

Н. Л. ГАРМАШЕВА  
Н. Н. КОНСТАНТИНОВА

---

**ВВЕДЕНИЕ  
В ПЕРИНАТАЛЬНУЮ  
МЕДИЦИНУ**

---

акusher.ru

Н. Л. ГАРМАШЕВА, Н. Н. КОНСТАНТИНОВА

**ВВЕДЕНИЕ  
В ПЕРИНАТАЛЬНУЮ  
МЕДИЦИНУ**



МОСКВА, МЕДИЦИНА, 1978

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ  
НАУЧНО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ  
ПРЕЗИДИУМА АМН СССР

**Введение в перинатальную медицину.** Н. Л. ГАРМАШЕВА, Н. Н. КОН-  
СТАНТИНОВА. М., «Медицина», 1978, 296 с., ил.

В книге обобщены основные данные мировой литературы и опыт многолетней работы авторов в молодой области медицинских знаний — перинатальной медицине, сформировавшейся в последние два десятилетия. Главная задача книги — представить в системном изложении еще разрозненные и недостаточно систематизированные теоретические и клинико-физиологические сведения по вопросам общей перинатологии, которые могут быть полезны клиницистам и теоретикам, желающим специализироваться или пополнить свои знания в области перинатальной медицины. В книге уделяется большое внимание вопросам патогенеза и диагностики нарушений внутриутробного развития, а также перспективам лечения плода как полноправного пациента.

Книга предназначена в основном для акушеров-гинекологов, педиатров (особенно неонатологов), патофизиологов и эмбриологов.

В книге 44 рис., библиография — 481 название.

For summary see page 292.

Г 51900—312  
039(01)—78 132—78

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Перинатальная медицина — молодая область знаний, быстро пополняющаяся теоретическими сведениями. В настоящее время они уже весьма обширны. Однако ознакомление с ними для практических врачей весьма затруднительно, так как многие новые материалы приведены в трудах конгрессов, конференций и симпозиумов, не всегда доступных для ознакомления с ними. Систематизация этих сведений и обобщение собственного многолетнего опыта научной работы в области перинатологии — основные задачи авторов книги.

Современная перинатология очень обширна, и книга не претендует на освещение всех ее актуальных проблем. В ней, по возможности, подробно рассматриваются те нарушения функциональной связи плода с внешней средой, которые наблюдаются при самых различных осложнениях беременности и родов и являются наиболее частой причиной нарушений последующего развития детей, включающих тяжелые неврологические осложнения и интеллектуальную неполноценность. К ним относятся хронические нарушения развития плодов, вызванные их неполным общим и кислородным голоданием, чаще всего обусловленным плацентарной недостаточностью и внутриутробная асфиксия плода, возникающая нередко во время родов. Относительно мало затронуты проблемы эндокринологии, иммунологии, инфекционной патологии и анестезиологии, находящиеся в компетенции соответствующих специалистов и к тому же более полно освещенные в отечественной литературе, чем общие положения перинатальной медицины. Из числа последних в книге наиболее подробно рассмотрены системный подход к объекту исследования и разно-сторонние взаимосвязи между процессами, происходящими в организмах матери и плода, так как их знание имеет большое значение для практических медицинских целей, включа-

ющих диагностику и лечение нарушений развития и лечение нарушений развития и заболеваний плода.

В соответствии с опытом авторов центральное место в книге занимают плод и рождающийся ребенок, что представляет интерес для акушеров-гинекологов и теоретиков (патолофизиологов, эмбриологов и др.), изучающих ранний онтогенез и его нарушения. Хотя в ней рассматриваются лишь самые начальные этапы перехода к внеутробной жизни, приведенные сведения о причинноследственных связях между осложнениями до рождения и патологическими состояниями новорожденных, а также о ближайших и отдельных последствиях перинатальных осложнений могут представить интерес и для педиатров, особенно неонатологов. Она может быть полезна также для студентов медицинских вузов.

Главы 8, 9, 11 и 12 написаны авторами совместно, остальные — Н. Л. Гармашевой.

## ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: ПОНЯТИЕ, ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ПОНЯТИЕ «ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»

Область медицины, получившая относительно недавно название «перинатальная медицина», в нашей стране разрабатывалась долгое время как проблема охраны здоровья плода и новорожденного. Краткий и выразительный термин «перинатальная медицина» после первого конгресса под таким же названием, состоявшегося в 1968 г., быстро вошел в литературу. Весьма употребителен термин «перинатология», который, казалось бы, должен отражать теоретическую основу перинатальной медицины, но нередко применяется в качестве синонима термина «перинатальная медицина».

Достоинство этих новых терминов состоит в том, что они концентрируют внимание на очень ответственном для здоровья человека этапе его развития, а также в том, что они как бы предусматривают преемственность в заботе врача о плоде и новорожденном ребенке.

Перинатальным, т. е. окологородовым, периодом называют период, начинающийся с 28-й недели внутриутробного развития и продолжающийся до 8-го дня жизни после рождения. Опасность тяжелых неврологических повреждений в это время значительно большая, чем в последующие несколько десятилетий жизни человека, причем некоторые из них могут стать причиной тяжелых психосоматических нарушений и неполноценности интеллекта.

Новые термины имеют и существенный недостаток. Они создают ложное представление о том, что врач, желающий обеспечить рождение полноценного ребенка, может начать интересоваться им лишь с возраста плода 28 нед. Многие же осложнения внутриутробного развития начинаются, должны и могут предупреждаться и лечиться значительно раньше. В действительности, изучение более ранних этапов эмбриогенеза тоже входит в круг интересов перинатологов, как это видно из содержания работ, публикуемых в специальной литературе и сообщаемых на конгрессах по перинатальной медицине.

Таким образом, термин «перинатальная медицина» может быть принят с оговоркой о необходимости понимать его более широко, чем это определяется его буквальным значением. Перинатальная медицина призвана способствовать тому,

чтобы дети рождались здоровыми и были обеспечены разносторонней медицинской помощью на современном уровне до, во время и после рождения.

Развитие перинатальной медицины тесно связано с успехами в развитии биологических наук и технических средств исследований плода и новорожденного.

Теоретические исследования необходимы для разработки новых методов диагностики и профилактики осложнений раннего антенатального и перинатального периодов жизни.

Большое значение имеет организация здравоохранения, включающая и организацию обеспечения родовспомогательных учреждений необходимым оборудованием.

Еще недавно плод был «немым» объектом наблюдения врача, и, если бы не большие успехи медицинской электроники, то быстрое развитие перинатальной медицины, наблюдающееся в последнее время, было бы невозможным.

Теоретический раздел перинатальной медицины, за которым в будущем, вероятно, укрепит название «перинатология», интегрирует не только медицинские, но и биологические материалы, посвященные раннему онтогенезу; его развитие является необходимым для прогресса перинатальной медицины.

Перинатология сопоставима с педиатрией и геронтологией в том отношении, что так же, как и эти дисциплины, она призвана изучать определенный возрастной период жизни человека, что обуславливает необходимость участия в ней различных специалистов.

Международное распространение термина «перинатальная медицина», несмотря на его несовершенство, сыграло положительную роль в развитии этой дисциплины. Появились научные общества перинатальной медицины, объединяющие различных специалистов, работающих в этой области. Были созданы специальные журналы, в которых концентрируется соответствующая литература, появились литературные обзоры по актуальным проблемам перинатальной медицины, начала быстро развиваться специальная область медицинской промышленности, обеспечивающая научные и практические потребности перинатальной медицины, и, наконец, в нашей стране и во многих других странах началась организованная координация научных исследований в этой области, включающая проведение симпозиумов, совещаний экспертов, создание проблемных комиссий и т. д. Уже проведено 5 Европейских конгрессов по перинатальной медицине, фактически являвшихся международными.

Перспективы развития перинатальной медицины, однако, еще не вполне ясны. Наметьте их нелегко главным образом потому, что она неразрывно связана не с одной, а с двумя клиническими медицинскими специальностями: акушерством

и неонатологией. Что касается неонатологов, то их постепенное превращение в перинатологов неизбежно. Так же как каждый врач должен знать анамнез больного, так и специалист, заботящийся о новорожденных, должен знать все о возможных повреждающих влияниях на плод.

На 3-м конгрессе по перинатальной медицине (1972) обсуждавшийся вопрос о необходимости освоения перинатологии всеми неонатологами не встретил возражений. Для акушеров же эта задача представляется более сложной. Идеальным было бы овладение перинатологией всеми акушерами. Однако это невозможно, так как уровень современной перинатологии уже настолько высок, что требует профессиональной специализации, дающей возможность приобретения практических навыков и ознакомления с уже весьма обширной и быстро пополняющейся литературой. Не удивительно поэтому, что в ряде крупных родовспомогательных учреждений появляются специалисты-перинатологи, работающие большей частью в диагностических кабинетах, оснащенных современной аппаратурой, необходимой для диагностики нарушений внутриутробного развития. В этом плане правомерна аналогия развития акушерской перинатологии с развитием анестезиологии. Когда-то трудно было себе представить, что хирургическая анестезиология не будет находиться полностью в компетенции хирурга. Между тем выделение анестезиологии в самостоятельную специальность способствовало не только ее развитию, но и развитию хирургии: стали возможными операции, ранее недоступные. Весьма вероятно, что специализация акушеров в области перинатологии — в той ее части, которая может быть названа антенатологией, будет способствовать развитию перинатологии и акушерства и быстрой реализации достижений перинатологии в медицинской практике. В наше время плод постепенно становится полноправным пациентом, нуждающимся в медицинской помощи на уровне современных достижений науки. Перинатология же является той областью науки, которая совершенствует способы охраны здоровья человека в период его раннего онтогенеза.

### ОСОБЕННОСТИ ПЛОДА КАК ПАЦИЕНТА

Во время внутриутробного развития, так же как и после рождения, патологические явления возникают, как правило, в процессе взаимодействия организма с неадекватными условиями внешней среды. Особенности среды, окружающей плод, и взаимосвязи плода со средой определяют и своеобразный характер патогенеза нарушений внутриутробного развития.

Во время внутриутробной жизни происходит реализация ряда генотипических признаков в форме наследственных заболеваний или патологических явлений, исключающих воз-

возможность дальнейшего полноценного внутриутробного развития или сохранения жизни плода. Несовместимостью с внешней средой, в частности иммунологическим конфликтом между зародышем и матерью, объясняют значительную часть ранней внутриутробной смертности, которая у некоторых животных, в том числе и у обезьян, достигает более 30% (А. П. Дыбан, 1959). Реализуются все эти факторы в процессе непрерывного взаимодействия элементов функциональной системы мать—зародыш, а после плацентации — системы мать—плацента—плод, так как не только зародыш находится под влиянием матери, но и мать подвергается непрерывному воздействию со стороны плода, что подробно будет рассмотрено ниже.

Плод живет в условиях, дающих возможность очень интенсивного развития. Это видно, в частности, по распределению энергии, затрачиваемой им на различные процессы. Как известно, главная затрата энергии у взрослого приходится на теплообразование и мышечную работу. Плод же живет в условиях оптимальной температуры. Его движения ограничены пространственно и облегчены тем, что он погружен в жидкость, уменьшающую его гравитацию. Плоду не приходится тратить энергию на добывание и переваривание питательных веществ (за исключением заглатываемых с околоплодными водами). На единицу массы тела плод тратит примерно столько же энергии, что и взрослый (Sabata, 1973), но основная ее часть расходуется не на терморегуляцию и мышечную деятельность, а на процессы синтеза тканевых элементов, т. е. на рост и развитие. Очень быстрый темп этих процессов обуславливает высокую повреждаемость плода: например, имплантация яйцеклетки у крыс происходит на 7-й день, а рождение крысят — на 21—22-й день. Следовательно, от момента, когда зародыш имплантируется в форме бластоцисты, до состояния зрелости новорожденного животного, способного адаптироваться к внеутробной жизни, проходит всего 2 нед. Понятно поэтому, что не только с каждым днем, но и с каждым часом состояние зародыша, а затем плода существенно изменяется. Поэтому даже кратковременные повреждающие влияния, задерживающие развитие плода на определенном этапе, могут привести к тяжелым патологическим явлениям — к сложному синдрому отставания в развитии. Клиническое значение этого синдрома велико потому, что во время дородовой жизни организм проходит весьма ответственный этап развития: в это время формируются все органы, имеющиеся у взрослого животного и человека.

В опытах на крысах показано, что характер повреждения при одних и тех же патогенных воздействиях извне в значительной степени обусловлен фазой эмбрионального и фетального развития, что особенно отчетливо проявляется в период

органогенеза. Каждый орган в период интенсивного начального роста до специфической дифференцировки тканей особенно чувствителен к повреждающим влияниям. Зная в часах фазы развития разных органов, можно предсказать характер уродств, возникающих при введении некоторых тератогенных (вызывающих пороки развития) веществ. Изменяя срок воздействия в часах, можно получить разные формы пороков развития. Тератогенный эффект особенно выражен в так называемые критические периоды развития органов, совпадающие с начальным развитием каждого из них. В это время происходит интенсивный синтез нуклеиновых кислот и белков и еще нет выраженной дифференцировки органа. Учение о критических периодах эмбриогенеза вполне применимое к человеку, не исключает необходимости изучения специфического действия некоторых тератогенных, особенно химических, факторов.

Положение о возрастных особенностях чувствительности относится не только к плоду. Однако темп роста плода значительно выше, чем организма в любые периоды его жизни после рождения, поэтому недостаток питательных веществ и кислорода легко вызывает отставание в развитии плаценты и плода, что всегда несет в себе угрозу нарушений органогенеза, в частности недоразвития мозга, и смерти плода.

Наряду с высокой повреждаемостью зародыш и плод обладают несоизмеримо большей, чем после рождения, способностью к восстановлению своего состояния (реабилитации) в процессе дальнейшего развития. Достаточно сказать, что после первого деления яйцеклетки кролика из каждой ее половинки может развиться целый организм. После второго деления из одной клетки (из 4) также возможно развитие полноценного кролика. Таков же механизм образования однойиче-вых близнецов у человека.

Серия работ, проведенных в нашей лаборатории, показала, что после экспериментальных воздействий, вызывающих отставание в развитии зародыша или плода и плаценты, их реабилитации можно способствовать лечебными средствами, улучшающими маточно-плацентарное кровообращение и транспортную функцию плаценты. Пример реабилитации плода после повреждающего влияния представлен на рис. 1.

Существенной особенностью плода как пациента является незрелость его систем, определяющая реакцию на патогенные раздражители. Так, например, термин «инфекционный процесс» можно применять по отношению к зародышу и плоду лишь с оговоркой. Зародыш еще совсем не может воспроизводить этот процесс, что не исключает его повреждаемости при инфекционных заболеваниях матери. При проникновении инфекционного возбудителя к зародышу или плоду патогенное его влияние может быть очень своеобразным. Так,

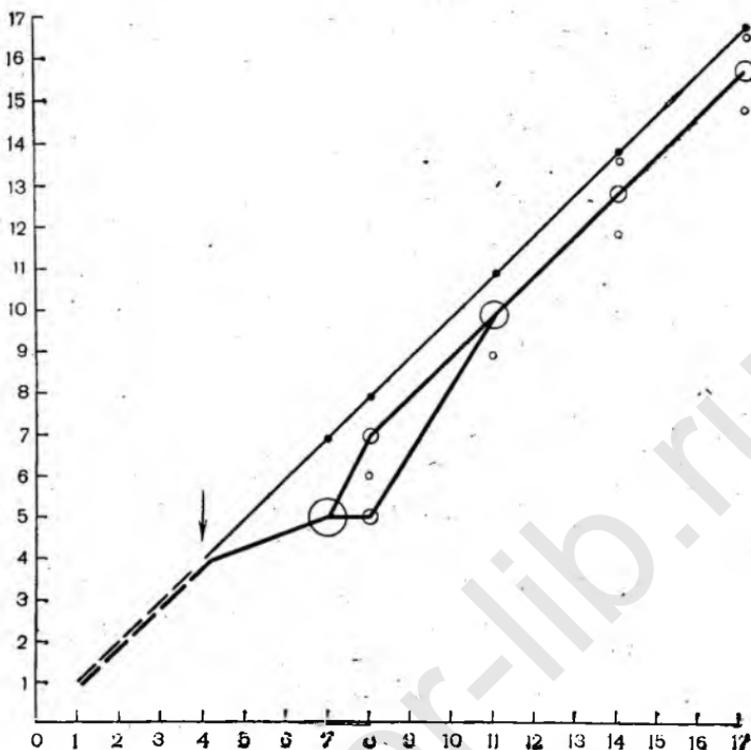


Рис. 1. Задержка имплантации и последующего развития зародышей после охлаждения крыс на 4-й день беременности (кривая с кружочками, величины которых пропорциональны частоте случаев).

Линия с черными точками — контроль. По оси ординат — дни развития, которым соответствовали по своему состоянию зародыши и плоды; по оси абсцисс — дни развития в момент исследования. Стрелка — охлаждение животных, после которого задержка имплантации на 7-й день беременности наблюдалась в 100% (большой кружок), на 8-й день — в 37% случаев (Н. А. Трипольская).

вирус, поселяясь в тканях зародыша, вступает с ними в конкурентные отношения. Размножаясь, он потребляет субстрат, предназначенный для развития органов, а при недостатке этого субстрата возникают пороки развития органов. Лишь по мере созревания плода появляются реакции на инфекционные и вирусные возбудители, подобные (но не идентичные) таковым у взрослого. Понятно поэтому, что течение так называемой внутриутробной инфекции имеет свою специфику в зависимости от сроков внутриутробного развития.

Известно, что инфекционный воспалительный процесс в плаценте и оболочках может неблагоприятно сказаться на жизнедеятельности плода, нарушая его связь с внешней средой. Механизм повреждения зародыша при заболеваниях матери нередко состоит, в основном, в нарушении условий его жизни. Как показали исследования нашей лаборатории, сама

по себе неинфекционная лихорадочная реакция матери, вызванная введением ей пирогена, лишенного антигенных свойств, может нарушить плацентарное кровообращение и тем ухудшить снабжение плода кислородом и питательными веществами (Т. П. Баккал, 1961; Н. Л. Гармашева, 1967).

Некоторые заболевания матери существенно изменяют состав ее крови, т. е. гомеостаз среды, окружающей плод, что может неблагоприятно отразиться на его развитии.

При изучении внутриутробной патологии необходимо учитывать большую зависимость состояния плода от сложного комплекса плацентарных функций, обеспечивающих избирательный переход различных веществ из крови матери в кровь плода и в обратном направлении. Трансплацентарный обмен веществ, адекватный потребностям плода, может быть только в том случае, если достаточно интенсивно маточно-плацентарное кровообращение. Оно является необходимой частью плацентарных функций и в то же время функцией материнского кровообращения. Сосуды матки интенсивно сокращаются под влиянием катехоламинов, и потому различные стрессорные реакции матери могут быть более патогенными для плода, чем для нее самой. Например, при острой кровопотере, во время которой спазм сосудов матки способствует выживанию матери, повышая ее артериальное давление, может быть губительным для плода, так как при этом у него может возникнуть острое кислородное голодание.

Теперь уже очевидна несостоятельность представлений о том, что плод хорошо защищен материнским организмом от повреждающих влияний. Известно, что они могут быть весьма разнообразными. В широком смысле мать как среда, окружающая плод, неотделима от среды, в которой она живет. Для плода небезразличны изменения состояния матери, обусловленные социальными факторами, например, характер эмоций матери, ее отношение к беременности, режим ее труда и быта, патогенные влияния на нее микро- и макроклимата, питания и тем более ее заболеваний. Но при изучении всех этих факторов с точки зрения механизма их влияния на плод следует помнить, что это влияние трансформируется в форме:

- 1) изменения различных параметров гомеостаза матери,
- 2) изменения функции матки и плаценты или
- 3) проникновения к плоду веществ, чужеродных как для матери, так и для него.

В течение многих десятилетий основным принципом заботы о внутриутробном развитии была охрана здоровья матери. Действительно, здоровье матери — чрезвычайно важный фактор для плода, но уже давно известно, что оно не гарантирует благополучия плода. Не только необходима, но уже в известных границах возможна значительно более тонкая и направленная регуляция условий жизни плода. Она основывается

на непосредственной диагностике отклонений от нормы в его состоянии, возможности которой все возрастают, на быстро увеличивающихся знаниях о нормальной взаимосвязи между матерью и плодом и о патогенезе ее нарушений, полученных физиологами, патофизиологами, биохимиками, морфологами, эндокринологами, иммунологами и другими специалистами. Для этой цели разрабатываются специальные методы улучшения условий жизни плода, применяемые без вреда для матери по показаниям, определяющимся состоянием плода (см. ниже). Именно эти методы могут способствовать быстрой и совершенной реабилитации плода и плаценты. Для их рационального использования и дальнейшей разработки способов предупреждения и лечения перинатальных осложнений необходимо знание взаимосвязанных процессов, происходящих в функциональной системе мать — плацента — плод, тем более что в этой области в последние годы получены новые факты, важные для клиники.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПЛОДОМ И МАТЕРИНСКИМ ОРГАНИЗМОМ

### ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА МАТЬ—ПЛОД

Понятие «система» широко распространено в различных областях науки, в том числе и в физиологии. Различные структуры организма объединены в системе по признаку участия их в выполнении определенной общей функции, не свойственной отдельным элементам системы. С развитием кибернетики понятие «система» приобрело особый смысловой оттенок, поскольку кибернетика использует специальные разделы математики и расширяет возможности их применения к анализу понятия систем. Появились термины «регулирующая» и «регулируемая» системы, «оптимальность», «целенаправленность» и «надежность» регуляции и новые методы изучения взаимодействия между различными элементами системы. Создалось специальное направление — «медицинская кибернетика», одной из существенных задач которой является изучение физиологических систем в условиях нормы и патологии.

В настоящее время еще нет четкого определения признаков, дающих основание для объединения различных структур под названием «функциональная система». Общеизвестны термины: «сердечно-сосудистая система», «мышечная система», «половая система» и т. д. В их основу положен органический, а не функциональный признак. Последний значительно больше отражен в терминах «системы кровообращения», «дыхания», «пищеварения» и т. д., включающих не только соответствующие органы, но и регулирующие их механизмы.

Углубленное изучение поведенческих функций дало возможность основоположнику учения о функциональных системах организма П. К. Анохину и его сотрудникам выявить новые формы взаимосвязи между эффекторными органами (мышцами) и регулирующими их нервными центрами. Было показано, что связь не ограничивается получением нервными центрами сигналов с периферических рецепторов, их переработкой и направлением сигнала к мышце. После сокращения мышц в центры поступает информация об «эффекте» действия и на основе механизма памяти происходит процесс «принятия решения», т. е. сложная организация поведенческого акта осуществляется в соответствии с задачами приспособительной реакции. В ней, по мнению П. К. Анохина, решающее

значение приобретает афферентный синтез и сопряженный с ним «акцептор результатов действия» (П. К. Анохин, 1948, 1971, 1975).

П. К. Анохиным и его сотрудниками получены интересные данные о генезе некоторых функциональных систем в процессе эмбрионального развития. Оказалось, что для каждой из них характерен определенный темп, в котором развиваются все ее элементы, хотя вначале они между собой и не связаны. Системы, необходимые для выживания новорожденного, созревают быстрее других. К ним относится, в частности, система, обеспечивающая акт сосания. Сосательные мышцы развиваются ранее других мышц лица. То же можно сказать и о волокнах иннервирующего их нерва. Электрофизиологическая и морфологическая характеристика нервных центров, которые в течение эмбриогенеза приобретут с помощью нервных проводников анатомическую связь с сосательной мышцей, показала, что они более зрелые, чем соседние нервные центры, относящиеся к другим функциональным системам. Очевидно, последовательность формирования функциональных систем реализуется кодовым механизмом, регулируемым на генетическом уровне.

Основными признаками, характеризующими функциональную систему, являются: единство функций, обеспечивающих интеграцию всех ее элементов, постоянное взаимодействие между последними, корригирующее выполнение функции и придающее ей приспособительный характер, согласованность в развитии ее элементов в процессе онтогенеза, наличие механизмов регуляции, свойственных системе в целом и не свойственных ее частям. Если руководствоваться этими признаками, то в организме можно обнаружить большое разнообразие развивающихся функциональных систем, для классификации которых, однако, еще недостаточно знаний. Учение о функциональных системах находится в начале своего становления. Для его разработки полезным принципом является рассмотрение функциональных систем по восходящим уровням их интеграции. Можно отметить иерархию функциональных систем. Более простые системы объединяются во все более сложные, причем появляются новые механизмы регуляции все более обобщенных функций и так вплоть до объединения всех функциональных систем в целый организм, который тоже может и должен рассматриваться и изучаться как функциональная система. Он обладает регулирующими механизмами, интегрирующими процессы, которыми не обладают его отдельные части, и способен к поддержанию гомеостаза по многим необходимым для жизни параметрам и к приспособлению к внешней среде. На организме не заканчивается иерархия систем, так как организм вписывается в более высокие функциональные системы вплоть до биоценозов и далее.

Уникальным примером функциональной системы, объединенной общей, биологически чрезвычайно важной функцией сохранения на земле многих видов животных и человека, является функциональная система мать—плод. В ней есть сложные механизмы регуляции, обеспечивающие взаимодействие между материнским организмом и плодом, направленное на конечную цель—рождение потомства. Взаимоприспособление элементов этой системы весьма своеобразно. Его специфика состоит в очень сложных процессах взаимной адаптации матери и плода, количественно и качественно изменяющейся на протяжении беременности.

Для матери это означает обеспечение оптимальных условий развития плода. Онтогенетическое развитие подсистем, обеспечивающих такую возможность, в основном завершается ко времени полового созревания. Наблюдается согласованность в сроке созревания диэнцефало-гипофизарной области, регулирующей половые функции, и эффекторных органов—яичников и матки, причем анатомо-физиологическая готовность к детородной функции сочетается с появлением соответствующих поведенческих актов. К моменту наступления беременности оказываются вполне зрелыми механизмы приспособления материнского организма к плоду.

В эмбриогенезе происходит разновременное созревание функциональных систем плода в зависимости от их значения не только для выживания новорожденных, но и для переживания организма на разных этапах жизни до рождения. Весьма замечателен тот факт, что формирование некоторых из этих систем происходит при участии материнского организма. Так, например, одной из первых систем, образующихся у зародыша, которая начинает функционировать уже на 3-й неделе после зачатия, является система кровообращения. Без ее функции невозможно дальнейшее развитие зародыша. Образование периферической сосудистой сети происходит более интенсивно вне тела зародыша: в желточной оболочке и плаценте, а кроветворение вначале только в этих провизорных (существующих лишь до рождения плода) органах, причем сосудистая сеть в фетальной части плаценты образуется одновременно с элементами, обеспечивающими маточно-плацентарный кровоток. Таким образом, с самого начала плацентарное кровообращение формируется двумя организмами как элемент функциональной гемодинамической системы мать—плод. Как будет показано ниже, в это же время образуются и защитные механизмы, предохраняющие зародыш от повреждающих влияний при нарушении гемодинамики у матери.

Таким образом, для понимания патогенеза нарушений развития плода при заболеваниях матери, так же как и при оценке результатов лечебных мероприятий, улучшающих состояние плода, важно знать, что между двумя организмами

происходит непрерывное взаимодействие. Оно весьма разно-  
сторонне и характер его может существенно измениться. Уже  
разработано много методов физиологического, биохимическо-  
го, эндокринологического, иммунологического анализа этого  
взаимодействия и диагностики его нарушений. Конкретные  
примеры, имеющие значение для перинатальной медицины,  
будут рассмотрены ниже в соответствующих разделах книги.  
Приведенные примеры лишь иллюстрируют некоторые осо-  
бенности плода как объекта наблюдения врача. Они показы-  
вают, что теоретическая основа антенатальной медицины  
должна включать комплекс экспериментальных и клиниче-  
ских сведений о взаимосвязи между матерью и плодом и о  
патогенезе ее нарушений.

### НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ЗАРОДЫШЕМ И МАТЕРИНСКИМ ОРГАНИЗМОМ

Жизнь нового организма, как известно, начинается после  
оплодотворения яйцеклетки. С этого момента появляется  
мощный генетически обусловленный стимул к росту и разви-  
тию. Среда, адекватная для ранних этапов развития организ-  
ма, создается матерью и не только после оплодотворения, но  
заблаговременно. Такова особенность репродуктивной функ-  
ции женского организма, сформировавшаяся в эволюции.

Наиболее подробно изучен гуморальный, в основном гор-  
мональный, механизм регуляции этих процессов. Точная сме-  
на выделяющихся женским организмом стероидных гормонов,  
простагландинов, а также белковых и других веществ, выде-  
ляющихся в полость матки и фаллопиевых труб, регулирует  
каждый этап «поведения» и функционального состояния яйце-  
клетки и сперматозоида и затем «поведения» и развития оп-  
лодотворенной яйцеклетки. «Исполнителями» гормональных  
влияний являются главным образом фаллопиевы трубы и  
матка. Они выделяют нужные секреты в нужное время и со-  
ответственно меняют свою двигательную активность, оказы-  
вая влияние на яйцеклетку, сперматозоид и на зародыш.

Расслабление матки способствует попаданию в нее спер-  
матозоидов. Эякулят как бы засасывается ею из влагалища.  
В это время сперматозоиды еще не вполне способны к опло-  
дотворению. Их окончательная готовность создается под  
влиянием маточного и трубного секрета. Этот процесс назы-  
вается капациацией. Извлеченные из матки или маточной  
трубы сперматозоиды возвращаются к прежнему состоянию,  
т. е. происходит декапациация. У кролика сперма должна  
находиться в матке 6 ч, а в яйцевом — 10 ч, после чего ка-  
пациация будет полной (Noyes, 1972). Нечто подобное капа-  
циации наблюдается и у яйцеклетки, находящейся в маточ-  
ной трубе.

Исследование оплодотворения яйцеклеток человека вне организма показало, что примерно через 36—40 ч после начала оплодотворения происходит образование двухклеточной стадии (А. И. Никитин, М. П. Николайчук, 1976).

Во время пребывания в трубе яйцеклетка питается ее секретом, из компонентов которого пируваты являются для нее наилучшим источником энергии. Гликоген также имеется в секрете трубы. Он начинает использоваться зародышем на стадии бластоцисты, т. е. в конце ее пребывания в трубе (обзор работ см. Noyes, 1972). Считают, что оплодотворенная яйцеклетка человека находится в фаллопиевой трубе 4—6 дней. Перистальтические движения трубы и сокращения ее ресничек перемещают яйцеклетку, неспособную к самостоятельному движению, по направлению к матке. В это время доминирует влияние эстрогенов, секретируемых яичниками. Вызванная ими стимуляция альфа-адренергической активности в трубе обнаруживается, примерно, через 60 ч после коитуса. Яйцеклетка довольно быстро достигает дистальной части трубы. Но в это время матка еще сохраняет высокую мышечную активность и если бы яйцеклетка сразу попала в матку, то была бы изгнана ее сокращениями. Но к этому времени желтым телом яичника секретируется прогестерон, который приводит к бета-адренергической доминанте в трубе через 72 ч после коитуса, что способствует задержке яйцеклетки возле перешейка, ведущего из трубы в матку. В сперматозоидах много простагландинов типа Е. Под влиянием простагландинов  $E_1$  и  $E_2$  сокращается проксимальная и расширяется дистальная часть трубы, что способствует прохождению сперматозоидов в трубу. Полагают также, что простагландины способствуют проникновению сперматозоидов через оболочки яйцеклетки.

В то время, когда в трубе происходит транспорт гамет и дробление зародыша, матка освобождается от жидкости и спермы и просвет ее превращается в извилистую трубку с упругими стенками.

Когда расслабляется сфинктер, находящийся между трубой и маткой, и бластоциста попадает в матку, сократительная активность миометрия уже невелика.

Под влиянием стероидных гормонов маткой секретируются белки, в том числе специфические, оказывающие влияние на уровень обмена веществ бластоцисты. Маточный секрет, богатый белками и ферментами, играет очень большую, еще до конца не выясненную роль в развитии зародыша.

В лютеальную фазу полового цикла в маточном секрете появляются специфические компоненты. Со времени наступления беременности состав секрета изменяется еще больше, и ко времени имплантации в нем содержатся уникальные белки. Некоторые из них вовлекаются в обмен веществ за-

родыша. Многие вещества появляются в маточном секрете лишь при определенном соотношении содержания в организме эстрогенов и прогестерона. Больше всего изучен находящийся в маточном секрете некоторых животных белок утероглобулин. Уровень утероглобулина у кроликов возрастает сразу перед имплантацией, и этот белок исчезает вскоре после ее завершения. Он обнаруживается в слизистой оболочке, покрывающей зародыш, и в жидкости бластоцеле. Вопрос о наличии утероглобулина в маточном секрете человека еще не решен (Res. in Rep., 1976).

В период непосредственно перед имплантацией и во время нее резко возрастает общее количество белков, секретируемых маткой, причем большей частью это специфические белки, не обнаруживаемые в сыворотке материнской крови.

Половые гормоны не только регулируют скорость секреции и состав трубной и маточной жидкости, но и способствуют выделению лейкоцитов, фагоцитирующих сперматозоиды, и в известной мере определяют активность ресничек трубы. В регуляции участвуют медиаторы симпатической и парасимпатической нервной системы и окситоцин. Они оказывают влияние и на темп развития зародыша.

Неадекватный для развития зародыша уровень гормонов яичника имеет значение и в механизме наблюдающейся у некоторых животных диапаузы — длительной приостановки эмбрионального развития с полным сохранением способности возобновить его при соответствующих изменениях внешней среды. У некоторых животных семейства соболей беременность длится 9 мес — с июля по апрель — май. Из них около 7 мес зародыши находятся в стадии бластоцисты и свободно лежат в полости матки. У косули латентный период развития зародыша — 4 мес. Он может быть сокращен при искусственном увеличении светового дня. Такой период есть у алтайского крота и у некоторых медведей. У мышей и крыс бластоциста входит в состояние «спячки» во время лактации самки или после удаления обоих яичников. В последнем случае введение эстрогенов стимулирует метаболическую активность и дальнейшее развитие бластоцисты. Бластоциста может лежать и «ждать» имплантации длительное время. У горностая случка бывает в июле, а имплантация в конце зимы. У сумчатых животных могут быть малыши в сумке и дремлющие бластоцисты в матке. Когда малыши удаляются, бластоцисты имплантируются.

Опыты на крысах показали, что для имплантации нужен 48-часовой период действия прогестина и наличие эстрогенов к концу этого периода (Psychoyos, 1969). Стадия чувствительности матки длится несколько часов.

Диапауза является важной приспособительной реакцией и интересной иллюстрацией зависимости темпа эмбриогенеза

от состояния матки, обусловленного окружающей организм внешней средой.

В процессе имплантации и плацентации процессы подготовки blastocисты и эндометрия должны быть синхронизированы так, чтобы blastocиста вошла в контакт с эндометрием в период его чувствительности. Этот период длится у различных видов животных разное время: у кролика — с 4-го по 6-й день после зачатия, у крысы — лишь один день (5-й), у человека — 6—8-й день после зачатия. Контакт blastocисты с эндометрием в другие сроки не вызывает нужной децидуальной реакции. Готовят матку к имплантации эстрогены и прогестерон в сбалансированном для каждого периода соотношении их количеств.

Имплантации предшествует повышение проницаемости капилляров эндометрия, вызываемое эстрогенами. У крыс на утро 5-го дня беременности эстрогены достигают постовульторного пика. Электронная микрография открывает повышение проницаемости капилляров на 5-й день беременности вечером вблизи blastocисты. К полудню 6-го дня начинается дезинтеграция эндометриальных клеток, предшествующая имплантации. В это же время происходит децидуальная реакция стромы, сопровождающаяся увеличением количества клеток (Noyes, 1972).

