном влиянии стрептомицина на слуховой аппарат детей, матери которых во время беременности получали этот антибиотик по поводу различных форм туберкулеза. Возможность поражения слуха вследствие дегенеративных изменений слухового нерва наиболее вероятно при длительном введении высоких доз препарата (более 50 г) с III по V месяцы беременности.

Антибиотики группы аминогликозидов (неомицин, канамицин, мономицин, гентамицин и др.). У акушеров интерес к данной группе антибиотиков прежде всего связан с возрастанием частоты инфекционных заболеваний беременных, вызванных грамотрицательными бактериями, в отношении которых аминогликозиды являются эффективными.

Большое внимание клиницистов привлекает к себе малотоксичный антибиотик канамицин. Индекс проницаемости плаценты для канамицина колеблется от 19 до 50%. В противоположность стрептомицину канамицин не обладает ототоксическим действием на плод. Повреждение плода в условиях эксперимента было обнаружено только при использовании высоких нефизиологических доз канамицина. Согласно нашим исследованиям, канамицин не сопровождался эмбриотоксическим эффектом в опытах на зародышах мышей и крыс, культивируемых *in vitro*.

Перспективным в акушерстве можно считать антибиотик гентамицин, который проникает через плацентарный барьер более активно, чем канамицин. Стадия беременности не оказывает существенного влияния на переход гентамицина от матери к плоду.

Антибиотики тетрациклиновой группы изучены в акушерстве наиболее полно. Несмотря на многочисленные экспериментальные данные, не существует единого взгляда относительно опасности или безопасности тетрациклина для плода человека и подопытных животных.

Трансплацентарный переход тетрациклинов колеблется в широких пределах — от 25 до 75%; концентрация препаратов в амниотической жидкости обычно не превышает 20—30% от соответствующих концентраций в крови плода. Большинство исследователей, преимущественно экспериментаторов, рассматривают тетрациклин как антибиотик, лишенный тератогенных свойств.

Эмбриотоксическое действие тетрациклина в опытах на животных обычно возникает при использовании относительно высоких доз препарата.

Сравнительно нередко под влиянием тетрациклина удается наблюдать задержку развития плодов. Этот эффект можно считать в известной степени характерным именно для тетрациклина в связи с избирательной особенностью данного антибиотика откладываться в скелете плода с последующим торможением его роста.

В условиях эксперимента лишь отдельным авторам удалось отметить тератогенный эффект при введении тетрациклина в период беременности, соответствующей органогенезу и плацентации плода. Среди аномалий развития чаще всего встречались расщепление верхнего неба, гипоплазия нижней челюсти, укорочение конечностей и синдактилия. По своим внешним проявлениям эти уродства очень напоминали таковые при дефиците витамина В₂, что послужило основанием для создания теории о роли дефицита этого витамина в происхождении пороков развития при введении тетрациклина.

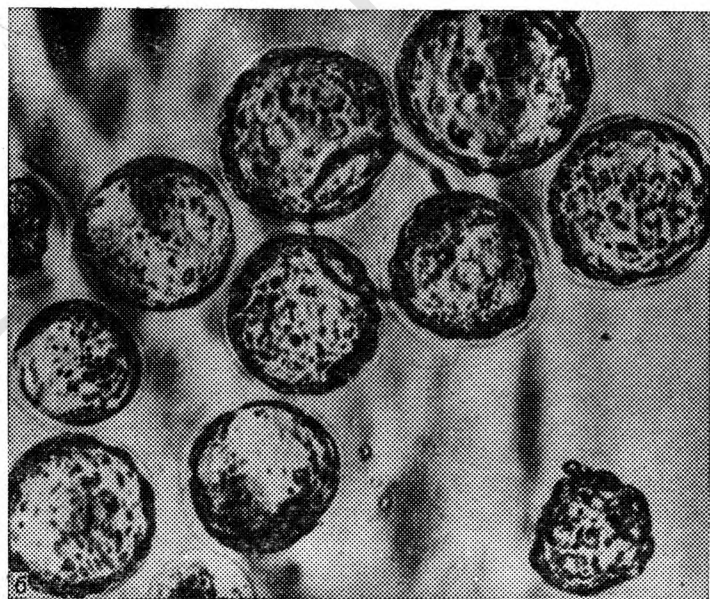
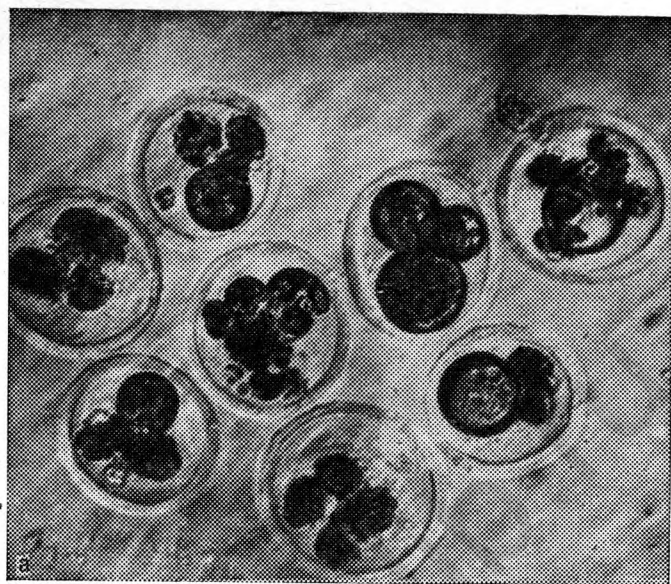
Эмбриотоксические свойства тетрациклина были подтверждены в наших исследованиях на зародышах мышей, культивируемых *in vitro*. В проведенных нами опытах с использованием этой функционально-морфологической модели показано, что внесение в среду культивирования зародышей со стадии двух бластомеров до бластоцисты (по методу Brinster) тетрациклина в количестве

0,01 мг/мл блокировало формирование бластоцист у 65,9% эмбрионов по сравнению с 21% недоразвитых яйцеклеток в контроле. Повышение концентрации антибиотика до 0,1 мг/мл полностью тормозило эмбриональное развитие (рис. 6). Характерно, что пороговые концентрации тетрациклина, подавляющие эмбриогенез зародышей, были в 100 раз меньше, чем у других исследованных нами антибиотиков (оксациллин и канамицин). Эти наблюдения свидетельствуют о наличии у тетрациклина относительно высоких эмбриотоксических свойств.

Большого внимания заслуживают полученные нами данные о мутагенном эффекте тетрациклина. В опытах, проведенных на фибробластах эмбрионов человека в культуре ткани, было обнаружено, что тетрациклин приводил к возникновению хромосомных аберраций эмбриональных фибробластов на стадии анафазы почти на всех стадиях митотического цикла при относительно низких концентрациях препарата в среде культивирования (2 мкг/мл, рис. 7). Такие концентрации тетрациклина создаются в организме человека при антибиотикотерапии. Хотя результаты опытов *in vitro* нельзя переносить на целостный организм, все же относительно выраженные мутагенные свойства тетрациклина должны приниматься во внимание при оценке опасности этого антибиотика для плода.

Еще более сложно дело обстоит с оценкой эмбриопатического действия тетрациклина в клинике. Отдельные случаи возникновения аномалий развития у детей, матери которых получали тетрациклин во время беременности, нельзя считать достаточно убедительными. Более доказательным является отрицательное действие тетрациклина на возникновение множественного кариса и гипоплазию эмали молочных зубов у детей, матери которых во время беременности длительно лечились тетрациклином (рис. 8).

Таким образом, анализ многочисленных экспериментальных и клинических исследований, посвященных применению тетрациклина во время беременности, позволяет считать антибиотики данной группы небезопасными для эмбриона и плода. Это относится не только к экспериментальным животным, но и к человеку. Поэтому во время беременности следует по возможности воздержаться от назначения этих препаратов и заменить их при наличии со-



ответствующих показаний другими, не менее эффективными антибиотиками, лишенными эмбриотропных свойств.

Левомецетин (хлорамфеникол) переходит через плаценту в ограниченном количестве (индекс проницаемости 25%). У человека применение левомецетина во время беременности опасно из-за возможности развития у плода и новорожденного так называемого серого синдрома вследствие нарушений процессов глюкоронизации, обусловленных незрелостью печени. Помимо этого, у плода под влиянием перешедшего к нему хлорамфеникола могут возникнуть лейкопения и гипопластическая анемия.

В отношении эритромицина барьерные функции плаценты выражены особенно резко (индекс проницаемости 10—12%). Это в значительной степени ограничивает использование данного антибиотика для лечения внутриутробных инфекций. Отрицательного действия эритромицина на плод не обнаружено.

Антибиотик ристамицин не проникает в кровь плода в ранние сроки беременности. В конце беременности антибиотик обнаруживается в крови плода, его тканях и околоплодных водах. Отрицательного действия на эмбрион и плод не обнаружено.

Большого внимания заслуживает новый антибиотик стероидной природы фузидин, обладающий высокой активностью в отношении стафилококков, в том числе и устойчивым к действию других антибиотиков. Плацента ограничивает переход препарата от матери к плоду (индекс проницаемости 36%). В экспериментальных условиях (*in vivo* и *in vitro*) фузидин обладал умеренно выраженными эмбриотоксическими свойствами, значительно более низкими, чем у тетрациклина. Тератогенного действия не отмечалось. При повторных введениях фузидин обладал способностью к кумуляции, что следует учитывать при повторных введениях препарата больным.

Весьма перспективными для терапии внутриутробных инфекций являются антибиотики группы цефалоспоринов (цефалотин, цефалоридин, цеполин и др.). При внутримышечном введении роженицам 1 г цефалотина максимальные показатели в фетальной крови были обна-

Рис. 6. Эмбрионы крысы, культивируемые *in vitro*.

а — полная их гибель под воздействием тетрациклина в концентрации 0,1 мг/мл; б — нормально сформированные эмбрионы (контроль). $\times 100$.

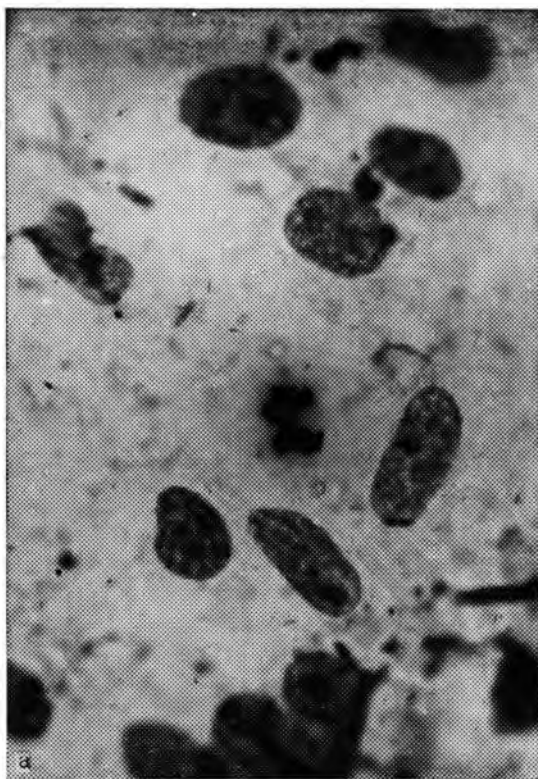
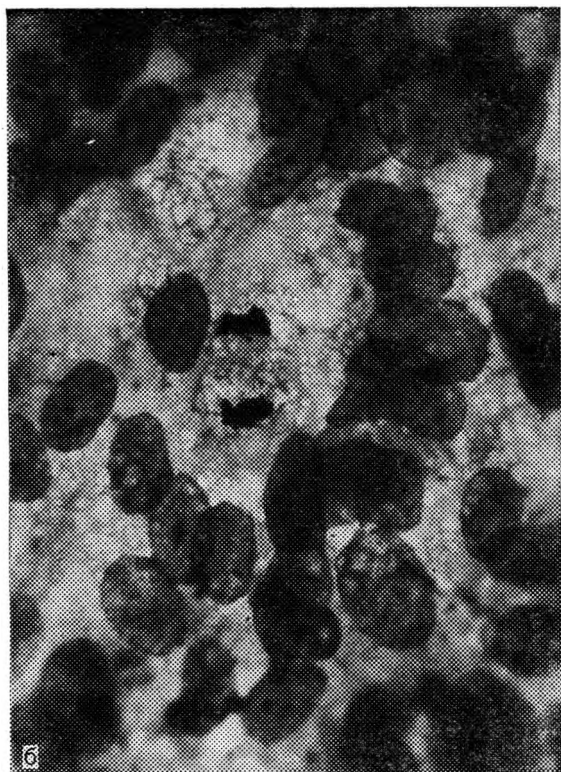


Рис. 7. Фибробласт эмбриона человека *in vitro*.

а — хромосомная aberrация (двойной мост с двойным фрагментом); б — нормальный фибробласт на стадии анафазы. $\times 100$.

ружены через 1—2 ч после инъекции антибиотика. Через 4—5 ч найдены высокие концентрации препарата в амниотической жидкости. Эти свойства цефалоспоринов накапливаться в повышенных количествах в околоплодной жидкости ставят эти антибиотики в один ряд с ампициллином. Цефалоспорины не обладают эмбриотоксическими или тератогенными свойствами. В настоящее время эти препараты рекомендуются при лечении хорион-амнионитов и внутриутробных инфекций.

Нитрофураны переходят через плаценту и накапливаются в околоплодной жидкости в ограниченном количестве. Несмотря на это нитрофураны могут явиться причи-



ной гемолиза крови плода вследствие воздействия на фермент глюкоза-6-дегидрогеназу. Поэтому применение этих препаратов в конце беременности и в родах, а также у новорожденных нежелательно.

Из антибиотиков, эффективных в отношении трихомонад и кандид, внимания заслуживает леворин. Леворин легко проникает через плаценту и может в условиях эксперимента оказывать отрицательное воздействие на развитие эмбриона и плода. Соответствующих клинических наблюдений об эмбриотропных свойствах леворина не имеется.

Сульфаниламиды. Плацента человека проницаема для большинства изученных сульфаниламидов. Из организма плода человека и животных эти лекарственные вещества

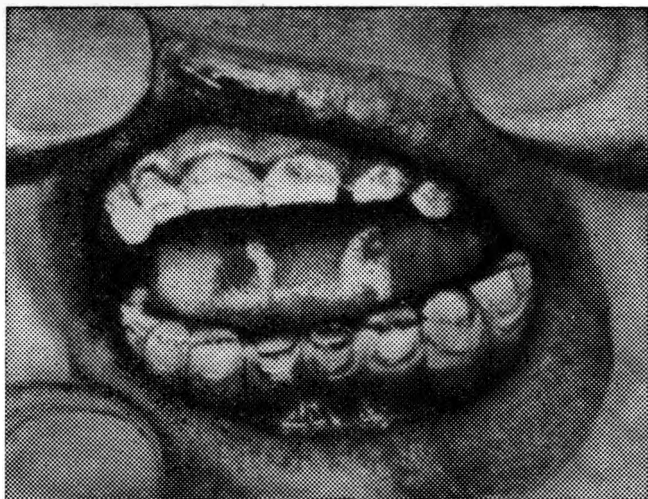


Рис. 8. Множественные дефекты эмали молочных зубов у ребенка в результате внутриутробной интоксикации тетрациклином.