Процесс имплантации хорошо изучен у кролика (Böving, 1959). Blastocиста кролика приближается к той части эндометрия, в которой недалеко от его поверхности находится капилляр со стенкой только из эндотелия. Еще до непосредственного контакта blastocисты с эндометрием между ней и сосудом эндометрия происходит обмен веществ, участок эндометрия в этой области приобретает особые химические свойства, обнаруживаемые при окраске препарата серебром. Слипание blastocисты с маткой и ее внедрение в матку всегда происходит в непосредственной близости от сосуда эндометрия: по подсчетам Böving с ошибкой лишь в  $\pm 5$  мкм. Происходящие вблизи blastocисты изменения эндометрия способствуют последующей имплантации.

Таким образом, первый из изученных анатомо-функциональных комплексов, создающихся в системе мать — плод, это комплекс сосуд эндометрия — blastocиста. В его формировании важную роль играет прогестерон. Под влиянием прогестерона расслабляется миометрий и повышается его складчатость, что способствует локализации blastocисты. В эпителии матки увеличивается содержание карбангидразы, что облегчает проникновение бикарбонатов из blastocисты в матку; при этом повышается щелочность ткани, разрыхляется эпителий, что необходимо для слипания blastocисты с маткой и ее инвазии (Böving, 1959). Прогестерону приписывают также сложное влияние на рога матки животных с мно-

гоплодной беременностью, которое приводит к равномерному распределению в них бластоцист, предшествующему имплантации. При этом избирательно сокращаются участки рога матки, а между ними создаются рефрактерные зоны, и в результате интервалы между бластоцистами оказываются одинаковыми. Однако для правильного распределения бластоцист в рогах матки у животных с многоплодной беременностью нужна также полноценная иннервация матки. После нарушения симпатической иннервации матки, произведенного у крыс до беременности, бластоцисты нередко оказываются распределенными хаотично: интервалы между ними неправильны, их оси не перпендикулярны длиннику рога матки, расположены в разных направлениях (П. Г. Светлов, Г. Ф. Корсакова, 1957).

Для нормальной имплантации нужны и эстрогены. У крысы имплантация происходит после 48-часовой прогестероновой подготовки матки при наличии эстрогенов в конце этого периода. В этом случае к концу 5-го дня матка становится чувствительной к бластоцисте. К концу 6-го дня эта чувствительность утрачивается. Если есть прогестероновая основа, то 3—5 нг эстрадиола, введенных в стенку матки, достаточно для вызывания рецептивного состояния в области воздействия, а остальная часть матки остается нейтральной. Тот же феномен возникает при систематической даче эстрадиола в очень малых дозах (0,03—0,05 мкг). Можно вызвать имплантацию местным применением эстрогена и через несколько дней еще одну имплантацию таким же образом в том же роге, если интервал не превышает 6 дней, и в другом роге с интервалом до 10 дней. РНК из эстрогенизированной матки также может вызвать имплантацию, если ее применять вместо эстрогена. Полагают, что эстроген устраняет факторы, тормозящие синтез рибонуклеиновой кислоты в бластоцисте крысы, и этим способствует развитию бластоцисты (Psychoyos, 1969).

Трофобласт, который, развиваясь, превратится в хорион, составляющий основу зрелой плаценты, имеется уже в бластоцисте, свободно лежащей в полости матки. Как только узелки трофобласта соприкасаются с поверхностью эндометрия, они начинают быстро прорастать в него. Этот процесс происходит в период высокой чувствительности эндометрия, т. е. его способности в ответ на раздражение образовывать децидуальную ткань, являющуюся основой будущей материнской части плаценты. Децидуальная реакция происходит главным образом вокруг извитых артериол. Разрастание извитых артерий обнаруживается в эндометрии и миометрии и вне места прикрепления зародыша, но в меньшей степени, чем в области имплантации. По-видимому, ферменты, образующиеся в трофобласте, вызывают усиление сосудистой реакции в месте его инвазии.

Для плацентации, так же как и для имплантации, нужно сбалансированное для каждого этапа действие эстрогенов и прогестерона. Если пересаживать от кролика-донора оплодотворенные яйцеклетки кролику-реципиенту, например в пустой рог при беременности в одном роге, то можно установить, при какой степени десинхронизации (различии сроков беременности) оказывается возможным приживание зародыша. Для кролика этот срок оказался равным  $\pm 2$  дня (Rowson, 1968). Пятидневная яйцеклетка крысы приживает у реципиента в срок беременности 6 дней, но не позднее.

До начала плацентарного кровообращения происходит быстрый рост трофобласта и развитие из него плацентарных ворсинок. В это время сам зародыш мало увеличивается в размерах. С начала плацентарного кровообращения энергии хватает не только на дальнейшее развитие плаценты, быстро превышающей по размерам тельце зародыша, но и для интенсивного роста самого зародыша и дифференцировки его органов.

#### **МЕХАНИЗМЫ ИНТЕГРАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МАТЬ—ПЛАЦЕНТА—ПЛОД. СРЕДА, ОКРУЖАЮЩАЯ ПЛОД**

Полноценная интеграция матери и плода происходит только после того, как развивается плацента. Морфология, физиология плаценты, ее роль в обмене веществ освещены в многочисленных монографиях и руководствах. Некоторые материалы из этой области, преимущественно полученные в последние годы, будут приведены в соответствующих разделах книги. Здесь же уместно рассмотреть процессы интеграции функциональной системы мать—плод. В них принимают участие основные регулирующие системы двух организмов: эндокринные (дополненные плацентой как эндокринным органом) и нервные. Несмотря на отсутствие анатомической связи между нервными системами матери и плода, функциональная связь между ними имеет место.

Прежде чем рассмотреть связь плода с непосредственно окружающей его внешней средой, следует уточнить границы между ним и этой средой.

#### **Границы внешней среды, окружающей плод**

Определить границы внешней среды, окружающей плод, не просто. Первый вопрос, который трудно решить однозначно, заключается в оценке в этом аспекте околоплодной жидкости. Можно ли назвать ее внешней средой для плода или же правильное расценить ее как внеклеточную жидкость, вынесенную за пределы его тела?

Вначале накапливается жидкость внутри зародыша (в blastocеле blastocисты). Ее содержимое, казалось бы, явля-

ется внутренней средой зародыша. Но, в то же время blastocyste периодически «промывается» маточным секретом. Затем образуется околоплодная жидкость, имеющая двойное происхождение — материнское и фетальное, причем механизм ее образования и роль в нем двух организмов в течение беременности меняются. В ранние ее сроки жидкость свободно переходит через кожу плода в обе стороны, и в это время она, действительно, оправдывает нередко применяемое к ней название внеклеточной жидкости зародыша. Однако в состав этой жидкости вносит свою «коррекцию» материнский организм. Известно, что через хорион и амнион происходит непрерывный обмен веществ между околоплодной жидкостью и материнской кровью.

Кератинизация кожи начинается с 17-й недели и завершается к 25-й неделе беременности. Обмен жидкости через кожу плода уменьшается, но формируются другие пути ее обмена. Плод заглатывает жидкость, а в нее выделяет мочу и альвеолярный секрет из дыхательных путей. Сохраняется проницаемость для воды фетальной поверхности плаценты и пуповины, через которые жидкость переходит в обе стороны: из полости амниона в кровь плода и в обратном направлении. В течение всей беременности происходит обмен веществ между матерью и околоплодной жидкостью и между этой жидкостью и плодом. Таким образом, в образовании жидкости, окружающей плод, участвуют оба организма, и она является промежуточной зоной, граничащей с каждым из них.

Такая же промежуточная зона имеется и в оболочках плода. Последние состоят из трех слоев (каждый из которых при ультрамикроскопическом исследовании делится еще на 3 слоя). Внутренний слой — амнион имеет фетальное происхождение, наружная, хориальная оболочка — двойное происхождение. Между ними расположен губчатый слой, обладающий замечательной способностью утолщаться в 10 раз при заполнении его водой, откуда бы она не поступала — от матери или плода. Это свойство губчатого слоя обеспечивает возможность некоторого смещения амниона по отношению к хориону, что уменьшает опасность разрыва амниона.

Не менее сложна задача определения границ внешней среды для плода на уровне плаценты. В ней тесно переплетаются фетальные и материнские тканевые элементы. Основная масса плацентарной ткани имеет фетальную природу. Постепенно плацента превращается в орган, оказывающийся за пределами тела плода и даже отдаленный от него на расстояние длины пуповины, которая в конце беременности равна примерно 50—60 см. При этом плацента до конца беременности неразрывно связана с маткой. Она содержит материнские септы (у человека около 20), делящие ее на материн-

ские котиленоны, не совпадающие с фетальными котилено-нами (таковых около 60). Наряду с фетальными ворсинками, омываемыми материнской кровью, в плаценте имеются и якорные ворсинки, врастающие в децидуальную оболочку. Во время врастания трофобласта в матку он проникает в устья спиральных артериол, которые затем снабжают кровью материнскую часть плаценты, и выстилает на небольшом протяжении их внутреннюю поверхность, замещая эндотелий, что придает артериальным устьям новые свойства (Dixon, Robertson, 1969).

Более четкой анатомической и функциональной границей между плодом и внешней средой является плацентарная мембрана. Она разделяет несмешивающиеся потоки материнской и фетальной крови. У человека она состоит из слоев только фетальной природы: эндотелия фетальных капилляров и далее в направлении от плода к матери — слоя клеточного и синцитиального трофобласта. Общая их толщина — 7—8 мкм, а общая площадь мембраны — около 10—12 м<sup>2</sup>. У некоторых видов животных плацентарная мембрана имеет большее число слоев, из которых часть имеет материнскую природу. Через нее происходит питание плода, газообмен, выделение метаболитов. Хотя слой трофобласта очень тонкий, но так как он окружает около 50 млн. капилляров ворсинок (Wilkin, Birstein, 1958), общая его масса довольно велика. В нем происходят сложные химические процессы, способствующие транспорту веществ через плаценту с большей скоростью, чем это могло быть путем простой диффузии (облегченная диффузия по Vilee, 1962). Некоторые вещества переходят от матери к плоду против градиента их концентрации по обе стороны мембраны (активный транспорт). Кроме того, в плаценте происходят процессы расщепления и синтеза, облегчающие получение плодом веществ, необходимых для его развития и жизнедеятельности.

Таким образом, в среде, окружающей плод, можно обнаружить промежуточные зоны, наличие которых стирает четкую грань между ним и непосредственно окружающей его внешней средой (околоплодная жидкость, губчатый слой оболочек), а также зоны, в которых часть тканевых элементов матери замещена фетальными (субплацентарная часть матки, материнские плацентарные септы), где лишь с помощью специальных методов можно выяснить, какие ткани принадлежат плоду, а какие — матери. Промежуточные зоны обладают мощными свойствами защиты плода. Так, околоплодная жидкость и губчатый слой оболочек амортизируют патогенные влияния на плод некоторых физиологических и патологических изменений состояния материнского организма, способствуя поддержанию гомеостаза плода. Кроме того, жидкость предохраняет плод от механических повреждений.

Структурное единство материнских и фетальных частей плаценты обеспечивает их функциональную интеграцию и способствует интеграции обоих организмов в единую функциональную систему.

**Роль эндокринных органов и нервных систем матери и плода в интеграции функциональной системы  
мать — плод**

Во время беременности синтезируется большое количество гормонов: вначале в яичниках, затем в плаценте; у человека после плацентации преобладают плацентарные гормоны. Плацента как бы дублирует некоторые гормоны, выделяющиеся в организме женщины. В ней синтезируются прогестерон и эстрогены, весьма сходные с таковыми, синтезируемыми яичниками. Хориальный гонадотропин, подобно гонадотропному гормону гипофиза, обладает лютеинизирующим действием. Плод участвует в образовании гормонов.

Синтез эстриола является примером сопряженной эндокринной функции плода, плаценты и матери. Плод принимает участие в продукции эстрогенов, суммарная экскреция которых женщиной значительно уменьшается после перевязки пуповины. Она меньше нормы и при анэнцефалии плода (Hytten, Leitch, 1971). Подробно роль плода и плаценты в синтезе эстриола была изучена Diszfalusy и соавт. (Diszfalusy, Mancuso, 1969). Энзимные системы, необходимые для продукции эстрогенов, распределены между плодом (главным образом его надпочечниками и печенью), плацентой и надпочечниками матери. В надпочечниках плода образуется около 90% предшественников плацентарного эстриола, около 25% плацентарного эстрона и 50% эстрадиола. Остальная часть предшественников плацентарных эстрогенов синтезируется в надпочечниках матери и печени плода. Синтез происходит вне плаценты до эпиандростеронсульфата. В плаценте из него образуется эстриол.

Выделение прогестерона в сутки в разные сроки беременности колеблется от 200 до 563 мг, причем из этого количества яичниками выделяется 20—25 мг. Жизнь его в крови коротка — 3—5 мин. Прогестерон превращается в прегнандиол, который выделяется в количестве около 15% от продуцируемого гормона. Прогестерон у человека секретируется желтым телом яичника в какой-то мере в течение всей беременности, но решающее значение он, как полагают, имеет в первые 35 дней после оплодотворения и затем еще в течение 35 дней выделяется в более или менее существенном количестве (см. обзор Hytten, Leitch, 1971). Если беременность не наступает, то продолжительность эндокринной функции желтого тела исчисляется примерно 14 днями. В последующее время главный источник прогестерона — синцитий трофоблас-

та. Эстрогены, подобно прогестерону, также вначале беременности поступают из яичников, затем основным местом их синтеза является плацента. Название «эстрогены» объединяет большую группу веществ. Из мочи беременных выделено более 20 различных эстрогенов, но наиболее изученными и, по-видимому, наиболее значительными являются 3: эстрон, 17-бета-эстрадиол и эстриол. Во время беременности количество эстриола возрастает в 1000 раз, и в моче беременных он составляет 75—97% от общего количества эстрогенов (Diszfulusy, Mancuso, 1969).

Как только образуется плацента, она становится мощным эндокринным органом, который наряду с другими функциями выполняет роль стимулятора физиологических преобразований в материнском организме, характерных для беременности и необходимых для плода. Многочисленные экспериментальные исследования показывают, что если у животных удалить плоды и сохранить плаценты, то состояние материнского организма остается близким к тому, которое наблюдается во время беременности.

У некоторых животных защитную роль в течение всей беременности выполняют гормоны яичников. В опытах на мышах, у которых одновременно вызывалась внутриматочная и внематочная беременность, после овариэктомии зародыши в матке погибали из-за диссоциации между интенсивным их ростом и неподатливостью стенки матки, а зародыши вне матки продолжали развиваться (Selye et al., 1935).

Интенсивный синтез гормонов в яичниках и в фетоплацентарном комплексе необходим для развития и завершения беременности. Их влияние разносторонне, но строго специфично. Механизм действия многих из них стал понятнее после ряда работ, проведенных в последние годы.

В настоящее время известно, что вещества, действующие избирательно на определенные органы и ткани, вначале захватываются из крови тканевыми рецепторами (органоспецифическими белками), которые обладают способностью соединяться именно с этими веществами. Так, например, тканевые рецепторы к эстрогенам обнаружены в матке, в верхней части влагалища, в трубах, яичниках, в определенных зонах гипоталамуса и в гипофизе. С соединения гормона с тканевыми рецепторами и последующего влияния ферментов на белково-гормональный комплекс начинается физиологическое действие гормонов. Если разделить тканевые элементы матки с помощью ультрацентрифугирования, то оказывается, что в ядрах, плазме и мембранах эстрогеновые рецепторы не вполне одинаковы, что соответствует и различным проявлениям действия эстрогенов в разных частях клетки (Talwar, 1970). Как известно, эстрогены оказывают влияние на синтез нуклеиновых кислот, на мембранный потенциал, от которого

зависит, в частности, функция миометрия, и на обмен веществ между клеткой и окружающей средой.

Влияние стероидных половых гормонов на центральную нервную систему подробно изучалось с целью выяснения механизма половых циклов; значительно меньше содержится сведений о значении такового в физиологии беременности. Очень мало известно также о роли нервных систем матери и плода в интеграции двух организмов в единую функциональную систему. Насколько нам известно, эти вопросы систематически изучались только в нашей лаборатории, поэтому остановимся вкратце на некоторых результатах, полученных нами.

Как выяснилось в экспериментальных исследованиях, одним из процессов, предшествующих беременности, является повышение активности афферентной нервной системы матки, обусловленное действием эстрогенов. Оно обнаруживается при отведении биоэлектрических потенциалов с подчревного или тазового нервов у кошки в условиях опыта, при которых эти потенциалы могут быть выражением только афферентной импульсации с нервных окончаний матки. У кастрированных кошек такие потенциалы зарегистрировать не удастся. Но через 24—48 ч после однократного введения им фолликулина (эстрона) регистрируется значительная афферентная импульсация с матки (Е. Ф. Крыжановская, 1964).

Афферентная импульсация с рецепторов матки регистрируется во все сроки беременности, особенно значительная — во второй ее половине, что, однако, нельзя объяснить только влиянием эстрогенов. Оказалось, что интенсивность и характер этой импульсации можно изменить вмешательствами, различным образом меняющими интенсивность пупочно-плацентарного кровотока или прекращающими его. Это доложено иллюстрируют рис. 2, 3 и 4, на которых представлено усиление афферентной импульсации после таких вмешательств, по-разному меняющих пупочно-плацентарный кровоток, как перевязка пупочных вен и артерий. Однако следует сказать, что в обоих случаях реакции по направлению бывали различными.

Более закономерная реакция отмечена в опыте, представленном на рис. 4. В этом случае наблюдалась прямая зависимость между интенсивностью кровотока через фетальную часть плаценты и интенсивностью афферентной импульсации с нервных окончаний матки. В этом опыте регистрировались переменные потенциалы, отводимые с периферической части перерезанного подчревного нерва кошки на расстоянии 2—3 см от матки, при этом сохранялась анатомическая связь нерва с рецепторами матки, но афферентная сигнализация из центральной нервной системы к исследуемой части нерва не поступала. Во время опыта пуповины плодов, извлеченных из



Рис. 2. Увеличение частоты и амплитуды быстрых потенциалов афферентных импульсов в левом подчревном нерве после перевязки пупочной артерии плода из левого рога матки.

1 — до перевязки, 2 — через 1½ мин после перевязки, 3 — после перевязки нерва перед электродами (контрольное наблюдение). Максимальная масса плода 80 г (Е. Ф. Крыжановская-Каплун).

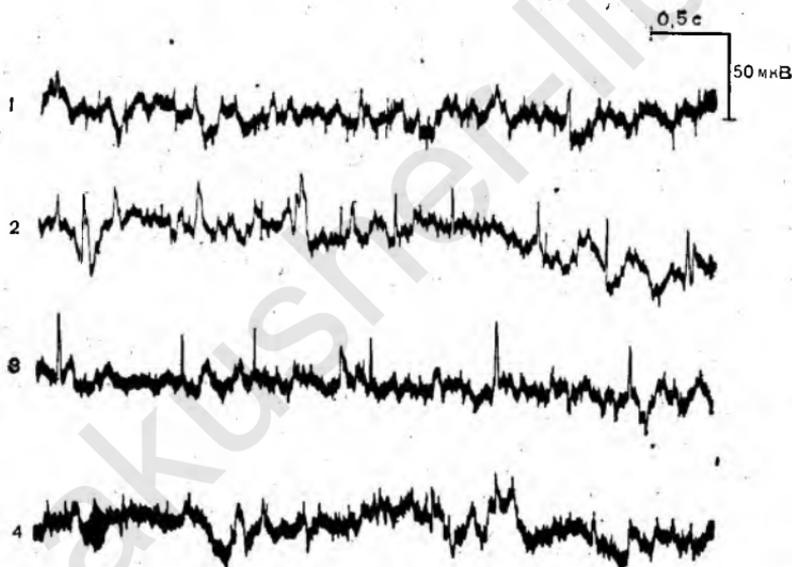


Рис. 3. Появление быстрых потенциалов афферентных импульсов в правом тазовом нерве под влиянием перевязки пупочных вен 3 плодов из правого рога матки.

1 — до перевязки, 2 — сразу после перевязки, 3 — через 30 с, 4 — через 1 мин после перевязки. Максимальная масса плода 130 г (Е. Ф. Крыжановская-Каплун).

матки, но сохранивших пупочно-плацентарный кровоток, слегка сдавливали пальцами. Это вызывало спазм пуповины. Она становилась бледной, и некоторое время кровотока в ней не было. Затем появлялась тонкая розовая струя, и постепенно кровоток восстанавливался (Е. Ф. Крыжановская-Кап-



Рис. 4. Снижение афферентной импульсации по правому подчревному нерву (1) при спазме сосудов пуповины у всех плодов, вызванном пальцевым сдавливанием.  
 а — до, б — через 3 мин после прекращения кровотока по пуповинам всех плодов. Максимальная масса плода 45 г, 2 — ЭКГ кошки (Е. Ф. Крыжановская-Каплов).

лун, 1964). Из рис. 4 видно, что различные фазы нарушения и восстановления пупочно-плацентарного кровотока сопровождаются различным характером импульсации с рецепторов матки.

Связь между этими процессами отмечается и в опытах со значительно менее резкими изменениями пупочно-плацентарного кровотока, происходящими на физиологическом уровне. Так, например, термическое раздражение кожи плодов (не сопровождающееся их движениями в связи с гексенастобовым наркозом самки), при котором влияние на самку может осуществляться через изменение интенсивности пупочно-плацентарного кровотока, вызывает ее реакцию; как правило, она выражается в усилении импульсации с рецепторов матки (Н. Л. Гармашева, Е. Ф. Крыжановская, 1960). Представить себе, каким образом колебания фетального кровотока плаценты отражаются на сигналах, поступающих к барорецепторам сосудов матки, нетрудно, поскольку связь между емкостями материнской и фетальной крови в плаценте такова, что даже незначительное переполнение ее фетальной кровью не может не отразиться на кровяном давлении в материнской части плаценты, а следовательно, и на давлении в сосудах, ее дренирующих, в которых имеются рецепторы (Н. Л. Гармашева, 1967). Рис. 5 показывает, что, действительно, при прекращении пупочно-плацентарного кровотока изменяется интенсивность маточно-плацентарного кровотока, — в данном случае наблюдалось ослабление последнего.

Таким образом, афферентная нервная система матки может воспринимать сигналы, обусловленные изменениями жизнедеятельности плода. Они доходят до нервных центров, вплоть до центров головного мозга матери (В. А. Лопатин, 1967, 1968). Реакции различных отделов головного мозга наблюдались в опытах на беременных самках кролика, в которых был использован стереотаксический метод введения электродов в мозг. При перевязке пуповин или термическом раздражении кожи плодов (в условиях сохранения пупочно-плацентарного кровообращения) регистрировались изменения биопотенциалов, особенно значительные в ретикулярной формации среднего мозга и лимбической системе (рис. 6).

Приведенные данные показывают, что вследствие повышенной чувствительности матки, создающейся еще до начала беременности под влиянием эстрогенов, афферентная нервная система матки оказывается подготовленной к восприятию сигналов, характеризующих не только функциональный уровень органа в данный момент, но и его изменения в связи с жизнедеятельностью плода. Следовательно, во время беременности центральная нервная система материнского организма находится под влиянием, по крайней мере, 3 специфических факторов: 1) непосредственного воздействия на нее

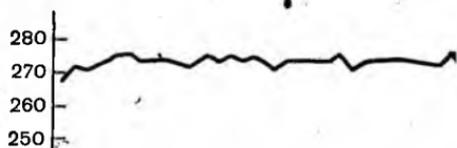
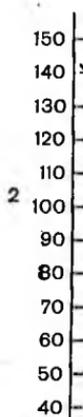
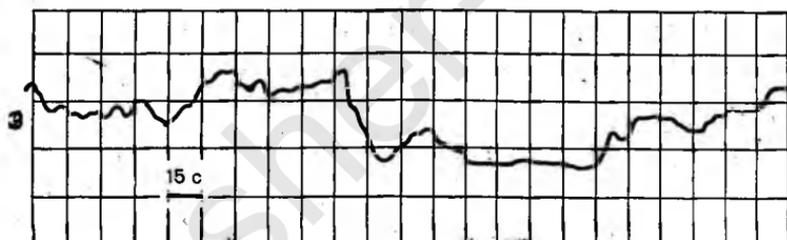


Рис. 5. Уменьшение объемной скорости кровотока в маточно-плацентарной артерии (3) после перевязки пуповины у плода, находящегося в матке.



1 — тахокардиограмма самки кролика; 2 — тахокардиограмма плода. Стрелка — перевязка пуповины. Слева — шкала частоты сокращений сердца в 1 мин (Т. Е. Имнадзе).



увеличенного количества стероидных (и, вероятно, других) гормонов; 2) рефлекторного влияния с матки, значительно усиленного в связи с процессами, происходящими в ней во время беременности, и обострением рецепции, вызванным эстрогенами и, возможно, другими факторами; 3) дополнения центростремительных сигналов с матки, вызванных ее функцией, сигналами, обусловленными жизнедеятельностью плода. Пока убедительно показано лишь, что такие сигналы возникают с барорецепторов матки, но так как известно, что хеморецепция матки при беременности также возрастает, весьма вероятно и влияние метаболитов плода на хеморецепторы матки.

Все три фактора переменны, но степень изменчивости их во время беременности различна. Первые два во время беременности меняются постепенно и закономерно, так же как

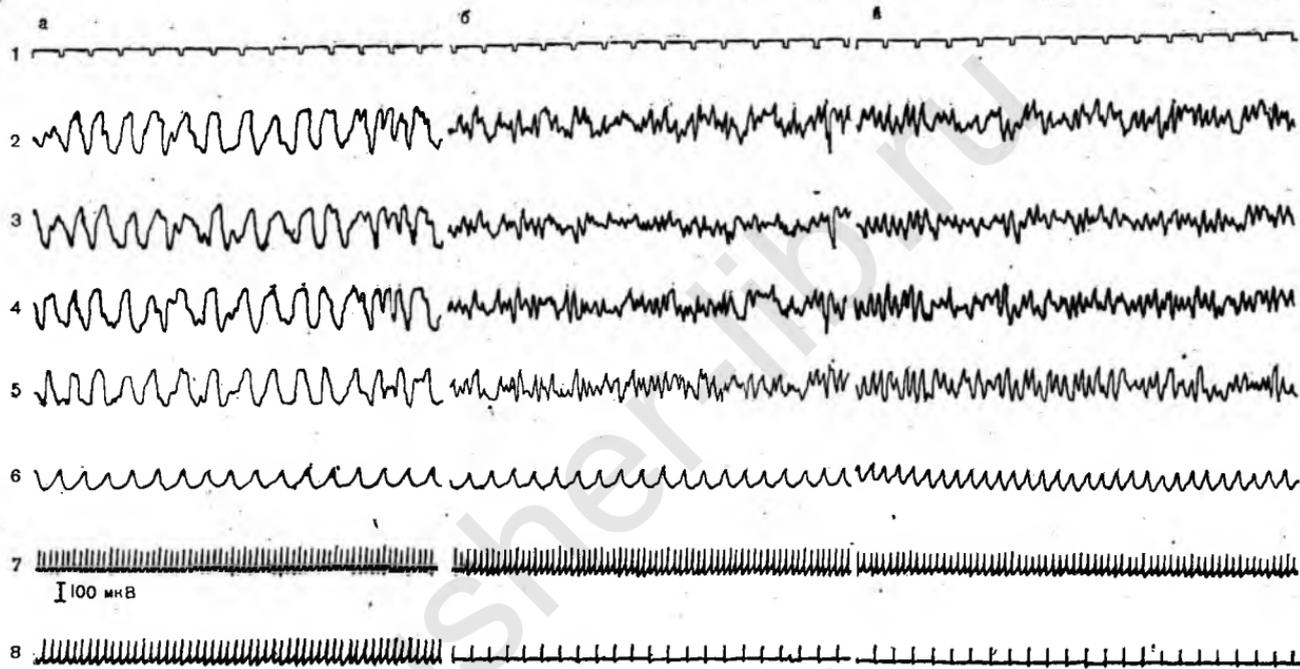
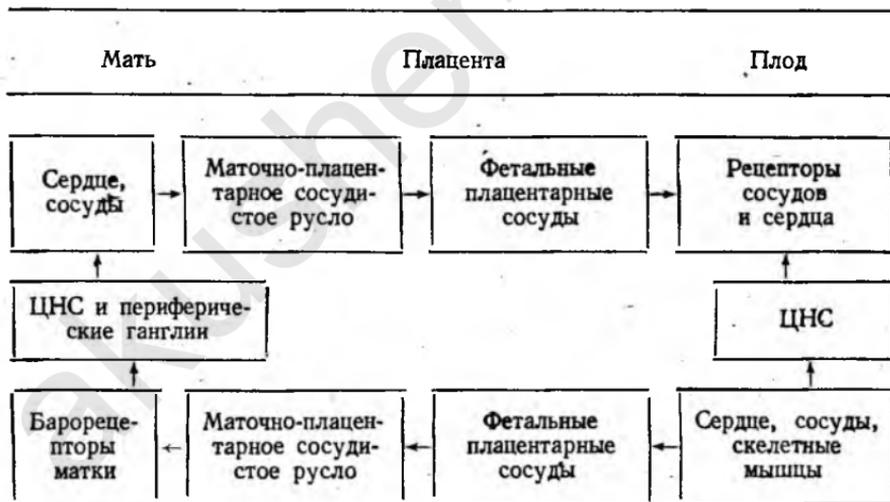


Рис. 6. Изменение фонового ритма ЭЭГ самки кролика после перевязки пуповины у 2 из 5 плодов (гиперсинхронизированный дельта-ритм сменяется «упорядоченным» тета-ритмом).

Сверху — вниз: отметка времени в секундах (1), сенсомоторная кора слева (2), миндалевидный комплекс слева (3), область аркуатного ядра гипоталамуса справа (4), ретикулярная формация среднего мозга справа (5), пневмограмма самки кролика (6). ЭКГ самки кролика (7), ЭКГ плода (8); а — за 40 с до перевязки пуповины, б — через 40 с. и в — через 2 мин после перевязки пуповины (В. А. Лопатин).

гормональный комплекс и функция матки. Третий же фактор так же изменчив, как и уровень жизнедеятельности организма, в данном случае плода. Если первые два фактора обуславливают интеграцию процессов, происходящих в организме женщины во время беременности на фоне ее повышенной вегетативной активности, то третий способствует интеграции текущих быстрых процессов и изменению их в соответствии с уровнями активности плода и его взаимодействием с матерью в каждый данный момент.

По мере созревания плода возрастает удельное значение его рефлекторных реакций в регуляции различных параметров гомеостаза, в том числе и относящихся к гемодинамике. Поскольку имеется связь между плацентарной гемодинамикой матери и плода, а плацентарное кровообращение каждого из организмов связано с его системным кровообращением, обуславливающим сигнализацию в центральную нервную систему, нервные системы двух организмов могут быть связаны между собой по крайней мере одним способом — через плацентарное кровообращение. Это положение о нервной регуляции гемодинамики в системе мать — плацента — плод, иллюстрированное схемой (см. ниже), обосновано комплексом экспериментальных материалов (Н. Л. Гармашева, 1967).



Изучение роли нервных систем матери и плода в механизме их взаимосвязи может существенно углубить представление о физиологии беременности и внутриутробного развития, так как, несмотря на очень большую и уже очевидную роль в этом гормональных механизмов, представление о них как о единственных регулирующих механизмах является односторонним.

## АДАПТАЦИЯ К БЕРЕМЕННОСТИ

Весьма распространенный термин «адаптация к беременности» в основном отражает сущность происходящих явлений, но требует оговорок. Обычно организм адаптируется к уже происходящим или происшедшим явлениям. Своеобразие же адаптации материнского организма состоит в том, что оптимальные условия для внутриутробного развития создаются не только в связи с возникшими и предъявляемыми матери требованиями плода, но и заблаговременно. Началу эмбриогенеза и каждому его новому этапу предшествуют процессы, создающие для этого оптимальные условия в материнском организме. Все такие процессы, возникающие до беременности, часть происходящих в начале беременности и некоторые, наблюдающиеся позднее, причинно не связаны с зародышем и вызываются сформировавшимся в эволюции сложным комплексом циклических явлений, периодически происходящих в центральной нервной системе (преимущественно в гипоталамической области мозга), гипофизе, яичниках и других эндокринных органах. Затем появляются плацентарные гормоны, которые становятся основной детерминантой многих процессов адаптации матери к плоду. Они хорошо «вписываются» в гормональный комплекс женщины, характерный для второй половины менструального цикла, и вызывают постепенный, плавный переход к новому функциональному состоянию. Для каждого из плацентарных гормонов существует закономерный цикл количественных изменений в течение беременности и соответственно происходит закономерный цикл реакций адаптации к беременности.

Постепенно возрастает значение зародыша, а затем плода, как возбудителя адаптивных реакций матери.

Реакции адаптации матери весьма разнообразны. Процессы приспособления матки к зародышу, синхронизированные с его развитием, описаны выше. В данном же разделе будут рассмотрены экстрагенитальные процессы адаптации к беременности. В механизме их развития большую роль играют прогестерон и эстрогены.

Прогестерон, синтезирующийся в плаценте, поступает в 2—3 раза большем количестве к матери, чем к плоду (WHO report № 471, 1971). Он способствует отложению жира у бе-

ременной женщины, которое начинается с относительно ранних сроков беременности. По биологическому значению этот процесс сравнивают с отложением жира у птиц перед перелетом и у животных перед зимней спячкой. Во всех случаях это подготовка к предстоящим большим затратам энергии. Для многих видов животных, особенно диких, отложение жировых депо в ранние сроки беременности, когда зародыш еще мал, очень важно, так как это опережение текущих потребностей способствует обеспечению энергией двух организмов в более трудное время — в конце беременности. Полагают, что этот процесс в определенных условиях имеет некоторое приспособительное значение и для людей, в частности для экономически малообеспеченных женщин развивающихся стран (Нуттен, 1968). Объясняют этот процесс влиянием прогестерона на нервные центры, что приводит к повышению аппетита, ограничению подвижности женщины и увеличению суточной продолжительности сна.

У мужчин, которым по поводу инфекционных заболеваний производили инъекции прогестерона, наблюдались явления утомляемости, апатии, сонливости, им было трудно сосредоточиться. У некоторых женщин такие явления наблюдаются в начале беременности.

По наблюдениям, проведенным в нашем институте О. Д. Кручининой (1957), продолжительность сна при нормальной беременности возрастает иногда до 12—14 ч в сутки. Таким образом, прогестерон влияет не только на процессы адаптации матери к плоду, но на адаптацию ее к беременности в широком смысле слова, включающем такое изменение поведения, которое способствует перераспределению энергии в пользу вегетативных процессов, неизбежно активирующихся в связи с беременностью, за счет процессов «поведенческих». Уменьшение активности поведения во время беременности отчетливо проявляется у диких животных.

Экспериментальное исследование, проведенное в нашей лаборатории на кроликах, показало, что прогестерон, вводимый по 1 мг в течение 3 дней как на фоне эстрогена, так и без него, вызывает на ЭЭГ появление медленных волн. Увеличение дозы прогестерона приводило к увеличению количества таких волн и уменьшению двигательной активности животного (Г. Ф. Хрусталева, 1957).

Влияние прогестерона на мозг вряд ли можно безоговорочно отнести к побочному его действию. Как показали работы А. А. Ухтомского и его школы, при каждом физиологическом процессе создается определенная доминанта, т. е. повышенная активность определенных центров головного мозга, при торможении других, что способствует распределению энергии с преимущественным ее использованием на происходящий в данное время физиологический процесс. И. А. Ар-

шавский (1956) удачно ввел в литературу термин «доминанта беременности». Очевидно участие в этом процессе преимущественного возбуждения определенных центров.

Во время беременности значительно изменяются многие параметры гомеостаза. Со времени классических работ Клода Бернара считалось, что внутренняя среда организма по основным параметрам постоянна и оптимальна. Оказалось, что во время беременности ряд констант крови переходит на новый уровень, который «охраняется» многими механизмами, включающимися немедленно при попытках его искусственно изменить. «Охрана» нового уровня гомеостаза осуществляется не менее интенсивно, чем прежнего, бывшего до беременности и характерного для всех людей при различных физиологических состояниях, кроме беременности (Nyttén, 1968). Судя по хорошему самочувствию и состоянию здоровых беременных женщин, новый уровень гомеостаза может быть назван вторым вариантом оптимума для взрослого человека. Он, по-видимому, создает оптимальную внешнюю среду для плода.

Значительная часть изменений гомеостаза связана со стимуляцией дыхательной функции, вызываемой прогестероном и эстрогенами. Возникает гипервентиляция. Начинается она еще во вторую фазу менструального цикла и длится, нарастая в течение всей беременности. Парциальное давление  $\text{CO}_2$  в крови снижается. Если у небеременной женщины уровень  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  искусственно изменить вдыханием углекислоты, а именно повысить его на 1 мм рт. ст., то легочная вентиляция возрастает сразу же на 1,5 л в минуту. При таком же повышении  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  у беременной женщины вентиляция увеличивается еще больше — на 6 л в 1 мин (Prowse, Gaensel, 1965).

По данным нашей лаборатории (М. С. Давыдов и др., 1976), прирост глубины вдоха при увеличении  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  на 1 мм рт. ст. у женщин с нормальной беременностью достоверно выше ( $57,0 \pm 2,4$  мл/мм рт. ст.), чем у небеременных женщин ( $46,6 \pm 4$  мл/мм рт. ст.). Если у небеременной женщины минутный объем дыхания составляет примерно 5—7 л, то в конце беременности он равен 10—11 л (Б. П. Преварский, 1966). По данным сотрудников нашей лаборатории, минутный объем дыхания у небеременных женщин равен 7,3—8,2 л, а в конце нормальной беременности — 10—13,4 л (В. А. Лопатин и др., 1975; В. В. Баранников, В. А. Лопатин, 1976). Во время родов гипервентиляция возрастает еще больше. Минутный объем дыхания при равной нагрузке до беременности и во время нее (проба с велоэргометром) достоверно больше возрастает уже на 12-й неделе беременности и значительно увеличивается на 36-й неделе беременности. Соответственно возрастают и энергозатраты, рассчитанные в калориях в ми-

нугу. На 12-й неделе беременности у 20% женщин бывает диспноэ в покое, а у 60% — при умеренных напряжениях (Lehmann, 1975).

По данным нашей лаборатории, гипервентиляция легких сопровождается увеличением альвеолярной вентиляции (В. А. Лопатин и др., 1975). Эластические свойства легких в конце беременности не изменяются по сравнению с таковыми у небеременных женщин. Работа, затрачиваемая на дыхание, в конце беременности увеличивается в соответствии со степенью гипервентиляции, т. е. механическая работа дыхательных мышц, затрачиваемая на каждый литр вентиляции, не возрастает (В. В. Баранников, В. А. Лопатин, 1976). В механизме гипервентиляции основное значение имеет повышение чувствительности дыхательных центров к двуокиси углерода (М. С. Давыдов и др., 1976). Несмотря на, казалось бы, неблагоприятные условия функции легких (высокое стояние диафрагмы), жизненная емкость легких не только не уменьшается, но даже увеличивается. Резервный объем выдоха уменьшается, но это компенсируется увеличением резервного объема вдоха. Соотношение между вентиляцией и кровотоком в легких в конце беременности остается прежним (А. Х. Исеев и др., 1975). Диффузионная способность легких в последние месяцы беременности, по некоторым литературным данным, не изменяется (Heidenreich et al., 1972), а по данным нашей лаборатории даже увеличивается примерно на 30% от должной величины для небеременных женщин (В. А. Лопатин и др., 1975).

Легко себе представить, что снижение  $P_{CO_2}$  в артериальной крови беременной женщины не может не повлиять на другие параметры гомеостаза. И действительно, снижение этой величины без соответствующих компенсаторных процессов немедленно привело бы к повышению рН (декомпенсированный респираторный алкалоз), что уже не могло бы быть совместимо с нормальной жизнедеятельностью. Величина рН поддерживается при беременности на нормальном уровне и компенсация респираторного алкалоза происходит путем увеличенного выделения бикарбонатов и уменьшения концентрации солей в крови благодаря увеличению в ней содержания воды с 91,5 до 92% и более. Создается новый, более низкий уровень осмолярности крови, который снижается в среднем с 290 до 280 м/осм/кг. Такое состояние также активно поддерживается, как и новый уровень  $P_{CO_2}$ . Так, если здоровая небеременная женщина выпивает 1 л воды, то максимальная скорость диуреза равна 16 мл в 1 мин; за 2 ч почками выводится 950 мл мочи. При такой же водной нагрузке у беременной женщины максимальная скорость диуреза равна 30 мл в 1 минуту; за 2 ч выводится 1500 мл мочи. Гипервентиляция беременной женщины перекрывает дополнительную

потребность в кислороде, связанную с вынашиванием плода. Как показывает расчет, потребление кислорода, обусловленное жизнедеятельностью плода, плаценты, ростом молочных желез, увеличением сердечной и дыхательной функций, составляет в сумме 20% от потребления женщиной кислорода до беременности. Минутная же вентиляция легких возрастает примерно на 40%, а альвеолярная вентиляция, вероятно, более чем на 65%. По-видимому, основное физиологическое значение гипервентиляции состоит в усиленном выведении углекислого газа и уменьшении его напряжения в артериальной крови, которое у беременных женщин, по данным Нуттен и Leitsh (1971), снижается в среднем с 38,8 до 30,6 мм рт. ст. Снижение  $P_{CO_2}$  с 40,4 до 35,1 мм рт. ст. во время беременности наблюдалось в нашей лаборатории А. Х. Исеевым и др. (1975).

Благодаря пониженному напряжению углекислого газа в крови матери плод может развиваться при нормальном уровне парциального давления этого газа в крови, так как создается трансплацентарный градиент углекислого газа, при котором он легко выделяется из крови плода в кровь матери.

Замечательная способность адаптации дыхательной функции дает возможность вынашивания и рождения нормального ребенка многим женщинам, перенесшим операции удаления легочных долей или даже удаления легкого (М. И. Хвильвицкая, В. П. Богомазова, 1957; Н. Г. Кошелева, 1960; В. А. Струков и др., 1973), и женщинам, страдающим различными пороками сердца или перенесшими операции на сердце (В. И. Бодяжина, Л. В. Ванина, 1955; В. Г. Воронцова, 1960; Л. В. Ванина, 1971, и др.). В комплексе реакций адаптации в условиях высокогорья, дающих возможность рождения полноценных детей, несмотря на хроническое кислородное голодание, имеет большое значение использование резервных возможностей функции дыхания.

Несмотря на очевидное приспособительное значение гипервентиляции при беременности, следует отметить, что чрезмерная гипервентиляция может оказать неблагоприятное влияние на плод (особенно в условиях искусственной вентиляции легких при наркозе). При этом возможны спазм маточно-плацентарных сосудов и вторичная гипоксия у плода.

Общие адаптивные изменения кровообращения начинаются позднее, чем дыхания. Они состоят в основном в повышении интенсивности работы сердца, увеличении объема циркулирующей крови, изменениях свойств крови и функционального состояния кровеносных сосудов.

У некоторых женщин увеличение минутного объема сердца наблюдается на втором мес беременности (А. А. Скворцова, 1944). К концу первого триместра он увеличивается на 1,5 л, а к 20-й неделе — на 4,5—6 л.

Периферическое сосудистое сопротивление, рассчитанное по данным определения минутного объема сердца и среднего артериального давления, на 14—24-й неделе беременности ниже нормы, а к концу беременности достигает нормы, несмотря на увеличение общего сосудистого русла за счет матки, сопротивление в сосудах которой, правда, очень невелико.

Механизм значительного увеличения работы сердца при беременности сложен и не может быть объяснен только увеличением массы тела и потребления кислорода, так как кровь, возвращаясь в сердце, содержит больше кислорода, чем до беременности. Артериовенозная разница в содержании кислорода уменьшается с 46,74 об. % у небеременных женщин до 41,75 об. % в I триместре и 43,94 об. % в конце беременности. Это обстоятельство считают противоречащим понятию «физиологическая анемия беременных». Достоверное увеличение количества циркулирующей крови наблюдается к концу I триместра беременности. Пик увеличения относят к разным периодам, но все они находятся между 26-й и 36-й неделями беременности (Л. С. Персианинов, В. Н. Демидов, 1972; Е. М. Вихляева, 1974; Duffus et al., 1971, и др.).

Увеличение происходит преимущественно за счет плазмы, объем которой возрастает на 40—50 % при увеличении объема эритроцитов на 29—30 %. Ко времени максимального увеличения количества крови общий объем плазмы возрастает чаще всего на 1250—1500 мл при колебаниях от 630 до 2100 мл (R. Schwarz, K. Schwarz, 1971). Наблюдается прямая связь между увеличением размеров плода и количества крови у матери, хотя механизм ее еще неясен. Эта связь отчетливо проявляется при многоплодной беременности. Так, количество крови при одном плоде возрастает на 30—40 %, а при наличии двух близнецов оно на 67 % больше. У 2 женщин с тройней описано увеличение общего объема эритроцитов до 2345 мл, у женщины с 4 плодами — до 2795 мл (Rovinsky, Jaffin, 1965). При наличии близнецов возрастает и относительный объем плазмы.

Увеличение количества крови во время беременности свойственно не только людям. Такое же явление наблюдали и у животных.

Данные об изменениях количества крови в конце беременности неоднозначны. Некоторые авторы отмечали его уменьшение.

Вязкость крови уменьшается, по данным А. А. Скворцовой (1944), с 4,61 усл. ед. у небеременных женщин до 4,20 усл. ед. в ранние сроки и до 3,84 усл. ед. на 22—28-й неделе беременности; по данным Л. С. Персианинова и В. Н. Демидова (1972) — с 4,22 усл. ед. у небеременных до 3,74 усл. ед. к 33—36-й неделе беременности.

Значение разведения крови для обмена веществ плода достаточно велико. Наблюдается прямая зависимость между увеличением (до определенного предела) содержания воды в организме беременной женщины и массой плода. У женщин, у которых объем плазмы возрастал незначительно, рождались плоды малой массы (Hyttén, Leitsh, 1971).

Для нормального кровообращения в матке большое значение имеет развитие венозной сети, отводящей из нее кровь в обход области нижней полой вены, сдавливаемой маткой, в частности через безымянные вены, которые идут вдоль позвоночника. Последние не сдавливаются даже тогда, когда беременная женщина лежит на спине, и несут кровь в верхнюю полую вену, разгружая нижнюю полую вену и способствуя оттоку крови не только из матки, но и из конкурирующих с ней в этом отношении областей, в частности из нижних конечностей.

При высоком прикреплении плаценты отток крови происходит преимущественно через яичниковые вены. В этих случаях диаметр сосудистого пучка яичника может возрасти в 60 раз, причем давление на внутренние стенки яичниковой вены увеличивается в  $2\frac{1}{2}$  раза. Вены яичников способны значительно расширяться, так как их не окружает фасция, имеющаяся в большинстве других вен. Нагрузка, которую во время беременности несут вены яичников, не имеет себе равных в физиологии вен человека. При низком прикреплении плаценты основная нагрузка падает на маточные вены (Hodkinson, 1953). В этом случае для нормального оттока особенно важно развитие коллатерального венозного русла в системе безымянных и паравертебральных вен. Во время беременности они расширяются и принимают в себя значительную часть крови из матки (Noble, 1971).

Во время беременности создаются конкурентные отношения между оттоком крови из малого таза и нижних конечностей. Соответственно законам гидродинамики мощный приток венозной маточной крови в нижнюю полую вену затрудняет поступление в тот же сосуд другой струи крови, отекающей из ног, и давление в венах ног возрастает.

Исследование, проведенное в нашей лаборатории Л. А. Змитрович (1960), показало, что у 82% женщин наблюдалось повышение венозного давления на ногах, которое начиналось обычно с V—VI месяца беременности и достигало максимальных величин к концу беременности, иногда 54 мм рт. ст. Большей частью повышение давления было на 10—12 рт. ст., причем оно в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза превышало венозное давление на руках, которое существенно не менялось, что соответствует литературным данным.

Значение увеличенного оттока крови из матки в повышении венозного давления на ногах подтверждается тем, что у

четвероногих животных во время беременности давление в бедренных венах также возрастает. Кроме того, в механизме этого явления имеет значение и сдавление подвздошной и лодыжной вен маткой и подвздошных вен головкой плода. При кесаревом сечении давление в бедренных венах падает сразу после извлечения плода еще до извлечения плаценты. Когда давление в бедренных венах повышено неравномерно, то плацента обычно оказывается прикрепленной на стороне более высокого давления. Многие явления, характерные для беременности, в том числе и некоторые, относящиеся к изменениям кровообращения, воспроизводятся введением эстрогенов и в значительной степени объясняются их влиянием. Так, у женщин, принимающих эстрогенные контрацептивные таблетки, растяжимость вен увеличивается так же, как и при беременности, и так же повышается проницаемость капилляров (обзор работ см. Nyttén, Leitch, 1971).

Эстрогены способствуют созданию водных резервов вокруг сосудистой сети вследствие их влияния на гидрофильность мукополисахаридов, расположенных вокруг сосудов, что, вероятно, важно для поддержания нового более высокого уровня содержания воды в крови; при чрезмерном оводнении крови она может отдавать избыток воды в окружающую ткань, а при ее дегидратации легко пополняться водой. Этому способствует повышение проницаемости сосудистой стенки, вызываемое эстрогенами.

В результате гемодинамических изменений через матку протекает количество крови, содержащее даже больше кислорода, чем нужно плоду. Плод оказывается обеспеченным кислородом с большой степенью надежности даже в условиях значительного диапазона суточных изменений активности матери, сопровождающихся перераспределением крови в организме и уменьшением интенсивности кровотока в матке.

Комплекс реакций адаптации очень сложен и недостаточно изучен. В механизме его развития, вероятно, имеют значение все гормоны, продукция которых во время беременности возрастает. Роль центральной нервной системы в адаптации к беременности, конечно, не ограничивается возбуждением дыхания. Значение в этом процессе новой доминанты, вероятно, очень велико и подлежит систематическому изучению.

АДАПТАЦИЯ ПЛОДА К СУТОЧНЫМ КОЛЕБАНИЯМ  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ МАТЕРИ

В течение беременности закономерно развиваются структуры и функции плода, его оболочек и плаценты, что обеспечивает его приспособление к материнскому организму. Эти генотипически обусловленные процессы, повторяющиеся при каждой нормальной беременности, уже в значительной степени известны и отражены в обширной литературе.

Менее изучено приспособление плода к «случайным» изменениям внешней среды, возникающим при быстрой смене физиологической активности матери. Нетрудно себе представить, что некоторые из них были бы небезопасными для плода, если бы адекватность его внешнего (трансплацентарного) дыхания и питания не поддерживалась его свойством реагировать на быструю смену внешних влияний.

Современные методы получения информации о состоянии плода человека и животных дают представление о некоторых из таких реакций плода. Во второй половине беременности у плодов обнаруживаются суточные колебания активности различных функций. В хронических опытах на овцах удается регистрировать электроэнцефалограмму плода, движения его глаз (с помощью электрода, прикрепленного к веку), движения жидкости в трахее (электрод имплантируется на трахею), дыхательные движения (регистрируется внутригрудное давление) и некоторые другие функции. Исследования, проведенные Boddy с соавт. (1973), показали, что при кругло-суточном исследовании у плода овцы с 85—90-го дня беременности (продолжительность беременности 147—150 дней) обнаруживаются суточные колебания движения жидкости в трахее. Эти движения в небольшом диапазоне имеют колебания в обе стороны, но жидкость, являющаяся в основном секретом альвеолярного эпителия, поступает из дыхательных путей в околоплодную жидкость. Движение ее минимально рано утром и постепенно возрастает до максимума вскоре после сумерек, когда скорость его превышает минимальную почти в 3 раза. После 125-го дня беременности авторам удалось обнаружить изменения в характере дыхательных движений плода овцы в зависимости от фаз его сна. Наблюдались дыхательные движения двух типов: быстрые, нерегулярные

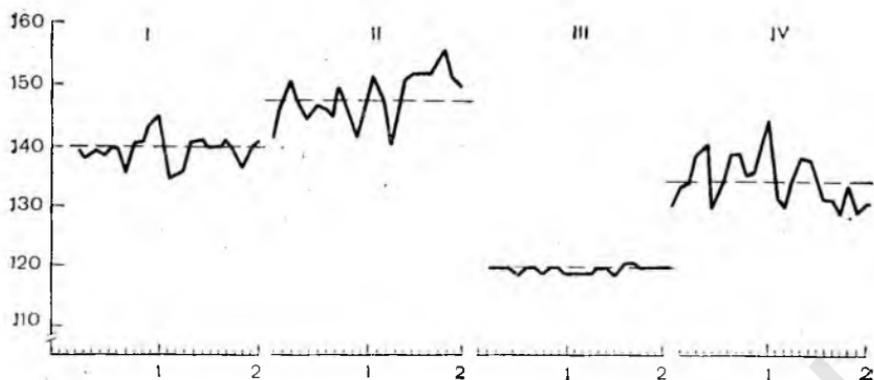


Рис. 7. Изменения частоты сердцебиения плода во время различных фаз ночного сна беременной.

I — во время бодрствования, II — при засыпании, III — во время глубокого сна, IV — после пробуждения. По оси ординат — частота сокращений сердца плода в 1 мин, по оси абсцисс — время в минутах. Штриховые горизонтальные линии — средняя частота сердцебиения. Увеличение флюктуаций сердечного ритма плода в период засыпания беременной и их резкое ослабление во время сна матери (Н. Н. Константинова).

и медленные (1—4 в 1 мин), относительно глубокие. Первые наблюдались только во время парадоксального сна (сопровождающегося движением глазных яблок), а вторые не были связаны со сном или бодрствованием и отмечались в течение около 5% всего времени исследования. При уменьшении концентрации глюкозы в крови овцы авторы наблюдали уменьшение нерегулярных дыхательных движений, которые не исчезали, пока гликемия не достигала 0,08 г/л (при 0,2—0,3 г/л в норме у овец). Быстрые дыхательные движения занимают 40% времени, и такое же время занимает парадоксальный сон.

Исследование плода человека, проведенное теми же авторами, показало, что утром до завтрака матери дыхательные движения плода занимали 40%, а вечером — 90% времени исследования. Внутривенное введение глюкозы утром в течение 10 мин увеличивает время, в течение которого регистрируется дыхание.

Н. Н. Константинова изучала суточный ритм частоты сердечных сокращений и двигательной активности плода человека. Выяснилась не только зависимость этой функции от сна и бодрствования, но и существенные ее изменения в период засыпания и пробуждения беременной женщины (рис. 7). В эти периоды перестройки функционального состояния матери плод был несколько возбужденным: он чаще двигался, флюктуации сердечного ритма увеличивались. Наиболее спокойное состояние было во время глубокого сна матери. Для анализа этого факта Н. Н. Константиновой было изучено

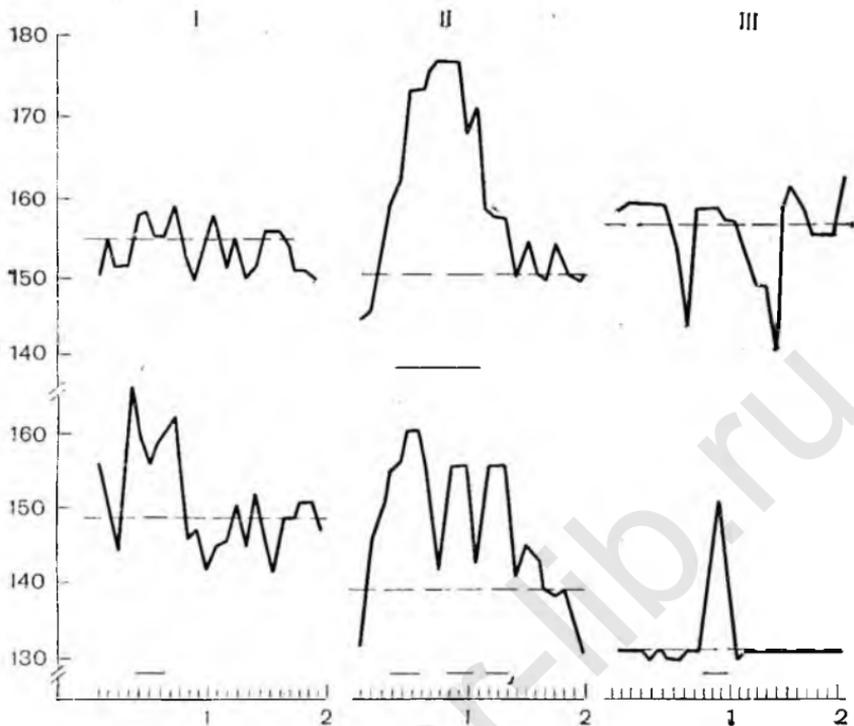


Рис. 8. Изменение сердечной деятельности плодов у женщин в конце беременности после приема 0,2 г амитал-натрия при наступлении сна (внизу) и при его отсутствии (вверху).

I — до приема препарата, II — через 30 мин после приема, III — через 60 мин после приема. По оси ординат — частота сокращений сердца плода в 1 мин, по оси абсцисс — время в минутах. Горизонтальные штриховые линии — средняя частота сердцебиения, сплошные — отметки шевелений плода. Наблюдается зависимость состояния плода не столько от введенного препарата, сколько от того, вызвал ли он сон у матери или нет. (Н. Н. Константинова).

влияние на плод сна беременной женщины, вызванного снотворной дозой барбитуратов или сульфата магния, вводимого для лечения поздних токсикозов беременных (Н. Н. Константинова, 1964, 1966). Оказалось, что и в этом случае при засыпании и пробуждении беременной женщины возрастали двигательная активность и флюктуации сердечного ритма плода. Если после приема этих препаратов женщина не засыпала, то никакой реакции плода не отмечалось (рис. 8, 9). Этот факт имеет существенное значение для понимания механизма, лежащего в основе влияния изменений состояния матери на плод. Он показывает, что для плода не безразлично, спит или бодрствует мать, хотя в обоих случаях она лежит спокойно. Он воспринимает даже какие-то сигналы, вызванные ее засыпанием и пробуждением. Наиболее вероятно, что эти сигналы состоят в изменении интенсивности флюктуаций ма-

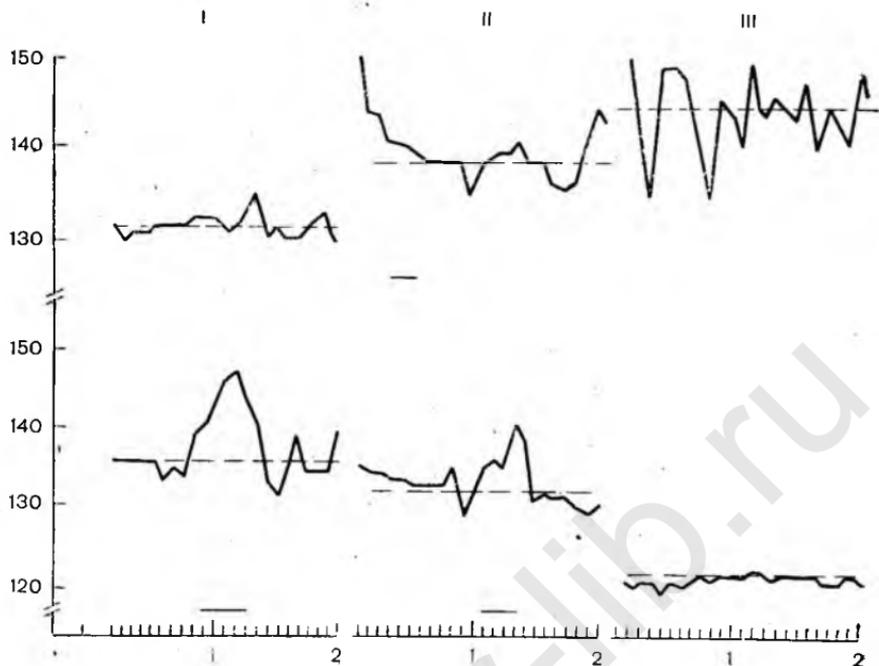


Рис. 9. Различие в реакции плода после внутримышечного введения сульфата магния (20 мл 25% раствора) женщине в конце беременности, не вызвавшего сна (вверху) и вызвавшего сон (внизу).

I — до инъекции, II — через 30 мин после инъекции, III — через 1 ч после инъекции. Остальные обозначения те же, что на рис. 8 (Н. Н. Константинова).

точно-плацентарного кровообращения, в «дезадаптации» материнского и фетального кровообращения в плаценте. Как бы то ни было, но несомненна отчетливая связь между степенями активности матери и плода, а именно в данном случае — между состояниями бодрствования и сна матери и сердечной деятельностью и двигательной активностью плода.

Циклические изменения суточной активности плода имеют значение не только для его приспособления к внешней среде. Легко себе представить значение такой периодики для развития функции центральной нервной системы. Периоды сна, вероятно, имеют такое же значение для плода, как и для организма уже родившегося, а именно значение отдыха, т. е. восстановления уровня обменных процессов до новой готовности к деятельности. Кроме того, влияния извне, возбуждающие различные формы активности плода, побуждают к тренировке интегративной функции центральной нервной системы. Эта функция необходима не только для последующей жизни, но и для адаптации плода. Так, например, известно, что сокращения скелетных мышц способствуют кровообращению. У плода шевеления и дыхательные движения стиму-

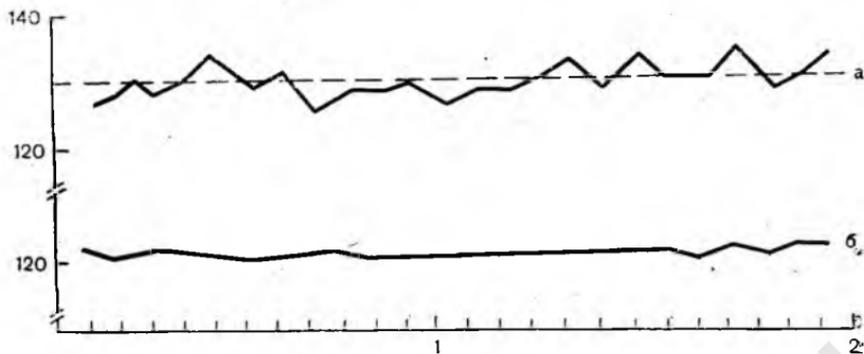


Рис. 10. Резкое ослабление колебаний частоты сердцебиения у плода-анэнцефала (б) по сравнению с нормально развитым плодом (а) в конце беременности.

Штриховая линия — средняя частота сердцебиения. По оси ординат — частота сокращений сердца в 1 мин, по оси абсцисс — время в минутах (отметка времени — 5 с) (Н. Н. Константинова).

лируют пупочно-плацентарный кровоток и тем самым увеличивают возможность получения плодом от матери питательных веществ и кислорода (И. А. Аршавский, 1960а, и др.).

В исследованиях, проведенных в лаборатории, возглавляемой М. Р. Могендовичем (1957), подробно изучена роль возбуждения проприорецепторов мышц в рефлекторных реакциях сердца и сосудов. В оптимальных условиях кровоснабжение работающих мышц возрастает адекватно их увеличенной потребности в кислороде и энергетически активных веществах. Такой оптимум создается у тренированных людей. И. А. Аршавский (1960б) после введения плодам собаки стрихнина, повышающего тонус мышц, наблюдал у них повышение кровяного давления и учащение сердечного ритма, что показывает влияние афферентной импульсации со скелетных мышц на сосудодвигательные центры и центры симпатической иннервации сердца у плодов. Тахикардия приводит к увеличению интенсивности фетоплацентарного кровотока, что обеспечивает дополнительной энергией сокращающиеся мышцы. Эта адаптивная реакция плода может осуществляться с того времени, когда его центральная нервная система приобретает способность координации различных функций, в данном случае сокращения скелетных мышц и сердечной деятельности. При нарушении развития ЦНС у плода нарушается координация и регуляция различных его функций и изменяются реакции плода на раздражения поступающие извне. Так у плода анэнцефала резко ослаблена реакция его сердца на флюктуации маточно-плацентарного кровообращения (рис. 10).

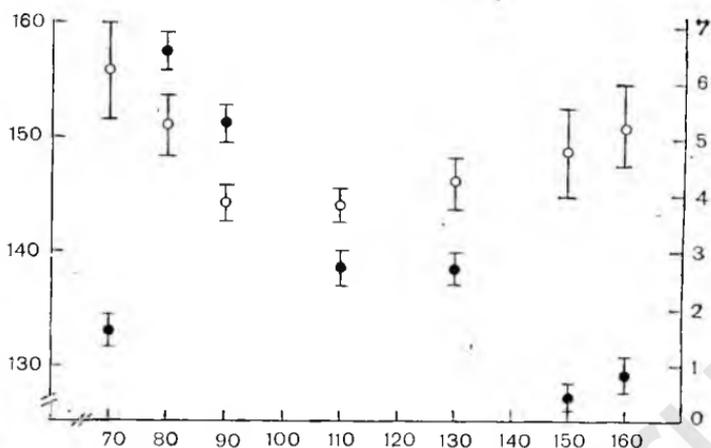


Рис. 11. Зависимость сердечной деятельности и двигательной активности плода от уровня сахара в крови у беременных женщин, страдающих сахарным диабетом.

Белые кружочки — частота сердцебиения плода в 1 мин (шкала слева), черные кружочки — число шевелений плода за 10 мин (шкала справа). По оси абсцисс — уровень сахара в крови у беременных женщин по Сомоджи—Нельсону в миллиграммах (Г. А. Савицкий).

В хронических опытах на овцах Rudolph и Neumann (1973) наблюдали изменения частоты сердцебиения, артериального давления и выброса крови из правого желудочка в связи с дыхательной активностью плода. Глубокие продолжительные вдохи вызывали увеличение этих параметров. Минутный объем сердца плода менялся почти исключительно за счет частоты сердцебиений, так как желудочки сердца плода имеют малую возможность увеличивать ударный объем. Авторы нашли, что у взрослого животного при увеличении частоты сердечных сокращений, превышающей 160—180 в 1 мин, объем сердечного выброса снижается, а у плода он не изменяется даже при частоте сердцебиения 300—325 в минуту.

Г. А. Савицкий (1964) наблюдал зависимость сердечной деятельности и двигательной активности плода от уровня сахара в крови беременных женщин (рис. 11). В этом случае колебания уровня глюкозы изучались у женщин, страдающих диабетом. В исследовании М. Х. Барковой (1971) такое же исследование проведено у женщин при лечебном введении глюкозы (рис. 12). В этом случае, так же как и в исследовании Г. А. Савицкого, гипергликемия у матери приводила к уменьшению частоты шевеления плода. Таким образом, одна из наиболее важных приспособительных реакций плода, состоящая в системном комплексе процессов, регулирующих интенсивность фето-плацентарного кровотока, зависит от гемодинамики в материнской части плаценты и состава проте-

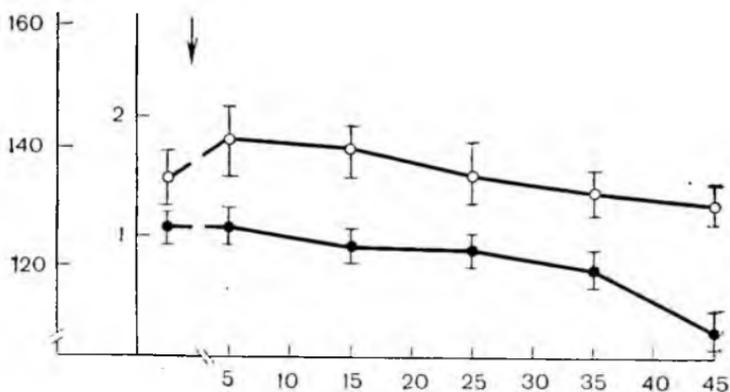


Рис. 12. Влияние внутривенного введения матери глюкозы на сердечную деятельность и двигательную активность плода.

По оси ординат — число сердечных сокращений в 1 мин и число шевелений за 5 мин. Кривая с белыми кружочками — сердцебиение плода, с черными — частота его шевелений. Стрелка — введение 40 мл 40% раствора глюкозы. Переход избыточного количества глюкозы от матери к плоду приводит к достоверному уменьшению его шевелений (М. Х. Баркова).

кающей через нее крови. Она важна для получения плодом нужного количества питательных веществ и особенно кислорода, задержка доставки которого опасна даже на короткий срок. Плод с помощью такой регуляции защищается не только от недостатка, но и от избытка кислорода, при котором плацентарные сосуды сокращаются. Эффективность ее возрастает с увеличением средней интенсивности плацентарного кровотока и развитием рефлекторных механизмов сердечно-сосудистых реакций плода.

Для регуляции приспособительных гемодинамических реакций плода наибольшее значение имеют рефлекторные реакции, начинающиеся с возбуждения рецептивных полей, «обращенных вовне», т. е. находящихся в сосудах, непосредственно связанных с плацентой, а именно в нисходящей аорте и в сосудах, расположенных на пути тока крови от плаценты до сердца. Эти рефлекторные реакции изучены главным образом в связи с переходом к внеутробной жизни, а также с внутриутробной асфиксией и будут рассмотрены в соответствующих разделах.

Однако и в тот период развития, когда еще нет нервной регуляции деятельности сердца и сосудистого тонуса, у зародыша отмечаются приспособительные гемодинамические реакции. Примером может служить следующая реакция, наблюдавшаяся нами в экспериментальных исследованиях на кроликах. Был разработан метод бережного выделения тела зародыша и желточной оболочки у кролика 12-го дня эмбрионального развития с максимальным сохранением в них крови (Н. А. Трипольская, Н. Н. Константинова) и несколько

модифицирован метод определения содержания гемоглобина Кросби и Фурта (З. Н. Жахова). Применение этих методов позволило установить, что в этот срок внутриутробного развития в сосудах желточной оболочки содержатся в 2—3 раза больше гемоглобина на единицу массы ткани, чем в тельце зародыша. Оказалось также, что желточные сосуды могут вместить еще большее количество крови. Так, после перевязки пуповины при длительном пребывании зародыша в теплом физиологическом растворе в сосудах желточной оболочки содержание гемоглобина на единицу массы ткани в 4 раза превышало таковое в тельце зародыша (Н. Л. Гармашева и др., 1974; Н. Н. Константинова и др., 1977).

Свойство желточной оболочки «депонировать» кровь, может защитить зародыш от плеторы при переходе крови к нему из плаценты. Именно в ранние сроки развития такое перераспределение может быть опасным, так как в это время в плацентарных сосудах содержится значительно больше крови, чем в его теле. Многие же физиологические и особенно патологические состояния матери могут приводить к сокращению емкости сосудистого русла фетальной плаценты и как из губки «выжимать» из нее кровь в тело плода. При морфометрии плацентарных тканей на гистологических срезах мы наблюдали после различных вмешательств, приводящих к гиперемии материнской части плаценты, относительное уменьшение площади, занимаемой в фетальной плаценте сосудами, по сравнению с площадью, занимаемой трофобластом. Если бы желточная оболочка не принимала в свои сосуды избыток крови, временно переходящий из плаценты, то зародыш мог бы погибнуть от избыточного поступления крови к его сердцу. Вероятно, в этом состоит одна из физиологических функций желточной оболочки. Она играет, можно полагать, весьма существенную роль в приспособительной реакции зародыша.

У плода человека желточный мешок функционирует всего лишь около 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> мес — срок значительно меньший, чем у многих видов животных. Однако роль его в кровообращении плода именно в это время может быть велика потому, что еще не включилась в этот процесс незрелая печень. К концу этого времени печень уже достаточно развита и через нее шунтируется большая часть крови, поступающей из плаценты к сердцу плода. Емкость печеночных сосудов достаточно велика и постепенно возрастает, что может предохранить сердце плода от колебаний притока крови при перераспределении ее между плацентой и телом плода.