выделяются сравнительно медленно, что может создавать условия для их повышенного накопления в жизненно важных органах. Замедленное выведение сульфаниламидов из организма плода связывают с недостаточностью функции печени, присущей периоду внутриутробного развития плода человека. Сульфаниламиды пролонгированного действия обладают тератогенной активностью у мышей и крыс, однако в опытах на кроликах уродств плодов обнаружено не было. В иностранной литературе имеются сообщения, что только один из сульфаниламидных препаратов (сульфосоксазол) способен вызывать уродства у плода человека.

Таким образом, сульфаниламиды, по-видимому, являются безопасными лекарственными веществами и могут применяться во время беременности. Известную осторожность следует только соблюдать при назначении беременным сульфаниламидов пролонгированного действия, которые в опытах на животных проявляли себя как тератогенные агенты.

Антидиабетические средства. В настоящее время для лечения сахарного диабета применяют инсулин и гипогликемические сульфаниламиды. Изучение влияния этих

препаратов на развитие эмбриона и плода человека представляет значительные сложности, так как само по себе развитие сахарного диабета сопряжено с повышением частоты аномалий развития в связи с разнообразными нарушениями метаболизма материнского организма. Из литературы хорошо известно о различных проявлениях диабетических эмбриопатий, происхождение которых в значительной степени зависит от нарушений гомеостаза матери и плода.

Инсулин почти не проникает через плаценту человека, по-видимому, вследствие высокой молекулярной массы. Из широкой клинической практики известно положительное влияние инсулинотерапии на течение сахарного диабета у беременных и развитие плода. Этот эффект обязан нормализацией нарушенного обмена веществ, устранению явлений ацидоза у матери и плода, улучшением маточно-плацентарного кровообращения.

Диссонансом в отношении клинических наблюдений о влиянии инсулина на развитие плода являются экспериментальные исследования, посвященные изучению тератогенных свойств инсулина. В опытах на крысах и куриных эмбрионах было показано тератогенное действие инсулина, однако дозы вводимого гормона были при этом очень высокие.

Значительно большую настороженность в отношении эмбриотропного действия у человека вызывают гипогликемические сульфаниламиды. В литературе, например, приводятся сведения о 40 больных сахарным диабетом, принимавших во время беременности толбутамид или хлорпропамид. Данные сравнили с исходами беременности у больных женщин, получавших только инсулин или только специальную диету. Во второй группе наблюдений перинатальная смертность составила 20%, в то время как при приеме хлорпропамида она достигала 63%, а при введении толбутамида — 23%. Аномалии развития у потомства отсутствовали. Данные о тератогенной активности гипогликемических сульфаниламидов у человека ограничиваются отдельными клиническими наблюдениями, нередко отличающимися значительными противоречиями.

Об опасностях применения гипогликемических сульфаниламидов во время беременности свидетельствуют и данные эксперимента. При изучении влияния карбутамида и других аналогичных препаратов в опытах на мышах

было установлено, что при введении подопытным животным карбутамида в дозе 800 мг/кг массы тела с первого дня беременности нарушался процесс имплантации зародышей, увеличивался процент резорбций, уменьшались размеры плодов. У 6% выживших плодов отмечены аномалии развития (микрофтальмия, анофтальмия, катаракта, анэнцефалия и др.). При введении той же дозы препарата у кроликов частота аномалий развития достигла 13%.

В опытах на животных доказана тератогенная активность и других препаратов данной группы — хлорпропамида, талбутамида.

В связи с этими данными следует рекомендовать лечение сахарного диабета у беременных только с помощью инсулина, а не гипогликемических сульфаниламидов, поскольку последние обладают выраженными эмбриопатическими свойствами в условиях эксперимента.

Гормональные препараты. Среди большой группы этих медикаментозных средств для акушерской практики наибольшее значение имеют АКТГ, кортикостероиды, эстрогены, прогестины и андрогены.

АКТГ и кортикостероиды в опытах на животных обладали способностью вызывать разнообразные аномалии развития, главным образом расщепление твердого неба, возникновение врожденных катаракт, аномалии надпочечников и конечностей. Тератогенное действие при введении АКТГ было менее выраженным, чем при применении кортизона. Наиболее типичной аномалией развития для этих гормональных препаратов считают расщепление твердого неба. По-видимому, кортизон и другие аналогичные гормональные препараты обладают свойствами тормозить концентрацию кислых мукополисахаридов в зачатках небных выступов и препятствовать тем самым формированию твердого неба.

Кортизон усиливает тератогенное действие гипervитаминоза А у мышей и крыс, что является выражением синергического действия обоих препаратов.

Принято считать, что у человека кортизон не вызывает аномалий развития. Лишь некоторые исследователи склонны полагать, что высокие дозы этих препаратов способны вызывать у детей специфические нарушения развития — расщепление твердого неба. Отсутствие отрицательного действия лечения беременных глюкокортикоидами на состояние плода, по-видимому, объясняется по-

вышенной способностью материнской плазмы связывать эти гормональные препараты, что ограничивает их переход через плаценту. Помимо наличия повышенной способности плазмы крови беременной женщины связывать глюкокортикоиды, следует также отметить защитную роль самого плацентарного барьера, обусловленную высокой ферментативной активностью в отношении кортикостероидов. Активное разрушение этих препаратов происходит и в печени плода. Именно этими обстоятельствами объясняются оптимальные результаты применения глюкокортикоидов во время беременности в клинике. Характерно, что введение кортизона и других аналогичных препаратов во вторую половину беременности не сказывается отрицательно на становлении глюкокортикоидной функции в постнатальном периоде развития (В. А. Таболин, Л. И. Лукина, 1972).

Говоря о действии глюкокортикоидов на плод, нельзя не упомянуть об отдельных клинических наблюдениях, когда беременная, страдающая болезнью Кушинга, получала на протяжении всей беременности относительно высокие дозы кортизона. При вскрытии погибших плодов были установлены признаки атрофии коры надпочечников. Заслуживают внимания и сообщения о том, что длительная кортикостероидная терапия по поводу ревматизма у беременных может сопровождаться врожденной недостаточностью функции коры надпочечников (сольтеряющие кризы, снижение экскреции 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов). Эти данные необходимо принимать во внимание при длительном назначении кортикостероидов во время беременности.

Эстрогены. В настоящее время эстрогенные гормоны сравнительно широко применяют во время беременности при явлениях угрожающего аборта, если в процессе клинического обследования выявляют дефицит этих гормонов. Чаще всего в таких случаях эстрогены сочетают с прогестероном.

Проведенные исследования позволили установить, что небольшие дозы натуральных эстрогенных гормонов при введении в ранние сроки беременности не оказывают неблагоприятного действия на плод. Только при введении очень больших доз эстрогенов в период формирования наружных половых органов (10—15-я неделя развития) у плодов мужского пола возможно развитие признаков псевдогермафродитизма.

В 1961 г. в периодической медицинской печати ряда стран Европы и Америки начали появляться сообщения о новообразованиях влагалища и шейки матки у молодых женщин, матери которых во время беременности принимали синтетические эстрогены (диэтилстильбэстрол). Наиболее часто эти заболевания возникали при приеме препарата матерью с 8-й по 17-ю неделю беременности.

К изменениям, не имеющим характера истинных опухолей, относятся аденоз влагалища, эрозии шейки матки, поперечные складки слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Аденоз влагалища с метапластическими изменениями развивался у 30—90% женщин, матери которых получали в период беременности диэтилстильбэстрол. Возникновение аденоза влагалища и эрозий шейки матки связано, по-видимому, с нарушенной трансформацией в период органогенеза цилиндрического эпителия в плоский вокруг наружного маточного зева. Диэтилстильбэстрол в период органогенеза вызывает также распространение цилиндрического эпителия на влагалище. Поэтому биологическое действие этого гормона имеет скорее тератогенное, чем канцерогенное действие.

Неопластические превращения эпителия (светлоклеточная аденокарцинома) возникает, по-видимому, в более позднем возрасте женщины. Частота рака влагалища составляет 0,4%. Обычно рак влагалища, индуцированный трансплацентарным переходом диэтилстильбэстрола, локализуется на передней стенке влагалища в его верхней трети; рак шейки матки захватывает преимущественно эндоцервикс. Метастазы рака наиболее часто возникают в тазовых лимфатических узлах; отдаленные метастазы развиваются в легких и надключичных лимфатических железах.

В большинстве случаев аденоз влагалища протекает бессимптомно и может быть диагностирован с помощью кольпоскопии. При установлении этого диагноза необходимы проведение тщательного бимануального, цитологического исследования и прицельная биопсия из йоднегативных участков.

Основной симптом рака влагалища — появление кровянистых выделений из половых путей. При обнаружении аденоза влагалища и эрозий шейки матки за девушками, матери которых во время беременности получали диэтилстильбэстрол, необходимо установить строгое

наблюдение. Гинекологическое исследование и кольпоскопия проводятся несколько раз в году. При наличии атипии ядер или предраковых изменений в эпителии влагалища или на шейке матки показано криохирургическое вмешательство. Рак влагалища подлежит хирургическому или лучевому лечению. Для лечения рецидивов и отдаленных метастазов применяют химиотерапию.

У мальчиков, родившихся от матерей, получавших во время беременности диэтилстильбэстрол, могут возникать кисты эпидидимуса и другие нарушения полового развития (24%).

В связи с вышесказанным диэтилстильбэстрол считается в настоящее время гормональным препаратом, противопоказанным беременным женщинам.

Мы специально привели подробное описание тератобластического действия диэтилстильбэстрола на плод, так как эти вопросы имеют очень большое значение для акушерской практики.

Прогестерон широко используется в акушерской практике для лечения угрожающего и начинающегося аборта, а также для терапии других осложнений беременности. Прогестерон замедленно переходит через плаценту человека и не вызывает возникновения эмбриопатий.

Иную оценку следует дать применению во время беременности прегнину и большой группе препаратов, известных под собирательным названием синтетических оральных прогестинов. Длительное применение этих препаратов для сохранения беременности, особенно в период, когда у плода происходит формирование наружных половых органов, может сопровождаться нарушением развития гениталий. В литературе описаны наблюдения, когда под влиянием синтетических прогестинов и прегнина у плодов женского пола развивались явления ложного мужского гермафродитизма различной степени выраженности. Следует подчеркнуть, что внутренние половые органы у таких детей были сформированы по женскому типу и не имели отклонений в своем развитии.

Приблизительно у 10% детей с явлениями ложного мужского гермафродитизма вследствие воздействия синтетических прогестинов отмечались другие проявления андрогенного эффекта (акне, изменения голоса). Характерно, что одновременное назначение вместе с синтетическими прогестинами эстрогенных препаратов не пред-

отвращало возникновения аномалий наружных половых органов у плодов женского пола.

Явления ложного мужского гермафродитизма, индуцированные синтетическими прогестинами, следует дифференцировать с врожденным адреногенитальным синдромом. В процессе такой диагностики следует учитывать, что, в отличие от врожденного адреногенитального синдрома у новорожденных девочек с аномалиями развития наружных гениталий, вследствие антенатального воздействия синтетических прогестинов содержание 17-кетостероидов в моче находится на нормальных цифрах, явления вирилизации в постнатальном периоде развития не прогрессируют, отсутствует диссоциация между размерами тела и костным возрастом, период полового созревания протекает нормально, детородная функция не нарушается. Кроме того, по мере развития девочки изменения со стороны наружных половых органов постепенно подвергаются обратному развитию.

В связи с этим большинство авторов считают синтетические прогестины, равно как и прогестины, производные тестостерона (прегнин и др.), противопоказанными для сохранения беременности при явлениях угрожающего и начинающегося аборта. Сказанное полностью относится и к андрогенам, назначаемым во время беременности для лечения рака молочной железы и некоторых других заболеваний.

Известный интерес представляет изучение состояния потомства, родившегося от матерей, применявших в самые ранние сроки беременности в целях контрацепции оральные прогестины. Известно, что в отдельных случаях прием противозачаточных таблеток не приводит к подавлению овуляции и не предотвращает тем самым наступление беременности. Такие женщины, не подозревая о наступлении беременности, продолжали принимать циклически противозачаточные таблетки. В этих случаях синтетические препараты (гестагены и эстрогены) оказывали действие на предимплантационные стадии развития эмбриона и, возможно, на имплантацию. Изучение состояния родившихся детей не выявило каких-либо отклонений в их развитии, в том числе и со стороны наружных половых органов. Отсутствие аномалий развития наружных гениталий у плодов женского пола, по-видимому, объясняется очень ранней стадией онтогенеза в момент действия синтетических прогестинов, когда еще

не начинались процессы дифференцировки органов и тканей зародыша.

Витамины. Широко известно большое общебиологическое значение витаминов в жизнедеятельности организма.

Во время беременности потребность женского организма в витаминах значительно увеличивается. Это связано не только с особенностями обмена веществ, присущих беременности, но и с потребностями растущего и развивающегося плода.

Вопросы о влиянии гипо- и гипervитаминозов на развитие плода человека изучены недостаточно. Поэтому на основании клинических исследований трудно сделать заключение о роли отдельных витаминов в процессах эмбрио- и фетогенеза. Этот пробел в значительной степени заполняется экспериментальными исследованиями, в которых показана роль витаминов (избытка и недостатка) в развитии плода.

Экспериментальные исследования в основном относятся к выяснению роли отдельных витаминов в генезе уродств у плодов лабораторных животных. Было установлено, что тератогенный эффект витаминов может наблюдаться как при дефиците, так и при избытке этих веществ. Кроме того, неблагоприятное воздействие на развитие плода, иногда оказывают антагонисты витаминов.

Изучение тератогенного действия витаминов приблизило исследователей к пониманию механизмов возникновения уродств при введении талидомида, некоторых антибиотиков и ряда других препаратов. Таким образом, изучение роли витаминов во время беременности имеет не только большое практическое значение для акушерства, но и значительный теоретический интерес.

Первые сообщения об опасности гиповитаминоза для развития плода касались витамина А. Содержание лабораторных животных на диете, лишенной витамина А, приводило к возникновению различных видов уродств. Наиболее часто встречались дефекты со стороны органов зрения и мочеполовой системы (у 92% плодов). Наряду с тератогенным эффектом гиповитаминоз А сопровождался выраженным эмбриотоксическим эффектом, при этом гибель зародышей преимущественно наблюдалась вскоре после имплантации. Можно предположить, что одной из причин эмбриотоксического эффекта дефицита

витамина А в организме явилась усиленная кератинизация эпителия, выстилающего яйцеводы и матку.

Аномалии развития возникают не только при недостатке витамина А, но и при избыточном содержании этого витамина в пище подопытных животных. Наиболее характерными уродствами являлись расщепление твердого неба и анэнцефалия.

Большой интерес представляет изучение одновременного воздействия нескольких веществ, при которых наблюдается синергизм или антагонизм тератогенного действия лекарств в сочетании с введением витамина А. Так, введение кортизона на фоне гипervитаминоза А увеличивало частоту расщепления твердого неба у эмбрионов крыс и мышей. Тератогенность гипervитаминоза А увеличивается при совместном введении этого витамина с метилтиоурацилом. В то же время тератогенный эффект ослабевает при использовании инсулина и витамина группы В.