Весьма важен вопрос, в какой мере плод способен к воспроизведению неспецифической реакции адаптации, которая у взрослых описана Селье. Плод еще не имеет механизмов для воспроизведения этой реакции, но полагают, что можно

говорить о симптомах его реакции стресс в том понимании, которое применимо к взрослому организму (Stave, 1970). Действительно, в последние недели внутриутробной жизни при гипоксии нередко наблюдается тахикардия плода, возникающая в результате выделения катехоламинов. В это время гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система уже функционирует. Однако из-за особенностей состояния плода (незрелость многих функциональных систем, ничтожно малое значение экстерорецепции, связь с внешней средой в основном через кровообращение и др.), если и можно применить к нему термин «реакция стресс», то с оговоркой о ее своеобразии и отдаленном сходстве с таковой у взрослого.

Своеобразие реакций зародыша и плода на повреждающие воздействия может быть весьма значительным. Так, например, его универсальная реакция на многие воздействия извне состоит в отставании развития, в котором можно усмотреть возникшие в системогенезе защитные черты, так как развитие жизненно важных функций отстает меньше других. В некоторых случаях патогенные влияния вызывают акцелерацию развития некоторых систем. Понятие «стресс», относимое ко взрослому организму, должно быть очень расширено, чтобы подобные реакции плода могли войти в него. Возможно, дальнейшее развитие учения о реакциях стресс охватит не только таковые при вполне развитых функциональных системах, определяющих эти реакции, но и постепенное формирование реакции стресс в онтогенезе. Вероятно, информация о плоде должна возрасти прежде, чем будет доступна обобщенная характеристика его реакций на повреждающие воздействия, несомненно различных в разные сроки онтогенеза, тем более антенатального.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ПЛОДОМ И МАТЕРИНСКИМ ОРГАНИЗМОМ В ПРОЦЕССЕ НАСТУПЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ РОДОВ

### РОЛЬ ПЛОДА В НАСТУПЛЕНИИ РОДОВ

В давние времена в механизме наступления родов большая роль отводилась плоду. Считали, что он упирается ножками в дно матки и таким образом с помощью матери выбирается наружу. Благодаря успехам в области физиологии сократительной деятельности матки это представление заменилось различными теориями, в которых главная роль отводилась процессам, происходящим в материнском организме, и очень малая — плоду.

Системный подход к изучению этой проблемы дал возможность выяснить некоторые взаимосвязанные процессы в обоих организмах и наступление родов предстало как их сложное взаимодействие. Весьма существенными в этом плане оказались исследования на овцах и козах, в которых выяснилось большое значение созревания гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы плода в наступлении родов.

Этот процесс не идентичен тому, который происходит у человека, но полученные данные способствовали пониманию механизма наступления и течения родов у человека.

Имеется достаточно данных (см. обзоры Liggins, 1973; Dawes, 1973; Challis, Thorburn, 1975), чтобы представить себе механизм наступления родов у овец и коз следующим образом.

Следует напомнить, что у овец и коз, так же как и у других видов животных и у человека, эндокринная система плода в известном отношении независима от материнской. Это объясняется тем, что некоторые гормоны матери не могут проникать через плаценту или проникают в ничтожных количествах. К ним относится и адренкортикотропный гормон (АКТГ). У овцы всего 2—5% кортизола матери переходит к плоду. Надпочечники плода интенсивно развиваются в то время, когда созревает его гипоталамо-гипофизарная система и начинает выделяться гипофизом собственный АКТГ плода. Это происходит в последние 10 дней беременности. Не исключено действие на надпочечники и других гипофизарных гормонов плода. Чувствительность надпочечников плода к АКТГ в течение беременности, особенно к концу ее, возрастает. Полагают, что АКТГ повышает активность фермента, гидроксилирующего 11-дезоксикортизол в кортизол. В результате всех

этих процессов в крови плода быстро возрастает количество кортикостероидов, в основном кортизола, что является первым этапом на пути к наступлению родов. Это происходит независимо от увеличения количества кортикостероидов в крови матери. У плода овец возрастание кортикостероидов происходит всегда перед вызванными и спонтанными родами, наступающими как в срок, так и преждевременно. Удаление гипофиза у плода, находящегося в матке, продлевает беременность на неопределенно долгий срок, а инфузия АКТГ или глюкокортикоидов плоду приводит к преждевременным родам. Вслед за выделением кортикостероидов у плода увеличивается содержание эстрогенов и уменьшается содержание прогестерона в крови самки, что является вторым звеном, предшествующим наступлению родов. Увеличивается в основном содержание 17- $\beta$ -эстрадиола. Еще не вполне ясен механизм этого процесса. Предполагают, что в период активации надпочечников плода в них увеличивается синтез не только кортикостероидов, но и дегидроэпиандростеронсульфата, являющегося предшественником эстрогенов, синтезируемых плацентой (см. с. 24), количество которых при этом возрастает. В течение суток перед родами у самки появляется волна свободных эстрогенов в крови. Плод имеет большой запас сульфоконъюгатов эстрогенов, которые могут переходить через плаценту при повышении ее проницаемости. Возможно, они гидролизуются материнскими тканями. В маточной вене уменьшается содержание прогестерона, что говорит о подавлении синтеза его плацентой. У овец прогестерон имеет плацентарную, а у коз — овариальную природу. У овец, как полагают, фетальные кортикоиды могут непосредственно влиять на продукцию плацентарного прогестерона, а у коз регрессия желтого тела наступает, по-видимому, под влиянием увеличения продукции эстрогенов, возможно, вследствие стимуляции ими образования простагландина  $F_{2\alpha}$ .

Увеличение простагландина  $F_{2\alpha}$  является третьим звеном в развитии родов у овец и коз. Его пик в маточной вене совпадает с пиком эстрогенов. Он синтезируется в миометрии и материнской части плаценты, для чего требуется определенное соотношение эстрогенов и прогестерона. Введение прогестерона небеременной овце вызывает аккумуляцию внутриматочного секрета, богатого простагландином  $F_{2\alpha}$ . Простагландины считаются гормонами местного действия, так как они оказывают прежде всего влияние в области их образования. Простагландин  $F_{2\alpha}$ , по-видимому, является основным непосредственным стимулятором миометрия, вызывающим начало его родовых сокращений.

У других видов животных механизм наступления родов иной. Так, например, у африканского хорька продолжительность нормальной и ложной беременности одинакова —

42 дня и в обоих случаях одинакова секреторная активность желтого тела, которое, следовательно, и является основной детерминантой этих периодов. У крыс яичники играют большую роль в наступлении родов. Если их удаляют за 48 ч до нормального срока, т. е. до времени быстрого повышения содержания овариальных эстрогенов, то нормальные роды задерживаются, но их можно вызвать инъекцией 10 мкг эстрадиолдипропионата через 24 ч после овариэктомии. У морских свинок нельзя вызвать роды введением АКТГ. Но если на 50-й день беременности всем плодам морской свинки ввести этот гормон, то роды наступают на несколько дней раньше срока (Donovan, Peddie, 1974). По поводу роли плода кролика в наступлении родов мнения противоречивы. Некоторые полагают, что плод не играет роли в наступлении родов (Jost, 1973). Однако у него все же и до родов надпочечники активны, и кортизол, вводимый самке, вызывает продукцию простагландинов.

Процессы, происходящие перед родами у человека, во многом отличаются от таковых у овцы. Давно известный факт — удлинение беременности при анэнцефалии плода, обычно сочетающейся с недоразвитием надпочечников, казалось бы, говорит в пользу значения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы плода в наступлении родов. Количество кортизола в течение беременности в пупочной вене возрастает в 3 раза с 12—18 нед до конца беременности, а в родах увеличивается еще больше и достигает 70 нг/мл (при 7 нг/мл в 12—18 нед), что также говорит в пользу значения плода в механизме наступления родов. Перед родами в крови нормального плода возрастает концентрация аргинин-вазопрессина. Полагают, что он действует на медианную возвышенность и переднюю долю гипофиза, что может стимулировать выделение АКТГ (Challis, Thornborn, 1975). Секреция дегидроэпиандростеронсульфата надпочечниками плода, а в результате и секреция эстрогенов плацентой в конце беременности возрастают. У обезьян резус также обнаруживаются явления, показывающие, что гипофизарно-адреналовая система плода вовлечена в процесс наступления родов (Liggins, 1973).

Однако в противоположность тому, что наблюдается у овцы, при сравнительном изучении содержания прогестерона и эстрогенов в крови у женщин в ближайшее время перед родами и после их наступления различия не были обнаружены. Влияние кортикостероидов на эстрогенный обмен у женщин тоже не совпадает с таковым у овцы. Кортикостероиды у человека подавляют синтез предшественника эстрогенов в надпочечниках плода. Но повышение содержания простагландина  $F_{2\alpha}$ , предшествующее родам у овцы, имеет место и у человека. Введением простагландинов можно успешно вызвать

роды у женщин как в середине, так и в конце беременности (обзор см. Л. С. Персианинов и др., 1971). Попытка вызвать роды у человека введением аномальным плодам больших доз глюкокортикоидов оказалась безуспешной.

По-видимому, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система плода человека играет какую-то роль в механизме наступления родов, но не столь значительную, как у овцы. Несомненным является участие простагландинов в наступлении родов у женщины.

Приведенные данные показывают, что в механизме наступления родов имеют значение взаимосвязанные процессы в гипоталамо-гипофизарной системе плода в плаценте и в матке. Имеет ли в этом процессе значение гипоталамо-гипофизарная система матери или другие отделы ее центральной нервной системы? Для выяснения этого вопроса нами были поставлены опыты на кроликах и крысах (Н. Л. Гармашева, 1941). Животных покрывали таким образом, чтобы роды наступили у всех в один и тот же день. За 2 дня до этого срока животным начинали давать наркоз, который прекращали лишь после родов. Крысам вводили смесь из нескольких веществ: паральдегида, хлоралгидрата, алкоголя, дигалена и эфедрина. Кроликам через зонд вводили в желудок 1% веронал и таким же образом — молоко. Наркоз поддерживали на такой глубине, чтобы животные лежали неподвижно, но реагировали на болевые раздражения. Несмотря на то что при этом функциональное состояние центральной нервной системы, несомненно, значительно нарушалось, подопытные крысы и кролики начинали рожать в то же время, что и бодрствующие контрольные животные. Это дало основание заключить, что центральная нервная система самок этих двух видов животных не играет значительной роли в механизме наступления родов. Однако течение родов у подопытных животных резко отличалось от такового у контрольных. Продолжительность родов была значительно увеличена, и многие плоды родились в асфиксии. Это совпадает с современными представлениями о роли гипоталамо-гипофизарной системы матери в развитии уже начавшейся родовой деятельности (см. ниже).

В последнее время подробное же исследование было произведено Воег с соавт. (1974). Авторы изучали продолжительность беременности у крыс, которым вводили алкоголь, нембутал и уретан. У всех животных роды наступили в срок, что, по мнению авторов, противоречит гипотезе о роли гипоталамо-нейрогипофизарной системы в механизме наступления родов.

Не изменялась продолжительность беременности и при сокращении количества воды, даваемой животным, что также оказывает влияние на активность нейрогипофиза.

Наличие точных методов определения вазопрессина и окситоцина в крови позволило пересмотреть их роль в механизме родов. Оказалось, что окситоцин выделяется гипофизом матери не перед родами и даже не в начале родов, а главным образом в фазе изгнания. Это наблюдается у многих животных и у человека. Можно отметить даже струйное поступление его в кровь, причем частота струй возрастает по мере развития родов, достигая максимума во второй их стадии. Увеличение содержания окситоцина сочетается с одновременным увеличением содержания вазопрессина. По-видимому, выделение этих гормонов является не причиной, а следствием уже начавшихся родов и имеет значение в дальнейшем развитии родовой деятельности и в изгнании плода. Оно способствует также полному сокращению матки после родов. Предполагают, что механизм выделения окситоцина рефлекторный, но возможно и непосредственное действие на гипофиз простагландинов.

Выяснилось, что во время родов активируется и задняя доля гипофиза плода. Количество окситоцина в его крови возрастает, особенно в пуповинной артерии, что говорит о фетальной природе этого гормона. В плазме новорожденных обнаруживается много нейрофизина (Chard, 1973). По-видимому, миоэпифиз находится под действием как материнских, так и фетальных гормонов, стимулирующих его сокращения.

Участие плода в течение родов подтверждается тем, что при живых плодах родовая деятельность матки животных более регулярна, чем при мертвых. Это особенно отчетливо видно в эксперименте, когда плоды в одном роге матки умерщвлены, а в другом — живы. Такие исследования в нашей лаборатории были поставлены Т. А. Кучеренко (1959). Плоды кролика в одном роге матки на 18—21-й день беременности умерщвлялись введением в полость черепа 0,2 мл 96° спирта. На 30-й день беременности в остром опыте регистрировались сокращения обоих рогов матки; в некоторых случаях регистрация производилась во время родов, начинавшихся под влиянием оперативного вмешательства. Сокращения рога, содержащего живые плоды, были интенсивны с более или менее правильными интервалами, а второго — беспорядочны и неэффективны. Всегда рождались первыми живые плоды и вскоре после них, а иногда после промежутка в несколько часов рождались плоды мертвые.

Важным механизмом охраны благополучия плода во время родов является асимметрия миоэпифиза. Известно, что во время родовых сокращений матки в активном состоянии находится миоэпифиз всей матки, за исключением области при-

крепления плаценты. Если бы эта часть миометрия сокращалась так же, как и остальные, то преждевременное отделение плаценты было бы неизбежным.

Для объяснения функциональных особенностей области миометрия под плацентой были предложены различные гипотезы. Из них наиболее широко обсуждаемой была гипотеза Csapo (1961), который предположил наличие в миометрии так называемого прогестеронового блока. В матке, находящейся под влиянием прогестерона, потенциал действия генерируется, но возбуждение не распространяется. Механизм влияния прогестерона на мышцы матки объясняют тем, что он изменяет мембранный потенциал клетки и делает миометрий маловозбудимым. По мнению автора, особые свойства субплацентарного участка миометрия возникают в связи с преимущественным действием на него прогестерона, синтезируемого плацентой. Раздражение участка миометрия вне плаценты приводит к распространению возбуждения; если же раздражается субплацентарный участок миометрия, то распространения возбуждения не происходит. У кроликов в течение беременности, по мнению автора, блокирована прогестероном вся матка, а к 25—30-му дню беременности обнаруживается сегментарный блок, выраженный в плацентарных ложах более, чем в межплацентарных участках, которые становятся частично проводимыми. Этот блок исчезает перед родами. Под влиянием эстрогенов способность матки проводить возбуждение возрастает.

Теория прогестеронового блока в качестве объяснения неактивности субплацентарного участка миометрия до начала третьего периода родов не может считаться общепризнанной и тем более применимой к человеку. Много фактов с ней плохо совместимы. Не вполне ясно, может ли прогестерон из плаценты проникать путем диффузии в миометрий и оказывать в субплацентарной его зоне особенно сильное воздействие. Определение содержания прогестерона в субплацентарной и отдаленной от плаценты частях миометрия показало, что в первой части его больше (0,63 мкг/г), чем во второй (0,31 мкг/г), но индивидуальные различия очень велики и полученные данные не считаются вполне убедительными (Vagpes et al., 1962). Если же прогестерон выделяется из плаценты в межворсинчатое пространство и уносится кровью, то в миометрий он может поступать только из общего кровотока через маточную артерию. В этом случае избирательная реакция субплацентарной части миометрия, не вызывающая сомнений, может быть объяснена лишь ее высокой специфической тканевой рецепцией. Прогестерон оказывает различное влияние на матку кролика и на матку человека. У кролика введением прогестерона можно продлить беременность на 2—3 дня и даже более, а у женщин применение прогестерона

в дозах 400 мг в день не подавляет спонтанных и вызванных окситоцином колебаний внутриматочного давления (обсуждение по докладу Csapo, 1961). Кроме того, как известно, в третьем периоде родов субплацентарный участок матки сокращается, что способствует отделению плаценты. Между тем резких изменений содержания гормонов в это время в различных участках миометрия не обнаруживается.

М. З. Гермером (1963, 1964) были проведены одновременные исследования спонтанной и вызванной биоэлектрической активности в различных участках матки у беременных самок кролика. Автор исследовал субплацентарную и антимеристральную области, а также некоторые участки между ними в зоне расположения одного плода. При этом выяснилось, что в субплацентарном участке матки имеются характерные особенности биопотенциалов. Они имеют выраженный спайковый характер. Спайковая активность большой амплитуды возникает нередко в правильном ритме с интервалами примерно до 1 с. Интересно, что подобная же активность наблюдается в параметрии на некотором расстоянии от матки. Судя по электрическому выражению функциональной активности, параметрий и субплацентарная часть миометрия представляют собой как бы единую функциональную подсистему. Это представление совпадает с наблюдениями, показывающими, что во время развития беременности в субплацентарный участок миометрия врастают волокна из параметрия. Остальная часть миометрия имеет совершенно иную биоэлектрическую активность, которая отличается от активности субплацентарного участка в зависимости от того, насколько участок миометрия отдален от области прикрепления плаценты (рис. 13, 14). Если принять положение о двух функциональных подсистемах, то можно представить себе, что во время родов создаются условия последовательного их возбуждения (Н. Л. Гармашева, 1971). Подсистема субплацентарного участка миометрия и параметрия, по-видимому, возбуждается более всего после опорожнения матки и резкого ее сокращения, т. е. в начале третьего периода родов, когда периодическая активность внеплацентарной части миометрия уменьшается. В это время в связи с опорожнением и сокращением матки происходит натяжение параметрия и повышение активности субплацентарного участка матки, что, возможно, и является важным механизмом отделения плаценты. Асимметрия миометрия представляет собой важный приспособительный механизм, предохраняющий плод от кислородного голодания во время беременности и родов, так как именно через «пассивную» часть миометрия проходят сосуды, снабжающие кровью межворсинковое пространство.

Весьма вероятно, что наличие живого полноценного плода способствует функциональной асимметрии миометрия не

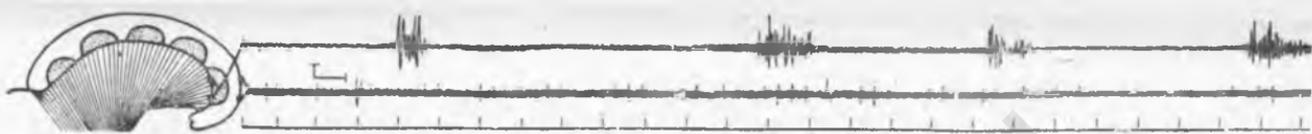


Рис. 13. Различная спонтанная биоэлектрическая активность мышц мезометрального и антимезометрального краев левого рога матки самки кролика на 26-й день беременности в месте прикрепления плаценты плода, первого от вагинального конца этого рога матки. Калибровка 10 мкВ, 1 с (М. З. Гермер).

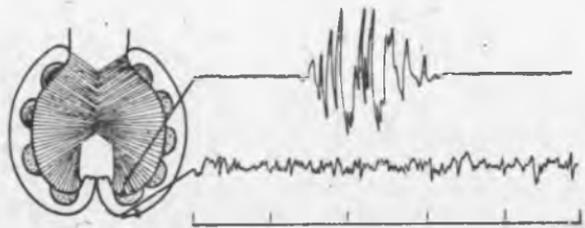


Рис. 14. Отдельная группа биопотенциалов плацентарного участка миометрия самки кролика. Отведение и калибровка такие же, как на рис. 13 (М. З. Гермер).



Рис. 15. Реакция плацентарных участков миометрия обоих рогов матки на введение 0,25 мл физиологического раствора (стрелки) плоду кролика в правом роге матки, извлеченному из ее полости и сохранившему с ней связь через пуповину. Калибровка 10 мкВ, 1 с.

В данном опыте реакция противоположного рога матки на инъекцию физиологического раствора плоду наступила раньше, чем реакция ипсилатерального рога матки, что говорит о ее рефлексорной природе (М. З. Гермер).

только до рождения, но и во время него, что необходимо для нормального развития родового акта. Это предположение подтверждается результатами серии исследований, проведенных в нашей лаборатории. Если у плодов кролика избирательно перевязать пупочную вену и оставить интактными пупочные артерии, то нередко наблюдается усиление сокращений миометрия (Н. Л. Гармашева, 1951). Рефлекторная активация миометрия наблюдается и при перевязке пуповин (Н. Л. Гармашева и Е. Ф. Крыжановская, 1960). Следовательно, изменения плацентарного кровообращения плода могут оказать влияние, активирующее миометрий. Даже если ввести обездвиженному плоду 0,2 мл физиологического раствора, то наблюдается статистически достоверное усиление биоэлектрической активности миометрия как в этом роге, так и в противоположном (М. З. Гермер, 1964) (рис. 15). Механизм этих реакций, вероятно, рефлекторный, такой же, как и реакций, описанных выше. Правда, во время родов мощные сокращения миометрия оказывают настолько резкое влияние на афферентную систему матки, что этот более тонкий механизм может иметь второстепенное значение. Но все же его влияния нельзя исключить.

Приведенные факты, так же как и многие другие, свидетельствуют о наличии разнообразных механизмов, способствующих бесперебойному снабжению рождающегося ребенка кислородом и уменьшению повреждающих влияний родового акта. Очевидна несостоятельность представления о родах как о процессе изгнания плода как чужеродного тела. К сожалению, такие представления высказываются даже в современной литературе. Нормальный родовой акт, как правило, не только не вредит плоду, но способствует его последующей адаптации к внеутробной жизни. Физиологическая гипоксия во время родового акта, неизбежно возникающая у плода, в норме не достигает уровня, повреждающего основные жизненные механизмы; она способствует ускоренному созреванию энзимных систем (Н. Л. Василевская, 1969).

## ПЕРЕХОД К ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ

## НАЧАЛО ЛЕГОЧНОГО ДЫХАНИЯ

Для своевременного первого вдоха и установления дыхания нужны достаточная зрелость функциональной системы дыхания, т. е. легких и механизмов, регулирующих их функции, адекватная чувствительность центральной нервной системы по отношению к комплексу новых физиологических раздражителей, действующих на организм сразу после рождения, и сопряженные с началом дыхания изменения гемодинамики, которые возможны при достаточной зрелости функциональной системы кровообращения.

Функциональная система дыхания начинает формироваться очень рано. В соответствии с закономерностями системогенеза (см. с. 14), элементы этой системы развиваются синхронно и формируются раньше многих других. У плода человека на 11—12-й неделе развития в передних рогах спинного мозга уже наблюдается разделение серого вещества на ядра. В ядре, которое в будущем будет связано с диафрагмой, обнаруживаются клетки со степенью развития, значительно превосходящей таковую других клеток (Е. Л. Голубева, 1971).

Легкие плода человека до 16-й недели беременности имеют железистую структуру. Они растянуты примерно до функциональной остаточной емкости жидкостью, продуцируемой самими легкими. По составу эта жидкость значительно отличается от околоплодной, в которую ее избыток постепенно вытекает. Легочные пути обнаруживаются впервые у 24-дневного плода. У плода овцы обнаружен сфинктерный механизм, периодически открывающийся. При этом жидкость вытекает и может заглатываться плодом (Avery, 1972). При перевязке трахеи у плода овцы легкие сильно растягиваются.

Физиологическое значение альвеолярной жидкости еще неясно. Полагают, что она помогает формировать будущие дыхательные пути. Когда начинается дыхание и в альвеолах повышается давление, жидкость из альвеол переходит в интерстициальные пространства, откуда оттекает с лимфой. Возможна абсорбция альвеолярной жидкости и без дыхательных движений, когда в эксперименте секреторный процесс приостанавливается цианидами (Olver et al., 1973). Бы-

струму оттоку жидкости вначале дыхания способствует интенсивный ток лимфы через легкие.

Дыхательные мышцы также созревают рано. Ультразвуковым прибором удается зарегистрировать дыхательные движения плода человека с 12-й недели беременности (WHO report № 540, 1974). К концу внутриутробного развития периоды регулярного дыхания с частотой 40—70 в минуту занимают около 70% времени (Dawes, 1973), т. е. они значительно более интенсивны и регулярны, чем предполагали ранее. В норме дыхательные движения плода происходят при закрытой голосовой щели и околоплодная жидкость не попадает в легкие. Количественный анализ движения жидкости при дыхательных движениях плода овцы с помощью электромагнитного прибора показал, что обычно перемещение жидкости в обе стороны происходит в трахее в пределах около 2 мл и лишь при очень глубоких (более 60 мм рт. ст.) и длительных (до 1 с) инспираторных усилиях аспирируется 10—15 мл жидкости (Dawes, 1973).

Гормональная регуляция дыхательных движений плода почти не изучена. Интересно, что прогестерон, вызывающий гипервентиляцию у женщин и самок животных во время беременности, у плода овцы тормозит респираторную активность. Более известна роль гормонов в «биохимическом созревании» легких, в частности в способности клеток, выстилающих альвеолы, вырабатывать фосфолипиды. Известно, что пленка, образуемая фосфолипидно-белковым комплексом (сурфактантами) на поверхностях водных растворов, меняет поверхностную активность в зависимости от увеличения или уменьшения поверхности, на которой эта пленка распределяется. При выдохе, когда поверхность легких сокращается, сурфактанты становятся более активными и уменьшают поверхностное натяжение до очень малых величин и для расправления легких требуется очень малое давление. При вдохе активность сурфактантов, распределяющихся на большей поверхности, уменьшается, и поверхностное натяжение возрастает. Благодаря сурфактантам в легких остается значительная часть воздуха перед следующим вдохом. Если же сурфактантов мало, то при выдохе легкие спадаются (коллапс), что затрудняет следующий вдох. Одно из основных веществ, определяющих свойства сурфактантов, — лецитин.

Экспериментальные исследования на кроликах и овцах показали, что с началом дыхания происходит большой выброс поверхностно-активного лецитина и чрезвычайное усиление его синтеза. У доношенных плодов кролика его концентрация после часа жизни возрастает в 30 раз. У плода человека в смыве из легких поверхностно-активный лецитин обнаруживается в 22—24 нед (Gluck, Kulovich, 1973). Количество сурфактантов бывает достаточно для выполнения лег-

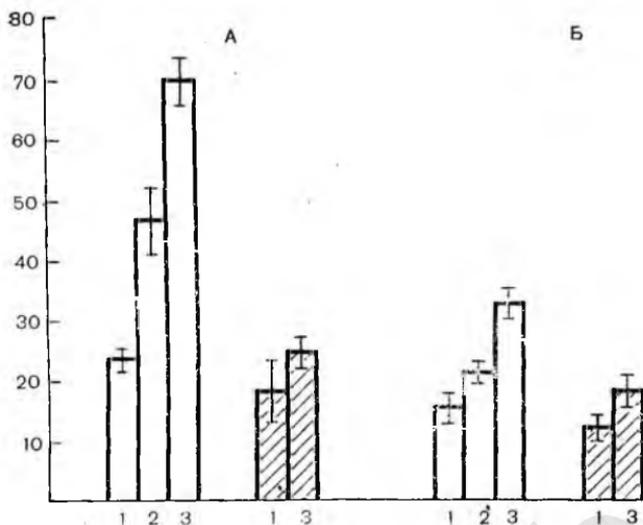


Рис. 16. Быстрая васкуляризация легких (А) и в меньшей степени печени (Б) в перинатальном периоде развития плодов кролика в норме (белые столбики) и задержка этого процесса после разрушения головного мозга (заштрихованные столбики).

Исследованные плоды 29-го дня (1), 30-го дня внутриутробного развития (2) и новорожденные (3) (А. А. Черемных).

кими их функции в 28 нед беременности и достигает еще больших величин, обеспечивающих нормальную функцию легких, в 34—38 нед (Müller-Tyl, Lempert, 1975).

В процессе созревания легких, в частности синтеза сурфактантов, имеют большое значение кортикостероиды. Под их влиянием содержание сурфактантов в легких и в околоплодной жидкости, куда поступает легочный секрет, оказывается довольно значительным еще до рождения, но, возможно, роды, при которых у плода интенсивно выделяются кортикостероиды, способствуют ускоренному созреванию эпителия легких, синтезирующего сурфактанты.

Секреторная функция альвеолярного эпителия тесно связана с кровообращением в легких, а развитие их сосудистого русла, вероятно, тоже находится под влиянием гормонов надпочечников. В пользу этого предположения говорят следующие экспериментальные данные, полученные в нашей лаборатории А. А. Черемных. У плодов кролика производилось морфометрическое исследование (на гистологических препаратах) степени васкуляризации легких. В норме с 29-го по 30-й день внутриутробного развития васкуляризация резко возрастает. Сосудистое русло легких за этот срок возрастает с 23,9 до 47% общего объема паренхимы. В печени такого быстрого возрастания степени васкуляризации нет. Если же на 28-й день развития, т. е. за сутки до исследования, у плодов был

разрушен головной мозг путем введения 0,2 мл спирта через стенку матки (такая же операция, но без введения спирта производилась и в контроле), то васкуляризация обоих органов, особенно легких, задерживается (рис. 16). Как известно, для развития надпочечников и секреции ими кортикостероидов нужна нормальная функция гипоталамо-гипофизарной системы. При анэнцефалии обычно бывает гипоплазия надпочечников. Наиболее вероятное, но все же лишь предположительное объяснение недоразвития сосудов легких после разрушения головного мозга состоит в том, что для полной реализации этого процесса оказалось недостаточно гормонов, секреция которых регулируется гипоталамо-гипофизарной системой.

При достаточной зрелости функциональной системы легочного дыхания новорожденный сразу делает первый вдох и у него быстро устанавливается эффективный дыхательный ритм.

Подготовкой к дыханию является: «выжимание» жидкости из легких при сдавливании грудной клетки ребенка родовыми путями, увеличение кровотока через легкие в связи с перестройкой гемодинамики, вхождение до первого вдоха некоторого количества воздуха в трахею и крупные бронхи и их раздражение воздухом. Измерение, произведенное у ребенка с помощью введенного в пищевод катетера с измерительным прибором, показало, что в легкие до начала дыхания поступает около 10 мл воздуха. После рождения на ребенка оказывает влияние много новых экзогенных и эндогенных факторов: меняется гравитация, вместо равномерно теплой жидкостной среды он оказывается окруженным воздухом, температура которого обычно (за исключением тропических стран) значительно холоднее (следовательно, включаются механизмы терморегуляции, также подготовленные системогенезом), возбуждаются контактные и дистантные экстерорецепторы, на новый уровень деятельности переходят интерорецепторы, меняется гемодинамика и кислотно-щелочной баланс (следовательно, возбуждаются баро- и хеморецепторы) и т. д. Выделять из этих раздражителей какой-то один фактор как возбудитель первого вдоха и трудно и вряд ли правильно. Наиболее распространена интегральная гипотеза возбуждения первого вдоха комплексом раздражителей.

Исследования Е. Л. Голубевой (1971) дают основание считать, что ретикулярная формация среднего мозга и ее нисходящие «облегчающие» влияния являются основным механизмом, «запускающим» дыхание новорожденного. В период, предшествующий родам, и особенно во время родов эта область мозга получает большое количество афферентных импульсов, ее возбуждающих. Они возникают в связи с изменением позы ребенка во время прохождения его по родовым

путям с уже начинающимся во время родов изменением газового состава крови и др. К гипоксемии и повышению содержания углекислого газа в крови ретикулярная формация среднего мозга, по данным автора, особенно чувствительна. Комплекс афферентных импульсов, поступающих еще до рождения, создает в ней состояние «предпусковой интеграции», которое необходимо для подготовки к деятельности. После рождения появляется дополнительная афферентация, переводящая нервную систему в состояние, необходимое для начала дыхания. К числу наиболее мощных стимулов относят дальнейшие изменения газового состава крови и притом значительные, смену температуры среды, поток импульсации от всей сосудистой системы и от расширенных легких. Эти и многие другие воздействия приводят ретикулярную формацию среднего мозга в состояние активности, сопровождающееся усилением облегчающих ее влияний на дыхательный центр продолговатого мозга, что, по данным Е. Л. Голубевой, и является основным механизмом первого вдоха.

Весьма вероятно и участие в возбуждении дыхания аортальных рецепторов, роль которых пока убедительно документирована лишь в регуляции кровообращения. Несомненно, хотя и недостаточно глубоко изучено значение гемодинамических реакций рождающегося ребенка как в возбуждении первого вдоха, так и в установлении дыхания. При ранней перевязке пуповины раньше наступает первый вдох (Sisson, 1970). Начавшаяся вентиляция легких способствует дальнейшим дыхательным движениям, в которых роль обратной афферентации приобретает большое значение.

#### ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ К ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ

Плацентарное кровообращение после рождения прекращается и постепенно закрывается 6 сосудистых каналов: печеночная вена, две пупочных артерии, венозный проток, овальное отверстие и артериальный проток. Гемодинамическая адаптация к новым условиям жизни в значительной мере зависит от своевременного прекращения циркуляции в этих областях.

#### ПРЕКРАЩЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА. ПЛАЦЕНТАРНАЯ ТРАНСФУЗИЯ

Плацентарное сосудистое русло плода обладает большой емкостью и малым сопротивлением. По данным различных, еще пока не вполне точных измерений, у плода человека в плаценту поступает 40—50 и более процентов выброса крови из обоих желудочков его сердца. В конце беременности в плацентарных ворсинках насчитывается около 50 млн. капилляров (Wilkin, Bursztein, 1958). В фето-плацентарном русле они

представляют главное, но относительно небольшое сопротивление току крови. Вокруг артерий и вен в ворсинках имеется так называемая параваскулярная сеть, которую рассматривают как шунт, могущий пропускать кровь в условиях, когда через активную (обменную) часть плаценты кровотоки затруднены. В плацентарных сосудах доношенного плода находится около  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  всей его крови. Если пуповина не перевязывается сразу, то кровообращение в плаценте продолжается, постепенно ослабляясь, до времени отделения плаценты от матки, которое обычно происходит через 2—4 мин после рождения ребенка. Газообмен в плаценте продолжается до того времени, пока она не отделится полностью, даже несмотря на начало дыхательной функции ребенка (обзор см. Walsh et al., 1974).

Интенсивность пупочно-плацентарного кровотока уменьшается сразу после рождения ребенка, по-видимому из-за реакции пуповины на изменения условий внешней среды. Реакция проявляется в сокращении просвета сосудов, прежде всего пупочных артерий. Во многих местах наблюдается локальное уменьшение просвета артерий за счет сокращения обоих мышечных слоев их стенок. Через 15 с после рождения ребенка насчитывается около 15 участков сокращения в двух пупочных артериях и 4—5 участков — в пупочной вене. В венах даже при выраженных локальных сокращениях кровотоки редко прекращаются полностью. Это отчасти объясняется тем, что в физиологических условиях в пупочной вене наиболее высокое давление крови по сравнению со всеми другими венами организма. В конце беременности оно равно примерно 25 мм рт. ст. То, что в артериях кровотоки замедляются раньше и в большей степени, чем в венах, способствует переходу крови из плаценты в тело плода. Увеличение количества крови в теле плода во время третьего периода родов получило название плацентарной трансфузии.

Плацентарная трансфузия начинается с первых же секунд после рождения ребенка. Считают, что в первые 10—15 с переходит 25% крови, за минуту — 50% крови и при нормальных родах плацентарная трансфузия заканчивается в течение 3 мин после рождения ребенка (Jao et al., 1968). Волна плацентарной трансфузии возрастает, как только начинаются сокращения матки, предшествующие отделению плаценты.

После рождения ребенка давление в пупочных артериях быстро падает и через 45 с их считают уже функционально закрытыми. В пупочных венах через 10 с после рождения давление может колебаться от 15 до 50 мм рт. ст. Кровь продолжает поступать к плоду, поскольку в сосудах печени и в нижней полой вене давления меньше. Методом дилуции сывороточных альбумином, содержащим  $^{125}\text{I}$ , изучали объем крови на различных стадиях перевязки пуповины. Распреде-

ление крови между телом ребенка и плацентой было при рождении 67: 33%, через 1 мин — 80: 20% и в конце плацентарной трансфузии — 87: 13%. Считают, что немедленная перевязка пуповины избавляет или почти избавляет ребенка от плацентарной трансфузии. Если перевязка пуповины производится после прекращения ее пульсации, то ребенок получает половину плацентарной крови, а если после отделения плаценты, то практически он получает всю плацентарную кровь. Объем плацентарной трансфузии при нормальных родах обычно оценивают в пределах от 50 до 100 мл, а некоторые авторы указывают даже более высокие цифры — 150 мл и 60% объема крови ребенка (Usher et al., 1963).