Хотя в литературе отсутствуют определенные данные о тератогенном действии на эмбрион человека недостатка или избытка витамина А, некоторые авторы все же считают небезопасным длительное введение высоких доз витамина А во время беременности.

Как уже было сказано в начале данной главы, некоторые авторы считают, что тератогенные свойства талидомида обусловлены нарушением обмена витаминов группы В. При рассмотрении вопросов о тератогенном действии тетрациклина и некоторых других антибиотиков также подчеркивалась связь между выраженностью тератогенного действия этих лекарственных веществ и витаминами комплекса В. В связи с этим изучение воздействия на плод витаминов группы В приобрело особенно большое теоретическое и практическое значение.

Согласно экспериментальным исследованиям, дефицит витаминов группы В во время беременности отрицательно сказывается на развитии плода (эмбриотоксический эффект). Недостаток витамина В₂ в пищевом рационе беременных животных сопровождается такими аномалиями развития, как деформация конечностей, расщепление твердого неба, гидронефроз, гидроцефалия, аномалия сердца и др.

Отрицательное влияние В-гиповитаминоза на развитие эмбриона связано, по-видимому, с активной ролью витамина В₂ в обменных процессах организма. Известно,

что этот витамин входит в состав коэнзимов различных ферментов, являющихся катализаторами окислительно-восстановительных реакций. Недостаток витамина В₂ в пище снижает интенсивность процессов тканевого дыхания и общего уровня обмена веществ.

Дефицит в пище никотиновой кислоты и ее амида, а также содержание в ней антагонистов этих соединений (6-аминоникотинамид) приводит к эмбриотоксическому и тератогенному действию. Введение подопытным животным никотинамида предупреждает возникновение аномалий развития, индуцированных его антагонистами.

Среди витаминов группы В особое внимание привлекает фолиевая кислота. Фолиевой кислоте принадлежит ведущая роль в синтезе нуклеиновых кислот и нуклеопротеидов. При недостатке фолиевой кислоты в организме в тканях с высокой митотической активностью (к числу таких тканей принадлежат, как известно, эмбриональные ткани) происходит торможение митозов на стадии метафазы, вследствие чего задерживаются их созревание и дифференцировка. А это в свою очередь приводит к извращению нормальных процессов органогенеза.

Как показали многочисленные экспериментальные исследования, недостаток фолиевой кислоты в организме беременных животных закономерно сопровождается появлением разнообразных аномалий развития; среди них преобладали неправильности развития сердца и сосудов, а также органа зрения (микрофтальмия, анофтальмия, катаракта и др.). Дефицит в организме фолиевой кислоты повышает чувствительность плода к талидомиду, тогда как введение этой кислоты снижает частоту аномалий развития, индуцируемую этим тератогеном.

Следовательно, витамины группы В оказывают отчетливое физиологическое влияние на течение беременности и развитие потомства у экспериментальных животных. Хотя клиницисты в настоящее время не располагают соответствующими данными о влиянии недостатка и избытка витаминов группы В на эмбриогенез человека, результаты опытов на животных должны приниматься во внимание.

Эмбриотропное действие витамина С изучено в эксперименте недостаточно. Имеются сообщения, согласно которым как избыток, так и недостаток аскорбиновой кислоты в организме беременных животных приводит к прерыванию беременности. Возможно, это связано с актив-

ной ролью витамина С в функции желтого тела и обмена эстрогенных гормонов.

Гиповитаминоз Е обычно приводит к нарушению постимплантационного развития эмбриона вплоть до его гибели. У родившихся плодов отмечены аномалии мозга, глаз и скелета. Дефицит витамина Е в корме животных сопровождается накоплением в организме токсических продуктов обмена жиров, которые оказывают на зародыш эмбриотоксическое действие.

Мы остановились на рассмотрении важнейших витаминов, недостаток или избыток которых может оказывать неблагоприятное действие на онтогенез у животных. Другие витамины изучены в этом отношении в значительно меньшей степени. Отсутствие соответствующих клинических наблюдений затрудняет экстраполяцию экспериментальных данных на человека.

Противопаразитарные препараты. Эти лекарственные вещества (хлоридин, акрихин, хинин) в настоящее время применяются не только для лечения малярии. Хлоридин широко используется для профилактики и лечения врожденного токсоплазмоза, хинин входит в состав некоторых химических противозачаточных средств. Поэтому изучение эмбриотоксических и тератогенных свойств этих препаратов имеет большое практическое значение.

Среди противопаразитарных средств наибольшее внимание тератологов привлекает хлоридин.

О тератогенном действии хлоридина на плод человека известно сравнительно мало. На основании отдельных клинических наблюдений, в которых утверждается связь между возникновением аномалий развития плода и введением хлоридина, судить о тератогенном действии этого препарата затруднительно, поскольку токсоплазмоз, по поводу которого проводилось лечение, является типичной пренатальной инфекцией и сравнительно часто сопровождается разнообразными уродствами плода и новорожденного.

Вопрос о тератогенном действии хлоридина наиболее полно изучен в опытах на беременных животных. Одни авторы при введении хлоридина наблюдали выраженный эмбриотоксический эффект от введения этого препарата, однако аномалии развития встречались сравнительно редко. Эти наблюдения свидетельствуют как будто о невысоком тератогенном эффекте хлоридина, так как эмбриотоксический эффект превосходил тератогенный.

Совершенно противоположные данные были получены А. П. Дыбаном и соавт. (1965, 1966). При введении крысам с 4-го по 15-й день беременности высоких доз препарата (50 мг/кг), почти в 100 раз превышающих среднетерапевтические для человека, наблюдалось возникновение аномалий развития у 50—100% плодов. Как правило, уродства носили множественный характер: анофтальмия, микрофтальмия, анэнцефалия, фокомелия, расщепление твердого неба, уродства со стороны внутренних органов и др.

Максимальная тератогенная активность хлорида отмечалась при введении препарата на 9-й день беременности, т. е. в период органогенеза.

Механизм тератогенного действия хлорида, по-видимому, связан с его влиянием на обмен фолиевой кислоты. Под влиянием хлорида тормозится процесс превращения фолиевой кислоты в фолиниевую, что нарушает синтез нуклеиновых кислот и белка эмбриональных клеток. В период закладки и дифференцировки важнейших органов и систем зародыша нарушения синтеза белка сопровождаются нарушениями морфообразования, что выражается разнообразными аномалиями развития.

Экспериментальные данные о выраженной тератогенной активности хлорида, а также отдельные клинические наблюдения, свидетельствующие о возможности появления уродств у плода человека под воздействием этого препарата, явились основанием для пересмотра традиционных схем назначения хлорида для профилактики врожденного токсоплазмоза. В настоящее время хлорид исключен из схемы терапии токсоплазмоза в ранние сроки беременности (6—8 нед), совпадающие по времени с органогенезом плода.

Акрихин и особенно хинин могут оказывать тератогенное действие, если эти препараты применять длительно и в высоких дозах в ранние сроки беременности. Для акрихина типичны такие аномалии развития, как *spina bifida*, врожденный гидронефроз и атрезия почек. Введение хинина в основном с целью плодоизгнания нередко приводило к разнообразным аномалиям развития центральной нервной системы. Клинические наблюдения об эмбриопатических свойствах хинина подтверждаются и в экспериментальных исследованиях. Так, в опытах на беременных крольчихах введение хинина (0,15 г на 1 кг массы тела) во время активного органогенеза плода сопровождалось

эмбриотоксическим эффектом и уродствами различных отделов мозга (больших полушарий, мозжечка, четверохолмия и др.). При гистологическом исследовании коры больших полушарий выявлена задержка роста капилляров и атрофия сосудов.

Тиреостатические препараты (тиоурацил и др.) проникают через плацентарный барьер и могут оказывать повреждающее действие на развитие плода, в частности, вызывать образование врожденной струмы щитовидной железы. Подобное действие наблюдается при введении матери тиреостатических препаратов начиная с середины IV месяца беременности, когда начинает функционировать щитовидная железа плода. Перешедший через плацентарный барьер тиоурацил блокирует синтез тироксина в щитовидной железе плода, что по закону «обратной связи» вызывает усиление продукции тиреотропного гормона плода.

Усиленная тиреотропная стимуляция приводит к гиперплазии щитовидной железы плода в основном за счет повышенной васкуляризации стромы и образования небольших коллоидных фолликулов. У таких новорожденных отмечается выраженная струма, которая может даже служить причиной сдавления трахеи и летальных исходов от асфиксии. Характерно, что, несмотря на значительное увеличение размеров щитовидной железы, явления дистиреоза у плода и новорожденного, как правило, отсутствуют. Как сообщает Thalhammer (1967), обобщивший данные мировой литературы по этому вопросу, из 140 детей матерей, получавших во время беременности тиреостатики (обычно свыше 200 мг в день), у 20% наблюдалась врожденная струма. Если блокада синтеза тироксина в щитовидной железе плода имеет выраженный характер, то это может привести к явлениям врожденного гипотиреоза, при этом наряду с поражением щитовидной железы возникают патологические нарушения со стороны центральной нервной системы плода в результате недостаточного образования миелина и развития нервов.

Отрицательное воздействие тиреостатических препаратов на щитовидную железу плода было установлено не только в клинике, но и в эксперименте. Эти данные позволяют высказать заключение о том, что во время беременности введение этих лекарственных веществ является нежелательным.

Наркотические препараты. Хлороформ, эфир, закись азота и другие газовые наркотические вещества быстро переходят через плаценту, по-видимому, благодаря их высокой липидной растворимости. Концентрация этих соединений в фетальной крови быстро достигает максимального их содержания в крови матери. Эти препараты обладают способностью депрессировать возбудимость дыхательного центра плода, чувствительность которого к действию углекислоты и другим активирующим факторам значительно возрастает во время родов. Вследствие этого использование эфира и закиси азота при наркозе во время операции кесарева сечения, особенно после предварительного введения барбитуратов (вводный наркоз), может сопровождаться состоянием апноэ новорожденного. Выраженность апноэ зависит от длительности наркоза перед извлечением плода и количества израсходованного наркотического вещества.

Стероидный наркотик виадрил переходит через плаценту замедленно и сравнительно быстро превращается в неактивные соединения. В клинике отрицательного влияния виадрила на состояние плода и новорожденного не отмечено. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что виадрил не оказывает заметного наркотического эффекта на плод, хотя после его введения беременным животным у плодов наблюдалось снижение мышечного тонуса при сохранении двигательной активности. Отсутствие наркотического эффекта виадрила можно, видимо, объяснить незрелостью центральной нервной системы плода.

Барбитураты сравнительно быстро переходят через плацентарный барьер и накапливаются в организме плода в повышенных количествах, особенно в центральной нервной системе, печени и почках. Такое накопление барбитуратов в органах и тканях плода объясняется слабо выраженной дезинтоксикационной функцией печени.

Повышенное накопление барбитуратов в области IV желудочка мозга приводит к депрессии функции дыхательного центра. В результате этого новорожденные рождаются с явлением дыхательной недостаточности (от легких нарушений до тяжелых расстройств дыхания). Такое действие барбитураты оказывают, если их вводят во время родов незадолго до рождения плода. Аналогичным действием на дыхательный центр плода обладают и препараты группы морфия.

Депрессивное действие барбитуратов на функцию дыхательного центра плода в настоящее время особенно учитывается при интубационном наркозе во время операции кесарева сечения. Чтобы избежать подобного действия на плод, вводный наркоз вместо тиопентала-натрия осуществляют введением препарата, лишённого такого отрицательного эффекта — эпантола.

Антикоагулянты. Вопрос о влиянии антикоагулянтов на развитие плода и новорожденного имеет очень большое значение для акушерской практики, так как эти препараты используются для терапии тромбозомболических осложнений во время беременности, а также для профилактики этих осложнений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей.

Гепарин не проникает через плаценту человека, вероятно, из-за своей высокой молекулярной массы и абсолютно безвреден для плода. В противоположность гепарину антикоагулянты непрямого действия (дикумарин и др.) сравнительно быстро переходят через плацентарный барьер и вызывают явления гипокоагуляции у плода. В большинстве случаев снижение коагулирующих свойств крови матери происходит параллельно с соответствующими изменениями в крови плода. Однако в литературе имеется описание отдельных клинических наблюдений, когда назначение беременным антикоагулянтов непрямого действия сопровождалось резким снижением коагулирующих свойств крови плода с развитием кровоизлияний в мозговые оболочки и внутренние органы, в то время как у матери отмечалось умеренное снижение показателей свертывающей системы крови и отсутствие каких-то внешних проявлений геморрагического синдрома.

Описанные серьезные осложнения со стороны плода при назначении беременным дикумарина и других аналогичных препаратов вынуждают акушеров быть очень внимательными при назначении этих лекарственных препаратов. Большинство авторов поэтому рекомендуют проводить лечение тромбозомболических осложнений у беременных в основном с помощью гепарина. Другие антикоагулянты следует назначать в течение короткого промежутка времени и при тщательном контроле со стороны коагулограммы (протромбиновый индекс не должен снижаться ниже 30%).

Нейроплегические средства. В настоящее время лекарственные препараты этой группы нашли широкое при-

менение при лечении различных осложнений беременности и экстрагенитальных заболеваний прежде всего как медикаментозные вещества, обладающие выраженным седативным и гипотензивным действием. Поэтому вопрос о влиянии этих препаратов на плод и новорожденного приобретает особенно большое значение для широкой акушерской практики.

Среди препаратов фенотиазинового ряда в акушерстве наибольшее значение имеет аминазин, который до настоящего времени широко используют при лечении ранних и поздних токсикозов беременных, а также ряда экстрагенитальных заболеваний. Аминазин, как и другие препараты этой группы, проникает через плацентарный барьер. Концентрация аминазина в тканях плода составляет около 50% от максимального содержания этого препарата в крови матери. Аминазин был обнаружен в крови и моче новорожденных при его введении роженицам. В условиях эксперимента аминазин в относительно высоких концентрациях был обнаружен в печени и мозговой ткани плода подопытных животных.

Вопрос о влиянии аминазина на развитие плода изучен в настоящее время недостаточно, а полученные данные имеют крайне противоречивый характер. Большинство клиницистов, изучавших этот вопрос, приходят к выводу об отсутствии эмбриотропных свойств у аминазина. Что касается экспериментальных исследований, то некоторым авторам удавалось наблюдать отрицательное действие аминазина и других нейроплегических средств на эмбриогенез, однако такой эффект был в основном установлен при использовании высоких, антифизиологических доз препарата. Так, например, при введении аминазина крысам в дозе 1 и 5 мг/кг эмбриотропный эффект наблюдать не удавалось, в то время как повышение вводимой дозы препарата до 10 мг/кг сопровождалось эмбриотоксическим эффектом. В опытах на изолированных зародышах млекопитающих, культивированных на ранних этапах органогенеза, эмбриотоксический эффект аминазина имел место при использовании высоких концентраций препарата.

Аномалии развития плода имели место только при использовании высоких дозировок препарата (10 мг/кг и более). Из общей тератологии хорошо известно, что если тератогенный эффект наблюдается при дозах, превышающих таковые, необходимые для вызывания эмбриоток-

сического действия, то такие лекарственные вещества нельзя считать опасными с точки зрения возможности появления уродств при массовом использовании препарата в клинике.

Заслуживают внимания экспериментальные исследования, согласно которым применение аминазина у беременных животных приводило к нарушению функции печени (желтуха, холестаз) и развитию желтухи у потомства. Гепатотоксические свойства аминазина, хорошо известные клиницистам, а также свойства данного препарата накапливаться в повышенных количествах в печеночной ткани диктуют осторожное отношение при назначении этого препарата беременным и роженицам, имеющим указание в анамнезе на перенесение заболеваний печени. Следует также учитывать, что печень плода находится в состоянии морфологической и функциональной незрелости, что определяет повышенную чувствительность их организма к аминазину.

Из группы нейроплегических лекарственных средств известные осторожности следует соблюдать при назначении беременным имипрамина, который в опытах на животных обладал тератогенной активностью.

Таким образом, можно считать, что препараты фенотиазинового ряда, за редким исключением (имипрамин), по-видимому, безопасны для плода человека.

Алкалоиды из растений раувольфии за последние годы нашли широкое применение как гипотензивные средства при лечении гипертонических состояний у беременных. Большинство исследователей не отметили отрицательного действия этих препаратов на плод и новорожденного, если их применяли в течение короткого периода времени. При более длительном назначении резерпина, особенно незадолго перед родами, у новорожденного могут развиваться явления интоксикации, выражающиеся в повышенной секреции желез бронхиального дерева и брадикардии (у 16% детей от матерей после введения резерпина). Многие из этих новорожденных плохо сосали и имели склонность к гипотермии. Указанные симптомы держались в течение первых суток после рождения, а затем исчезали.

Дети с явлениями резерпиновой интоксикации нуждаются в особом уходе, им необходимо производить периодически аспирацию слизи из верхних отделов дыхательных путей. Содержание детей должно быть при опти-

мальной температуре внешней среды, учитывая их склонность к гипотермии.

Характерно, что у матерей этих детей аналогичных побочных реакций не наблюдалось, что указывает на повышенную чувствительность организма плода к действию резерпина, по-видимому, вследствие незрелости ретикулярной формации мозга.

Антигистаминные вещества. В настоящее время при ранних токсикозах беременных, а также при различных осложнениях аллергического характера в акушерской практике прибегают к назначению различных антигистаминных препаратов. Среди многочисленных лекарственных средств данной группы наибольшее внимание тератологов привлекают меклизин и циклизин.

В литературе имеется ряд сообщений, в которых показана тератогенная активность меклизина и циклизина у человека. С назначением меклизина во время беременности связывают такие аномалии развития, как стеноз привратника, синдактилия, атрезия анального отверстия, гипоплазию легких, мочевого пузыря и почек, гидроцефалия и др. Частота аномалий развития при приеме меклизина составляла 5%, что значительно выше контрольных показателей (1,5 — 1,6%). Наряду с этим в литературе имеются сообщения об отсутствии тератогенного действия меклизина и циклизина.

Оба антигистаминных препарата были подробно исследованы в условиях эксперимента. Оказалось, что и меклизин, и циклизин способны вызывать резорбцию плодов и аномалии развития. Следовательно, применение этих препаратов в ранние сроки беременности может представлять опасности для развития эмбриона.

Механизм возникновения эмбриопатий при введении меклизина и циклизина до настоящего времени изучен недостаточно. Это в первую очередь обусловлено недостатком наших знаний о роли гистамина в развитии беременности и плода. Гистамин сравнительно быстро переходит через плацентарный барьер и способствует превращению клеток стромы эндометрия в децидуальную ткань. Антигистаминные препараты тормозят децидуальный метаморфоз слизистой оболочки и, по-видимому, нарушают процессы имплантации и последующее развитие зародыша. Гистамин изменяет проницаемость плацентарной мембраны за счет расширения сосудов и может тем самым привести к нарушениям процессов органогенеза.

Салицилаты. Их нередко применяют во время беременности для лечения ревмокардита. В литературе отсутствуют убедительные данные о тератогенном действии салицилатов на эмбрион человека. Однако в опытах на животных салицилаты приводили к аномалиям развития зародышей, при этом большое значение имела кислотность применявшихся растворов. При введении кислых растворов салицилатов плоды часто рождались с уродствами развития, при использовании щелочных растворов тератогенный эффект отсутствовал. Следует учитывать, что аномалии развития возникали только в тех случаях, когда салицилаты вводили в относительно высоких дозах (400—600 мг/кг массы тела). Эти наблюдения свидетельствуют о низкой тератогенной активности салицилатов, установленной в опытах на животных. Полагают, что в основе механизма тератогенного действия салицилатов лежит их способность тормозить синтез мукополисахаридов, в частности, хондроитинсульфата.

Анализ данных литературы, посвященных изучению тератогенного действия салицилатов, позволяет считать, что эти препараты могут применяться во время беременности. Однако в ранние сроки беременности (до 8-й недели), когда у плода происходит активная дифференцировка органов, не следует использовать длительное назначение высоких доз этих препаратов, учитывая потенциальную опасность их тератогенного действия.

Подводя итоги проблеме «Лекарственные вещества и плод», необходимо отметить следующее. В настоящее время накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих об опасности для эмбриона и плода человека целого ряда лекарственных препаратов, обладающих эмбриотоксической или тератогенной активностью. В первую очередь это относится к талидомиду, цитостатическим противоопухолевым препаратам, некоторым синтетическим половым гормонам (диэтилстильбэстрол). Эти препараты, обладающие выраженной тератогенной активностью, противопоказаны во время беременности.

В отношении большинства других фармакологических средств, в том числе и таких, как салицилаты, некоторые антибиотики (тетрациклин), сульфаниламиды пролонгированного действия, антидиабетические гипогликемические средства, глюкокортикоиды и др., беременность не является противопоказанием для их назначения. Однако названные лекарственные вещества, обладающие опреде-

ленными свойствами вызывать отклонения в развитии плода, должны назначаться беременным по строгим показаниям и в течение небольшого промежутка времени. Особенно большую осторожность надо соблюдать при назначении фармакологических препаратов в ранние сроки беременности, соответствующие критическим периодам развития эмбриона, когда наиболее часто может возникнуть эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Глава VIII

ВЛИЯНИЕ НА ПЛОД ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ И ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

Химические вещества промышленного производства. Советское государство постоянно уделяло и уделяет большое внимание охране здоровья женщины и ее ребенка. Сразу же после установления Советской власти в декабре 1917 г. был издан декрет об охране материнства и детства. Впоследствии был утвержден список особо тяжелых и вредных работ и профессий, к которым не допускаются женщины (1932). Издано постановление о переводе женщин в период беременности на более легкие работы с сохранением прежней заработной платы.

В принятых на сессиях Верховного Совета СССР «Основах законодательства Союза ССР и союзных республик о здравоохранении» (1969) и «Основах законодательства Союза ССР и союзных республик о труде» (1970) особое внимание уделено оздоровлению условий труда женщин, охране здоровья работающих женщин и другим мероприятиям, имеющим целью обеспечение гарантий охраны здоровья матери и ребенка.

Принятые документы имеют особенно большое значение в условиях научно-технического прогресса, поскольку прогрессивное развитие экономики сопряжено с все возрастающим участием женщин во всех отраслях производства.

В настоящее время в промышленном производстве занято около 50% женщин. Относительно высок процент женщин-работниц, занятых на таких современных предприятиях, как заводы синтетического каучука, синтетических волокон, пластических масс, в химико-фармацевти-

ческой промышленности и др. Именно в этих новых и прогрессивно развивающихся отраслях промышленного производства женский организм широко контактирует с многочисленными химическими агентами, многие из которых при несоблюдении техники безопасности могут оказать эмбриотропное действие.

Производство синтетического каучука является одной из наиболее интенсивно развивающихся отраслей химической промышленности. Исходным сырьем для получения мономеров являются этиловый спирт, ацетилен, бутан, этилен, бензол, некоторые галогенпроизводные углеводороды и другие химические соединения, обладающие относительно высокой общей токсичностью. Различные виды синтетических каучуков получаются при полимеризации мономеров — стирола, хлоропрена, хлористого винила и пр.

При производстве вязкого волокна отрицательное воздействие на организм беременных и плод могут оказать сероводород, сероуглерод, сернистый газ и аэрозоль серной кислоты. На заводах синтетического волокна в воздухе рабочих помещений в повышенных количествах могут попасть такие токсические соединения, как капролактамы, гексаметилендиамин и многие другие. Ценным видом текстильного сырья являются полиакрилонитрильные синтетические волокна (нитрон и др.). Полимер в этом производстве получают на основе полимеризации акрилонитрила и некоторых других мономеров в растворителе, в качестве которого используется токсичное химическое соединение диметилформамид.

Разностороннему химическому воздействию подвергаются женщины-работницы, занятые на производствах пластических масс. Среди этих химических веществ наиболее опасными для плода являются хлорвинил, хлорфосген, перфторизобутилен, метилметакрилат, фенол, формальдегид и др.

Необходимо отметить, что на большинстве химических предприятий, помимо специфических факторов производства, отрицательное влияние на репродуктивную систему женщины и развитие потомства могут также оказывать повышенная температура производственных помещений, шум, пыль, лучистое тепло и повышенная физическая нагрузка.

Большого внимания заслуживают условия женского труда в химико-фармацевтической промышленности.

С точки зрения опасности для женского организма здесь в первую очередь следует указать на предприятия по изготовлению синтетических препаратов и заводы по производству антибиотиков. Для предприятий первой группы характерно широкое применение органического синтеза как основы получения большого количества фармацевтических препаратов или их полупродуктов. Здесь широкое распространение получили бензол и его производные, бензин, фенолы, пиридин и его основания, дихлорэтан, четыреххлористый углерод, метанол, формамид, ацетон, нитросоединения, окись углерода, цианистые соединения и некоторые другие токсические вещества.

На заводах по производству антибиотиков организм женщин-работниц имеет постоянный контакт с высокодисперсной пылью готовых препаратов, а также со спорами препарата, находящимися в воздухе рабочих помещений. При производстве антибиотиков используется также значительное количество разнообразных химических соединений, которые необходимы для химической очистки препаратов (бутилацетат, бутиловый, метиловый, изопропиловый спирты и др.).

Токсикологические и гигиенические исследования, проводившиеся на химических предприятиях, позволили установить, что в ряде случаев концентрации химических агентов превышают предельно допустимые величины (ПДК). Это было обусловлено применением устаревшего оборудования и нарушением техники безопасности.

Необходимо учитывать, что ПДК, разработанные в отношении большинства химических соединений, определены в отношении организма женщин вне беременности. В то же время данные литературы свидетельствуют о том, что беременность существенно изменяет реактивность женского организма и нередко способствует повышению его чувствительности к действию неблагоприятных факторов внешней среды, к числу которых в первую очередь следует отнести химические вещества. Поэтому важнейшей задачей современной промышленной токсикологии является научно обоснованный пересмотр ПДК, ранее установленных для небеременных женщин, с учетом реактивности организма во время беременности и эмбриотропного действия препаратов. Естественно, что решение этой сложной проблемы тесно связано с проведением многочисленных клинических и экспериментальных исследова-

ний, изучением отдаленных последствий воздействия химических веществ на потомство.

В отличие от фармакологии, где исследования обычно проводят при значительных уровнях воздействия химических веществ, гигиенические исследования должны быть направлены на выявление специфичности и порога действия минимальных количеств веществ, когда организм матери еще не страдает, а химический агент уже начинает оказывать эмбриотоксическое действие. В этом отношении особую научную и практическую ценность приобретают исследования, посвященные всестороннему изучению эмбриотропного эффекта минимальных концентраций производственных ядов в условиях хронического эксперимента или длительных клинических наблюдений. Чувствительность эмбриона и плода к действию химических агентов может при этом оказаться настолько высокой, что эмбриопатии возникают при отсутствии каких бы то ни было заметных патологических изменений со стороны материнского организма.

Для того чтобы химический агент мог вызвать токсические изменения со стороны эмбриона и плода, необходимо его проникновение через плацентарный барьер. Только в этих условиях возможно осуществление прямого (непосредственного) патогенного эффекта химического вещества. В настоящее время в литературе имеются данные более чем о 600 химических соединений, которые способны проникать от матери к плоду через плаценту и в той или иной степени отрицательно влиять на его развитие. В этом отношении значительно более полно исследованы лекарственные препараты и в меньшей степени производственные яды. Отсутствие сведений о трансплацентарном переходе многих химических соединений промышленного производства сдерживает эффективное изучение эмбриотропных свойств этих агентов.

Еще в ранее проведенных исследованиях, выполненных в первой половине настоящего столетия, был доказан трансплацентарный переход свинца, ртути, фосфора, бензола, окиси углерода, никотина и некоторых других химических веществ. За последние годы начали интенсивно изучать переход через плаценту химических соединений, наиболее широко используемых в современных условиях промышленного и сельскохозяйственного производства (сероуглерод, бензин, стирол, диметилдиоксан, хлоропрен, диметилформамид, этиленмин, пестициды и др.).

Обнаружение перехода химических веществ через плаценту ставит вопрос о возможности прямого эмбриотоксического действия этих агентов на развивающийся эмбрион и плод, которое считается наиболее специфичным и характерным. Однако химические вещества наряду с прямым действием могут оказывать и косвенное воздействие на эмбриогенез, обусловленное токсичностью метаболитов химического агента, образующихся в материнском организме. Таким образом, нарушения развития, которые приходится наблюдать клиницистам и экспериментаторам при изучении последствий эмбриотропного действия химических веществ, чаще всего являются выражением сложных изменений в организме плода, возникших как в результате прямого повреждения тканей, органов и систем, как и вследствие многочисленных изменений в организме матери.

Анализ данных отечественной и мировой литературы, посвященной исследованию эмбриотоксических свойств промышленных ядов, позволяет прийти к заключению, что эти вопросы значительно лучше изучены в условиях эксперимента, чем в клинике. Однако результаты опытов на животных бывает очень трудно, а подчас и просто невозможно экстраполировать на человека. Это связано со многими обстоятельствами.

Прежде всего чувствительность эмбриона и плода человека к повреждающему действию химических агентов значительно отличается от таковой у экспериментальных животных. Вследствие этого химические вещества, эмбриотоксичные или тератогенные у человека, могут оказаться относительно безопасными в отношении зародышей экспериментальных животных и наоборот.

Продолжительность периода внутриутробного развития у человека охватывает значительный промежуток времени, в среднем исчисляемый 280 днями, в то время как у большинства лабораторных животных (мыши, крысы, кролики), на которых проводят обычно соответствующие эксперименты, гестационный процесс не превышает одного месяца. Это обуславливает значительные трудности при сравнении чувствительности плода различных периодов онтогенеза у человека и животных.

Следует также считаться и с тем важным обстоятельством, что дозировки большинства производственных ядов, применяемых в опытах на беременных животных, многократно превышают ПДК этих веществ, установлен-

ные на промышленных предприятиях, где работают женщины. Лишь в последнее время появилась тенденция максимально приблизить дозы исследуемых химических агентов к ПДК.