Широко обсуждается вопрос о пользе и вреде ранней и поздней перевязки пуповины. Плацента, растянутая кровью и имеющая большой объем (что бывает при ранней перевязке пуповины), достоверно позднее отделяется от матки, и кровотечение при этом бывает более значительным. У женщин после ранней перевязки пуповины послеродовая кровопотеря в среднем равняется 133 мл (0—1000 мл), а при поздней перевязке пуповины — 67 мл (10—300 мл,  $p < 0,01$ ). Общая кровопотеря соответственно составляет 364 и 268 мл (Walsh et al., 1974).

Ребенку, казалось бы, полезно получить дополнительную кровь, насыщенную кислородом, которая дополняет его резерв железа, способствует усилению легочного кровообращения и заполняет нераскрытые капилляры во многих участках тела. Однако плетора, возникающая при поздней перевязке пуповины, создает дополнительную нагрузку для сердца и почек. Общий объем крови, гематокрит, атриальное и системное венозное давление меньше при отсутствии трансфузии или малой трансфузии, чем при значительной. Последняя усиливает ренальный кровоток и гломерулярную фильтрацию в первые 12 ч (Sisson, 1970), ребенок теряет много жидкости. Вязкость крови увеличивается по сравнению с вязкостью смешанной пуповинной крови. Исследование глазного дна, проведенное в нашем институте у здоровых новорожденных в первые  $2\frac{1}{2}$ —24 ч жизни, позволило выявить связь между сроком перевязки пуповины и частотой кровоизлияний в сетчатку глаза. Выяснилось, что при перевязке пуповины через 2 мин после рождения частота кровоизлияний была достоверно больше (примерно в  $1\frac{1}{2}$  раза), чем при перевязке пуповины сразу после рождения (И. И. Евсюкова, М. С. Рейниш, 1969). Авторы определяли также активность спонтанного фибринолиза крови новорожденных и обнаружили, что активный фибринолиз наблюдается чаще при более поздней перевязке пуповины. Активация фибринолиза при переходе из плаценты к ребенку крови, содержащей активатор профибринолизин, по мнению авторов, имеет значение в генезе

кровоизлияний в сетчатку (М. С. Рейниш, 1966; И. И. Евсюкова, М. С. Рейниш, 1969).

Результаты клинического обследования детей после ранней и поздней перевязки пуповины неоднозначны. По некоторым данным, дети, не получившие плацентарной трансфузии, чаще бывают в состоянии депрессии, чем те, у которых пуповина была перевязана поздно. У недоношенных детей, напротив, состояние бывает хуже после плацентарной трансфузии. При избыточной плацентарной трансфузии отмечается задержка закрытия провизорных каналов сердца. Изучение поведения новорожденных в первые дни жизни показало, что при поздней перевязке пуповины состояние спокойного бодрствования занимает меньший процент по времени, чем у детей с ранней перевязкой пуповины (Theorell et al., 1973).

Степень плацентарной трансфузии зависит не только от срока перевязки пуповины. На нее оказывают влияние многие факторы. В первую очередь имеет значение разница между уровнями расположения плаценты и ребенка до перевязки пуповины и особенно непосредственно перед ее перевязкой. Чем ниже расположен ребенок по отношению к находящейся в матке плаценте, тем интенсивнее плацентарная трансфузия. Если ребенок расположен выше уровня плаценты, то возможен переход крови из его тела в плаценту. Кроме того, степень плацентарной перфузии в известной мере зависит от всех тех факторов, которые изменяют плацентарное кровообращение.

В нашей лаборатории было проведено исследование плацентарной трансфузии в динамике. Для этой цели было сконструировано приспособление, при помощи которого можно было в ближайшие 8—10 с после рождения ребенка начинать непрерывную регистрацию массы его тела. При этом регистрировались также электрокардиограмма плода и сокращения матки. Прибор был сконструирован инженером А. Б. Сорока (1972), исследование проведено Г. А. Лурье. Результаты показали, что наблюдается большое, весьма существенное различие в течении плацентарной трансфузии даже при таком сравнительно небольшом различии в уровнях расположения детей, как 1—3 и 5—7 см ниже предполагаемого места расположения плаценты. В первом случае процесс происходил в двух направлениях: вначале масса тела ребенка возрастала, т. е. происходил переход крови из плаценты в его тело, усиливавшийся во время сокращения матки: при расслаблении матки направление тока крови изменялось и масса ребенка уменьшалась. Колебания в обе стороны происходили в пределах 30—40 мл. При более низком расположении ребенка (на 5—7 см ниже плаценты) даже в интервалах между сокращениями матки тока крови от ребенка в сторону плаценты не было, временно лишь задерживался процесс

плацентарной трансфузии. Крик ребенка в первые 20 с жизни замедлял процесс плацентарной трансфузии. При установившемся дыхании крик ребенка уже не оказывал такого действия. Наблюдалась известная корреляция между интенсивностью плацентарной трансфузии, возрастающей во время сокращения матки, и частотой сокращений сердца у ребенка. Во время сокращений матки, сопровождавшихся усиленным переходом крови из плаценты в тело ребенка, частота его сердечной деятельности увеличивалась (Г. А. Лурье, 1977).

Несмотря на противоречивость литературных данных, можно считать, что плацентарная трансфузия для здоровых доношенных детей не опасна и, по-видимому, если она не чрезмерна, может оказать благоприятное влияние на процесс адаптации ребенка к новым условиям жизни.

#### ИЗМЕНЕНИЕ КРОВОТОКА ЧЕРЕЗ ПЕЧЕНЬ И ВЕНОЗНЫЙ ПРОТОК

У плода часть оксигенированной крови из плаценты по внутрибрюшной части пупочной вены через терминальную часть этой вены, называемую пупочным отростком, поступает в левую ветвь портальной вены. Терминальный участок пупочной вены отличается от остальной ее части только тем, что он не облитерируется после рождения. Далее через порталный синус этот поток крови поступает в печень и по печеночным венам — в нижнюю полую вену. Второй поток плацентарной крови минуя печень и поступает в нижнюю полую вену через венозный проток, который лежит на задней поверхности печени и покрыт иногда слоем соединительной ткани, а иногда даже тонким слоем печеночной паренхимы. Длина его не превышает 2 см, а диаметр равен примерно половине диаметра пупочной вены. Прижизненная ангиография показывает, что через венозный проток проходит примерно  $\frac{2}{3}$  плацентарной крови, а  $\frac{1}{3}$  идет через печень. Вероятно, распределение плацентарной крови по этим двум руслам сильно варьирует в зависимости от физиологических, а тем более патологических условий. Считают, что колебания могут быть от 20 до 80% такой крови в каждом из двух русел. Еще недостаточно данных для того, чтобы сказать, в какой мере распределение крови по этим двум сосудистым руслам зависит от свойств сосудов печени или от свойств венозного протока. Вероятно, и тот, и другой фактор имеют значение, так же как и интенсивность кровотока по пупочной вене: при малом кровотоке большая часть пупочного возврата идет через печень, что поддерживает ее хорошую оксигенацию. При интенсивном кровотоке по пупочной вене увеличивается количество крови, идущее через венозный проток.

Изменения давления в плацентарных сосудах плода оказывают значительное влияние на распределение сердечного

выброса, а следовательно, и на снабжение кислородом различных органов. Перераспределение крови в рассматриваемых двух потоках может несколько смягчить это влияние. Внутривенная часть пупочной вены хорошо иннервирована, в противоположность внебрюшной ее части. В последней некоторые исследователи обнаружили нервные стволы лишь на участке, ближайшем к пупочному кольцу. В венозном протоке, как и в большинстве вен, эластические волокна переплетаются с мышечными, но к концу беременности количество мышц в нем невелико и считают, что сфинктера в нем нет. Однако вблизи начала венозного протока, в левой ветви портальной вены эластические волокна лежат циркулярно, и в этой области обнаружены терминальные нервные окончания, идущие от солнечного сплетения и от блуждающего нерва (Boyd, 1960). Возможно, что их раздражение вызывает рефлекторные реакции. Венозный проток нечувствителен к изменению газового состава крови (обзор работ см. Walsh et al., 1974), вероятно, он чувствителен не столько к изменениям химического состава крови, сколько к колебаниям артериального давления, как большинство рецептивных полей плацентарного и сосудистого русла плода. Сосуды печени обладают очень большой способностью менять свою емкость. Их обильная иннервация, возможно, имеет значение в механизме этих изменений. По своему происхождению они являются как бы преемниками сосудов желточного мешка. Синусоидальные сосуды печени происходят из остатков омфаломезентериальных сосудов, проходивших в этой области. Вероятно, этим определяется их значение не только в питании, но и в гемодинамике плода, в которой принимают большое участие и сосуды желточного мешка (см. с. 48). Капилляры печени могут вместить большое количество крови. Как показали исследования, проведенные в нашей лаборатории, после перевязки маточных сосудов у белых крыс в конце беременности в течение 2 мин содержание крови в печени возрастает на 47% (Н. Л. Гармашева и др., 1967).

Функциональное закрытие венозного протока происходит обычно сразу после рождения, но его анатомическое закрытие — лишь на третьей неделе жизни. Осуществляется оно без тромбоза, но с отложением фибрина на поверхности краевых полосок.

Поскольку плацентарная трансфузия иногда происходит очень быстро, поток крови непосредственно к сердцу плода через венозный проток и нижнюю полую вену мог бы существенно нарушить его функцию. Печень выполняет, по-видимому, роль временного депо крови, которая затем постепенно распределяется в организме. Это особенно важно до начала легочного дыхания, т. е. до увеличения емкости сосудистого русла легких.

При переходе к внеутробной жизни кровообращение в печени претерпевает значительные изменения. Печень плода является уникальным органом по кислородному снабжению. Это единственный орган, который получает высокооксигенированную кровь непосредственно из плаценты. В ней больше кислорода, чем в крови, поступающей в сердце и мозг плода. Хотя в печень поступает кровь из трех источников: печеночной артерии, портальной и пупочной вен, но первые два сосуда несут у плода небольшое количество крови. Кроме того, кровь, поступающая в портальный синус из плаценты и из портальной вены, почти не смешивается благодаря особенностям портального синуса и угла, под которым в него впадают и из него отходят сосуды. Основной портальный ствол имеет направление вправо и входит в синус, направляя струю крови в правую главную печеночную ветвь. Плацентарная кровь поступает в левую часть печени, а правая получает смешанную кровь: венозную из портальной вены и некоторое количество оксигенированной крови из плаценты. После рождения наибольший перепад кислородного снабжения происходит в левой части печени, что и способствует более выраженной дегенерации именно этой доли после рождения. Давление в портальном синусе, равное примерно давлению в пупочной вене, после прекращения плацентарного кровотока падает до 6 мм рт. ст., причем оно в это время мало зависит от интенсивности плацентарной трансфузии (Walsh et al., 1974).

#### ИЗМЕНЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ В СЕРДЦЕ, ЛЕГКИХ И АОРТАЛЬНОМ ПРОТОКЕ

В сердце плода, так же как и взрослого, поступает кровь из двух полых вен. Кровь из нижней полых вен у плода более оксигенирована. Она состоит из плацентарной крови, поступающей через венозный проток, крови, идущей из печени, и крови из нижних конечностей и органов таза, кровообращение в которых у плода относительно невелико. Около  $\frac{2}{3}$  этой крови идет в сердце по так называемому левому пути, т. е. из правого предсердия через овальное отверстие в левое предсердие, затем через левый желудочек в восходящую аорту. Именно этой более оксигенированной кровью снабжаются коронарные сосуды сердца и сосуды, питающие мозг. Из верхней полых вен кровь поступает также в правое предсердие, но через овальное отверстие проходит лишь около 3% этой крови, а основная ее масса, смешиваясь с  $\frac{1}{3}$  количества оксигенированной крови из нижней полых вен, не прошедшей через овальное отверстие, идет по так называемому правому пути, т. е. через правое сердце, артериальный проток и нисходящую аорту, из которой значительная часть крови

поступает в плаценту через общую и внутреннюю подвздошные артерии. Остальная часть крови идет из нисходящей аорты в нижнюю половину тела.

Артериальный проток расположен так, что он представляет собой как бы продолжение главной легочной артерии. Поэтому в него поступает большая часть крови из правого желудочка. Остальная часть идет в легкие по двум легочным артериям. Сосуды легких и артериальный проток реагируют на увеличение содержания кислорода в крови противоположно: артериальный проток при увеличении содержания кислорода сокращается, а при его уменьшении в крови расслабляется, тогда как сосуды легких, напротив, под влиянием кислорода расширяются и сужаются в период гипоксемии. В механизме расширения сосудов легких после рождения имеет также значение ритмическая вентиляция. Вазодилатация наблюдается при вентиляции не только воздухом или кислородом, но даже азотом. Если в эксперименте производится вентиляция одного легкого, то во втором сосудистое сопротивление снижается. В связи с падением сосудистого сопротивления в легких давление в левом предсердии становится больше, чем в правом, что способствует функциональному закрытию овального отверстия, так же как и падение давления в нижней полой вене, вызванное прекращением пупочного кровотока. Функциональное закрытие овального отверстия происходит вскоре после рождения, а анатомическое может быть завершено к 3 мес жизни, но чаще лишь к концу года.

Артериальный проток представляет собой широкий мышечный канал, связывающий главный ствол легочной артерии с аортой. Его длина примерно 1,25 см с большими индивидуальными вариациями, а наружный диаметр — 0,5—0,6 см. Он широко снабжен нервами из нижней части шейного и верхних грудных отделов симпатического ствола и из блуждающего нерва. Симпатические нервы проникают глубоко в его гладкие мышцы. Он является как бы продолжением главного ствола легочной артерии и впадает в аорту сразу же за местом отхождения от нее подключичной артерии. Примерно 70% выброса крови правого желудочка поступает в артериальный проток, а 30% идет по двум артериям в правое и левое легкое. Как только давление в левом сердце превышает таковое в правом, ток крови по артериальному потоку извращается (обзор см. Walsh, Lind, 1970). После расправления легких кровотоков в них может достигать 10 и даже 20% сердечного выброса (Sisson, 1970).

Вскоре после рождения, как только начинается легочное дыхание и содержание кислорода в крови возрастает, артериальный проток сразу сокращается. Это сокращение является его функциональным закрытием. Анатомическое закрытие, сопровождающееся облитерацией, длится в течение недель

и даже месяцев жизни ребенка. Роль иннервации протока в его закрытии еще неясна.

Таким образом, после рождения и начала дыхания кровоток возрастает в легких, в мозге, а после начала пищеварения — во внутренних органах и в портальной системе печени. Уменьшается кровоток в нисходящей аорте и во внутренней подвздошной артерии. Закрывается 6 провизорных каналов.

### МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИОННАЯ АДАПТАЦИЯ К ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ

Во время рождения и вскоре после него ребенок тратит накопленные запасы энергетически активных веществ. Эффективность адаптации к родовому акту и к внеутробной жизни зависит от наличия этих запасов.

В III триместре беременности в печени, в скелетных мышцах, в легких, в почках, в надпочечниках и в сердце плода накапливается гликоген. Он синтезируется из глюкозы, поступающей от матери. Жиры также, по-видимому, синтезируются самим плодом. Основой для этого синтеза являются главным образом кетоновые тела, переходящие от матери через плаценту. Глицерол, который может быть использован для липогенеза, через плаценту не переходит, а свободные жирные кислоты могут проходить лишь в очень незначительных количествах и в синтезе жиров не играют существенной роли (Sabata, 1973). Автор произвел расчет количества калорий, которые могут быть получены плодом из глюкозы и кетоновых тел, переходящих к нему из материнской крови. Он основывался на данных по измерению объемной скорости пупочно-плацентарного кровотока (80 мл/кг/мин, т. е. 4,8 л/кг/ч) (Štembera et al., 1968) и на артериовенозной разнице содержания глюкозы и кетоновых тел в пупочных сосудах. Оказалось, что глюкоза и кетоновые тела, переходящие от матери, могут в сумме дать плоду 40 кал на 1 кг в сутки, что соответствует средней потребности в энергии взрослого человека. В 33 нед масса плода равна 2 кг, из которых жир составляет 5%, т. е. 100 г, а в 40 нед при массе плода в 3,3 кг содержание жира достигает 15% от массы тела, т. е. приблизительно 500 г. В последние 3 мес внутриутробной жизни при условии, что жир не поступает от матери, он может депонироваться у плода в количестве 600—700 г. Поскольку к плоду глюкоза поступает непрерывно, его реакция на периодическую нагрузку глюкозой еще не сформирована, и реакция выделения инсулина на глюкозу слаба. Если бы плод мог очень легко получать глюкозу из гликогена, то это привело бы к утрате резервов гликогена за счет перехода глюкозы к матери. После рождения питание становится периодическим. Воз-

никает потребность быстро мобилизовать глюкозу из печени и способствовать ее отложению в печени после приема пищи. Реакция новорожденного на нагрузку глюкозой возрастает, что является одним из многих проявлений реакции адаптации к новым условиям жизни (Šabata, 1973).

Способность плода готовиться к энерготратам, предстоящим во время рождения и в ближайшее время после него, является вторым из двух известных у человека процессов заготовки энергетических запасов впрок. Первый состоит в отложении жира у женщин в начале беременности, второй — в отложении запасов гликогена и жира в последнем триместре внутриутробного развития. До 28-й недели внутриутробного развития плод человека не может синтезировать значительное количество жирных кислот. После этого срока способность к синтезу жиров возрастает и увеличивается как абсолютное, так и относительное количество жиров, и когда масса плода утраивается, масса жировой ткани возрастает в 15 раз. Ранняя аккумуляция гликогена дает возможность выживать недоношенным детям. Накопление жиров происходит позднее и недоношенным детям их явно не хватает.

Наряду с обычными жирами формируется еще бурая жировая ткань, которая, сыграв свою роль после рождения, постепенно исчезает. Роль ее специфическая. Эта ткань имеет большое значение в терморегуляции новорожденных детей и новорожденных животных некоторых видов. У новорожденных кроликов имеется 4% бурого жира от общей массы тела, у новорожденных морских свинок — 5%. Он располагается между лопатками, у некоторых видов животных — вокруг почек. По своей структуре он имеет существенные особенности: цитоплазма содержит много митохондрий, примыкающих к липидным лагунам, что видно при электронно-микроскопическом исследовании. Бурый цвет этой ткани объясняется ее обширной иннервацией и обилием капиллярной сети, которой окружена каждая клетка. Под влиянием норадреналина в бурой жировой ткани резко усиливается кровообращение. У новорожденных кроликов интенсивность кровотоков в ней при инфузии норадреналина возрастает с 85 до 360 мл/100 г в 1 мин, а потребление кислорода при этом увеличивается с 10 до 60 мл на 100 г ткани в 1 мин. Бурый жир дает им возможность в 2—3 раза увеличить метаболизм при охлаждении (Alexander, 1975). При охлаждении у новорожденных кроликов кровоток через область бурой жировой ткани может возрасти с 87 до 304 мл/100 г в 1 мин, а иногда и до 700 мл/100 г в 1 мин. Это кровоток исключительно высокий. Рассчитано, что через бурую жировую ткань без охлаждения проходит 10% сердечного выброса, а при охлаждении — 25%, хотя масса ее равна лишь 5—7% массы тела. Расположение бурой жировой ткани и ее сосудистые связи

с органами таковы, что при увеличении в ней продукции тепла избирательно согреваются шейный отдел спинного мозга, сердце и почки. Снабжение теплом шейной части спинного мозга интересно еще и потому, что там расположены рецепторы, регулирующие дрожательный термогенез, который, по-видимому, включается при недостаточном снабжении теплом этих центров (Brück, 1970).

У новорожденных детей имеется 20—30 г бурого жира, что обеспечивает повышение потребления кислорода при охлаждении на 10 мл/кг/мин. Распределение этой ткани таково, что образуется как бы покрывало вокруг почек, надпочечников и крупных сосудов грудной клетки. Связь между ней и позвоночником, вначале обнаруженная у крыс, затем была найдена и у детей.

У зрелого новорожденного выработка тепла при охлаждении увеличивается в 3 раза главным образом за счет бурой жировой ткани. При охлаждении потеря тепла уменьшается еще и потому, что происходит сокращение сосудов кожи, что уменьшает теплоотдачу. Дети, родившиеся на 30-й неделе беременности, отвечают на охлаждение сокращением сосудов кожи. У них уже наблюдается увеличение термогенеза, но очень ограниченное. При согревании теплоотдача возрастает вследствие периферической вазодилатации и потоотделения. Новорожденный отличается от взрослого тем, что он не способен поддерживать тепловое равновесие в узких пределах. При охлаждении его температура падает даже при наличии резервных возможностей к образованию тепла (WHO report № 540, 1974).

Механизм теплообразования в бурой жировой ткани состоит в основном в следующем. В окончаниях симпатических нервов, ее пронизывающих, выделяется норадреналин, стимулирующий липазу, под влиянием которой из триглицерида образуются жирные кислоты, т. е. происходит интенсивный липолиз.

Метаболическая подготовка плода к будущей внеутробной жизни не ограничивается реакциями, способствующими выживанию новорожденного в первые минуты и часы жизни. Депонирование многих веществ, происходящее в последнем триместре внутриутробной жизни, например отложение запасов железа, витаминов и других веществ, важны для значительно более длительного отрезка постнатальной жизни, что не подлежит рассмотрению в данной книге.

В начале постнатальной жизни происходит адаптация, требующая перестройки всех функциональных систем. Для перехода на новый уровень обмена веществ важна готовность к пищеварению, межклеточному обмену и соответствующей экскреции метаболитов. Здоровый ребенок рождается с хорошо сформированными функциями сосания и глотания.

Неясно, в какой мере «тренируется» во время внутриутробной жизни акт сосания, но заглатывать околоплодную жидкость плод начинает довольно рано. Увеличение количества вод стимулирует этот процесс и частота глотательных движений возрастает (см. стр. 41). Развитие эпителия кишечника и его свойств всасывать питательные вещества стимулируется у плода кортикостероидами, так же как и способность эпителия легких секретировать сурфактанты. Экскреторная функция кишечника у плода, по-видимому, минимальна, но его почки интенсивно выделяют мочу. У новорожденного ребенка, так же как и у плода, моча гипотонична. В первые 2 дня после рождения почки не могут концентрировать мочу и работают в режиме разведения; плацентарная трансфузия стимулирует развитие диуреза (Ю. А. Тилькиджи, 1971). С началом пищеварения резко возрастает портальное кровообращение в печени. Поскольку более или менее равномерное поступление в организм питательных веществ сменяется периодическим питанием, развивается способность к реакциям обмена веществ на нагрузку. Она включает в себя формирование условнорефлекторных реакций и сложных нейроэндокринных процессов.

Для нормального перехода к внеутробной жизни нужны нормальное развитие и нормальная деятельность регуляторных механизмов. Родовой акт несет в себе угрозу нарушения неврологического статуса ребенка. Некоторые элементы этого нарушения отражены уже в понятии «синдром только что родившегося ребенка». В связи с тем что не всегда просто отличить в функциональном состоянии нервной системы норму от патологии, а также в связи с большим клиническим значением изменений центральной нервной системы при рождении, они будут рассмотрены ниже в специальном разделе.

## ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

### ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ОТСТАВАНИЕ В РАЗВИТИИ ПЛОДА

Самая частая причина хронического неблагоприятия зародыша и плода заключается в общем и кислородном голодании. Если женщина живет в обычных условиях (на уровне моря или ненамного выше него и питается нормально), то общее и кислородное голодание плода, если и возникает, то обычно в связи с недостаточностью плацентарной функции. В ранние сроки беременности частой причиной этого состояния бывает нарушение процессов имплантации и плацентации, а в поздние сроки функция уже сформировавшейся плаценты может измениться из-за нарушений маточно-плацентарного кровообращения. Некоторые исследователи считают, что «истинная» плацентарная недостаточность может возникнуть лишь в последнем триместре беременности, когда и в норме создаются напряженные условия питания и внешнего дыхания плода (Gruenwald, 1970).

Понятие «плацентарная недостаточность» еще не имеет точно определенного содержания. Как известно, плацента выполняет очень много разнообразных функций. Вероятно, при ее недостаточности в какой-то мере страдают все свойственные ей функции. Однако наиболее подробно изучены маточно-плацентарное кровообращение и связанные с ним транспортная и эндокринная функции плаценты.

Правомерно ли считать маточно-плацентарное кровообращение функцией плаценты, а его нарушения — одним из проявлений плацентарной недостаточности? На этот вопрос, по-видимому, следует ответить утвердительно. Во многих органах кровоснабжение является лишь трофической функцией, способствующей их деятельности. Однако в матке и, в частности, в материнской части плаценты, так же как и в почках, кровообращение является неотъемлемой частью функции органа.

Плацентарная недостаточность обычно сочетается с отставанием в развитии плода. Образуется синдром, представляющий собой результат сложной поликаузальной реакции плода и плаценты, возникающей при самых различных патологических состояниях материнского организма.

Известно, что имеются определенные соотношения между ростом плода и ростом плаценты. Рост плаценты, ее размеры

и масса больше коррелируют с массой плода, чем с его возрастом. Поэтому полагают, что весовое отношение между плодом и плацентой является слабым критерием плацентарной адекватности. Оно может быть нормальным при отстаивании в весе как плаценты, так и плода.

Отношение массы плаценты к массе плода различно в разные сроки беременности. До 12—14-й недели беременности масса плаценты больше, чем масса плода. Затем наблюдается определенная корреляция в приросте массы плаценты и массы плода, но в последние недели беременности прирост массы плода значительно больше, чем плаценты. У человека рост плаценты, сопровождающийся увеличением числа клеток, замедляется после 20-й недели и прекращается примерно на 35-й неделе беременности. Затем плацента увеличивается, но за счет увеличения не числа, а размеров клеток (Gruenwald, 1970). У крысы рост плаценты продолжается до 17-го дня беременности. Патогенные воздействия до этого срока приводят к задержке процесса увеличения числа клеток, а если они производятся после 17-го дня, т. е. в период, когда рост плаценты происходит за счет увеличения размеров клеток, то к концу беременности в плаценте оказывается нормальное количество клеток, но уменьшенных размеров.

Производились попытки определить «критический уровень» массы плацента/плод (ниже которого плод погибает). Нормальным считают отношение 0,170, а при недоразвитии плода эта величина равна 0,187. По другим данным, нормой является 0,136, а при недоразвитии плода — 0,15. Однако представление о критическом уровне не всеми разделяется (Longo, 1972).

Полагают, что в последний месяц беременности, особенно с 37-й по 40-ю неделю, плацента даже при физиологической беременности может «задержать» рост плода, который в это время интенсивно растет. Несмотря на некоторое увеличение ее транспортной функции, вызванное комплексом физиологических приспособительных реакций, для нормального развития плода этого не всегда достаточно, тем более что в это время в плаценте происходит ряд процессов, получивших название «старения» плаценты, которые, несомненно, осложняют обменные процессы между матерью и плодом.

Экспериментальные исследования показывают, что малая плацента, действительно, может ограничить рост плода. Так, Alexander (1964) удалял котиледоны плаценты у овец, и доношенные плоды и плаценты весили меньше контрольных. Автор сделал заключение, что без определения массы плаценты, только по массе плода нельзя судить о его возрасте.

Прирост массы плода человека после 39-й недели замедляется, что отражается на средней кривой массы плода после этого срока беременности, как это видно из следующих

данных. Так, Guenwald (1970) приводит следующие глаженные эмпирические величины средней массы плодов человека в разные сроки беременности по данным госпиталя в Балтиморе: 28-я неделя беременности —  $1050 \pm 350$  г, 29-я —  $1200 \pm 350$ , 30-я —  $1380 \pm 370$ , 31-я —  $1560 \pm 360$ , 32-я —  $1750 \pm 400$ , 33-я —  $1950 \pm 420$ , 34-я —  $2170 \pm 440$ , 35-я —  $2390 \pm 440$ , 36-я —  $2610 \pm 440$ , 37-я —  $2830 \pm 430$ , 38-я —  $3050 \pm 430$ , 39-я —  $3210 \pm 430$ , 40-я —  $3280 \pm 440$ , 41-я —  $3350 \pm 450$ , 42-я —  $3400 \pm 460$ , 43-я —  $3410 \pm 490$  и, наконец, на 44-й неделе —  $3420 \pm 520$ .

Guenwald произвел экстраполяцию величин массы и приводит следующие величины массы плодов, которые (если бы увеличение массы происходило в том же темпе, как и до 39-й недели), были бы следующими: 39-я неделя беременности —  $3270 \pm 440$  и в каждую последующую неделю:  $3490 \pm 470$  г,  $3710 \pm 500$  г,  $3930 \pm 530$  г,  $4150 \pm 550$  г и на 40-й неделе —  $4370 \pm 580$  г. Интересно, что у некоторых женщин масса плода действительно соответствовала этим рассчитанным величинам, что говорит о возможности более интенсивного роста плода в последние недели беременности, чем это происходит в большинстве случаев. Очевидно, как правило, в конце беременности создаются условия, задерживающие рост плода.

Прирост массы плода зависит от многих условий жизни матери (см. ниже). При ее достаточной экономической обеспеченности он может быть ограничен современной модой следовать диете для сохранения стройной фигуры. Поэтому средние величины массы плодов и новорожденных, полученные в одной стране, не обязательно будут соответствовать таковым для другой. Возможно, что увеличение средней массы новорожденных, отмечаемое в последнее время в некоторых странах и называемое иногда акцелерацией развития плода, объясняется успехами перинатальной медицины, в результате которых создаются условия для развития плода, более близкие к оптимальным.

Отношение массы тела плода к его длине не остается постоянным, поскольку к 33-й неделе беременности в теле плода увеличивается содержание жира и воды. У матерей высокого роста (164 см и выше) новорожденные дети весят на 250 г больше, чем у матерей меньшего роста (158 см и ниже). При первой беременности масса плодов меньше, чем у повторнородящих женщин, начиная с 32-й недели. Разница равна 120 г к 36-й неделе и 200 г к 40-й неделе беременности. Мужской плод с 20-й недели растет быстрее женского. В 32 нед разница составляет 50 г, а на 40—44-й неделе она достигает 150 г (WHO health papers N 42, 1972).

Одним из факторов, определяющих рост плода, который не вызывает сомнений, является интенсивность маточно-плацентарного кровообращения. Ее уменьшение даже на физиологическом уровне отражается на массе плода. Так, у живот-

ных с многоплодной беременностью масса плодов зависит от их расположения в роге матки. У крысы самые крупные плоды те, которые находятся в части рога матки, ближайшей к яичнику, а наименьшие те, которые расположены у влагалища (Dawes, 1969). Wigglesworth (1964) производил перевязку цервикального конца артериальной дуги у крысы на 17-й день беременности и вызывал искусственное отставание в развитии плодов.

В нашей лаборатории у самки кролика на 18-й день беременности производилась перевязка преплацентарных маточных сосудов у каждого плодovместилища. При этом плоды к концу беременности отставали в развитии тем больше, чем обширнее был пучок перевязанных сосудов (М. М. Варганян, 1973).

Влияние уменьшения маточно-плацентарного кровообращения на развитие плодов изучено на овцах (Creasy et al., 1973). На 110-й день беременности (продолжительность беременности у овец 147—150 дней) в маточно-плацентарное кровяное русло вводили 2 млн. микросфер диаметром в несколько микрон, задерживавшихся между ворсинками. Несмотря на отсутствие достоверных изменений сердечной деятельности плода и его артериального давления,  $P_{O_2}$  в его артериальной крови уменьшилось с 23 мм рт. ст. в контроле до 17 мм рт. ст. На 139-й день беременности масса плодов была достоверно меньше, так же как и их длина от затылка до копчика. Достоверно уменьшалась масса печени, тимуса, сердца, легких и мозга. Для изучения гемодинамики плода в этих условиях на 139-й день беременности радиоактивные микросферы вводили в его сосудистое русло. Выяснилось, что у плодов опытной группы кровотоков через мозг почти удвоился (6,8% сердечного выброса при 3,4% в норме), увеличился кровотоков и через сердце (4,5% вместо 2,3%). Кровотоков через легкие и плаценту уменьшился.

Это исследование показывает, что в неблагоприятных условиях развития плода происходит перераспределение кровотока так, что кровоснабжение мозга и сердца становится еще большим по сравнению с другими органами, чем в норме, хотя и в норме эти органы преимущественно снабжаются кровью.

Хотя последние недели беременности могут рассматриваться как период, во время которого легко возникают плацентарная недостаточность и отставание плода в развитии, не следует недооценивать такой возможности и в ранние сроки беременности. При этом, судя по данным, полученным в нашей лаборатории, в ранние сроки беременности в патогенезе отставания в развитии зародыша также имеет значение как уменьшение, так и увеличение кровенаполнения материнской части плаценты. На первый взгляд это кажется неожжи-

данным, так как распространено мнение, что в это время кровоснабжение в матке значительно превышает потребности зародыша. Действительно, зародыш берет лишь ничтожную долю кислорода и питательных веществ, содержащихся в крови, протекающей через сосуды матки. Однако экспериментальные данные показывают, что в период вставания трофобласта и начальных этапов становления плацентарного кровообращения очень узки границы оптимального артериального давления в сосудах матки, артериальных, венозных и капиллярных. В это время происходит генез системы кровообращения, причем многие процессы сопряжены. Они происходят в это время более интенсивно, чем рост и развитие тканей и органов вне этой системы. В опытах на кроликах мы изучали относительную устойчивость различных процессов, имеющих отношение к рассматриваемой системе, к повреждающим влияниям (фиксация беременной самки на спине, введение 2,5 мкг эстрадиолдипропионата, перевязка половины преплацентарных сосудов) в период начального развития плаценты. Исследование производили на 12-й день беременности. Этому сроку предшествовали интенсивное кроветворение, быстрый рост желточной оболочки и плаценты и относительно небольшое увеличение массы зародыша. Оказалось, что степень задержки в развитии различных структур зародыша была обратно пропорциональна их значению для осуществления срочной необходимости в получении большего количества кислорода и питательных веществ. Особенно отставало в развитии тельце зародыша, несколько меньше — желточная оболочка, еще меньше — сердце и сосуды плаценты. Таким образом, рассматриваемая система в период ее интенсивного развития оказалась относительно устойчивой к повреждающим влияниям (Н. Л. Гармашева и др., 1977).

Обращает на себя внимание тот факт, что такое, казалось бы, весьма умеренное вмешательство, как внутримышечное введение самке 2,5 мкг фолликулина (эстрола), на 9-й день беременности вызывает к 12-му дню беременности достоверное отставание в развитии зародыша, сочетающееся с его гидратацией (Н. Л. Гармашева и др., 1971). По-видимому, это объясняется гиперемией матки, затрудняющей развитие трофобласта и сопровождающейся усиленным переходом жидкости через еще только формирующуюся плацентарную мембрану. Такой же результат наблюдался после длительной (трехчасовой) фиксации кролика или крысы в положении на спине на 11-й и 12-й дни беременности. К 13-му дню зародыши отставали в развитии и были гидратированы. Вероятно, в этом случае причиной было повышение венозного давления и связанного с ним гидратационного давления в материнской части плаценты и, возможно, повышение проницаемости плацентарной мембраны. В ранние сроки беременности, по-види-

тому, водный обмен между зародышем и матерью нарушается легко.