Многие авторы судят об опасности того или иного химического агента для развития эмбриона и плода на основании его длительного воздействия на протяжении всей беременности, в то время как в производственных условиях этого практически никогда не происходит. Все это создает значительные трудности для суждения об опасности или безопасности изучаемого химического агента для плода человека.

Ниже приводится описание отдельных наиболее важных химических веществ, представляющих опасности для плода человека и экспериментальных животных и имеющих наибольшее значение в промышленном и сельскохозяйственном производстве.

Еще в 1935 г. в исследованиях В. Г. Бутомо было показано неблагоприятное влияние паров бензина на плоды кроликов. В. Г. Матысяк (1967) в опытах на кроликах установила, что пары бензина в концентрации 5 мг/л при 3—5-месячном воздействии снижают плодовитость подопытных животных и вызывают нарушения внутриутробного развития плода.

М. А. Петров-Маслаков и В. Г. Матысяк (1973) провели детальное клинико-экспериментальное исследование последствий воздействия на женский организм и лабораторных животных бензина и некоторых других промышленных ядов. Авторы отмечают частые нарушения менструальной и детородной функции у женщин-работниц, имеющих производственный контакт с этими химическими соединениями. Бензин активно проникает в ткани матки и снижает контрактильную активность миометрия.

По данным А. В. Судаковой и соавт. (1971), среди 136 детей, матери которых были заняты на предприятиях резиновой промышленности и подвергались комплексному воздействию токсических соединений (бензин и др.), у 6 доношенных новорожденных обнаружены грубые аномалии развития. Среди детей контрольной группы (115) пороки развития отсутствовали.

Эмбриотоксические свойства бензина, по-видимому, обусловлены его прямым воздействием на плод. В. Г. Матысяк (1969), помимо наличия бензина в крови и моче,

находила присутствие бензина в тканях эмбрионов, полученных при операции искусственного аборта у работниц, имевших производственный контакт с этим веществом. В некоторых случаях удалось обнаружить бензин в мозге и сердце плода, при этом в мозговой ткани отмечались наиболее высокие концентрации этого химического соединения.

В литературе имеются указания о нарушении течения беременности и гибели плодов у животных при ингаляционном и подкожном введении бензола во время беременности. При затравке животных бензолом в концентрации 56,6 и 63,6 мг/м³ на протяжении всего периода беременности в печени плодов и плаценте отмечалось снижение концентрации аскорбиновой кислоты (В. А. Гофмеклер и др., 1968). Эти данные указывают на токсическое воздействие бензола на паренхиму печени и возникновение обменных нарушений в печеночных клетках.

Воздействие бензола на организм беременной женщины происходит более интенсивно, чем у небеременных, что, видимо, обусловлено особенностями продукции гормонов, присущими беременности (В. С. Левук, 1966; Desoille et al., 1963).

У работниц, подвергшихся отравлениям парами бензина и бензола, сравнительно часто возникали самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды и мертворождения (С. Сафина, 1960). Описаны случаи врожденной гипотрофии у новорожденных, матери которых в течение беременности находились в производственном контакте с бензолом. Аналогичным действием обладают и некоторые гомологи бензола.

А. Я. Бройтман и соавт. (1962) при изучении эмбриотропных свойств фенолов и их производных описали частое рождение у экспериментальных животных нежизнеспособного потомства; наряду с этим нередко встречались аномалии развития органов зрения.

Заслуживают внимания свойства некоторых фенолов тормозить имплантацию. При введении некоторых основных фенольных эфиров крысам с 6-го по 20-й день беременности, т. е. в периоды органо- и фетогенеза плода, в дозах от 1 до 54 мг/кг у плодов наблюдались различные уродства и замедленное окостенение скелета. По мнению Diener (1967), эмбриотропный эффект этих соединений обусловлен присутствием в химическом соединении 1—2-дифенилэтана.

При ингаляционном воздействии диметилдиоксана на крыс с 1-го по 18-й день беременности (1,5—2,5 мг/л) у плодов отмечались признаки пренатальной гипотрофии, что, по-видимому, объясняется не только токсическим действием этого химического вещества на эмбрион и плод, но и нарушенным формированием плаценты (Г. А. Пашкова, 1968).

Интенсивное развитие производства синтетических материалов сопровождается выделением в воздух производственных помещений и в окружающую среду большого количества основных и промежуточных продуктов синтеза хлоропренового синтетического каучука и наиритовых латексов. Л. С. Сальникова и В. Н. Фоменко (1973) при ингаляционном воздействии хлоропреном на протяжении всей беременности у крыс в концентрациях, близких к ПДК, установили повышение частоты внутриутробной гибели плодов, гипотрофию и уменьшение длины диафизов некоторых костей конечностей.

В литературе имеются указания на рождение детей с аномалиями развития у работниц, имевших длительный производственный контакт с хлоропреном (Г. И. Мирзабекян и А. Ахвердян, 1946).

Выраженность эмбриотоксического эффекта хлоропрена у человека и экспериментальных животных коррелирует со степенью загрязнения атмосферного воздуха этими продуктами химического производства. У человека наблюдается увеличение частоты возникновения спонтанных аборт, преждевременных родов, мертворождаемости и снижение жизнеспособности потомства; у подопытных животных — изменения плаценты с нарушением ее функциональной активности, а также повышение общей эмбриональной смертности и плодовитости. Тератогенный эффект менее закономерно проявляется у человека, чем у подопытных животных (К. Х. Апоян, 1975).

Хлоропрен не обладает специфическими эмбриотоксическими свойствами; механизм его повреждающего действия на эмбрио- и фетогенез сходен с аналогичным эффектом многих других хлорорганических соединений.

Из мономеров, необходимых при получении синтетического каучука, большого внимания заслуживает стирол. По данным Н. Ю. Рагулье (1975), изучившей влияние малых концентраций стирола на генеративную функцию в клинике и эксперименте, было установлено, что это химическое соединение оказывает неблагоприятное воздей-

ствии на развитие плода и новорожденного. У многих детей работниц, занятых в переработке полистирола, отмечались изменения показателей развития и состояния здоровья. Это выражалось в развитии гипотрофии, склонности к простудным и аллергическим заболеваниям.

Доказана возможность перехода стирола через плаценту. В эксперименте на животных при воздействии стирола на уровне ПДК (5 мг/м^3) выявлены различные нарушения эмбриогенеза. В связи с этим автор приходит к выводу о необходимости пересмотра существующей в настоящее время ПДК до $0,5 \text{ мг/м}^3$. Особое внимание необходимо уделять беременным и кормящим; следует отстранять от работы со стиролом женщин с момента установления беременности и не допускать их к работе на период кормления.

В условиях эксперимента установлено неблагоприятное влияние низких концентраций формальдегида на эмбриогенез белых крыс. Г. А. Шевелева (1971) при ингаляционном воздействии диметилформамидом на самок крыс в течение всей беременности в концентрациях, не превышающих ПДК, при отсутствии функциональных и морфологических изменений в материнском организме выявила разнообразные по своему характеру нарушения развития плодов. Отмечалось увеличение общей эмбриональной гибели за счет летальности на предимплантационной стадии развития; у некоторых плодов отмечались аномалии развития почек и скелета. Тератогенная активность обнаружена и у формальдегида (Masson, 1937). При круглосуточном воздействии формальдегидом на беременных крыс в концентрации от $0,012$ до 1 мг/м^3 обнаружено угнетение синтеза нуклеиновых кислот и снижение содержания аскорбиновой кислоты в тканях плаценты и плодов (В. А. Гофмеклер и др., 1968).

Монометилформамид при кожной аппликации самкам белых крыс на 10—12-й день беременности (критические периоды эмбриогенеза) вызывал у подопытных плодов энцефалоцеле, отек и кровоизлияния в ткани головы, различные аномалии скелета и внутренних органов (Tuchmann-Duplessis, Mercier-Parot, 1965).

Сероуглерод представляет основную профессиональную вредность в вискозной промышленности. При исследовании эмбриональных тканей, полученных во время операции искусственного аборта у работниц, имеющих производственный контакт с сероуглеродом, в них было

обнаружено присутствие данного химического вещества (В. К. Ярославский, 1970). Наряду с этим было доказано наличие сероуглерода в молоке кормящих женщин в течение длительного времени после прекращения контакта с этим промышленным ядом. Длительный производственный контакт с сероуглеродом может в отдельных случаях сопровождаться гибелью плода в результате внутриутробной интоксикации.

Соединения группы нитросоединения фурана проникают через плацентарный барьер и могут оказать общетоксическое действие на плод. Согласно наблюдениям В. М. Мошковой (1968), введение фурадонина в дозе 10 мг/кг в течение всей беременности сопровождается увеличением предимплантационной гибели зародышей; у плодов отмечено возникновение кровоизлияний во внутренние органы.

Многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют об эмбриотоксичности марганца, кадмия, ртути, свинца, мышьяка, фтора, сурьмы и некоторых других металлов.

Согласно экспериментальным данным, нарушения эмбриогенеза могут наступить под влиянием минимальных концентраций соединений марганца (1 мг/кг). Р. Н. Манджгаладзе (1969) обнаружил у работниц марганцевого производства, где концентрация пыли марганца превышала ПДК, значительное повышение частоты мертворождений.

Описаны нарушения детородной функции у женщин, имеющих производственный контакт с сурьмой и ртутью. Сурьма была обнаружена в околоплодных водах и тканях плаценты у работниц комбината по производству сурьмы (А. П. Беляева, 1966). Известные опасности для беременных представляет фтор. Наряду с явлениями общей интоксикации (флюороз) у некоторых женщин-работниц, имеющих контакт с фторидами, отмечено повышенное содержание фтора в плодах ранних стадий развития (5—12 нед). В наиболее поздние сроки беременности присутствие фтора было установлено в крови и моче матери, плаценте, крови плода и околоплодных водах (Л. С. Кузнецова, 1969).

При отравлении парами ртути работниц, занятых на ртутных производствах, наблюдались случаи повышенной частоты самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и рождения ослабленных детей. Описаны

также нарушения детородной функции у женщин, работающих в свинцовом производстве (бесплодие, самопроизвольные аборты, мертворождение, повышение ранней детской смертности).

Обзор представленных исследований, посвященных влиянию наиболее важных химических агентов промышленного производства на плод и новорожденного, позволяет сделать следующее заключение. Как следует из клинических и экспериментальных данных, различные по своему характеру продукты химического производства могут оказывать отрицательное влияние на детородную функцию женщины, приводя к различным нарушениям развития плода. Тератогенный эффект, являющийся наиболее специфическим последствием прямого действия повреждающего агента на ранний эмбриогенез, встречается относительно редко и только при использовании высоких доз или концентраций химического соединения. Наибольшего внимания заслуживают те продукты химического производства, которые оказывают эмбриотропное действие на уровнях ПДК или на уровне, приближающемся к ПДК. Многие химические соединения, опасные для эмбриона и плода, проникают через плацентарный барьер и могут поэтому оказывать прямое токсическое воздействие на плод. Нарушение развития плода для большинства факторов химического производства не имеет специфического характера и зависит от стадии развития беременности в момент воздействия повреждающего агента и его концентрации в организме.

Ионизирующая радиация. Изучение проблемы влияния ионизирующей радиации на развитие эмбриона и плода началось вскоре после открытия Рентгеном х-лучей (1895).

Уже в 1896 г. И. Р. Тарханов исследовал действие этих лучей на искусственно оплодотворенное яйцо миног. В 1901 г. появилось первое сообщение Barrn Boulle о неблагоприятном исходе беременности у молодой женщины после рентгеновского облучения области малого таза; родившиеся близнецы умерли вскоре после рождения.

Начиная с 20-х годов настоящего столетия были опубликованы многочисленные наблюдения о нарушениях развития плода у женщин, которым во время беременности проводились облучения области таза в связи с опухолями матки и придатков.-

Ряд авторов взяли на себя труд по систематизации и анализу клинических наблюдений, свидетельствующих о неблагоприятном исходе беременности после лучевого воздействия; при этом в основном внимание обращалось на возникновение различных видов аномалий развития. Было установлено, что нарушения развития органа зрения и центральной нервной системы чаще наблюдаются при облучении на II—III месяце беременности. Наряду с аномалиями развития отмечалось частое прерывание беременности (аборт), что было обусловлено внутриутробной гибелью плодного яйца.

Анализ клинических наблюдений позволил сделать заключение, что местное облучение области таза у беременных женщин оказывает неблагоприятное влияние на внутриутробное развитие плода. Воздействие радиации более опасно в первую половину беременности, чем во вторую. Следствием лучевого воздействия могут быть гибель плода и возникновение уродства, частота которых может колебаться в очень широких пределах — от 20 до 60%, что зависит от стадии беременности в момент лучевого воздействия и величины лучевой нагрузки.

Большого внимания заслуживают наблюдения о влиянии общего однократного облучения на течение беременности и развитие потомства. Непосредственным поводом для проведения таких исследований послужил анализ исходов беременности у женщин, подвергшихся лучевому воздействию атомных бомб в городах Хиросима и Нагасаки. На этих наблюдениях, позволивших наиболее точно установить разнообразный характер лучевого воздействия на организм беременных женщин, следует остановиться более подробно.

Jamazaki и соавт. (1953, 1954) одними из первых опубликовали результаты обследования 211 женщин, бывших беременными во время взрыва атомной бомбы в Нагасаки. Из этого числа обследованных 98 пострадавших находились в радиусе 2 км от эпицентра взрыва и 113 — в радиусе 4—5 км. У 30 женщин наблюдались выраженные симптомы лучевой болезни. У 7 из них беременность закончилась внутриутробной гибелью плода (3 выкидыша и 4 мертворожденных), 6 новорожденных умерли в первые месяцы жизни. Из 17 детей, доживших до 5 лет, у 4 отмечались различные аномалии развития в виде нарушения речи, слабоумия, катаракты и др. В тех случаях, когда лучевая болезнь матери протекала в более легкой

форме, исходы беременности для плода были более благоприятными.

Gepaud (1950) привел следующие данные о беременных женщинах, пострадавших при взрывах атомных бомб в Японии. У всех беременных, находившихся в радиусе 1 км от эпицентра взрыва, произошли преждевременные роды или самопроизвольные выкидыши. Беременность прервалась у $\frac{2}{3}$ женщин, бывших в радиусе 2—3 км от места взрыва.

Plummer (1952) обследовал 205 детей в возрасте 4—5 лет, матери которых в различные сроки беременности подверглись действию атомного взрыва в Хиросиме. Из 11 матерей, находившихся во время взрыва в радиусе 1,2 км от эпицентра, у 7 дети страдали микроцефалией и задержкой роста. Аналогичные данные приводятся в исследованиях и некоторых других авторов.

Таким образом, клинические наблюдения первой четверти XX столетия, а также анализ последствий взрывов атомных бомб в Японии позволили установить высокую чувствительность плода человека к воздействию ионизирующей радиации, особенно выраженную на ранних стадиях эмбриогенеза.

Бурное развитие радиоэмбриологии, наблюдавшееся в 50—60-х годах нашего столетия, дало возможность не только подтвердить высокую повреждаемость эмбриона и плода лучевой энергией, но и установить ряд новых закономерностей действия ионизирующей радиации на зародыши.