Экспериментальное сокращение кровотока в материнской части плаценты сочетается с уменьшением перехода воды от матери к зародышу. Так, в нашей лаборатории Г. А. Овчинникова (1974) производила перевязку преплацентарных сосудов у некоторых плодовместилищ кроликов на 8-й день беременности. При исследовании на 12-й день беременности обнаруживались значительное отставание в развитии плодов и дегидратация зародыша, причем это наблюдалось после перевязки как  $\frac{1}{3}$ , так и  $\frac{2}{3}$  преплацентарных сосудов. Часть зародышей погибла, но еще более значителен тот факт, что даже перевязка  $\frac{2}{3}$  преплацентарных материнских сосудов была в ряде случаев совместима с дальнейшим развитием зародыша, постепенной нормализацией его состояния и размеров плаценты, т. е. с выживанием и реабилитацией в процессе эмбриогенеза.

При вмешательствах в ранние сроки беременности способность плаценты к нормализации в течение дальнейшего развития поразительна. Если в описанных опытах Г. А. Овчинниковой плацента на 12-й день развития (через 4 дня после вмешательства) была резко патологической, состоящей из долек со значительными кровоизлияниями между ними, то к концу беременности ее внешний вид не отличался от вида плацент у контрольных животных. К концу беременности была близка к норме и масса плодов. Однако весовые соотношения органов этих плодов были такими же, как и для оставших в развитии плодов, а именно: печень была относительно мала и даже мозг иногда весил несколько меньше, чем у контрольных плодов.

Однако все же после различных экспериментальных повреждающих влияний в ранние сроки беременности, нарушающих маточно-плацентарный кровоток в период плацентации, смертность доношенного потомства в первую неделю жизни бывает значительно большей, чем в контроле (Н. Г. Кошелева, 1958; Н. Г. Кошелева и др., 1967). Очевидно, к числу критических периодов антенатального онтогенеза, во время которых при нарушениях маточно-плацентарного кровообращения легко возникает отставание во внутриутробном развитии, можно отнести не только последний триместр беременности, но и период начального формирования плаценты.

Клинические исследования плацентарной недостаточности и отставания в развитии плода относятся главным образом к последним неделям беременности. В них убедительно показана связь между нарушениями маточно-плацентарного кровообращения и отставанием в развитии плода. При инфарктах плаценты, уменьшающих обменную поверхность плацентарной

мембраны, наблюдается, как правило, отставание в развитии плодов (Dawes, 1969). Таково же влияние и уменьшения объемной скорости маточно-плацентарного кровотока, наблюдающегося при токсикозах второй половины беременности и гипертонической болезни (см. ниже), при малом сердце у беременных женщин. В последнем случае отмечается недостаточное развитие маточно-плацентарного кровообращения, что приводит к отставанию в развитии плодов (Longo, 1972).

Известное представление о состоянии плаценты при отставании в развитии плода дают исследования объема плаценты, трудоемкие и сложные определения площади ее обменной области. Приводятся следующие данные: в норме объем плаценты доношенного плода равен 488 мл, при отставании в развитии плода этот объем уменьшается до 350 мл, поверхность ворсин уменьшается с 11 м<sup>2</sup> (норма) до 6,4 м<sup>2</sup>, поверхность капилляров — с 12,2 до 6,8 м<sup>2</sup>, а объем крови в фетальных капиллярах возрастает с 45 до 48 мл. Если активная обменная поверхность уменьшена до 5,2 м<sup>2</sup>, то мертворождение неизбежно (Longo, 1972).

В опытах на обезьянах изучали ультраструктуру плаценты при нарушениях кровообращения в ней. Изменения были более значительными при нарушениях маточно-плацентарного фетоплацентарного кровотока. Они наблюдались не только в области ишемии, но и в пограничных с ней зонах (Meuys, Ranigel, 1973). В опытах на крысах после перевязки маточной артерии в последнем триместре беременности обнаружены патологические изменения ультраструктуры плацентарной мембраны (явление деградации и дегенерации), степень которых соответствовала степени отставания в росте плода (Heinrich et al., 1976).

Очевидна взаимосвязь между интенсивностью маточно-плацентарного кровообращения и синтезом эстрогенов плацентой. Эстрогены способствуют увеличению кровообращения в матке и в материнской части плаценты и транспортной функции последней; при уменьшении же кровообращения в этих областях, чем бы оно не было вызвано, могут пострадать разнообразные функции плаценты, в том числе и ее способность к синтезу эстрогенов. Известно также, что эстрогены оказывают разнообразное влияние на материнский организм, в частности способствуют его адаптации к плоду, а следовательно, и развитию плода. Эстрогены из плаценты частично поступают к плоду, но в меньшем количестве, чем к матери. Кроме того, свободные эстрогены легко переходят плацентарную мембрану и, поступая в кровь матери, могут затем попадать от матери к плоду (Villem, 1952). Однако непосредственное влияние эстрогенов на плод еще недостаточно изучено. Предполагают, что плод связывает эстрогены и живет в среде, в которой отсутствуют свободные эстрогены. Возмож-

но, эстрогены способствуют росту плода. Экспериментальные данные показывают их влияние на рост мозга плода (см. ниже). Все же основная связь между недостаточностью эстрогенов, синтезируемых плацентой, и отставанием в развитии плода состоит, вероятно в том, что эстрогенов недостаточно для их разнообразного влияния на функцию матки, ее рост, развитие и адаптацию к плоду.

Отсутствие в развитии плода сопутствует почти всем формам его хронического неблагополучия. Это, действительно, «универсальная» реакция плода. В результате рождаются дети, имеющие меньшие размеры и массу тела, чем это соответствует их возрасту (сроку беременности). В международную литературу вошли термины «small for dates», «light for dates», т. е. малые по размеру или по весу для своего возраста. И. А. Аршавским (1967) предложен термин «физиологическая незрелость новорожденного».

### **Роль нарушений кислородного режима матери в патогенезе отставания в развитии плода**

Чтобы понять механизм влияния нарушений кислородного режима матери на развитие зародыша и плода, следует прежде всего познакомиться с некоторыми особенностями газообмена во время дородовой жизни.

#### **Газообмен зародыша и плода**

Газообмен с внешней средой, или внешнее дыхание плода, включает в себя сложный комплекс процессов, значительная часть которых происходит за пределами тела самого плода. В него входит плацентарная функция и функция маточно-плацентарного кровообращения, которая в значительной мере определяется кровообращением материнского организма. Для изучения внешнего дыхания плода было проведено много специальных исследований, не имеющих прецедентов в учении о дыхании человека после рождения. Подробный обзор сведений об этом сделал Bartels (1970).

Современные методы дают возможность определять потребление кислорода на очень ранних стадиях развития зародыша и даже в отдельных частях развивающегося зародыша. Выяснилось, что после оплодотворения у животных разных классов яйцеклетка потребляет кислорода около 1,3—2,0 мкл/ч. Во время стадии дробления потребление кислорода возрастает. У мышей со времени стадии 8 клеток до стадии поздней бластоцисты потребление кислорода на 1 г сухого вещества утраивается. Полагают, что это вызвано увеличением активности цикла Эмбден — Мейергофа. Очевидно, дробление и дифференцировка требуют энергии. Существует кор-

реляция между увеличением числа клеток и потреблением кислорода. При исследовании гастрюлы лягушки оказалось, что задняя часть потребляет кислорода больше, чем передняя, в соотношении 2 : 1; метаболическая активность оказалась наиболее сильной в области первичной нейроэктодермы.

До начала кровообращения снабжение зародыша кислородом из окружающей среды (маточной жидкости, расплавленных трофобластом маточных тканей) может быть удовлетворительным только в том случае, если он не превышает определенной толщины, что относится к любой бессосудистой ткани, получающей кислород путем диффузии. Расчет в применении к зародышу показывает, что его снабжение кислородом без гемоциркуляции может происходить удовлетворительно до размеров бластоцисты 0,3 мм. После этого для дальнейшего успешного роста необходимо кровообращение. У зародыша человека в конце первого месяца размер от затылка до копчика при его расправленном состоянии равен 6 мм, а толщина — около 1 мм; эти величины больше указанного выше предела. Очевидно, в это время уже есть эффективное кровообращение. Действительно, начало образования крови у зародыша человека относят к 20-му дню после зачатия. Сердце начинает работать между 21-м и 24-м днем, обычно на 22-й день («менструальный» возраст 36 дней), и далее оно быстро растет. Определение индекса  $\frac{\text{масса сердца}}{\text{масса тела}} \times$

$\times 100$  у плода человека показало, что к 38-му дню беременности он велик и равен 1,5—2,5. Затем рост сердца замедляется, и индекс к 11-й неделе беременности уменьшается до 1,0, а после 14-й недели беременности устанавливается на уровне 0,5—0,8, т. е. он в 2—5 раз больше вначале, чем после 14-й недели беременности (Resch, Parr, 1974). Первые элементы красной крови обладают еще малой способностью транспортировать кислород, но постепенно она возрастает. У зародыша величиной 5—7 мм уже начинается печеночный период гемопоэза, а с 5-го месяца — миелоидный период образования крови. С 12-й до 34-й недели содержание эритроцитов возрастает с  $1,50 \cdot 10^6$  до  $4,1 \cdot 10^6$  в 1 мкл крови плода (Sisson, 1970).

Газообмен происходит в плаценте между кровью матери и плода. Кислород переходит от матери к плоду, а углекислота — от плода к матери. Газообмен зависит от многих условий, из которых наиболее важные интенсивность кровообращения в материнской и фетальной частях плаценты, свойства крови матери плода, толщина и свойства плацентарной мембраны.

Современные методы дают возможность определять интенсивность кровотока в матке и в фетальной плаценте и потребление кислорода маткой и плодом у человека в различ-

ные сроки беременности. Исследования, проведенные у женщин, подвергшихся затем гистерэктомии, позволили рассчитать потребление кислорода на единицу массы матки, плода и плаценты. Выяснилось, что через матку протекает хорошо оксигенированная кровь, которая, благодаря быстрому току в норме, судя по небольшой артериовенозной разнице (около 7%), теряет относительно мало кислорода. Через всю матку в 10 нед беременности протекает 51,7 мл крови в 1 мин, а в 28 нед беременности — 185 мл в 1 мин. Общее потребление кислорода увеличивается с 4,8 мл/мин в 10 нед до 22 мл/мин в 28 нед беременности. В эти сроки потребление кислорода на единицу массы матки остается более или менее постоянным и находится в пределах 0,67—1,24 мл на 100 г ткани в 1 мин (Assali et al., 1960). Общий кровоток в матке, который определяли различными методами, в конце беременности, по данным разных авторов, находится в пределах 500—700 мл в 1 мин. В каждой серии опытов наблюдались большие индивидуальные колебания величин.

Скорость кровотока и поглощение кислорода весьма различны в двух потоках крови через матку: в крови, протекающей через миометрий и через межворсинковое пространство. Определение содержания кислорода в крови, взятой из межворсинкового пространства путем трансабдоминального амниоцентеза, дает довольно пестрые данные, так как содержание его в разных частях материнской части плаценты может быть различным. По данным Prystowsky (1957), при нормальной беременности содержание кислорода в крови из межворсинкового пространства колеблется от 44,6 до 96,8%, а  $P_{O_2}$  — от 24 до 72,9 мм рт. ст. По Howard с соавт. (1961), до 36-й недели беременности в крови из межворсинкового пространства содержится 73—87% кислорода, а от 36-й до 40-й недели — в среднем 66,3%. По-видимому, с ростом плода он все больше захватывает кислорода из материнской крови. Потребление плодом человека кислорода возрастает с 0,3 мл в 1 мин в 14 нед беременности, когда плод весит около 100 г, до 3,5 мл/мин в 28 нед при массе плода 650 г. При пересчете на единицу массы потребление остается почти постоянным — в среднем 0,4 мл/100 г в 1 мин.

Одним из факторов, способствующих большему получению плодом кислорода из материнской крови, является увеличение объемной скорости кровотока через фетальную плаценту. За 16 нед беременности, а именно от 12-й до 28-й недели, она увеличивается в 10 раз при увеличении массы плода от 90 до 650 г (Assali et al., 1960). В последнем триместре беременности она возрастает в 5 раз и достигает величины на 1 г ткани, примерно эквивалентной мозговому или печеночному кровотоку взрослого. Увеличение кровотока можно объяснить повышенном артериальном давлении плода и, возможно, па-

дением сопротивления в фетальных сосудах. Давление в почечной артерии возрастает с 40/20 мм рт. ст. в 5 мес до 70/45 мм рт. ст. в конце дородовой жизни (Young, 1963). Скорость кровотока через фетальную часть плаценты у доношенного плода равна примерно 360 мл/мин (Bartels, 1959), а через материнскую часть плаценты — 500 мл/мин (Metcalfе, 1959).

У плаценты есть возможность регуляции гемодинамического и гемостатического (постоянство давления) гомеостаза, до известной степени охраняющей газообмен плода от суточных колебаний кровообращения в организмах матери и плода. По обе стороны плаценты имеются шунты вне зоны газообмена между фетальной и материнской кровью, через них интенсивность кровотока может колебаться в значительных пределах. Со стороны матери таким шунтом являются сосуды миометрия, через которые течет в конце беременности около 25% крови, поступающей к матке (Harned, 1970), а со стороны плода — внутриплацентарные сосуды за пределами активной зоны обмена, которые называются параплацентарным капиллярным руслом (Вое, 1953).

Перераспределение крови между основными и шунтирующими руслами в матке происходит не только вследствие колебаний гидростатического давления, вызванных изменением притока крови к ней и оттока крови по венозным сосудам, но и вследствие того, что устья преплацентарных маточных артериол могут закрываться независимо друг от друга.

Одним из показателей адекватности снабжения плода кислородом является градиент его парциального давления у матери и плода. При этом, однако, следует учитывать, что значительная часть кислорода потребляется самой плацентой. Соотношение потребления кислорода плодом и плацентой изучено на овцах. Через фетальную часть плаценты *in situ* пропускали фетальную кровь с помощью насоса. В этих опытах трансплацентарный градиент  $P_{O_2}$ , обусловленный потреблением кислорода только плацентой без плода, был равен 40—45 мм рт. ст., а градиент  $P_{CO_2}$  — 7 мм рт. ст. Градиент же между материнской и фетальной кровью, взятой из сонных артерий при нормальном расположении плода, для  $P_{O_2}$  был равен 70 мм рт. ст., а для  $P_{CO_2}$  — 14 мм рт. ст. Значит, около половины градиента обусловлено метаболизмом плаценты (Dawes, 1971).

Двуокись углерода переходит от плода к матери с большей легкостью, чем кислород от матери к плоду. Это объясняется в значительной степени тем, что двуокись углерода более растворима, чем кислород, и диффундирует через влажные мембраны в 20—30 раз быстрее, чем кислород (Van Slyke, 1959). Этому переходу способствует фермент карбоан-

гидраза. Правда, ее значение у плода спорно, так как в крови у недоношенного ребенка карбоангидразы в 5 раз меньше, а у доношенного — в 3 раза меньше, чем у взрослого. Однако и у плода углекислый газ выделяется легко — легче, чем кислород. Об этом можно судить по более низкому трансплациентарному градиенту  $P_{CO_2}$  (около 10 мм рт. ст.), чем  $P_{O_2}$  (около 75 мм рт. ст.), и по высокому коэффициенту корреляций ( $r=0,6$ ) между  $P_{CO_2}$  у матери и плода, что отмечено в опытах на овцах (Dawes, 1972).

Как известно, способность крови получать кислород, переносить и отдавать тканям зависит от свойств гемоглобина. Они таковы, что реакция  $Hb + O_2 \rightleftharpoons HbO_2$  идет на 98% вправо при  $P_{O_2}$  100 мм рт. ст., что бывает в артериальной крови у человека на уровне моря, и в значительной степени влево при меньших величинах  $P_{O_2}$ , в частности тех, которые обычно бывают в тканях (Van Slyke, 1959).

Таким образом, кровь у взрослого легко насыщается кислородом в легких, а у плода — в плаценте и легко отдает кислород тканям. Как известно, зависимость между насыщением гемоглобина кислородом и напряжением кислорода в среде принято выражать в форме кривой, которую называют кривой диссоциации оксигемоглобина, или кривой насыщения гемоглобина кислородом. Кривая эта имеет S-образный характер. Вначале при повышении  $P_{O_2}$  (откладываемом на оси абсцисс) процент оксигемоглобина (ось ординат) возрастает медленно, затем кривая поднимается все круче, далее наклон кривой уменьшается и по мере приближения насыщения гемоглобина кислородом к 100% она идет почти параллельно оси абсцисс. Крутизна кривой зависит от природы гемоглобина. У плода она смещена влево по отношению к материнской (И. И. Лихницкая, 1950, и др.), т. е. крутая часть кривой приходится на более низкие величины  $P_{O_2}$  в крови, и потому на невысоком уровне оксигенации небольшие изменения  $P_{O_2}$  значительно отражаются на насыщении крови оксигемоглобином. Это способствует кислородному обмену в условиях относительно низкого  $P_{O_2}$ , характерного для плода. В той части кривой диссоциации гемоглобина, которая характерна для хорошо снабженной кислородом крови (например, материнской), небольшое уменьшение кислорода вызывает существенное падение  $P_{O_2}$ , а в той части, которая относится к менее оксигенированной крови (например, кровь в плаценте плода), такое же уменьшение кислорода вызывает лишь небольшое уменьшение  $P_{O_2}$ . Это смягчает влияние колебаний оксигенации крови матери на оксигенацию крови плода (Campbell et al., 1966).

Сродство крови к кислороду (процент насыщения гемоглобина кислородом при определенных величинах  $P_{O_2}$ , pH и температуры) у плода выше, чем у матери. Это объясняется в

основном большим содержанием эритроцитов в крови плода и свойствами его гемоглобина, несколько отличными от материнских. Иногда сродство к кислороду определяют как величину  $P_{O_2}$ , при которой достигается 50% насыщения гемоглобина кислородом. Эта величина для материнской крови равна 27 мм рт. ст., а для плода — лишь 19 мм рт. ст. При  $P_{O_2}$ , равном 30 мм рт. ст., материнская кровь имеет 60%, а кровь плода — 70% оксигемоглобина. Скорость перехода кислорода через плацентарную мембрану обусловлена многими факторами. Диссоциация и ассоциация кислорода с гемоглобином происходят настолько быстро, что почти не влияют на общую скорость перехода кислорода от матери к плоду, которая определяется сопротивлением плацентарной мембраны диффузии кислорода и еще больше скоростями кровотока по обе стороны мембраны (Metcalfе et al., 1967).

Образование оксигемоглобина и его диссоциация зависят от кислотности среды, в условиях нормального газообмена в плаценте — в первую очередь от  $P_{CO_2}$  (эффект Бора). Когда  $P_{CO_2}$  относительно высоко, что бывает в крови плода, протекающей через ткани, то избыток углекислого газа как бы вытесняет кислород из крови и способствует его отдаче. Увеличение оксигенации среды повышает функции кислорода как кислоты и способствует вытеснению углекислого газа из крови (Van Slyke, 1959). Напряжение дыхательных газов в плацентарной крови таково, что эффект Бора может быть весьма значительным, причем в условиях плацентарного газообмена он сказывается дважды: кровь матери, теряющая кислород, более интенсивно насыщается углекислым газом, а кровь плода, теряющая углекислый газ, более интенсивно насыщается кислородом.

Для перехода углекислого газа через плацентарную мембрану по расчетным данным требуется градиент в 20 раз меньший, чем для кислорода. Часть углекислого газа, перешедшего от плода к матери, образует карбоаминоглобин, а часть углекислого газа под влиянием карбоангидразы соединяется внутри эритроцитов с водой и распадается на  $HCO_3^-$  и  $H^+$ . Карбоангидраза в 13 000 раз ускоряет реакцию углекислого газа с водой и 90% ее осуществляется за 0,02 с. Ионы водорода подвергаются буферному действию гемоглобина, и рН снижается незначительно (обзор работ см. Metcalfе et al., 1967).

После рождения гомеостаз газов крови регулируется при участии хеморецепторов продолговатого мозга и каротидных синусов. Эти механизмы у плода неактивны. В регуляции его гомеостаза газов крови участвуют аортальные и атриальные рецепторы. Регуляторные реакции плода при гипоксии будут рассмотрены в соответствующей главе, так же как и реакции регуляции материнского кровообращения в плаценте, без ко-

торых нельзя понять механизма адекватного обеспечения газообмена плода, осуществляющегося функциональной системой мать — плод.

### Влияние на плод некоторых хронических гипоксических состояний матери

Типичными примерами хронических нарушений кислородного режима матери, нередко приводящих к отставанию в развитии плода, являются жизнь в высокогорье, при которой в материнском организме создается состояние гипоксии и гипоксии, и хроническая анемия у беременных женщин. В обоих случаях в среде, непосредственно окружающей плод, уменьшается содержание кислорода, что является основным фактором, возбуждающим приспособительные реакции плода, а при их недостаточности — нарушающим его развитие.

Известно, что у людей и животных, переместившихся с уровня моря в высокогорье, длительное время не бывает потомства. Затем потомство рождается, но наблюдается различная степень отставания его в антенатальном развитии — тем большая, чем выше находится над уровнем моря место обитания. В Перу на уровне около 4600 м над уровнем моря масса новорожденных детей на 500 г меньше нормы, а размеры плацент увеличены (Stevenson, 1973).

При продолжительной жизни на высоте 3000 м и даже более над уровнем моря отставание в развитии плодов нередко бывает незначительным. Газообмен плодов нарушается мало, несмотря на выраженные симптомы кислородного голодания у матери. Объясняется это комплексом приспособительных реакций в функциональной системе мать — плацента — плод. Он еще не раскрыт до конца, но основные его уже известные черты состоят в следующем. Усиливаются функции материнского организма, способствующие получению кислорода извне; повышается кислородная емкость крови матери и плода; разрастается плацента; увеличивается объемная скорость фето-плацентарного и соответственно маточно-плацентарного кровотока.

При беременности, как известно, наблюдается гипервентиляция, что приводит к уменьшению  $P_{CO_2}$  крови, и альвеолярное  $P_{CO_2}$  снижается примерно на 8 мм рт. ст. В условиях высокогорья также наблюдается гипервентиляция, что способствует получению нужного количества кислорода, у беременных женщин  $P_{CO_2}$  в альвеолярном воздухе снижается на высоте около 4500 м над уровнем моря на 11 мм рт. ст. На этой же высоте у беременных женщин оба фактора суммируются, и гипервентиляция возрастает еще больше:  $P_{CO_2}$  в альвеолах снижается примерно на 17 мм рт. ст. (Hellengers et al., 1961). Благодаря увеличению количества эритроцитов,

наблюдающемуся в высокогорье у людей и животных, имеющему место и во время беременности, повышается кислородная емкость крови. Этот факт наряду с гипервентиляцией способствует обеспечению плода кислородом. Плод также обладает способностью увеличивать эритропоэз при уменьшении кислорода во внешней среде. Даже в среднегорье (высота 1700 м) у новорожденных наблюдается более высокая эритропоэтическая активность крови, чем у родившихся в более низких районах (И. М. Лебедева, 1970).

Исследование беременных овец, живущих на высоте 4200 м над уровнем моря, показало, что  $P_{O_2}$  в крови плода, входящей в плаценту и выходящей из нее, было таким же, как и в норме, несмотря на резкое уменьшение содержания кислорода в крови у самки ( $P_{O_2}$  артериальной крови на уровне около 4500 м снижается почти вдвое). Среднее насыщение кислородом артериальной крови у исследуемых овец на этой высоте было 69,3% при колебаниях от 54,6 до 79,5%, а на уровне моря — и 90% и даже около 100%. Содержание кислорода в капиллярной крови матки с 52-го по 135-й день беременности снижалось с 71,6 до 44,2%. В течение беременности постепенное снижение процента насыщения кислородом крови происходит и на уровне моря, но среднее содержание кислорода в капиллярной крови матки у контрольных животных было выше (68,5% при 58,2% у животных, живущих в горах). Трансплацентарный градиент кислорода снижился с 40 мм рт. ст. на уровне моря до 20 мм рт. ст. на высоте.

Таким образом, несмотря на трудные условия жизни на высоте, большую нагрузку на сердце овцы, гипервентиляцию легких и т. д., материнский организм приспосабливается к вынашиваемым им плодам и тратит на это добавочную энергию по сравнению с той, которая требуется на уровне моря. Один из механизмов этого приспособления — увеличение объемной скорости маточно-плацентарного кровотока, которая возрастает на 35%, причем потребление кислорода маткой и ее содержимым остается приблизительно тем же (Ваггон et al., 1962). Авторы предполагают, что наряду с усилением интенсивности маточно-плацентарного кровотока увеличивается поверхность плацентарной мембраны и емкость капиллярной сети фетальной плаценты. Очевидно, основной механизм, лежащий в основе этого процесса, состоит в способности плаценты разрастаться при недостатке кислорода во внешней среде и увеличивать фетальную сосудистую сеть и в соответствии с ней пропускную способность материнской части плаценты. Усиление материнского и фетального кровотока является одним из очень важных приспособительных механизмов, позволяющих плоду более или менее нормально развиваться в условиях кислородного голодания матери. Хотя масса тела овец, выросших на высоте более 4000 м, меньше,

чем живущих на уровне моря, потомство рождается нормальных размеров. Соотношение же массы сердца и массы тела у овец, живущих в высокогорье, больше нормы, а у плодов — обычное.

Очевидно, у плода адаптация не требует значительного увеличения работы сердца.

В плаценте человека также наблюдаются компенсаторные реакции гиперплазии при хроническом уменьшении содержания кислорода во внешней среде. Увеличивается количество ворсинок, их васкуляризация усиливается благодаря разрастанию капилляров. Эти явления обнаружены при различных заболеваниях беременных женщин: позднем токсикозе, гипертонической болезни, пиелонефрите, анемии и др. (обзор см. у З. П. Жемковой, 1973).

Такая адаптация функциональной системы, обеспечивающей кислородное снабжение плода, возможна в том случае, если до беременности произошла адаптация к высокогорью. Б. Л. Рубин (1971) перевозил самок крыс небеременных и в различные сроки беременности из г. Фрунзе (высота 760 м над уровнем моря) в высокогорье (3200 м над уровнем моря). Если перемещение происходило за 2 нед до беременности, то плодовитость оказывалась резко сниженной, а если беременность в этих случаях и наступала, то часть плодов погибала, а выжившие были меньше нормы, так же как и их плаценты. Судя по состоянию крови у самок, беременность нарушала процесс их адаптации к высоте. По мере увеличения продолжительности жизни в горах до начала беременности последняя протекала все более нормально.

Даже у самок, находившихся лишь 3—4 нед до беременности в горах, потомство было менее отставшим в развитии, чем при двухнедельной адаптации в высокогорье, и более жизнеспособно. Перемещение самок крыс в высокогорье в ранние сроки беременности неблагоприятно отражается на развитии плодов: они погибают или отстают в развитии. Особенно неблагоприятным был срок 10—12 дней беременности, т. е. период, когда происходит формирование плаценты. Живыми, но недоразвитыми оказываются плоды самок, переведенных в горы за несколько дней до родов.

Отставание в развитии плода бывает при анемии у беременных женщин. Влияние анемии на плод зависит от ее патогенеза, в частности от темпа ее развития. Если анемия развивалась постепенно или уже была до беременности, то в функциональной системе мать — плод может осуществиться комплекс реакций, обеспечивающий кислородное снабжение плода, подобный тому, который наблюдается в высокогорье. Если же она возникла в результате острой кровопотери, то острое кислородное голодание, перенесенное плодом, может нарушить процесс последующей адаптации.

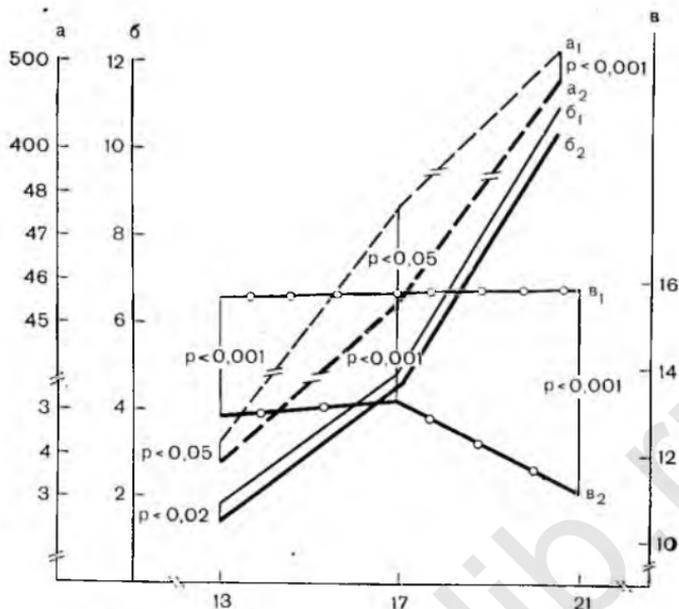


Рис. 17. Влияние постгеморрагической анемии у крыс, вызванной извлечением 25% крови на 2-й день после оплодотворения (жирные линии), на развитие плодов по сравнению с контролем (тонкие линии); наблюдается значительное отставание их развития к 17-му дню и менее выраженное — к 21-му дню беременности. Несмотря на уменьшение содержания гемоглобина в крови у подопытных самок, количество гемоглобина у плодов на 17-й и 21-й день развития такое же, как в контроле.

$a_1$  и  $a_2$  — масса плодов (в мг),  $b_1$  и  $b_2$  — содержания гемоглобина в их теле (в мкг на 1 мг массы тела),  $v_1$  — количество гемоглобина в крови контрольных самок,  $v_2$  — в крови подопытных самок (И. М. Лебедева, З. Н. Жахова).

В нашей и биохимической лабораториях института И. М. Лебедевой и З. Н. Жаховой были проведены исследования, в которых острое массивное кровопускание (25% крови) производилось у крыс на второй день беременности, т. е. до начала критического периода эмбриогенеза. При этом можно было предполагать, что период острого неблагополучия самки пройдет без существенных последствий для зародыша, но его последующее развитие будет происходить в условиях хронического состояния ее постгеморрагической анемии. На рис. 17 представлены результаты обследования групп животных и их плодов на 13-й, 17-й и 21-й день беременности. Из него видно, что, несмотря на анемию самки, продолжавшуюся в течение всей беременности и усилившуюся к концу ее, у плодов после отставания в развитии затем происходила реабилитация, не завершавшаяся, однако, к концу беременности. Содержание гемоглобина у плодов было достоверно меньше, чем в контроле, лишь на 13-й день беременности. Морфометрическое изучение плацент, произведен-

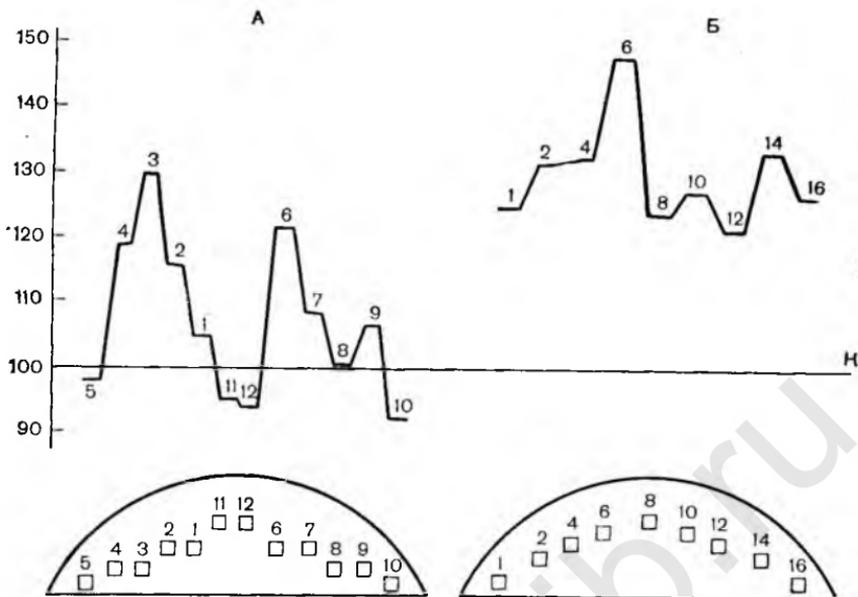


Рис. 18. Разрастание фетальных сосудов в плаценте плода крысы при ее постгеморрагической анемии (кровопускание 30% от общего объема крови на 2-й день после оплодотворения).

К 13-му дню (А) разрастаются сосуды по периферии лабиринтов, к 17-му (Б)— по всей плаценте ( $p < 0,001$ ). По оси ординат — процент площади, занятой фетальными сосудами на гистологическом препарате плаценты, по отношению к контролю (к). Цифры над линиями соответствуют номерам полей лабиринта, в которых велись подсчеты (согласно схемам внизу) (И. М. Лебедева, Н. А. Трипольская).

ное на 13-й и 17-й день беременности, показало, что в первый из указанных сроков наблюдается разрастание фетальных сосудов плаценты по периферии лабиринта, а на 17-й день — во всех областях плаценты (рис. 18).

Очевидно, реакция разрастания плаценты и содержащихся в ней сосудов является характерной для уменьшения содержания кислорода в среде, окружающей плод, чем бы оно не было вызвано, и наблюдается как при жизни в высокогорье, так и при анемии у матери. Несомненно, в плаценте происходят и более сложные изменения, которые еще мало известны. В условиях *in vitro* при уменьшении кислорода в среде наблюдалось истончение плацентарной мембраны человека (Tomipaga, Page — цит. по Bartels, 1970).

Анемия у беременной женщины, вызванная неполноценным питанием, весьма неблагоприятно отражается на плоде, на который при этом действует сложный комплекс патогенных факторов.

По данным, полученным в Индии, у женщин, страдающих анемией (65 г/л гемоглобина), средняя масса новорожденных была 2400 г, а при 105 г/л гемоглобина в крови — 2800 г. В обоих случаях была недостаточная калорийность питания (Менон — цит. по Rosa, Turshen, 1971).

#### ВЛИЯНИЕ НА ПЛОД НЕДОСТАТОЧНОГО ПИТАНИЯ МАТЕРИ

Плод постепенно создает свой внутренний гомеостаз, не совпадающий с материнским. Нормальные границы гомеостаза плода меняются в соответствии с его возрастом. У него постепенно образуются все новые ферменты, с появлением которых возникают все новые метаболические возможности. Около 60 ферментов обнаруживается только в печени плода (обзор см. Stave, 1970). Большинство исследователей склоняются к тому мнению, что начало чувствительной фазы биосинтеза белковых ферментов находится целиком под генетическим контролем. Говорят даже о «генетических часах», определяющих начало синтеза каждого нового фермента. Однако активация ферментов на трансляционном и рибосомном уровнях зависит от конкретных условий жизнедеятельности плода.

У плода постепенно развиваются и начинают функционировать нейро-эндокринные регулирующие механизмы, которые поддерживают собственный его гомеостаз. Большую роль в поддержании этого гомеостаза играют метаболическая и барьерная функции плаценты. В результате плод живет в условиях иного состава вещества в крови по сравнению с материнской кровью. У плода примерно в 2 раза больше аминокислот, причем соотношение их количеств у плода и матери варьирует для каждой из аминокислот в зависимости от сроков беременности. Так, например, для таурина это соотношение равно 3,7:1,0, для аланина — 1,3:1,0 (обзор см. Dupont et al., 1971). Как известно, в крови у плода больше кальция, калия и некоторых витаминов, чем у матери. Для поддержания собственного гомеостаза и реализации своих метаболических возможностей плоду нужно бесперебойно получать от матери разнообразные вещества, необходимые как для синтеза его тканевых элементов, так и для покрытия энергетических затрат. В настоящее время не вызывает сомнения большое патогенное влияние на плод нарушения питания беременной женщины. В этом отношении имеется печальный и хорошо проанализированный опыт развивающихся стран, в которых нередко наблюдается длительное хроническое голодание женщин до беременности и во время нее. Полагают, что главная причина перинатальной заболеваемости и смертности в развивающихся странах — это голодание и недостаток белков в диете матерей и что основная причина отставания в умственном развитии детей заключает-

ся в их белковом голодании во время дородовой жизни (Brewer, 1975).