В фундаментальных исследованиях П. Г. Светлова (1957—1960), W. Russel и L. Russel (1950—1960), Rugh (1952—1959), Hicks (1953—1957) и многих других авторов была установлена определенная зависимость между величиной дозы облучения, стадией эмбрионального развития и радиочувствительностью плода. В этих работах было также показано, что дозы радиации, не оказывающие сколько-нибудь значительного влияния на материнский организм, могут привести к существенным нарушениям развития плода, вплоть до его гибели. Радиоэмбриологические исследования позволили ученым установить значение прямого и косвенного лучевого воздействия в нарушениях эмбриогенеза, что имеет принципиальное значение в изучении механизмов нарушения внутриутробного развития, возникающего под влиянием лучевого фактора.

В экспериментальных исследованиях многочисленных отечественных и зарубежных авторов было прежде всего обращено внимание на то, что стадии эмбриогенеза в момент облучения наряду с дозой лучевого воздействия принадлежат решающее значение в происхождении ответных реакций эмбриона (внутриутробная гибель, возникновение уродств, функциональные нарушения плода, развитие врожденной лучевой болезни). Подобно другим повреждающим факторам внешней среды, способным вызвать нарушения внутриутробного развития, исходы облучения беременных животных зависят от того, в какой период онтогенеза производилось воздействие ионизирующей радиацией.

Действие облучения в период предимплантационного развития и имплантации плодного яйца, как правило, приводит к гибели значительной части зародышей (эмбриотоксический эффект). Процент внутриутробной гибели зародышей возрастает по мере увеличения дозы облучения. У плодов, родившихся живыми, пороков развития не обнаруживается, их постнатальное развитие обычно протекает нормально. Указанные закономерности были установлены при лучевом воздействии в дозах не более 200 Р.

В период органогенеза и плацентации, когда происходит закладка основных органов и систем зародыша и формируется плацента, эмбрион отличается высокой радиочувствительностью. По мнению большинства авторов, число зародышей, подвергшихся внутриутробной гибели и резорбции после воздействия радиации в этот период развития, относительно невелико. Однако облучение эмбрионов в этот период онтогенеза сопровождается высокой мертворождаемостью и гибелью потомства в течение первого месяца жизни. Наибольшая смертность наблюдается при облучении животных (мышей и крыс) на 9-е и 10-е сутки беременности, когда происходит процесс формирования жизненно важных органов зародыша, а также на 11-е сутки, когда формируется плацента.

Наиболее типичным и постоянным для облучения беременных животных в рассматриваемый период развития является тератогенный эффект. Наиболее часто повреждается нервная система зародыша. У потомства животных, подвергшихся облучению на 12-й день беременности, обнаруживаются замедленное созревание нервных элементов головного мозга и атрофия больших

полушарий. Наряду с корой головного мозга страдают также филогенетически более древние структуры (подкорковые образования, в том числе и ретикулярная система). Из аномалий развития центральной нервной системы в первую очередь следует отметить гидроцефалию и микроцефалию.

Наряду с центральной нервной системой при облучении подопытных животных в период органогенеза возникают многочисленные другие аномалии развития: органов зрения, дуга аорты, легких, печени, мочеполовых органов, конечностей и т. д. Г. Ф. Корсакова и П. Г. Светлов (1957) считают, что аномалии развития, возникающие под влиянием облучения, следует разделить на две группы: а) общие поражения (нарушения кровообращения, отеки всего тела, отставания в развитии, снижение жизнеспособности потомства); б) локальные нарушения, характеризующиеся поражением зачатков отдельных органов в критические периоды их развития (аномалии развития глаз, костей скелета, различных частей мозга и др.).

Большой научный и практический интерес представляет вопрос о возможности восстановления нарушенных структур и функций зародыша, подвергшегося облучению в период органогенеза и плацентации. Установлено, что наряду с высокой радиочувствительностью зародыш в этот период развития обладает способностью к выраженной регенерации поврежденных тканей и органов. Это относится в первую очередь к нервной системе, репаративные возможности которой особенно велики благодаря наличию нейробластов, расположенных в ростковой зоне (боковые желудочки мозга). Наряду с локальными аномалиями развития обратимым характером обладают и общие нарушения (отеки, нарушения гемодинамики, отставание в росте).

Полное или частичное восстановление морфофункциональных нарушений, возникающих под влиянием облучения, происходит лишь при небольших дозах облучения. При значительных дозах (свыше 100 Р) репарации, как правило, не наблюдается.

В происхождении лучевых повреждений плода в период органогенеза большую роль играют нарушения плаценты. При общем облучении беременных крыс в период плацентации (10-й день эмбриогенеза) нарушается сращение аллантоидного зачатка плаценты с трофобла-

стическим, вследствие чего ни лабиринт плаценты, ни пупочный канатик не могут сформироваться. Поэтому плацентацию можно по праву рассматривать как своеобразный «критический период» развития.

Наряду с этим облучение приводит и к другим нарушениям в плаценте. Описаны отставание роста плаценты, недостаточность ее васкуляризации, отсутствие тесного контакта между плодовыми и материнскими сосудами, дистрофические изменения и нарушения кровообращения. Нарушение условий газообмена и питания отягощает эффект прямого действия радиации на плод.

Таким образом, при облучении в период органогенеза и плацентации зародыш обладает высокой чувствительностью к ионизирующей радиации. Это выражается в высокой мертворождаемости и смертности потомства после рождения и частом возникновении разнообразных аномалий развития.

После окончания органогенеза начинается плодный период развития зародыша. Чувствительность эмбриона к воздействию радиации в это время значительно снижается, антенатальная гибель плода наступает под влиянием более высоких доз радиации по сравнению с более ранними периодами развития.

При облучении в плодный период у потомства обычно возникают симптомы лучевой болезни и морфологические изменения, характерные для лучевых повреждений. Наиболее типичные нарушения наблюдаются со стороны крови (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) и сосудов (геморрагический синдром). Нарушения эмбрионального кроветворения, по-видимому, являются одной из главных причин как антенатальной, так и постнатальной гибели потомства.

Облучение плода в последнюю треть беременности сопровождается функциональными нарушениями нервной системы. Снижается функция клеток коры головного мозга, раздражительный процесс преобладает над тормозным, выявляется инертность нервных процессов и другие нарушения высшей нервной деятельности.

Наряду с нервной системой изменяется функция эндокринных желез. В условиях эксперимента показано, что лучевая болезнь беременных животных вызывает изменения функции надпочечников и зубной железы у плодов. Большое практическое значение имеет также нарушение генеративной функции потомства, подвергнутого

ся внутриутробному облучению, что связано с лучевым угнетением процессов ово- и сперматогенеза.

Повреждение зародыша ионизирующей радиацией может происходить как в результате прямого (непосредственного) действия облучения, так и вследствие непрямого (дистанционного) эффекта, обусловленного поражением материнского организма. Большинство радиоэмбриологов придерживаются мнения о ведущей роли прямого лучевого эффекта в возникновении эмбрио- и фетопатий. На долю непрямого эффекта приходится не более 5% общего повреждающего действия радиации.

Главным доказательством в пользу теории прямого действия излучения на эмбрион является чрезвычайно быстрое развитие изменений у зародышей облученных животных. Так, например, изменения в нервных клетках зачатка мозга эмбрионов наблюдаются уже через 2 ч от начала облучения, т. е. тогда, когда лучевая болезнь матери еще не успела развиться.

Не менее важным наблюдением, свидетельствующим о ведущем значении прямого действия радиации на зародыш, является установление критических периодов развития и их относительная независимость от течения лучевой болезни матери. Теория о прямом действии ионизирующей радиации на плод находит свое подтверждение и в опытах на зародышах, развивающихся вне материнского организма.

Прямой эффект лучевого воздействия в значительной степени усиливается косвенным действием ионизирующей радиации на эмбрион. Сущность этого эффекта заключается в том, что в организме матери под влиянием облучения нарушаются обмен веществ, важнейшие ферментативные процессы, функции кровообращения, проницаемости сосудов и т. д. Все это в конечном итоге приводит к интоксикации не только материнского организма, но и плода.

Убедительным свидетельством в пользу теории о косвенном действии на эмбрион лучевой энергии являются опыты с трансплантацией оплодотворенных яйцеклеток из организма необлученных животных в матку животных, перенесших однократное общее облучение. Оказалось, что развитие зародышей, пересаженных в матку необлученных животных, значительно нарушалось. Этими опытами показана роль непрямого лучевого воздействия в происхождении нарушений развития плода.

В литературе также описаны отдельные клинические наблюдения, когда лучевые поражения плода возникали не в результате прямого воздействия радиации на плод, а вследствие облучения лучами Рентгена или радия отдаленных участков тела.

Таким образом, в механизме повреждения зародышей наряду с прямым действием ионизирующей радиации большое значение имеют изменения в материнском организме, вызванные развитием лучевой болезни. Эти изменения способствуют нарушению условий среды, в которой развивается плод.

Большое значение для акушерской практики представляет установление минимально допустимой дозы облучения зародыша. Согласно мнению большинства авторов, изучавших этот важный вопрос, доза радиации в любой критический период развития зародыша не должна превышать 1 Р. Принимая во внимание, что эмбрион человека наиболее чувствителен к лучевому воздействию в течение первых 2—7 нед внутриутробного развития, от рентгенологического обследования органов малого таза в эти сроки беременности необходимо полностью отказаться. В конце беременности в связи с возрастающей радиорезистентностью плода при наличии соответствующих показаний допустимо производство 1—2 рентгеновских снимков области малого таза. В настоящее время успешное использование ультразвука в акушерстве для измерения размеров малого таза, размеров плода (кефалометрия), диагностики многоплодной беременности, определения локализации плаценты, аномалии развития плода и т. д. позволяет еще более сузить круг показаний для применения рентгенологических и радиоизотопных методов исследования и тем самым избежать возможности лучевых повреждений плода.

С большой осторожностью следует относиться при беременности и к таким диагностическим мероприятиям, как внутривенная пиелография, цистография и рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, особенно нижнего отрезка кишечника. Эти диагностические процедуры, особенно в ранние сроки беременности, должны осуществляться по очень строгим показаниям.

Большая роль в профилактике лучевых повреждений плода принадлежит врачам женских консультаций и медико-санитарных частей тех предприятий, которые свя-

заны с источниками ионизирующих излучений. При подозрении на беременность женщину еще до уточнения диагноза (положительная иммунологическая или биологическая реакция на хорионический гонадотропин) следует перевести на работу, не связанную с действием лучевой энергии.

Пестициды. В условиях бурного развития химической индустрии создается качественно новое, ранее неизвестное химическое окружение не только для человека, но и для почти всех живых организмов. Происходит нарушение исторически сложившихся биоценозов, действие химических веществ превращается в мощный экологический фактор внешней среды организма.

В изменениях внешней среды, окружающей человека, особенно большое значение принадлежит пестицидам, циркулирующим в атмосферном воздухе, воде, почве, в растительных и животных организмах. Достаточно сказать, что уже в 1962 г. в нашей стране пестицидами было обработано 36 млн. га, в 1966—1967 гг. — 70 млн. га. Применение пестицидов в объеме 1970 г. позволило сохранить от потерь 1,3 млрд. пудов зерна.

По мнению некоторых ученых, потенциальную опасность влияния пестицидов на организм практически невозможно определить, так как почти не существует групп людей, которые в той или иной степени не подвергались бы действию ядохимикатов и которые могли бы служить убедительным контролем. Возможно, эта точка зрения является крайней, однако тревога ученых о все возрастающем нахождении пестицидов во внешней среде является оправданной.

В нашей стране существует строгая система санитарного контроля, позволяющая в государственном масштабе сводить до минимума попадание в атмосферный воздух, воду и продукты питания разнообразных средств, используемых в сельском хозяйстве для борьбы с вредителями. Однако актуальность рассматриваемой проблемы не снимается и в отношении СССР.

Главным источником поступления пестицидов в организм являются пищевые продукты. Установлено, что из общего количества ядохимикатов, поступающих в организм человека из внешней среды, более 90% приходится на продукты питания. Научные исследования, проведенные в последние годы гигиенистами и токсикологами нашей страны, позволяют считать, что загрязнение пести-

цидами разнообразных продуктов питания растительного и животного происхождения имеет место в 7—40% случаев, при этом в продуктах животного происхождения были обнаружены главным образом хлорорганические ядохимикаты.

Необходимо отметить, что в большинстве продуктов питания, в которых были обнаружены пестициды (гексахлоран, хлорофос, тиофос и др.), их содержание не превышало допустимых количеств (количества ядохимикатов выше допустимых норм были найдены только в 5—15% случаев). В то же время именно хлорорганические пестициды могут накапливаться в организме в повышенных количествах с выраженным кумулятивным эффектом.

Повышенное накопление ядохимикатов в организме представляет особенно большие опасности во время беременности и лактации, когда эти химические вещества переходят через плаценту к плоду, а через молоко матери в организм новорожденного. Крупные гигиенисты и токсикологи нашей страны (И. В. Саноцкий и др.) подчеркивают, что многие химические вещества, применяемые в сельском хозяйстве, а также полупродукты их синтеза, вводимые в организм в концентрациях, не вызывающих общетоксического действия, могут тем не менее проявлять свою специфическую активность, в частности, отрицательно влиять на генеративную функцию.

В настоящее время в литературе появляется все больше сообщений о повышении частоты акушерской патологии (недонашивание, мертворождения, аномалии развития и др.) у женщин, проживающих в районах широкого применения ядохимикатов, по сравнению с данными контрольного района.

Определенным подтверждением роли ядохимикатов в патогенезе нарушений генеративной функции и развития плода явилось относительно частое обнаружение у таких женщин в крови противопестицидных антител.

Пестициды, проникшие в организм женщины, могут вызывать как наследственные, так и ненаследственные изменения. Существует предположение, что около 60—70% спонтанных мутаций человека в настоящее время обусловлено действием химических агентов, в том числе и пестицидами. Генетический эффект у людей нередко проявляется начиная со второго и даже третьего поколения, а последствия для последующего потомства почти

не поддаются учету. Многочисленные исследования по химическому мутагенезу не оставляют сомнения в существовании реальной генетической опасности воздействия ряда пестицидов, гербицидов и других ядохимикатов. Заслуживает большого внимания выдвинутое В. Д. Тимаковым и Н. П. Бочковым (1973) положение о том, что в связи с научно-техническим прогрессом и химизацией народного хозяйства мутационный процесс у человека будет представлять важнейшую генетическую проблему будущего. А это требует уже сейчас проведения соответствующих мероприятий по снижению возможности действия мутагенных факторов на человека.

Наряду с генетической опасностью пестицидов эти химические вещества могут приводить к неблагоприятному эффекту для потомства и ненаследственным путем. Большинство ядохимикатов сравнительно быстро проникает через плацентарный барьер и может оказывать при этом разнообразные воздействия на развивающийся эмбрион и плод. Нельзя недооценивать опасности воздействия пестицидов на новорожденного через молоко матери. Таким образом, наследственные и ненаследственные изменения, связанные с попаданием в организм женщины, беременной и родильницы, пестицидов, приобретают решающее значение в происхождении различных форм патологии последующих поколений. В этом заключается большая социально-биологическая проблема использования ядохимикатов в народном хозяйстве.

В настоящее время еще трудно судить о влиянии пестицидов на эмбрион и плод человека, поскольку большинство исследований, посвященных изучению влияния пестицидов на репродуктивную функцию, проведено в условиях эксперимента с использованием высоких, нередко токсических доз, значительно превышающих предельно допустимые концентрации ПДК.

Тем не менее следует считаться с тем фактом, что в опытах на животных более 30 пестицидов обладают эмбриотоксическим действием (О. П. Чепинога, 1970).

Многие исследователи, изучая эмбриотоксическое и тератогенное действие пестицидов, вводили эти химические агенты до наступления беременности, а затем изучали генеративную функцию. Поэтому полученные в этих экспериментах данные следует отнести к гонадотоксическому, а не эмбриотоксическому действию.

Среди многочисленных химических веществ группы пестицидов наибольшее значение в акушерской практике, по-видимому, принадлежит хлорорганическим пестицидам, так как эти соединения больше всего распространены в окружающей среде и являются наиболее токсичными для организма.

Хлорорганические пестициды оказывают многообразное влияние на организм беременной, в том числе и на обмен эстрогенных гормонов. Установлено, что некоторые хлорорганические пестициды обладают эстрогенной активностью, повышая уровень гидроксилаз в микросомах печени, принимающих участие в процессах гидроксирования стероидных гормонов.

Существуют наблюдения, согласно которым беременность ускоряет процесс метаболизма хлорорганических пестицидов, содержащихся в организме женщины. Об этом, в частности, свидетельствуют факты более высокого их содержания в подкожной жировой клетчатке у небеременных женщин по сравнению с беременными. Поэтому отрицательное влияние на плод и новорожденного может быть обусловлено не только воздействием самого хлорорганического пестицида, но и его важнейших метаболитов, которые при беременности образуются в повышенных количествах.

Большое практическое значение имеет изучение трансплацентарного перехода хлорорганических пестицидов. Данные литературы свидетельствуют о переходе через плаценту человека и животных гамма-изомера ГХЦГ и некоторых других пестицидов. Присутствие ДДТ было обнаружено в тканях плаценты, в крови пуповины, околоплодных водах, сыровидной смазке, а также в печени мертворожденных детей, при этом наибольшие количества препарата имелись в тканях плаценты и сыровидной смазке. По экспериментальным данным, содержание хлорорганических пестицидов в тканях плода может превышать аналогичные концентрации в тканях подопытных беременных самок. ХОП обладают способностью проникать в эмбрион не только после плацентации, но и в более ранний период онтогенеза, что создает реальную угрозу поражения эмбриона на самых ранних стадиях развития. Под влиянием ХОП в плаценте гемохориального типа обнаружены многочисленные изменения патоморфологического и гистохимического характера, свидетельствующие о нарушении проницаемости этого органа.

В настоящее время в литературе отсутствуют достоверные сведения о возможности эмбриотоксического и тератогенного действия хлорорганических пестицидов у человека.

В связи с этим особый интерес представляют экспериментальные исследования по выявлению гонадотоксического, эмбриотоксического и тератогенного действия хлорорганических пестицидов. Приводимые ниже результаты опытов на различных видах лабораторных животных указывают на наличие у хлорорганических пестицидов свойств оказывать отрицательное влияние на потомство при введении препаратов как до беременности, так и во время беременности (А. А. Диннерман, Н. А. Рождественская 1974).

В опытах на небеременных крысах, предварительно затравленных в течение длительного времени препаратами ДДТ (0,02 мг/кг) и ГХЦТ (0,5 мг/кг), было установлено эмбриотоксическое действие исследованных хлорорганических пестицидов, выразившееся в повышении внутриутробной гибели плодов и снижении жизнеспособности потомства. Характерно, что ДДТ обладал более выраженным отрицательным влиянием на развитие потомства, чем ГХЦТ. Ни один из изученных пестицидов не обладал тератогенным действием при длительном воздействии на мужские и женские гонады до наступления беременности.

При скармливании беременным белым крысам корма, содержащего 1,0; 5,0 или 25 мг/кг массы тела ДДТ, наблюдалась значительная гибель новорожденных животных через неделю после родов (соответственно 13, 32 и 100%). У погибших крысят выявлены изменения в больших полушариях головного мозга (Aottoboni, 1969).

ДДТ при введении в дозе 170 мг/кг в различные дни беременности вызывал у крыс тератогенный эффект, который преимущественно выражался в появлении множественных подкожных кровоизлияний. Хроническое воздействие ДДТ (0,5 мг/кг) на протяжении всей беременности вдвое снижало индекс плодовитости подопытных животных, уменьшало весо-ростовые показатели плодов, а также количество нуклеиновых кислот в гомогенате эмбриональных тканей. Плоды мужского пола обладали более высокой чувствительностью к действию ДДТ, чем плоды женского пола (А. А. Диннерман и соавт., 1970).

Помимо ДДТ, известным тератогенным действием обладают и некоторые другие хлорорганические пестициды (кельтан, 4-хлор-метилфенолуксусная кислота).

Большой интерес представляет сравнительное изучение эмбриотоксических свойств ДДТ и ГХЦТ и таких пестицидов, как севин, цинеб, хлорофос и феназон. Указанные препараты вводили подопытным животным в дозе $1/50$ ЛД₅₀ на 9-й, 11-й и 13-й день беременности, что соответствует периодам органогенеза и плацентации эмбриона. Несмотря на отсутствие тератогенного эффекта, почти все из изученных препаратов в той или иной степени проявляли себя как эмбриотоксические вещества. Особенно выраженным эмбриотоксическим действием обладало комбинированное введение ДДТ, ГХЦТ и феназона. Характерно, что торможение процессов онтогенеза в основном захватывало плод, а не плаценту. Это указывает на большую резистентность внезародышевых частей к повреждающему действию факторов внешней среды по сравнению с самим эмбрионом.

Хроническое отравление различными дозами пестицида севина вызывало рождение неполноценного потомства с нарушением обменных процессов и функций важнейших органов и тканей, что в конечном итоге приводило к стерильности и гибели большинства потомства. Генез стерильности потомства, по-видимому, заключается в нарушениях последних стадий спермато- и овогенеза под влиянием воздействия севина (В. И. Вашакидзе, 1968).

При введении подопытным животным до беременности пестицидов и гербицидов возможны нарушения развития потомства не только в первом, но и в последующих поколениях. Так, гербицид трихлорпропионнитрил приводил к таким патологическим процессам в организме животных первого поколения, которые в дальнейшем оказали отрицательное влияние на развитие второго поколения.

При затравке самок севином в основном происходит поражение первого поколения потомства, в то время как при хроническом отравлении самцов этим ядохимикатом максимум поражающего эффекта отмечается в более отдаленных поколениях. Характерно также, что пестицид севин обладает способностью повышать чувствительность организма к действию этого химического вещества

на протяжении первых трех поколений подопытных животных.

В условиях эксперимента (В. А. Гофмеклер, Б. Б. Хуриев, 1971) изучено эмбриотропное действие метилмеркаптофоса при ингаляционном поступлении этого вещества в различных концентрациях, близких к ПДК для атмосферного воздуха. Установлено наличие патологических изменений у первого потомства подопытных животных (аномалии скелета и нарушения процессов оссификации).

При исследовании результатов воздействия малых доз некоторых фосфорорганических ядохимикатов (хлорофос, метафос) было обнаружено снижение способности к зачатию и плодовитости у крыс, а также снижение жизнеспособности у подопытных животных.

Имеются сообщения (Т. К. Константинова, 1970) об эмбриотропном действии гербицидов группы 2,4-Д. При спаривании затравленных самок (доза препарата составляла $1/30$ ЛД₅₀) и интактных самцов у потомства отмечены внутриутробная гибель и недоразвитие плодов, а также аномалии развития со стороны скелета.

Гербициды трихлорпропионнитрил, дикотекс и целатокс при длительном воздействии на самок крыс в малых концентрациях вызывают выраженные морфологические функциональные изменения у потомства 1-го и 2-го поколений.

Сравнительное изучение эмбриотоксических свойств цинеба, цирама и манеба показало, что манеб обладает наиболее выраженными эмбриотоксическими свойствами, вызывая гибель эмбрионов крыс при затравке подопытных самок низкими концентрациями препарата (0,01 ЛД₅₀). Для достижения аналогичного эффекта требовались значительно более высокие дозы цирама и цинеба.

Согласно современным представлениям, наиболее специфичным эмбриотропным эффектом при изучении воздействия химических агентов на развитие плода следует считать тератогенный, а не эмбриотоксический эффект. В этом отношении большой интерес представляет сравнительное изучение эмбриотоксического и тератогенного действия севина и бенлата. В опытах на беременных крысах линии Вистар было показано, что севин оказывает преимущественно эмбриотоксическое действие, в то время как введение бенлата чаще приводит к появлению

нию плодов с аномалиями развития (А. И. Штемберг и др., 1973).

Большую настороженность, согласно данным экспериментов, должен вызывать препарат хлорофос. При затравке крыс этим химическим агентом (0,005—9 мг/м³) на протяжении всей беременности у плодов отмечено возникновение различных аномалий развития, снижение весовых показателей, а также наличие патоморфологических и гистохимических изменений в плаценте (В. А. Гофмеклер, С. А. Табакова, 1970).

Наиболее чувствительной к действию хлорофоса является костная система эмбриона. Уже относительно низкие концентрации хлорофоса в воздухе (0,005—0,02 мг/м³) приводили у плода к искривлениям позвоночника и неполной оксификации костей конечностей. При повышении концентрации до 0,2 и 9 мг/м³ возрастает не только частота скелетных нарушений, но и появляются разнообразные аномалии внутренних органов: недоразвитие мозга, расширение сонной артерии, кровоизлияния различной локализации и др. Изменения в плаценте наблюдаются только при использовании высоких концентраций хлорофоса (0,2 и 9 мг/м³). Они заключались в сужении лабиринтного отдела фетальной плаценты, дегенерации клеток синцитиотрофобласта, изменении эндотелия зародышевых капилляров, снижении содержания аскорбиновой кислоты и гликогена. Совокупность этих изменений позволяет говорить о снижении функциональной активности плаценты под воздействием хлорофоса.

В условиях эксперимента были исследованы эмбриотропные свойства метилмеркаптофоса при ингаляционном поступлении этого яда в разных концентрациях, в том числе в концентрации, близкой к ПДК для атмосферного воздуха (В. А. Гофмеклер, Б. Б. Хуриев, 1971). Было установлено, что эти концентрации оказались безразличными для белых крыс и их потомства. Со стороны потомства отмечены разнообразные аномалии развития скелета, сходные с таковыми при воздействии хлорофоса.

Жизнеспособность потомства от подопытных самок была резко снижена.

Эмбриотропными свойствами обладают производные дитиокарбаминовой кислоты (цирам, цинеб, манеб). При введении крысам этих препаратов в относительно высо-

ких, но нетоксичных для взрослого организма дозах (0,17—0,2 ЛД₅₀) на протяжении всего периода беременности наблюдались эмбриотоксический эффект и другие отклонения в онтогенезе (Л. В. Самош и др., 1968). Наиболее опасным для внутриутробного плода оказался манеб. Выраженная эмбриотоксичность манеба коррелировала с мутагенными свойствами данного химического агента, изученными в культуре лейкоцитов человека *in vitro*. Цирам и цинеб в опытах на куриных эмбрионах обладали тератогенным действием. При введении этих веществ в желточный мешок в дозе 0,25 мг у эмбрионов возникали разнообразные аномалии развития конечностей.

Большой интерес представляет изучение воздействия на генеративную функцию и развитие потомства ртутно-органических пестицидов ртурана, ртуругексана и радосана (Г. А. Гончарук, 1968). При хроническом поступлении в организм самок крыс эти вещества оказывают отрицательное влияние на потомство, что выражается в отставании физического развития молодых животных, изменениях картины периферической крови и сдвигах в сульфгидрильных группах белков крови и тканей внутренних органов. Подострое отравление ртураном и ртуругексаном, вызванное поступлением в организм беременных животных этих ядов в концентрациях 0,4—0,9 мг/м³, сопровождалось внутриутробной гибелью плодов.

Особая чувствительность эмбрионов к действию ртутно-органических пестицидов отмечена в период органогенеза.

Изучение потомства, полученного от самок, затравленных другим ртутноорганическим пестицидом (гранозаном), показало значительное увеличение процента стерильности у самцов 1-го поколения, увеличение постнатальной смертности и более позднее половое созревание. У крыс 1-го, 2-го и 3-го поколений под влиянием предшествующего введения гранозана угнеталась активность холинэстеразы и повышалась активность трансминазы.

Пероральное введение гранозана в количестве 5 мг/кг в течение 2-й и 3-й недель беременности у крыс сопровождалось возникновением дегенеративных изменений головного мозга у потомства (Tatetsu e. a., 1968).

В литературе описаны случаи отравления гранозаном женщин, потреблявших семечки, протравленные этим веществом (Г. Ю. Деменцева, 1971). Тяжелая интоксикация этим ртутноорганическим пестицидом приводит к выраженным изменениям в плаценте (эндо- и мезоваскулиты фетальных сосудов, фибриноидное набухание и некроз ворсин хориона). Эти патологические изменения обуславливают нарушения маточно-плацентарного кровообращения и способствуют прямому действию гранозана на плод. В таких случаях у плода наблюдается картина менингоэнцефалита с развитием массивной энцефаломалации.

Большого внимания заслуживают клинические наблюдения Н. Д. Мухтаровой (1963), наблюдавшей 13 детей, матери которых отравились гранозаном в бытовых условиях. У всех родившихся детей имелись признаки внутриутробно возникшей интоксикации, выразившиеся в развитии патологических симптомов со стороны центральной нервной системы (умственная отсталость, нарушения рече-двигательного аппарата, поражение черепно-мозговых нервов и др.). Характерным явились также выраженная адинамия и резкое снижение иммунологических защитных сил организма. Из 13 детей 5 погибли в раннем грудном возрасте. На основании этих наблюдений автор делает обоснованный вывод о недопустимости производственного контакта женщин детородного возраста, особенно беременных, с гранозаном.

Глава IX

ВЛИЯНИЕ НА ПЛОД КУРЕНИЯ И АЛКОГОЛИЗМА РОДИТЕЛЕЙ

Изучение влияния на плод и новорожденного курения и особенно алкоголизма родителей имеет не только большое медицинское, но и огромное социальное значение. Никотин и этиловый спирт являются важными профессиональными факторами в табачной и химической промышленности и могут здесь при известных обстоятельствах вызывать нарушения развития плода и новорожденного. Наряду с этим и никотин, и этиловый спирт чрезвычайно широко распространены в быту, что и опре-

деляет большое социальное значение курения и алкоголизма родителей для здоровья будущих поколений.

Никотин. Как производственный фактор никотин встречается на предприятиях, связанных с продукцией табака и табачных изделий. ПДК никотина в воздухе рабочих помещений составляет $0,5 \text{ мг/м}^3$. В организм никотин в основном поступает через дыхательные пути. Он легко растворяется в биологических средах организма, хорошо всасывается слизистыми оболочками и кожными покровами. В значительных количествах никотин поступает в организм при курении, что имеет большое социальное значение. Достаточно указать, что, по данным мировой литературы, в настоящее время курит около 25 млн. женщин земного шара.