В Индии, где по данным за 1962 г. в последнюю треть беременности женщины потребляли за день пищу, содержащую в среднем 1665 кал, масса тела новорожденных детей была в среднем 2770 г при продолжительности беременности 40,6 нед. Полагают, что нарушение питания плода может повредить развитию мозга, так же как и недоедание ребенка в раннем детстве (обзор см. Rosa, Turshen, 1971). Исследования, проведенные в развивающихся странах, позволили авторам заключить, что голодание женщины до беременности имеет еще более неблагоприятное влияние на плод, чем недостаточное питание во время беременности (WHO health reports, N 42, 1972). Средняя масса тела новорожденных детей в одной из развивающихся стран Африки во время сухого сезона была равна 2857 г, а в сезон дождей — 2952 г; перинатальная смертность в первом случае была на 33% выше, чем во втором (Onsgud, 1976). Автор объясняет это тем, что во время сухого сезона женщины интенсивно работают на полях и питаются продуктами, содержащими меньше белков и железа.

Связь между плохим питанием матери и отставанием в развитии плодов в настоящее время подтверждается многими исследованиями. В Японии за двадцатилетний период перехода от тяжелого экономического положения к благополучию (к середине 60-х годов) средняя масса рождающихся детей возросла на 200 г. В 1944—1945 гг. в г. Роттердаме в течение 6 мес был голод. Прибавка в массе тела женщин во время беременности в это время уменьшилась с 12 до 2 кг. Масса тела новорожденных уменьшилась на 7% (обзор работ см. Drillen, 1970; Thomson, 1971). Во время блокады Ленинграда масса тела новорожденных детей уменьшилась на 500—600 г, недонашиваемость возросла на 41%. Частота рождения детей с массой тела менее 2500 г при этом увеличилась с 6 до 49% (А. Н. Антонов, 1947).

В 1899 г. Prochownick (цит. по Brewer, 1975) был предложен новый метод сокращения хирургических вмешательств по поводу несоответствия размеров головки плода и таза беременной женщины. Он рекомендовал резко сократить число калорий в питании беременной женщины и уменьшить объем принимаемой ею жидкости. Основным результатом был, действительно, достигнут и количество хирургических вмешательств уменьшилось. Однако, голодание привело к отставанию в развитии плода и уменьшению головки, а следовательно, и мозга у новорожденных детей. В настоящее время в некоторых странах беременные женщины уменьшают свою диету, заботясь о стройности фигуры, что, вероятно, далеко не всегда проходит бесследно для плода.

Для плода имеет большое значение и качественное голодание беременных женщин. В последние годы все больше выявляется опасность гипогликемии для плода. Она не только грозит осложнениями при переходе к внеутробной жизни, но может вызвать осложнения во внутриутробном развитии. Недостаток глюкозы в питании матери, как показывают экспериментальные исследования, в первую очередь сказывается на содержании гликогена в печени. Хотя при остром и при хроническом умеренном сокращении пищи, даваемой беременным самкам кролика, у плодов содержание гликогена в сердце и скелетных мышцах почти не изменяется, но в печени оно уменьшается (Shelley, 1971). Гипогликемия, развивающаяся у новорожденных детей, может быть следствием недостатка резервов гликогена при рождении. Имеется много убедительных данных, показывающих, что недостаток глюкозы у плода может нарушить развитие его мозга. Гипогликемией плода объясняют врожденную кардиомегалию. Недостаток жиров у плода также приводит к сокращению метаболического резерва, необходимого после рождения, и может нарушить процесс миелинизации мозга.

Убедительно показана и связь белкового голодания матери с нарушениями развития мозга у плода. Считают, что адекватное белковое питание женщины во время беременности необходимо для предохранения ребенка от отставания в физическом и умственном развитии. В некоторых странах, где основной пищей служит рис, например, в Индонезии, нередко наблюдается нарушение развития мозга плода из-за недостатка в пище фолиевой кислоты.

Питание любого организма неразрывно связано с его водным обменом. Последний у плода имеет выраженную специфику, так как он окружен жидкостью, и кровь его отделена в плаценте от крови матери тонкой мембраной, легко проницаемой для воды. Применение ультразвукового метода для определения скорости выделения мочи плодом дало возможность изучать функцию почек плода. Выяснилось, что средняя величина мочевыделения плода быстро возрастает с 3 мл в 1 ч в 25 недель до 27,3 мл в 1 ч в 40 нед. У отставших в развитии плодов эта величина меньше. Обнаружена достоверная корреляция между выделением мочи и количеством околоплодной жидкости, а также тесная корреляция между задержкой роста плода и уменьшением количества выделяемой им мочи (Wladimiroff et al., 1975). Общий объем внеклеточной жидкости плода зависит от его возраста. Он уменьшается по мере созревания плода. При отставании в развитии плода, связанном с недостаточным питанием беременной женщины, у него наблюдается увеличение внеклеточной жидкости. То же отмечается и при отставании в развитии плода, вызванном другими причинами.

Нарушения водного обмена между матерью и зародышем в ранние сроки беременности изучали в эксперименте. В нашей лаборатории гидратация тельца зародыша и всего концепта наблюдалась нередко у плодов кроликов и крыс в период начального развития плаценты. Она возникала после однократного введения самкам 25 мкг эстрогена или эстрадиола и после длительной фиксации самки в положении на спине. Дегидратация зародыша и концепта отмечалась после перевязки части преплацентарных сосудов матки у кроликов на 8-й день беременности (Г. А. Овчинникова, 1974). Анализ состояния плаценты в этих опытах позволил нам предположить, что гиперемия матки как артериальная, так и застойная и связанное с ней переполнение кровью материнской части плаценты способствуют переходу жидкости через плацентарную мембрану от матери к плоду. Возможно, в этом процессе играет роль повышение гидратационного давления в материнской части плаценты в условиях, когда плацентарная мембрана еще только формируется.

Клиническое значение этих фактов еще неясно. В наших опытах мы наблюдали в процессе реабилитации плода и плаценты после описанных вмешательств постепенную нормализацию в степени оводненности плода. Поскольку оводненность зародыша сочеталась с его отставанием в развитии, весьма вероятно, что избыток воды, перешедшей от матери, может рассматриваться как одна из причин задержки его роста, которая не всегда может пройти бесследно для его дальнейшей жизнедеятельности. Кроме того, возможно, что нарушения водного обмена зародыша могут явиться predisposing фактором для развития полигидрамниона или олигогидрамниона, наблюдающихся в более поздние сроки беременности. Этот вопрос заслуживает специального изучения.

#### ОТСТАВАНИЕ В РАЗВИТИИ БЛИЗНЕЦОВ

При наличии близнецов часто наблюдается отставание в их развитии. Масса тела близнецов у человека до 34-й недели беременности обычно не отличается от нормы, а затем возникает все возрастающая разница (McKeown, Record — цит. по Dawes, 1969), объясняемая многими факторами, возможно, состоянием матки. Полагают также, что недостаток питания и снабжения кислородом близнецов также имеет значение. У многих видов животных (свиньи, морские свинки, овцы, кролики, мыши) отмечается обратная корреляция между числом плодов при данной беременности и массой плодов и плацент (Dawes, 1969). Отставание в развитии близнецов наблюдается даже несмотря на то, что при этом более выражены явления адаптации матери к беременности. Так, напри-

мер, при наличии двух близнецов объем плазмы в материнском организме на 67% больше, чем при одном ребенке (Schwartz, Schwartz, 1971).

Отставание в массе тела близнецов сочетается с их повышенной перинатальной смертностью. Так, при одном плоде средняя масса ребенка при рождении составляет 3030 г, при двух — 2300 г (перинатальная смертность 15%), при трех плодах — 1800 г (перинатальная смертность 40%), а при четырех плодах средняя масса каждого из новорожденных равна 1300 г (перинатальная смертность 51%). Средние сроки беременности для этих 4 групп соответственно 281, 262, 247 и 237 дней (Vorhegg, 1972).

Нельзя сказать, что близнецы развиваются внутриутробно в одинаковых условиях. Их благополучие зависит от состояния плаценты, а плаценты у близнецов бывают разными. Даже у однояйцевых близнецов разница в массе их тела при рождении бывает очень большой.

Чтобы понять значение типов плацентации в генезе перинатальных осложнений у близнецов, нужно иметь в виду следующее: у двуяйцевых близнецов всегда имеются две полноценные плаценты. Если они расположены близко, то могут сливаться, но обычно сохраняют раздельные сосудистые русла. У однояйцевых близнецов при раннем разделении оплодотворенной яйцеклетки развиваются два хориона. Плаценты при этом выглядят так же, как и у двуяйцевых близнецов. Чаще (в 70% случаев) однояйцевые близнецы образуются после развития хориона. В этом случае образуются один хорион и два амниона, которые могут быть легко разделимы. Очень часто разделение однояйцевых близнецов происходит после развития амниона, и тогда оба близнеца развиваются в одном амнионе, что нередко приводит к перекручиванию пуповины и к сдавлению сосудов. Таким образом, если имеется один хорион, то могут образоваться только однояйцевые близнецы, если же два хориона, то могут быть как однояйцевые, так и двуяйцевые близнецы, и для выяснения этого требуется исследование групп крови (Benirschke, 1967).

По данным автора, у моноамниальных — монохориальных близнецов смертность равна 50%, у диамниальных — монохориальных — 25%, у диамниальных — дихориальных — 9,6%. Средняя перинатальная смертность у всех близнецов — 14,2%. Малая выживаемость близнецов монохориальной группы в значительной мере обусловлена «трансфузионным синдромом». Он развивается потому, что плаценты близнецов с одним хорионом всегда имеют сосудистые соединения между двумя фетальными системами кровообращения. Наличие этих анастомозов приводит к тому, что артериальные ветви одного плода снабжают области плаценты, которые затем дренируются венами другого близнеца. В результате получается как

бы артериовенозная фистула. Один близнец при этом теряет кровь, а у второго возникает гиперволемиа. Один из таких близнецов при рождении нуждается в немедленном извлечении у него части крови для профилактики билирубинемии и других осложнений, а второй — в немедленном лечении анемии трансфузией крови. При трансфузионном синдроме у близнеца, получающего избыток крови, может развиваться гидрамнион, приводящий к преждевременным родам. У очень маленьких близнецов (на 25% меньше нормы) монозиготной пары отмечается дефицит в количестве клеток в органах. В этом случае возможны серьезные осложнения в развитии ребенка (Benirschke, 1964).

Поскольку после рождения первого из близнецов матка сокращается и кровообращение в ней изменяется, второй ребенок попадает во время рождения в измененные условия среды, что нередко неблагоприятно отражается на нем. При многократном исследовании крови из кожи головки у каждого из двух рождающихся близнецов выяснилось, что рН у рождающегося вторым снижается значительно быстрее, чем у первого, и в последней пробе крови, полученной непосредственно перед рождением, все изученные показатели кислотно-щелочного обмена у второго близнеца были хуже, чем у первого. Особенно страдает ребенок, рождающийся вторым, в период изгнания (Teramo, Nuovinen, 1976).

#### ВЛИЯНИЕ ПОЗДНЕГО ТОКСИКОЗА БЕРЕМЕННЫХ НА РАЗВИТИЕ ПЛОДА

Для анализа патогенеза хронических нарушений развития плода целесообразно изучать отдельно последствия нарушения кислородного режима матери и ее неполноценного питания. Однако при заболеваниях беременных женщин, сопровождающихся плацентарной недостаточностью, эти два фактора практически неотделимы и, как правило, оба имеют место при некотором преобладании одного из них, зависящем от характера и места очагов повреждения в плаценте. Плацента — орган неоднородный. Различные ее области имеют свои структурные и функциональные особенности, скорость кровотока в них различна, а следовательно, преобладают и разные виды обмена веществ. Это положение подтверждается и материалами последних лет об эволюции ультраструктур плаценты человека (обзор см. Panigel, 1974). Примером часто встречающегося осложнения беременности, сочетающегося с плацентарной недостаточностью и отставанием в развитии плода, является поздний токсикоз беременных.

В обобщенной форме можно охарактеризовать патогенез этого осложнения как несостоятельность процесса адаптации

к беременности. Процесс адаптации требует большой пластичности многих функциональных систем материнского организма. Неудивительно поэтому, что при функциональной недостаточности каких-либо периферических органов или регулирующих их нервной и эндокринной систем этот процесс не реализуется гладко. Типичным для токсикозов первой и второй половины беременности является то, что основные их проявления заключаются в отклонении от нормы тех функций, которые в эти периоды беременности претерпевают наиболее существенные физиологические изменения. При так называемом раннем токсикозе наблюдаются изменения пищевых и обонятельных рефлексов. Они возникают в то время, когда в норме возрастает аппетит, увеличивается количество принимаемой пищи и откладываются жировые запасы (см. стр. 34). Поздний токсикоз развивается после 20-й недели беременности, когда значительно перестраивается система кровообращения, основного и межтучного обмена, повышается нагрузка на почки. При позднем токсикозе нарушаются главным образом те функциональные системы, которые обеспечивают эти процессы.

Это положение не исключает значения патогенного влияния на организм женщины продуктов жизнедеятельности плода и особенно плаценты в развитии позднего токсикоза, тем более, что «дезадаптация» на уровне матки — плацента может способствовать их проникновению к матери. Более того, в настоящее время уже известно, что некоторые из них имеют значение в развитии токсикоза. Большое значение придают тромбопластическим веществам, поступающим из плаценты в кровь матери. Как известно, трофобласт обладает значительно большей тромбопластической активностью на 1 г ткани, чем любые другие органы взрослого или плода, что способствует остановке кровотечения при отделении плаценты. Выяснилось, что при позднем токсикозе фрагменты ворсинок плаценты, обладающие высокой тромбопластической активностью, поступают к матери в количестве в 20 раз большем, чем обычно, что приводит к диссеминированной сосудистой коагуляции крови. Вначале она происходит в ретроплацентарном пространстве, откуда образующаяся сыворотка крови реабсорбируется в кровоток. Кроме того, внутрисосудистая коагуляция может быть в легких и в почках беременной женщины, что ухудшает функцию этих органов. Множественные внутрикапиллярные коагуляции в мозгу, как полагают, имеют значение в развитии припадка эклампсии (Page, 1972).

Связь между нарушением функции нервной системы и развитием позднего токсикоза беременных не вызывает сомнений. Это заболевание является уделом человека и не воспроизводится в полной мере у экспериментальных животных.

Невротические состояния способствуют его развитию (С. Н. Астахов, 1956; О. Д. Кручинина, 1957; З. А. Бибилейшвили, 1975). При позднем токсикозе наблюдаются патологические изменения электроэнцефалограммы, характер которых зависит от тяжести токсикоза (Ю. И. Новиков, 1972, 1973).

Наиболее типичными проявлениями позднего токсикоза являются повышение артериального давления и нарушение деятельности почек, сопровождающееся протеинурией. Эти два признака обычно сочетаются с некоторыми уже возникшими нарушениями кровообращения в мозгу и являются потенциально опасными для возникновения эклампсии. Их нередко называют симптомами преэклампсии.

В связи с углубленным изучением причинно-следственных связей между состоянием матери при токсикозе беременных и последствиями для плода классификация токсикоза на три степени тяжести (нефропатия I, II и III степени) уже не может удовлетворять современным требованиям. Возникла необходимость количественной характеристики наиболее важных параметров (артериальное давление, протеинурия, отек) по их выраженности и длительности и определения корреляций между ними и показателями состояния плода.

Нарушения сосудистого тонуса до беременности, в частности гипертоническая болезнь, способствуют развитию позднего токсикоза (С. М. Беккер, 1970). Однако токсикоз, сопровождающийся повышением артериального давления, наблюдается нередко у женщин, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, причем вскоре после родов артериальное давление у них нормализуется. Такое нарушение циркуляторного гомеостаза, по-видимому, поликаузально. Повышению артериального давления способствуют и отклонения от нормы некоторых звеньев обмена веществ. Так, например, отложение натрия в стенках кровеносных сосудов, наблюдающееся при токсикозе, как полагают, вызывает повышение их чувствительности к вазопрессорным веществам, в частности к ангиотензину (Page, 1972).

Заболевания почек также способствуют развитию позднего токсикоза. Они могут возникнуть у беременных женщин, не страдавших ранее нарушениями почечной функции. Микроскопическое исследование ткани почек, полученной путем биопсии, показывает, что в них наблюдаются изменения, которые не бывают ни при каких других заболеваниях, кроме позднего токсикоза. Отмечаются гипертрофия и гиперплазия межканальцевых клеток, отек эндотелиальных клеток клубочков, почти закрывающий капиллярные просветы. При электронной микроскопии в эндотелии клубочков видны отложения аморфного материала, которые при иммунофлюоресцентном анализе оказываются дериватами фибриногена (Page, 1972).

Характерным симптомом позднего токсикоза беременных является также задержка воды, более значительная, чем при нормальной беременности. Для определения количества воды была использована окись дейтерия (Nyttén et al., 1966). Оказалось, что у женщин при нормальной беременности без симптомов отека количество воды в организме к 40-й неделе возрастает в среднем на 6,84 кг, у женщин с отеком ног — на 7,19 кг, а при общих отеках — на 9,8 кг.

Клиническая оценка отека не проста. Дело в том, что увеличение жидкости во время беременности до известных пределов, по-видимому, входит в число реакций адаптации к беременности (см. с. 38). Такой отек называют «хорошим» и отмечают положительную корреляцию между степенью задержки воды и массой плода (Page, 1972). Автор считает, что такой отек бывает у 50% беременных женщин. В то же время известно, что увеличение жидкости в организме предвещает развитие позднего токсикоза беременных, который может существенно нарушить развитие плода.

При отеках, сочетающихся с нарушением функции почек, происходит изменение солевого баланса, что неизбежно отражается на осмолярности крови. Как было сказано выше, при нормальной беременности создается новый уровень гомеостаза при значительно сниженной осмолярности крови. Повышение осмолярности может нарушить физиологические отношения между матерью и плодом.

Поскольку изменение уровня гомеостаза при нормальной беременности начинается с гипервентиляции, в нашей лаборатории была изучена особенность внешнего дыхания у женщин при токсикозе различной тяжести. Выяснилось, что при беременности нормальной и осложненной поздним токсикозом, сопровождающимся повышением артериального давления и нарушением функции почек, вентиляционно-перфузионные отношения в легких не изменяются (А. Х. Исеев и др., 1975). Диффузионная способность легких в обоих случаях возрастает (рис. 19). Однако при нефропатии оказались сниженными все динамические показатели легочной вентиляции: объем воздуха за первую минуту форсированного выдоха, тест Тиффно — Вотчала и др. Все относительные величины легочных объемов и емкостей были выше, чем при нормальной беременности (В. А. Лопатин и Н. Г. Кошелева, 1974). Авторы полагают, что при нефропатии беременных имеют место начальные проявления синдрома бронхиальной обструкции. Чувствительность дыхательных центров к двуокиси углерода возрастала при беременности как нормальной, так и осложненной токсикозом (М. С. Давыдов и др., 1976). Очевидно, легкие при нормальной и осложненной беременности участвуют в комплексе реакций адаптации материнского организма, что проявляется отчетливо и при позднем токсикозе

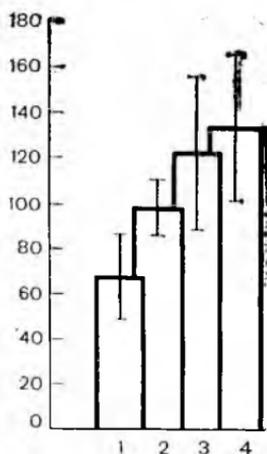


Рис. 19. Увеличение диффузионной способности легких (в процентах от должной величины) при нормальной беременности (2), при осложнении ее нефропатией I степени (3) и нефропатией II и III степени (4) по сравнению с таковой у небеременных женщин (1).  
(В. А. Лопатин, А. Х. Исеев, Н. Г. Кошелева).

беременных. Соответственно повышению уровня газообмена увеличивается легочная и альвеолярная вентиляция. Возрастает главным образом глубина дыхания и диффузионная способность легких (В. А. Лопатин и др., 1975).

Изменения гомеостаза, наблюдающиеся при позднем токсикозе беременных, могут быть неблагоприятными для плода, но все же на основании многочисленных исследований можно сказать, что главным фактором, оказывающим патогенное влияние на плод, является нарушение маточно-плацентарного кровообращения. По мнению многих исследователей, патологические явления, наблюдающиеся при токсикозе в материнской части плаценты, настолько значительны, что только ими вполне можно объяснить изменения развития и жизнедеятельности плода, наблюдающиеся при этом осложнении беременности. Длительное повышение артериального давления неблагоприятно отражается на маточно-плацентарном кровотоке. Это наблюдается как при гипертонической болезни у беременных женщин, так и при повышении артериального давления в связи с токсикозом. Морфологические (и функциональные) изменения кровообращения в материнской части плаценты проявляются при этом даже раньше, чем в почках или на глазном дне беременной женщины.

Browne и Veall (1953) во время кесарева сечения определяли кровоток в материнской части плаценты. Для этой цели они вводили в кровоток физиологический раствор, содержащий радиоактивный натрий, и регистрировали скорость его исчезновения из межворсинкового пространства. Они нашли, что при нормальном артериальном давлении материнский плацентарный кровоток равен примерно 600 мл/мин. Но при преэклампсии и артериальной гипертонии он сокращается в 3 раза. В последние годы это положение было подтверждено

разнообразными исследованиями, хотя степень изменения кровотока далеко не всегда оказывалась столь значительной. Выяснилась зависимость степени уменьшения интенсивности материнского кровотока в плаценте от величины артериального, особенно диастолического, давления. Полагают, что при диастолическом давлении 90 мм рт. ст. и выше неизбежно уменьшение объемной скорости кровотока через материнскую часть плаценты. Имеется корреляция между дальнейшим повышением диастолического давления и уменьшением объемной скорости кровотока через межворсинковое пространство.

То обстоятельство, что при уменьшении кровотока через межворсинковое пространство в 2 и даже в 3 раза возможно дальнейшее развитие плода, хотя и замедленное, судя по приросту массы, показывает, насколько неправильными были представления о неизбежном кислородном голодании плода в конце нормальной беременности. Очевидно, что кровоток в матке, а следовательно, и снабжение кислородом материнской части плаценты значительно более интенсивны, чем это необходимо для нормального газообмена плода даже в конце его внутриутробного развития.

Сравнительный морфологический анализ состояния плаценты при токсикозах беременности и при гипертонической болезни показал, что повышение артериального давления у женщины в обоих случаях сопровождается значительными патологическими изменениями в плаценте. Хотя во многом они сходны, но все же определяются некоторые морфологические различия между состоянием плаценты при гипертонической болезни и при токсикозе беременных при таком же повышении артериального давления. В обоих случаях в сосудах плацентарного ложа, по-видимому, очень чувствительных к изменению гемодинамики, наблюдаются значительные поражения как деструктивного, так и окклюзионного характера. Эти изменения называли «острым дегенеративным артериолитом» или «острым артерозом». Сосудистые поражения захватывают как спиральные, так и базальные артерии. Однако при преэклампсической форме токсикоза масштаб сосудистых поражений обычно бывает больше, чем при гипертонической болезни: его сравнивают с тем, что бывает при острой злокачественной форме гипертонической болезни.

При токсикозе больше некротических изменений и поражение сосудов наблюдается на большей их протяженности, чаще бывают инфаркты. Если инфаркты захватывают 30% объема плаценты, то шансы на выживание плода невелики. Считают, что сокращение поверхности ворсинок до 5 м<sup>2</sup> (т. е. несколько больше чем вдвое) является нижним пределом, необходимым для выживания плода. Особенно значительны изменения в сосудах плаценты в тех случаях, когда наблюдается отставание в развитии плода. При этом сокращаются

объем плаценты, поверхность ворсинок и объем межворсинкового пространства. Это положение относится и к фетальным капиллярам плаценты. Так, в среднем объем фетальных плацентарных капилляров в конце беременности в норме составляет 45 мл. В случае гипертонии, не сопровождающейся отставанием в развитии плода, этот объем возрастает до 56 мл. По-видимому, некоторое увеличение этого объема говорит о приспособительных реакциях плаценты, в известной мере предохраняющих плод от повреждений. В тех же случаях, когда плоды отстают в развитии, объем фетальных капилляров плаценты оказывается уменьшенным до 38 мл (Robertson, Dixon, 1969).

Разностороннее морфологическое исследование плацент женщин, страдавших токсикозом беременных, проведенное в нашем институте (обзор работ см. Калашникова Е. П., 1975), показало, что выраженные компенсаторные процессы в плаценте, включающие и интенсивную полиплоидизацию ядер цитотрофобласта и активный синтез специфических белков, наблюдаются в начальных стадиях токсикоза. Его прогрессирование сопровождается нарастанием дистрофических изменений в плаценте. Но даже при тяжелых формах токсикоза отмечается гиперплазия капиллярной сети. Особенно возрастает количество капилляров, расположенных субэпителиально, участвующих в образовании синцитиокапиллярных мембран.

Процент содержания в плаценте ворсинок диаметром до 20 мкм возрастает пропорционально тяжести токсикоза (В. М. Субботин и др., 1976).

Вполне понятно, что при значительных изменениях морфологии и функции плаценты транспорт различных веществ от матери к плоду может быть существенно изменен. Ухудшению состояния плода при токсикозе беременных может способствовать нарушение венозного оттока крови из матки. Известно, что во время беременности резко возрастает объем вен, по которым кровь оттекает от матки. Кроме того, увеличивается сеть венозных сосудов, по которым кровь может оттекать из матки, минуя нижнюю полую вену, и поступать непосредственно в верхнюю полую вену по безымянным и паравертебральным венам. Эта сеть имеет значение, в частности, потому, что при сдавлении нижней полой вены маткой в положении женщины на спине отток крови из матки все же может происходить нормально. Ангиографические исследования, проведенные у женщин с нормальным течением беременности и при ее осложнении поздним токсикозом, показали, что в последнем случае этот контур менее развит (Beniarz et al., 1969).

Отставание в развитии плода при позднем токсикозе беременных считают типичным результатом его хронической ги-

поксии и уменьшения снабжения питательными веществами. Количество аминокислот в крови матери при этом осложнении беременности возрастает, а у плода уменьшается (обзор см. Dupont et al., 1971). Из заболеваний беременных женщин поздний токсикоз, особенно сочетающийся с сосудистыми заболеваниями до беременности, является одной из самых частых причин плацентарной недостаточности и обусловливаемого ею отставания в развитии плода.

#### ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ МАТЕРИ НА ПЛОД

Сенсационным достижением перинатологии в последние два десятилетия явилась убедительная документация повреждающего влияния на плод курения во время беременности. Установлено, что при курении сокращается продолжительность беременности, уменьшается средняя масса тела новорожденных детей за счет как недонашивания, так и отставания их в развитии и увеличивается перинатальная смертность.

В обзоре данных, опубликованных в разных странах до 1963 г., проведенном Frazier (1966), приводятся следующие сведения об увеличении частоты рождения детей массой тела менее 2500 г у матерей курящих по сравнению с некурящими. По данным разных авторов, частота увеличивается с 6,0 до 11%, с 11,2 до 18,4%, с 16 до 20%, с 6,3 до 12,6%, с 5,9 до 8,1%, с 7,7 до 11,3%. Автор обзора наблюдал у курящих женщин увеличение частоты рождения детей массой тела ниже 2500 г на 64% по сравнению с массой детей у некурящих женщин и отметил прямую зависимость между количеством сигарет, выкуриваемых за день, и процентом недонашивания.

В обзоре, сделанном Kullander и Källén (1971), приводятся данные различных авторов об уменьшении средних величин массы тела новорожденных детей, рожденных курящими матерями. Величины колеблются от 40 до 396 г, но чаще всего приводятся цифры сокращения массы тела новорожденных детей на 100—200 г. По материалам авторов обзора, обследовавших более 6000 курящих женщин, недонашиваемость у них возросла на 50%, а масса новорожденных уменьшилась в среднем на 170 г по сравнению с некурящими женщинами. Такое влияние курения наблюдалось независимо от возраста матери и числа предыдущих беременностей. Наряду с этим авторы отметили уменьшение частоты преэклампсии.

Курение в любом триместре беременности оказывается патогенным для плода. У женщин, переставших курить перед беременностью, течение ее и состояние новорожденных были такими же, как у некурящих женщин.

По поводу влияния курения отца на развитие плодов мнения противоречивы. Некоторые считают, что курение отца не влияет на развитие ребенка, другие же авторы полагают, что

курение отца приводит к увеличению перинатальной смертности, объясняют это тем, что мать, живущая в условиях, когда в воздухе имеется табачный дым, вдыхает угарный газ — один из продуктов, выдыхаемых при курении. Приводятся результаты обследования 5200 случаев, когда отец много курил, а мать не курила, в которых наблюдалось достоверное увеличение перинатальной смертности. Не исключено влияние курения на сперматогенез. Специальными исследованиями показано, что в крови у курящих людей больше окиси углерода, чем у некурящих, и у плодов курящих беременных женщин окиси углерода в 2 раза больше, чем в крови плодов у некурящих матерей, а резерв кислорода в них меньше. Это может объяснить отставание плодов в росте (см. обзор Сiba, 1975).

С помощью ультразвукового прибора были зарегистрированы изменения характера дыхания плода в то время, когда беременная женщина курила сигарету. Такой же эффект был при употреблении жевательной резинки с никотином. Интенсивность реакции плода коррелировала с содержанием никотина и карбоксигемоглобина в крови матери (Gennser et al., 1974). Эти данные показывают, что продукты курения, проникающие к плоду при курении матери, оказывают влияние на его центральную нервную систему. Патогенное влияние на плод может оказывать и уменьшение  $P_{O_2}$  в крови матери, наблюдающееся при курении. Не исключена возможность сокращения сосудов матки под влиянием никотина.

Исследования, проведенные на обезьянах, показали, что меченый по тритию никотин, введенный матери, сразу же переходит к плоду и аккумулируется в его сердце, желудке и печени, причем у плода возникает ацидоз (Suzuki et al., 1970). К плоду проникает не только никотин, но и бензидин, который обнаруживается в крови женщины во время курения. Поскольку у плода гематоэнцефалический барьер еще незрелый и его центральная нервная система им недостаточно защищена, указанные вещества, являющиеся нервными ядами, вызывают нарушение развития мозга. При этом нарушается и дальнейшее развитие детей (см. ниже).

Патогенное влияние курения во время беременности на развитие плода теперь уже настолько хорошо известно, что курение приводится в числе основных причин, вызывающих отставание в развитии плода.

#### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МАТЕРИ И ПЛОДА

Беременность в течение многих лет представлялась «иммунологической загадкой», которая до сих пор еще не вполне разгадана. Отторжение трансплантата объясняется иммунологическим различием ткани донора и ткани реципиента. Плацен-

та же находится в тесной связи с тканями материнского организма и не отторгается в течение 9 мес, а если в последующем и происходит ее отделение, то этот процесс, очевидно, не имеет ничего общего с процессом отторжения трансплантата (см. с. 58).

Компетентный опосредованный антителами иммунитет характеризуется наличием нормальных количеств функционирующих иммуноглобулинов (ИГ), которые классифицируются в различные типы — ИГГ, ИГА, ИГМ, ИГД, ИГЕ. Каждый иммуноглобулин имеет свои характерные черты. Обычно при иммунизации образуются глобулины типа ИГМ и ИГГ, но последний существует более длительное время. ИГГ переходит свободно в плаценту, и у человека поэтому пассивный иммунитет образуется еще до рождения. ИГА считают «местным» антителом, важным для защиты слизистых оболочек респираторного и желудочно-кишечного трактов. ИГЕ — иммуноглобулин, который ответственен за большинство аллергических реакций, в частности за выделение гистаминов и других медиаторов, вызывающих анафилаксию. Эффекторными клетками клеточного иммунитета являются малые лимфоциты, выделяющиеся из тимуса. Именно они играют главную роль в отторжении трансплантата. Известно также, что антигенные структуры наследственны, и плод получает их от матери и от отца.

Для объяснения благополучного сосуществования матери и плода, обладающих различными иммунологическими характеристиками, естественно было предположить, что незрелые ткани плода не имеют выраженной антигенной структуры. Но это оказалось не так, так как фетальные ткани, пересаженные матери, от нее отторгаются. Современные иммунологические методы исследования позволяют количественно характеризовать даже ничтожные дозы антигена в тканях человека; с их помощью было показано, что переход через плаценту человека иммуноглобулинов происходит уже в первом семестре беременности. Плод постепенно приобретает способность образовывать антитела. Зачатки тимуса у плода человека развиваются уже с 6-й недели внутриутробной жизни.

Лимфоциты, которые могут опосредовать клеточный иммунитет, впервые появляются на 7—8-й неделе беременности. Тимус увеличивается в размерах начиная от 8-й недели беременности и его размер постепенно возрастает до рождения. К концу внутриутробного развития его масса достигает 0,35% массы тела. Показано также, что клеточный иммунитет плода может быть пассивным, так как лимфоциты ребенка реагируют на те вещества, к которым была sensibilizirovana мать. Фагоцитарная система у доношенного ребенка вполне полноценна, и лишь у детей, родившихся очень

маленькими (1000 г и менее), она неактивна (обзоры см. М. Ш. Вербицкий, 1964; Л. С. Волкова, 1970; З. Ф. Васильева, 1972; Ammann, 1972).

Второе предположительное объяснение благополучного сосуществования матери и плода состояло в том, что во время беременности какие-то вещества подавляют иммунологическую реактивность женщины. Но и это предположение не подтвердилось, во всяком случае полностью. Правда, некоторые вещества, количество которых увеличивается во время беременности, обладают свойством подавлять иммунологическую реактивность. К ним относятся, в частности, стероидные гормоны и хориальный гонадотропин. Но их действия недостаточно для подавления иммунологической реактивности материнского организма. Более вероятно местное подавление иммунологической реакции материнских тканей в области прикрепления плаценты. Действительно, клетки трофобласта образуют много хориального гонадотропина и местно создается его большая концентрация, подавляющая иммунологическую реактивность тканей (Schneider, 1975).

При ультрамикроскопическом исследовании плаценты крысы, проведенном в условиях ее иммунологического повреждения специальной, так называемой антиплацентарной сывороткой, обладающей антителами по отношению к антигенам плаценты, были обнаружены изменения, которые дали авторам основание считать, что в иммунологической защите плода от антигенов матери имеют большое значение гигантские клетки плаценты (Franke, 1969).

Как бы ни была совершенна функциональная система, включающая в себя механизмы, защищающие плод и мать от иммунологического конфликта, она нередко оказывается несостоятельной. Иммунологическим конфликтом, возникающим в ранние сроки беременности, при имплантации и плацентации зародыша объясняют многие случаи прерывания беременности в срок, когда женщина еще не знает о ней, т. е. некоторые формы «бесплодия». После имплантации есть период, когда клетки трофобласта еще не защищены слоем фибриноида и могут подвергаться «иммунологической атаке» со стороны матери. Убедительно показано, что реакции иммунологической несовместимости имеют значение в возникновении самопроизвольного аборта и мертворождения плода. Полагают, что они способствуют развитию поздних токсикозов беременных. Одна из важных задач перинатальной медицины — предупреждение и лечение гемолитической болезни, которая чаще всего возникает в связи с иммунологическим конфликтом между матерью, не имеющей резус-фактора крови, и резус-положительным плодом. При этом, как известно, резус-антигены плода (или групповые изоантигены крови) проникают к матери, у которой образуются антитела; послед-

ние попадают к плоду и вызывают у него иммунологическую реакцию, в конечном итоге приводящую к гемолизу его крови и анемии, иногда весьма тяжелой.

Патогенезу гемолитической болезни плода и новорожденного посвящено много исследований, хорошо освещенных в отечественной литературе.

Гемолитическая болезнь плода вызывает его кислородное голодание. В противоположность рассмотренным выше формам гипоксии, в этом случае она возникает не в связи с уменьшением количества кислорода во внешней среде, а со снижением возможности его использования. Наблюдающаяся при этом анемия плода снижает его реактивность. По нашим наблюдениям в первую фазу хронического неблагополучия плода, вызванного плацентарной недостаточностью, обычно отмечается повышение двигательной активности плода и его реакций на функциональные пробы (см. ниже). При гемолитической же болезни эта фаза нередко отсутствует и наблюдается постепенное снижение реактивности плода, выражающееся в уменьшении двигательной активности и флюктуаций сердечного ритма.