Никотин оказывает разностороннее воздействие на организм, поскольку он содержит в своем составе ряд биологически активных веществ (метиловый спирт, пиридиновые основания, метиламин, простейшие амины, этилмеркаптан и др.). Токсическое действие никотина в основном проявляется на функции центральной нервной системы (возбуждение, сменяющееся торможением), а также на деятельности сердечно-сосудистой системы. Никотин влияет на дыхательный центр, способствуя повышению артериального давления и учащению пульса.

Вопрос о влиянии никотина на организм беременной и состояние плода начал особенно интенсивно изучаться только за последнее время. Наиболее частым осложнением беременности у курящих женщин является преждевременное прерывание беременности. Frazier и соавт. (1961) при опросе 2736 женщин выявили, то частота недонашивания у курящих составила 15,9%, а у некурящих — 11,1%.

При обследовании работниц табачных фабрик обнаружены снижение числа беременностей и родов, учащение самопроизвольных аборт, а также увеличение содержания в молоке никотина у родильниц.

Никотин переходит через плаценту и может вследствие этого оказывать прямое токсическое действие на плод. Помимо этого, никотин способствует повышению проницаемости плацентарного барьера и может тем самым усиливать отрицательное действие на плод биологически активных токсических веществ, образующихся в

организме матери при курении или в процессе производственного контакта с табаком.

Курение оказывает отрицательное влияние на увеличение процента мертворождаемости, асфиксии плода и новорожденного; у курящих женщин значительно более высок процент перинатальной смертности (2,4) по сравнению с некурящими (1,5). При проведении тщательных клинических исследований отмечена разница в массе новорожденных у курящих и некурящих женщин, которая может колебаться от 100 до 200 г. Многие авторы отметили неблагоприятное влияние курения не только на состояние детей при рождении, но и на их последующее развитие.

Как установили недавно специалисты из Бристольского университета (Англия), курение во время беременности увеличивает в 2 раза шансы на рождение ребенка с низкой массой и на $\frac{1}{3}$ — вероятность гибели плода. Каждая выкуренная сигарета увеличивает уровень поступающего к плоду карбоксигемоглобина на 10% и соответственно уменьшает количество доставляемого к нему кислорода. В тканях плодов курящих женщин содержание окиси углерода выше, чем в крови самих будущих матерей, причем повышенное содержание этого вещества наблюдается в течение 7 ч. Выкуривание 2 сигарет во время последних 10 нед беременности уменьшает частоту дыхательных движений плода на $\frac{1}{3}$.

В течение 11 лет этими специалистами было обследовано 13 000 детей, матери которых курили во время беременности. В возрасте 11 лет такие дети отставали от своих сверстников в навыках чтения на 3 мес. Отмечалось также снижение показателей роста. Дети курящих матерей были больше подвержены респираторным и некоторым другим заболеваниям. Goldstein (1962) объясняет отрицательное влияние курения на плод следующими моментами: ухудшением аппетита беременной, что влияет на обменные процессы в организме; сосудосуживающим действием никотина, что затрудняет переход питательных веществ через плаценту к плоду; прямым влиянием на плод токсических продуктов табачного дыма и никотина; повышением содержания в крови угарного газа, что снижает процессы оксигенации фетальной крови.

В экспериментальных исследованиях была установлена высокая смертность потомства (68,8%) и мертворождений (31,5%) под влиянием никотина. При введении

беременным самкам 2% раствора никотина в высоких дозах (от 22,5 до 32,5 мг/кг) установлены задержка развития плода и повышение частоты внутриутробной гибели эмбрионов.

Таким образом, клинические наблюдения и данные экспериментальных исследований свидетельствуют об опасностях никотиновой интоксикации для развития плода и новорожденного.

Этиловый спирт. Проблема действия алкоголя на потомство имеет не только большое медицинское, но и огромное социальное значение. Ученые различных областей знаний не без основания считают, что среди токсических веществ, неблагоприятно воздействующих на физическое и психическое развитие потомства, алкоголю принадлежит ведущая роль.

С последствиями отрицательного действия этилового спирта на потомство значительно чаще приходится сталкиваться в быту, чем на химических предприятиях, где это вещество используется в качестве исходного или промежуточного продукта синтеза многих органических соединений.

Вопрос о влиянии алкоголизма родителей на состояние здоровья детей имеет несколько аспектов. Алкоголь может оказывать отрицательное воздействие на наследственные структуры половых клеток мужа и жены, приводя к возникновению гаметопатий. Заслуживают внимания данные о возможности проникновения алкоголя через гемато-тестикулярный барьер и о повреждающем влиянии его на половые клетки и будущее потомство.

Повышенное употребление алкоголя во время беременности может сопровождаться разнообразными нарушениями развития эмбриона и плода, вызывая отклонения в период онтогенеза и в период постнатального развития. Наконец, нельзя не учитывать и те ненормальные условия семьи, в которых нередко развивается ребенок родителей, страдающих алкоголизмом.

Необходимо отметить, что в специальной литературе имеется ограниченное число серьезных научных исследований, посвященных изучению влияния алкоголизма на развитие плода и новорожденного. Особенно это касается работ клиницистов. Это явление объясняется большой сложностью анализа многообразных причин, которые могут приводить к нарушению развития потомства у роди-

телей-алкоголиков. Поэтому значительную помощь в изучении отрицательного влияния этилового спирта на развитие плода и новорожденного оказывают экспериментальные работы, выполненные на различных видах животных, а также на изолированных от материнского организма эмбрионах, развивающихся в искусственной питательной среде.

Вредное действие алкоголя на развивающийся плод было замечено давно. Еще в древнем Риме всем женщинам запрещалось пить вино. В древней Руси существовал обычай, запрещающий молодым супругам пить вино на свадьбе.

Большой интерес представляет исследование В. Д. Дульнева (1964), который провел отдельный тщательный анализ отрицательного влияния алкоголизма матери и отца на развитие потомства. Автор обнаружил отставание в психическом развитии детей отцов-алкоголиков при сохранении удовлетворительных показателей физического развития. Степень умственной отсталости этих детей находилась в прямой зависимости от тяжести и длительности алкоголизма отца.

Злоупотребление алкоголем матерью во время беременности приводило к учащению самопроизвольных аборт и преждевременных родов, а также к дефициту массы тела новорожденных и замедленному их психическому развитию.

Многие авторы отмечают, что у детей родителей-алкоголиков значительно чаще встречаются эпилепсия и другие психические заболевания, выше уровень общей заболеваемости и ранней детской смертности.

Некоторые американские авторы считают, что около 40% детей с врожденными пороками сердца рождаются от родителей, страдающих алкоголизмом. Группа учителей США изучила влияние алкоголизма родителей на успеваемость детей в школе и установила наличие такой связи у 36% учеников. По-видимому, умственная отсталость является следствием не только повреждения центральной нервной системы в период внутриутробной жизни, но и в период лактации, так как алкоголь легко проникает в материнское молоко. Наряду с этим нельзя не учитывать и отрицательное влияние на центральную нервную систему ребенка многочисленных неблагоприятных моментов бытового характера, связанных с постоянным употреблением родителями алкоголя.

Отдельные авторы подвергают сомнению столь выраженное отрицательное влияние алкоголя на потомство из-за недостаточного учета воздействия факторов окружающей среды и сопутствующих алкоголизму заболеваний матери и отца. Поэтому детальное изучение вопроса о вреде этилового спирта для эмбриона и плода возможно только в опытах на животных. Первые исследования в этом направлении относятся к концу XIX и началу XX столетия. В этих работах в основном изучались последствия высоких доз алкоголя на развитие плода и новорожденного.

Большого внимания заслуживают экспериментальные наблюдения Skristiaens и соавт. (1960), посвященные эмбриотропному действию малых концентраций этилового алкоголя на развитие плода. Подопытным беременным крольчихам алкоголь вводили с пищей; при этом через 20 мин от начала опыта концентрация этилового спирта в крови в среднем составляла 0,045%. Этот показатель приближается к концентрации алкоголя, создающейся в крови человека при сильном опьянении (0,2—0,3%).

В результате проведенного исследования авторам удалось наблюдать повышение внутриутробной смертности плодов и явления пренатальной гипотрофии. Повышение дозы вводимого этилового спирта сопровождалось более значительным торможением развития плодов и резким возрастанием антенатальной гибели.

Как мы видим, большинство исследований, посвященных изучению эмбриотоксических и других свойств этилового алкоголя, проводилось в условиях целостного организма, когда нарушения развития плода могут быть обусловлены как прямым, так и косвенным действием алкоголя, зависящим от проникновения через плаценту метаболитов, возникших в материнском организме под влиянием алкогольной интоксикации. Поэтому значительный интерес представляют исследования, правда, немногочисленные, авторы которых пытались изучить прямое действие этилового спирта на развивающиеся зародыши. В этом отношении удобные модели представляют куриные эмбрионы и зародыши млекопитающих, развивающиеся в искусственной питательной среде вне материнского организма.

Обобщая результаты этих исследований, можно отметить следующее. Введение в воздушную камеру яиц

96° этилового спирта в смеси с дистиллированной водой приводило к разнообразным нарушениям развития зародышей: задержке роста эмбрионов, изменениям пропорций отдельных частей тела, укорочению сомитов, разнообразным уродствам головного мозга, глаз и слуховых пузырьков. При введении в желточный мешок куриного эмбриона 85% раствора алкоголя наблюдалось прекращение сердечной деятельности зародыша через 12 с от начала опыта. Эти наблюдения свидетельствуют о высокой чувствительности куриного эмбриона к прямому действию этилового спирта.

В экспериментах А. М. Скосыревой (1974), проведенных на эмбрионах крыс периода раннего органогенеза *in vitro*, был установлен эмбриотоксический эффект этилового спирта в концентрации 0,5 мг/мл и более. Эмбриотоксическое действие проявилось в задержке формирования сомитов, угнетении сердечной деятельности эмбрионов, недоразвитии аллантаиса и гибели зародышей на различных стадиях развития. Тератогенный эффект отсутствовал во всех сериях эксперимента. Эмбриотоксическое действие алкоголя не явилось специфическим и зависело от величины концентрации в среде культивирования зародышей.

Экспериментальные данные о прямом эмбриотоксическом действии этилового спирта имеют большое практическое значение в связи с тем, что алкоголь обладает способностью очень быстро и в значительных количествах проникать через плацентарный барьер. Вследствие этого концентрация данного химического агента в крови плода сравнительно быстро возрастает, составляя 70—80% от максимального содержания в крови матери.

Большое значение приведенных выше экспериментальных исследований по изучению эмбриотоксичности этилового алкоголя заключается в том, что эмбриотропное действие этого вещества начинает проявляться в концентрациях, близких к таковым в крови человека, находящегося в состоянии опьянения. Естественно, что результаты опытов на животных и эмбрионах, развивающихся *in vitro*, нельзя прямо переносить на человека. Тем не менее обнаружение относительно высокой эмбриотоксичности этилового спирта позволяет высказать вполне обоснованное опасение относительно существования реальной опасности этилового алкоголя, вво-

димого во время беременности, для развития эмбриона и плода. Сказанное подтверждается рядом клинических исследований, о которых речь шла выше.

Таким образом, в настоящее время мы располагаем достаточным количеством научно обоснованных фактов, свидетельствующих об опасностях алкоголизма для развития плода и потомства. Дальнейшее изучение этой проблемы, имеющей не только государственный, но и международный характер, позволит установить новые закономерности влияния этилового алкоголя на потомство.

akusher-lib.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Беккер С. М.* Патология беременности. Л., «Медицина», 1975.
- Бодяжина В. И.* Вопросы этиологии и профилактики нарушений развития плода. М., Медгиз, 1963.
- Внутриутробная инфекция.* Под ред. С. М. Беккера. М., Медгиз, 1963.
- Гармашева Н. Л.* Проблема взаимосвязи матери и плода. — «Вестн. АМН СССР», 1968, № 11, с. 19—23.
- Гулькевич Ю. В.* Перинатальные инфекции. Минск, «Беларусь», 1966.
- Николаев А. П.* Внутриутробная асфиксия плода. — В кн.: Руководство по акушерству и гинекологии. Т. 3, кн. 2. М., 1964, с. 350—389.
- Очерки по физиологии плода и новорожденного.* Под ред. В. И. Бодяжиной. М., «Медицина», 1966.
- Персианинов Л. С.* Асфиксия плода и новорожденного. М., «Медицина», 1967.
- Светлов П. Г.* Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез. В кн.: Вопросы цитологии и общей физиологии. М.—Л., 1960, с. 263—285.
- Burrow G., Ferris T.* Medical complications during pregnancy with contrib. by eighteen auth. Philadelphia, 1975.
- Erkrankungen während der Schwangerschaft.* Hrsg. H. Kyank, M. Gulzow. Leipzig, 1972.
- Flamm H.* Die pränatalen Infektionen des Menschen. Stuttgart, 1959.
- Netter K. J.* Arzneimittelaufnahme und abbau während der Fetalperiode. — “Arch. Gynäk.”, 1971, Bd 211, S: 112—133.
- Russel L. B., Russel W. L.* An analysis of the changing radiation response of the developing mouse embryo, — “J. cell. comp. Physiol.”, 1954, v. 43, suppl. 1, p. 103—149.
- Thalhammer O.* Uränatale Erkrankungen des Menschen. Stuttgart, 1967.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава I. Учение о периодах внутриутробного развития. Теория «критических периодов» эмбриогенеза	5
Глава II. Значение плацентарного барьера в нарушениях развития эмбриона и плода под действием факторов внешней среды	18
Глава III. Влияние на плод неполноценного питания матери. Рациональное питание беременных	28
Глава IV. Влияние кислородного голодания на состояние плода	39
Глава V. Влияние некоторых заболеваний и осложнений беременности на развитие плода и новорожденного	63
Глава VI. Внутриутробные инфекции человека	104
Глава VII. Влияние лекарственных веществ на развитие плода	137
Глава VIII. Влияние на плод производственных факторов и химических веществ, загрязняющих окружающую среду	179
Глава IX. Влияние на плод курения и алкоголизма родителей	206
Литература	214

ИБ № 973

АЛЕКСАНДР ПРОКОФЬЕВИЧ КИРЮШЕНКОВ

Влияние вредных факторов на плод

Редактор **И. Г. Мясникова**
Художественный редактор **Л. Д. Виноградова.**
Корректор **В. С. Солоусова.**
Техн. редактор **С. П. Танцева.**
Переплет художника **В. С. Сергеевой**

Сдано в набор 03.10.77. Подписано к печати 07.02.78.
Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бум. тип. 3. Лит. гарн. Печать
высокая. Усл. печ. л. 11,34. Уч.-изд. л. 11,98. Тираж
100 000 экз. Заказ 753. МБ-56. Цена 70 к.

Издательство «Медицина».
Москва, Петроверигский пер., 6/8

Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома
при Государственном комитете Совета Министров СССР
по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.
150014, Ярославль, ул. Свободы, 97.