При гемолитической болезни наблюдается отставание плода в развитии, которое может сочетаться с увеличением эстриола в моче беременной женщины, что объясняют гипертрофией коры надпочечников плода, вызванной этим заболеванием.

#### ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ РАЗВИТИЯ МОЗГА ПЛОДА

Одним из самых тяжелых последствий хронического неблагополучия плода является неполноценность развития его головного мозга.

Известно, что в развитии каждого органа есть свои ключевые (критические) периоды, когда он оказывается наиболее ранимым. Первым критическим периодом развития органов является время, когда происходит формирование их зачатков. Для центральной нервной системы плода человека первым критическим периодом считают период от 18-го до 38-го дня после зачатия, когда формируется ее зачаток (Hüter, 1973). В это время повреждающие влияния могут быть тератогенными. Однако центральная нервная система очень сложна и для каждого из ее отделов имеются свои критические периоды развития и потому нередко возникновение дефектов формирования некоторых ее отделов и в более поздние сроки беременности. Кроме того, гораздо более часты такие нарушения развития мозга, которые относятся к области знаний, иногда называемой функциональной тератологией. При этом отмечаются выраженные симптомы неблагополучия — такие, как нарушения психомоторного развития, умственная отста-

лость и др. Морфологическая же основа их лишь постепенно начинает выявляться в специальных трудоемких исследованиях. Некоторые закономерности такой повреждаемости выявлены в последние годы.

В процессе онтогенеза можно обнаружить последовательные фазы роста каждого органа. Вначале происходит интенсивное увеличение числа клеток в нем. В это время обнаруживается увеличение количества дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), причем происходит оно пропорционально увеличению числа клеток, так как либо все, либо подавляющее большинство этих клеток диплоидные, содержащие у каждого вида животных постоянное количество ДНК. Следующая фаза состоит в продолжающемся делении клеток, сочетающемся с увеличением их размеров, а значит, и с увеличением содержания в них белка и рибонуклеиновой кислоты (РНК). Во время третьей фазы уже не происходит размножения клеток, но продолжается увеличение их размеров. И наконец, наступает фаза зрелости, характеризующаяся относительной стабильностью числа и размеров клеток. Вполне понятно, что на ранних этапах онтогенеза преобладают первые 2 фазы. Определяя в ткани общее количество белков и ДНК, а также отношение белок/ДНК или РНК/ДНК, можно получить сведения о среднем количестве клеток, а также о средней массе белка в клетке, т. е. о двух аспектах роста ткани (обзор см. З. Д. Пигарева, 1972; Moghissi et al., 1974; Winick, 1976).

Казалось бы, в то время, когда на данном этапе онтогенеза в соответствии с генетическим кодом рост данной структуры происходит особенно интенсивно, даже при неблагоприятных условиях должен сохраниться больший потенциал ее развития, по сравнению с другими структурами, т. е. процесс ее роста должен быть задержан менее других.

В действительности это, по-видимому, так и бывает, что показано нами на примере сопоставления темпа развития тканевых белков и гемоглобина в то время раннего онтогенеза, когда интенсивный синтез гемоглобина является для зародыша жизненно важным (см. с. 79). При умеренных патогенных воздействиях, видимо, происходит защитное перераспределение энергии с преимущественным обеспечением жизненно важных процессов, но с задержкой общего темпа роста плода. Развитие мозга может быть отнесено к числу процессов, имеющих охраняющие его механизмы. Это положение подтверждается тем, что при отставании в развитии плодов их мозг отстает в росте в последнюю очередь и его масса бывает нормальной при значительном уменьшении массы некоторых других органов. Но если защитная реакция оказывается недостаточной и развитие мозга при неблагоприятных условиях жизни плода все же нарушается, то послед-

ствия могут быть длительными, неблагоприятными, а реабилитация далеко не всегда бывает полной.

Недоразвитие мозга или каких-либо его областей бывает особенно значительным, если патогенное воздействие происходит в период интенсивного размножения в них клеток. Если этот процесс во время перинатального периода задержан, то ребенок может оказаться с уменьшенным количеством клеток в мозге, что сопровождается клиническими явлениями, характер которых зависит от того, какие именно отделы мозга оказываются недоразвитыми. Поскольку периоды интенсивного роста различных отделов мозга не совпадают, то можно обнаружить закономерную связь между сроком беременности в момент повреждающих влияний на плод и недоразвитием определенных отделов головного мозга. Поэтому для практической перинатологии весьма важно знать, какова последовательность периодов интенсивного роста различных отделов центральной нервной системы человека, особенно областей его мозга. При нарушении процесса увеличения размеров клеток мозга этот недостаток легче восполним при последующих благоприятных условиях жизни.

Фазы интенсивного роста мозга в норме в различные сроки перинатального периода жизни изучались у некоторых лабораторных животных, причем обнаружены были существенные видовые различия в зависимости от того, насколько зрелыми рождаются животные. У морской свинки, как известно, рождающейся более зрелой, чем другие животные, они относятся в основном к антенатальному периоду, у свиньи и кролика — к перинатальному, а у крысы многие ответственные фазы интенсивного развития мозга, которые у человека происходят до рождения, относятся к постнатальному периоду.

Представление об этом процессе у человека дают исследования мозга плодов и детей, умерших от причин, не связанных с хроническими нарушениями их развития. Dobbing с соавт. (обзор см. Dobbing, Sands, 1973), разрабатывающие идею о связи высокой повреждаемости определенных областей мозга с периодом их быстрого роста, исследовали темп нормального роста обширных областей мозга у человека, изучая его посмертно у плодов и детей различных возрастов. Исследовали три его части: «передний мозг», который отделялся косым разрезом от ствола на уровне ножек мозга и поперечным разрезом на уровне мамиллярных тел, ствол мозга и мозжечок.

Общий период интенсивного роста мозга, по данным Dobbing с соавт., начинается примерно в середине беременности и заканчивается в конце второго года жизни. Наряду с определением количества ДНК и белков в отделах мозга авторы исследовали также содержание холестерина в них, так

как эта величина является показателем миелинизации. Хотя холестерол и не может рассматриваться как липид, специфический для миелина, так как он имеется и в других клеточных оболочках, кроме миелина, он относительно легко определим и его содержание в мозге быстро возрастает в период миелинизации. Показано, что в мозге отмечаются две последовательные фазы быстрого роста: фаза увеличения числа нейронов и фаза увеличения числа глиальных клеток. Миелинизация же происходит после того, как устанавливается популяция глиальных клеток и они приобретают свойство синтезировать миелин.

Авторы подчеркивают особенности развития мозжечка. По темпу и характеру роста мозжечок значительно отличается от других отделов мозга. Он начинает расти позже, рост его происходит быстрее и заканчивается раньше, чем других областей мозга, что объясняет частое нарушение развития мозжечка при перинатальной патологии. Благодаря быстрому увеличению числа клеток в мозжечке их количество к 18 мес постнатальной жизни примерно равно таковому у взрослого, тогда как в других областях мозга оно в это время едва достигает 60%. Авторы считают, что по крайней мере  $\frac{5}{6}$  периода быстрого роста мозга относится у человека к периоду после рождения.

По данным других авторов, интенсивная пролиферация нейронов у плода человека происходит с 15-й по 20-ю неделю беременности, и если темп этой пролиферации нарушен, то можно ждать уменьшения числа клеток мозга к концу внутриутробного развития. После завершения основного этапа пролиферации нейронов, примерно с 25-й недели беременности, начинается интенсивная пролиферация глии, которая завершается, как полагают, к концу второго года жизни после рождения. Примерно в это же время, т. е. после завершения периода пролиферации нейронов, происходит интенсивный рост аксонов, разветвление дендритов и образование синапсов. К 36-й нед беременности основное количество нейронов и синапсов уже сформировано.

Поскольку наиболее напряженные условия питания плода создаются к концу беременности, полагают, что нарушение развития мозга происходит чаще всего после 30-й недели беременности. Убедительно показано, что отставание в развитии плода после 37-й недели беременности является причиной нарушения последующего развития мозга. Морфологическое исследование плаценты таких детей свидетельствует о том, что плод развивался в условиях значительного нарушения питания и снабжения кислородом, вызванного сокращением обменной поверхности плаценты в связи с инфарктами, нарушениями сосудов децидуальной оболочки, кровоизлияниями и др.

В зависимости от периода повреждающих влияний могут быть преимущественно поражены определенные структуры мозга. Продолговатый мозг интенсивно развивается около 20-й недели внутриутробной жизни. Такое относительно раннее развитие, происходящее до периода наиболее частых повреждающих влияний, уменьшает вероятность его повреждения. Структуры, развивающиеся позднее — кора головного мозга и мозжечок, часто повреждаются в последние недели беременности, когда обычно проявляется плацентарная недостаточность. У «плацентогенных карликов» нередко бывает микроцефалия, включающая недоразвитие многих мозговых структур.

Очень недоношенные дети рождаются в период, когда скорость второй волны роста мозга особенно велика. Если же плод остается в матке и с этого времени начинаются повреждающие влияния, задерживающие рост мозга, то к моменту рождения число клеток мозжечка может быть сокращено на  $\frac{1}{3}$ , а в остальных частях мозга — на  $\frac{1}{5}$  (обзоры см. Dobbing, Smart, 1974; Herschkowitz, 1974; Davies, Stewart, 1975).

Фаза миелинизации у человека протекает преимущественно постнатально. Быстрое увеличение количества миелина начинается в возрасте 2 мес после рождения и заканчивается на 3—4-м году жизни. Однако синтез липидов, необходимых для последующей миелинизации, происходит еще до рождения (обзоры см. Himwich, 1970, и Herschkowitz, 1974).

Применялся и другой подход к определению периодов наиболее высокой повреждаемости различных областей мозга — о них судили по высокой метаболической активности в данной области. Использование гистохимических методов позволяет выявить фазы интенсивного обмена веществ не только в определенной структуре мозга, но даже в некоторых слоях мозговой ткани. Так, например, в конце внутриутробной жизни быстро разрастаются слои III и V неокортекса и именно в них часто обнаруживаются повреждения при хронической гипоксии (обзор см. Нука, 1976). Автор отмечает взаимосвязь и между быстрым развитием аммониева рога в этот период беременности и частыми очагами повреждения в нем при гипоксии.

Обнаруженная закономерность, очень важная для перинатальной медицины, еще не раскрывает механизма ранимости мозга в период его быстрого развития, о котором известно немного. Весьма вероятно, что повреждение нередко происходит на энзимном уровне, что может быть, например, при кислородном голодании и изменении pH среды. В мозгу очень рано образуются энзимы, без которых невозможен синтез нуклеиновых кислот, белков и липидов, т. е. энзимы, имеющие отношение к росту мозга: ацетилхолинэстераза, MAO, сукцин-дегидрогеназа и ферменты, участвующие в синтезе аминокис-

лот. На 7-й неделе развития зародыша в терминальном слое диэнцефалона уже есть окислительные ферменты. На этом же уровне может быть нарушен и процесс синтеза белков и липидов на более поздних стадиях развития мозга, включая и период миелинизации, который может происходить нормально только при интенсивном синтезе холестерина и других липидов, входящих в состав миелина. В перинатальном периоде нередко возникают нейрохимические дефекты мозга, которые объясняют влиянием гипоксии на активность ферментов, необходимых для синтеза и накопления мозговых липидов (обзор см. Vernalakis, Timiras, 1972).

Важным условием изменения повреждаемости мозга в процессе внутриутробной жизни является постепенное развитие механизмов, регулирующих гомеостаз среды, окружающей мозг. Этот гомеостаз определяется многими факторами. В первую очередь он зависит от собственно гематоэнцефалического барьера (эндотелия мозговых капилляров), от барьера между кровью и спинномозговой жидкостью (эпителия хорального сплетения) и от барьера между спинномозговой жидкостью и мозгом (эпендимы).

Механизм проникновения веществ через гематоэнцефалические барьеры в основном такой же, как и механизм проникновения их через другие полупроницаемые перегородки: плацентарную, клеточные мембраны и др. Как только созревает гематоэнцефалический барьер, мозг уже избирательно снабжается некоторыми веществами, проникающими к нему путем облегченной диффузии или активного транспорта. У обезьян резус активный транспорт магнезии в ликвор наблюдается уже на 70-й день беременности, что говорит о наличии уже действующего гематоэнцефалического барьера. У овцы его созревание происходит во II триместре беременности. Глюкоза и аминокислоты попадают в мозг путем облегченной диффузии.

Соответствующее снабжение мозга веществами, необходимыми для его развития, в значительной степени зависит от наличия спинномозговой жидкости и от ее циркуляции, которая поддерживает одинаковую концентрацию веществ в области различных отделов формирующейся центральной нервной системы. Миелинизация в известной мере предохраняет мозг от проникновения в него повреждающих веществ (Saunders, 1973).

Основной механизм нарушения роста мозга не вызывает сомнения в тех случаях, когда резко ухудшено питание матери. В этом случае плоду не хватает веществ, необходимых как субстрат для синтеза его тканей. Влияние голодания в перинатальном периоде широко изучалось в эксперименте. На примере этой патологии выявляли общие закономерности повреждения развития мозга. Было показано, что голодание

самки задерживает процесс деления клеток в тех областях мозга плода, в которых происходит в это время их интенсивное размножение. Если в пище беременной крысы уменьшено количество белков, то отставание в развитии плодов отмечается уже на 15-й день беременности, а к моменту рождения у крысят уменьшено число клеток мозга до 85% по сравнению с таковым (100%) у контрольных животных. Наиболее заметно отстают в развитии мозжечок и области, прилегающие к боковым желудочкам, и в меньшей степени области вблизи III желудочка.

В патогенезе отставания в развитии мозга весьма существенным может быть кислородное голодание плода. У потомства крыс, перевезенных до беременности на высоту 3800 м над уровнем моря, особенно страдают кора головного мозга и мозжечок (Vernadakis, Timiras, 1972). По-видимому, в конце беременности, когда плоды уже велики, недостаток кислорода становится значительным и страдают именно те структуры мозга, интенсивное развитие которых предшествует рождению.

У кроликов перевязка спиральных артерий, произведенная в последнем триместре беременности, к 30-му дню беременности вызвала достоверное уменьшение сухой массы тела числа клеток и общего белка в коре мозга и мозжечке у плодов (van Marthens et al., 1975). В остальных отделах мозга уменьшение этих параметров было на грани достоверности.

Особенно значительным было уменьшение числа клеток в мозжечке, который, видимо, и у кроликов особенно быстро растет в пренатальном периоде.

Повреждаемость мозга может быть связана и с нарушениями его васкуляризации или реактивности сосудов. У плода влияние газов крови на кровоток в мозге такое же, как и у взрослых. Гиперкапния усиливает интенсивность кровотока в мозге, приводит к расширению капиллярного русла и увеличению обменной поверхности между кровью и мозгом, чем объясняют увеличенный при асфиксии переход из крови в мозг различных веществ, в том числе и патогенных.

При рождении многие процессы развития мозга далеки от завершения. Плотность клеток в мозге новорожденного больше, чем у взрослого, но капиллярная сеть беднее и в гемодинамическом отношении мозг более раним (WHO health papers N 42, 1972).

Из структурных образований, составляющих внутренние отграничительные мембраны (сосудистые сплетения и эпендима желудочков мозга), наиболее рано созревают сосудистые сплетения III и IV желудочков, которые уже в раннем фетальном периоде покрыты кубовидным эпителием. Сосудистые сплетения боковых желудочков созревают постнатально — к

концу второго года жизни ребенка, а в течение всего внутриутробного периода покрыты незрелым пузырьковидным эпителием. Позднее созревает и эпендима боковых желудочков. Таким образом, на всех этапах внутриутробного развития сосудистые сплетения и эпендима боковых желудочков являются наименее зрелыми и, следовательно, наиболее ранними отделами внутренних отграничительных мембран (Дж. Харрисон и др., 1968). Некоторые авторы показывают, что при неблагоприятных условиях внутриутробного развития именно эти зоны подвергаются прежде всего и наиболее значительно патологическим изменениям. При хронической гипоксии в сосудистых сплетениях обнаруживается склеротический процесс в сочетании с тяжелыми дистрофическими изменениями покровного эпителия. В эпителиальном покрове боковых желудочков, прежде всего в его центральной части, наблюдается гибель клеток со слущиванием их в просвет желудочков и повреждением ресничного аппарата. При асфиксии здесь наиболее резко выражены явления отека и кровоизлияния.

Б. Н. Клосовским и его сотр. (Б. Н. Клосовский, 1951) были разработаны морфологические методы, позволившие изучать развитие мозговой сосудистой сети. Показаны особенности развития капиллярной сети мозга у плодов человека и животных, а также его большая зависимость от условий среды. Если эти условия неблагоприятны, то рост капилляров может прекратиться, а уже возникшие капилляры погибают. Но после прекращения действия неблагоприятных факторов разрастание капиллярной сети возобновляется и иногда происходит очень интенсивно. При незначительном кислородном голодании отмечается усиление роста капиллярной сети мозга.

Отставание в развитии мозга нередко сочетается с повышенной его оводненностью. Для мозга ребенка, перенесшего перинатальную гипоксию, характерно уменьшение его размеров, числа клеток в нем и липидов, входящих в мембраны нейронов (ганглиозидов); отмечается повышенная гидратация. Увеличенное количество воды в известной степени характеризует незрелость мозга, так как в период его быстрого роста у всех видов животных наблюдается быстрое уменьшение содержания воды в мозге, причем отражающая его кривая является как бы зеркальным отображением кривой увеличения содержания в мозге липидов, что наблюдается и у человека (Dobbing, Sands, 1975). Вследствие значительных колебаний содержания воды в мозге авторы считают затруднительным диагноз отека мозга, если определялось только содержание воды даже точными методами. В связи с быстрым ростом мозжечка в нем также относительно быстро происходит утрата воды.

Многие исследователи считают, что развитие мозжечка и коры головного мозга приходится на последние недели внутриутробной жизни. Это период, когда чаще всего возникает плацентарная недостаточность, которая поэтому нередко приводит к недоразвитию именно этих структур (обзоры см. Himwich, 1970, и Herschkowitz, 1974). При неполноценном развитии мозжечка у детей часто наблюдается «неуклюжесть», недостаточное же развитие коры головного мозга может привести к умственной отсталости.

Приведенные данные не означают, однако, что в первую половину беременности мозг плода защищен от повреждения. Перед периодом быстрого роста мозга происходят весьма важные процессы его развития, еще очень мало изученные. Так, у человека нейробласты размножаются главным образом между 10-й и 18-й неделями беременности. Это период, предшествующий началу быстрого роста мозга. Вероятно, он менее ранним не только потому, что рост еще небыстрый, но также и вследствие еще относительно малых потребностей плода, которому во время этого периода достаточно калорий и кислорода даже при неблагоприятных условиях жизни матери. Однако значительные воздействия в это время могут существенно нарушить развитие мозга. Подтверждением этого мнения, как полагают, является анализ последствий действия ионизирующего излучения при взрыве бомбы в Хиросиме и Нагасаки, возникновение вирусных микроцефалий и др. (Dobbing, Sands, 1973).

Из всех условий, ответственных за отставание в развитии мозга, считают наиболее частым плацентарную недостаточность (WHO health papers N 42, 1972). Отдаленные последствия отставания в развитии мозга плода не всегда легко отличить от последствий интранатальных и ранних постнатальных его повреждений, и потому все они будут рассмотрены ниже.

#### СИСТЕМНОЕ РАЗВИТИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ СТРУКТУР И ПАТОГЕНЕЗ ЕГО НАРУШЕНИЙ

Известно, что функции нервной и эндокринной систем взаимосвязаны и имеется достаточно оснований, чтобы говорить о сопряженном развитии элементов некоторых нейроэндокринных функциональных подсистем, происходящем по типу систематогенеза. Таким образом развиваются, например, гипоталамо-гипофизарные области и регулируемые ими эндокринные органы.

Нейроэндокринная система нужна организму не только после рождения. Ее значение для развития зародыша в настоящее время не вызывает сомнения. Изучение этой системы у плода представляет большие трудности, но, несмотря на

это, подобные исследования широко ведутся в нашей стране и в других странах.

Для нормальной функции гипофиза должна сформироваться его связь с гипоталамусом. Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) связана у многих видов животных и у человека с ядрами передней части гипоталамуса с помощью нервных волокон. У млекопитающих в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах содержатся нейросекреторные клетки. Образующиеся внутри этих клеток вазопрессин и окситоцин перемещаются внутри аксонов вместе с текущей в них от центра к периферии аксоплазмой. Они доходят до нервных окончаний по супраоптико-гипофизарному и паравентрикуло-гипофизарному трактам. Первый из них у некоторых млекопитающих содержит до 100 000 нервных волокон. Доходя до нервных окончаний, эти гормоны накапливаются в наиболее крупных концевых расширениях нейросекреторных аксонов, которые носят название телец Херринга, находящихся в тесном контакте с эндотелием капилляров. Под влиянием различных воздействий отсюда гормоны выделяются в кровь. Хотя они носят название гормонов задней доли гипофиза, но по сути дела являются гипоталамическими гормонами.

Функциональная связь передней доли гипофиза (аденогипофиза) с гипоталамусом осуществляется другим путем. В базальной части гипоталамуса выделяются вещества, стимулирующие деятельность аденогипофиза (рилизинг-факторы) и тормозящие ее. В области стебля воронки и срединной возвышенности они поступают в кровь, попадая в венозную сеть, которая затем снова распадается на капилляры, что является особенностью гипоталамо-гипофизарного воротного кровообращения. Капилляры пронизывают паренхиму аденогипофиза. Поступающие с кровью продукты секреции гипоталамуса регулируют выделение аденогипофизом «тропных» гормонов, в свою очередь регулирующих выделение гормонов эндокринными железами, являющимися мишенями этих гормонов.

Непосредственными возбудителями гипоталамической секреции, как полагают, являются передатчики возбуждения адренергических нервов: адреналин, норадреналин, допамин и серотонин.

Гипоталамо-гипофизарная система начинает развиваться очень рано. Передняя доля гипофиза обнаруживается у эмбриона длиной 2—3 мм, а задняя — у эмбриона длиной около 7 мм. Эти две части гипофиза соединяются после того, как эмбрион достигает 12 мм.

О начале функции аденогипофиза у плода может дать представление появление гормонов в нем самом или в крови плода. Последнее показательно потому, что гормоны, синтезируемые аденогипофизом матери, не проникают или почти

не проникают через плацентарную мембрану к плоду. Гормоны адренокортикотропный, соматотропный (он же гормон роста) и тиреотропный называют иногда адаптивными гормонами. Они, несомненно, способствуют адаптации плода к внешней среде и подготовке новорожденного к приспособлению к внеутробной жизни.

Адренокортикотропный гормон в гипофизе плодов человека обнаруживается уже в возрасте 9 нед. С 10-й по 19-ю неделю количество этого гормона в железе незначительно, а с 20—22-й недели концентрация его быстро нарастает, достигая максимума у 26—27-недельных плодов. Поэтому созревание гипоталамо-гипофизарных связей с известной вероятностью можно отнести к 20-й неделе развития.

Созревание надпочечников и секреторная функция их коры обнаруживаются в первую половину пренатального развития. В период с 8-й по 17-ю неделю кора надпочечников *in vitro* образует большое количество дегидроэпиандростерона сульфата, являющегося предшественником эстрогенов. Но гидрокортизон синтезируется ею лишь в то время, когда увеличивается выделение гипофизом АКГТ, т. е. после 20—22-й недели беременности. Вероятно, к этому времени уже созревает система гипоталамус — гипофиз — надпочечники. Как известно, надпочечники плода очень велики. Ко времени рождения они равны примерно  $\frac{1}{3}$  размеров почек, причем  $\frac{3}{4}$  их составляет фетальная часть коры надпочечников, которая исчезает через месяц после рождения. Такие же размеры фетальной части коры надпочечников обнаружены у недоношенных детей, что говорит об относительно раннем ее развитии и о большом физиологическом значении для плода. Исследования показали, что синтез гидрокортизона происходит в постоянной зоне коры надпочечников, а синтез дегидроандростерона сульфата — в фетальной зоне (обзор см. Е. Б. Павлова, 1974). При анэнцефалии фетальная кора надпочечников развивается нормально до 20-й недели беременности, но затем она уменьшается и у новорожденного оказывается в значительной степени недоразвитой. По-видимому, первоначальное ее развитие происходит без участия гипоталамо-гипофизарной системы, но в дальнейшем наличие этой системы оказывается необходимым.

Некоторые функционально нейроэндокринные системы дополняются участием в них плацентарных гормонов.

Исследования, проведенные на овцах, показывают, что секреция тиреотропного гормона плодом более интенсивна, чем матерью. Вещество, подобное этому гормону, было обнаружено в плаценте у человека, однако по молекулярной массе и по антигенным свойствам оно отличается от тиреотропина плода. Фетальная гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось функционирует более или менее автономно и изменение

уровня гормона в крови матери мало отражается на уровне этого гормона в крови плода. В этом случае в формировании системы участвует и плацента. Увеличение содержания тироксина в крови плода, начинающееся с 18-й недели беременности, не связано с переходом его от матери, так как плацента относительно непроницаема для этого гормона.

Полагают, что кора надпочечников плода может синтезировать кортизол и альдостерон, но что этот синтез происходит при участии плаценты. В нем участвуют как ферменты плаценты, так и ферменты коры надпочечников плода.

Тиреотропный гормон появляется в гипофизе плодов человека, по данным разных авторов, между 8-й и 12-й неделями беременности. Интенсивное его увеличение происходит после 19—22-й недели. Щитовидная железа на 11-й неделе внутриутробного развития образует трийодтиронин и тироксин (Е. Б. Павлова, 1974). Эти данные также говорят в пользу предположения о созревании гипоталамо-гипофизарной системы примерно к 20-й неделе беременности.

Имеются достаточно убедительные данные, показывающие, что у плода паращитовидные железы секретируют паратгормон. У плода овцы этот гормон был обнаружен в циркулирующей крови на 80-й день беременности (продолжительность всей беременности 145 дней).

Количество этого гормона, секретируемое плодом, зависит от уровня кальция в крови. При гипокальциемии у самки крысы наблюдается гиперплазия паращитовидных желез у ее плодов.

Соматотропный гормон определяется в гипофизе плода человека начиная с 9 нед. Его содержание резко увеличивается к 15—16-й неделе и далее продолжает возрастать. С 9-й по 40-ю неделю содержание этого гормона в гипофизе увеличивается в 12 250 раз (от 0,1 до 12,25 мкг на железу) а масса гипофиза возрастает в 183 раза. Концентрация соматотропного гормона в крови 15—17-недельных плодов более чем в 2 раза превышает концентрацию его в крови 12—13-недельных плодов (Т. С. Пронина, 1974).

Участие гипоталамуса в секреции гипофизарных гормонов широко изучали в опытах на животных Jost и соавт. Были разработаны методы декапитации плодов, продолжавших затем развиваться в матке, а также отсасывания мозга у них и операции удаления мозга, при которых гипофиз заведомо оставался неповрежденным. При этом очень резко отстают в развитии надпочечники плода. Но все же имеется период, когда кортикостероидная активность гипофиза имеет некоторый автономный уровень активности, особенно на ранних стадиях развития, но в дальнейшем она в большой степени зависит от гипоталамуса. Деятельность щитовидной железы у крыс и хомячков в несколько большей степени независима от

гипоталамуса и уже при экспериментальной анэнцефалии (удаление мозга и сохранение гипофиза) железа продолжает развиваться, но у декапитированных плодов в связи с отсутствием гипофиза наблюдается гипоплазия железы (обзоры см. Жост, 1974; Jost et al., 1974). У морских свинок гипоталамус, по-видимому, играет более значительную роль в регуляции секреции тиреотропного гормона (М. С. Мицкевич и др., 1970).

Регуляция выделения соматотропного гормона у плодов осуществляется гипоталамусом, что показано на крысах и отмечается у человека. Содержание этого гормона у плодов анэнцефалов значительно меньше, чем в норме. В эксперименте исследовали состояние самого гипоталамуса. Морфологические признаки, показывающие его дифференцировку, васкуляризацию срединной возвышенности и развитие воротной системы кровообращения, обнаруживаются у крыс на 16—18-й день внутриутробного развития. Хотя сосудистые петли, проникающие в срединную возвышенность, и истинная портальная сосудистая система дифференцируются только после рождения, то капилляры надбугрового сплетения соединяются с гипофизарными капиллярами гораздо раньше (обзор см. Jost et al., 1974). Автор обзора считает, что, хотя эти морфологические данные не могут ни доказать, ни отвергнуть представления о физиологической роли гипоталамуса, они все же дают морфологическое подтверждение экспериментам, свидетельствующим о функции гипоталамуса плода. Он приводит также литературные данные, свидетельствующие о наличии тиреотропин-релизинг-фактора в гипоталамусе крыс у плода на 17—18-й день внутриутробного развития, а о наличии кортикотропин-релизинг-фактора — накануне дня родов.

Неполноценное развитие надпочечников при анэнцефалии объясняют недостатком содержания АКТГ. Полагают, что в норме синтез его отчасти регулируется кортизолом, циркулирующим в крови плода. Недостаток энзимной системы, необходимой для синтеза кортизола, приводит к увеличению содержания АКТГ и предшественников кортизола. При этом девочки могут подвергнуться вирилизации, так как образуется много тестостерона. При недостаточности надпочечников может возникнуть состояние, характеризующееся уменьшением содержания сахара, натрия и калия в крови, низким уровнем кортизола и малым количеством его метаболитов в моче. При недостаточности альдостерона может быть значительное уменьшение содержания натрия и калия в крови, уменьшение содержания жидкости и в результате — циркуляторный коллапс (обзор см. Kaplan, 1972).

У плода аденогипофизом выделяются также гонадотропные гормоны: фолликулостимулирующий и лютеинизирующий

ший, которые весьма важны для процесса полового диморфизма.

Гипоталамические отделы, гипофиз и половые железы также формируются как система с обратной связью. Это видно из того, что после развития гонад содержание гипофизарных гормонов, их регулирующих, становится различным у девочек и мальчиков.

На плодах человека изучали влияние гипоталамуса на секрецию гипофизом гонадотропинов. С середины внутриутробного периода в промежуточном мозге были обнаружены факторы, способные стимулировать секрецию гипофизом гонадотропинов, причем у зародышей женского пола она начинается на 2—3 нед раньше — на III месяце их развития и во II триместре беременности, бывает более интенсивной, чем у зародышей мужского пола (С. Е. Левина, 1974).

У плодов женского пола содержание лютеинизирующего гормона к 24—28-й неделе увеличивается значительно больше и достигает 10—18 ЕД на железу, тогда как у мальчиков к этому времени содержание лютеинизирующего гормона в железе равно 1—7 ЕД. У плода женского пола несколько больше фолликулостимулирующего гормона, пик которого обнаруживается между 22-й и 31-й неделями беременности (Kaplan, 1972).

Таким образом, половая дифференцировка во время внутриутробной жизни регулируется эндокринными механизмами. Эта дифференцировка по женскому типу не требует контроля со стороны гонад. Семенник же очень рано становится активным эндокринным органом, который вызывает маскулинизацию организма, что убедительно показано Jost в опытах с кастрацией зародышей кролика (Jost, 1974).

Интерстициальные клетки Лейдига морфологически развиваются рано. Они различимы в яичках около 8-й недели беременности и достигают максимума на 14—16-й неделе, но при анэнцефалии интерстициальные клетки не развиваются, что говорит о роли в их развитии гонадотропинов. Образование фолликулов в яичниках плода происходит после 20-й недели беременности.

Критический период развития женских гениталий, по данным Н. В. Кобозевой и Ю. А. Гуркина (1973), относится к 27—32-й нед беременности, снижение уровня эстрогенов может неблагоприятно на нем отразиться.

У крыс в ростральной части гипоталамуса обнаружен дополнительный половой центр, ответственный за периодическую «сверхпродукцию» рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона, т. е. за циклическую функцию яичников. Он имеется только у самок. У крыс его продукция вызывает овуляцию. У зародышей крыс мужского пола или у кастрированных зародышей самок происходит развитие гипоталамических

центров по типу циклического выделения гипофизарных гонадотропинов. При наличии же яичек формируется тип постоянной секреции гонадотропинов, что называют тонической их активностью. Таким образом, развитие циклической или тонической гипофизарной гонадотропной секреции определяется андрогензависимой фазой гипоталамической дифференцировки в критическую фазу развития гипоталамических половых центров (Döngel, 1974). Автор приводит собственные и литературные экспериментальные материалы, подтверждающие это положение при исследованиях на животных разных видов, а также свои наблюдения (на человеке). Выяснилось, что у плода человека в период дифференцировки гипоталамических половых центров, относимых автором к периоду от III до VII мес беременности, важно не только содержание андрогенов, но и других стероидных гормонов, в первую очередь эстрогенов. А так как стероидные гормоны переходят через плацентарную мембрану, то для этого процесса оказывается важной деятельность гонад не только самого плода, но и матери. Содержание стероидных гормонов может быть повышено до тератогенных доз (доз, нарушающих морфогенез соответствующих половых центров гипоталамуса) при лечении беременных женщин стероидными гормонами, главным образом эстрогенами. Удобным объектом для изучения влияния стероидных гормонов на развитие этих центров являются крысы, у которых в отличие от других лабораторных животных критический период дифференцировки половых центров гипоталамуса происходит в первые дни постнатальной жизни. Экспериментальные исследования показали, что андрогены оказывают на эти центры влияние, обнаруживаемое не только функционально, но и морфологически. Чем выше уровень андрогенов во время критической фазы дифференцировки гипоталамических половых центров, тем меньше объем ядер в преоптической передней гипоталамической зоне и вентромедиальных ядер. У крысят незрелость гипоталамических структур мозга, вызванная гипоксией в период созревания гипоталамо-гипофизарной системы, может стать причиной эндокринной недостаточности. Она проявляется, когда животное достигает половой зрелости. Высокие нефизиологические дозы андрогенов или эстрогенов у самок в период гипоталамической дифференцировки вызывают симптомы, подобные таковым при синдроме Штейна — Левенталя. Наблюдаются ановуляторная стерильность, поликистоз яичников. Отмечается также предрасположение к гипо-, би- или гомосексуальному поведению. У животных обоего пола в этом случае наблюдается гипогонадотропный гипогонадизм (идиопатический евнухидизм, идиопатическая гипоталамическая недостаточность). Если самцы проходят этот период в условиях недостаточного содержания андрогенов, то у них отме-

чается склонность к гипо-, би- или гомосексуальному поведению (Döbner, 1974).

Эти наблюдения имеют большое значение для клиники, так как они предостерегают от широкого использования стероидных гормонов для лечения во время беременности. Кроме того, они показывают важную закономерность, а именно взаимозависимость развития центральных регуляторных нейроэндокринных механизмов от наличия в окружающей их среде тех веществ, содержание которых в организме ими же регулируется. По-видимому, для развития центральных рецепторных механизмов с самого начала этого процесса важно содержание тех веществ, которые приобретут затем способность оказывать «обратное» влияние на эти центры, сигнализирующее об эффекте регуляции, т. е. системы с обратной связью с самого начала развиваются как таковые. Полагают, что эта онтогенетическая закономерность относится и к другим подсистемам гипоталамо-гипофизарной системы. Так, отсутствие или недостаток тиреоидного гормона или йода в фазе организации системы гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа может привести к кретинизму. При этом у животных обнаруживаются необратимые структурные изменения специфических гипоталамических ядер. Чрезмерные дозы тиреоидного гормона в это время приводят к вторичному гипотиреозу в течение всей жизни. В фазе дифференцировки гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы передозировка глюкокортикоидов приводит к торможению развития соответствующих гипоталамических центров, а избыток прогестинов с активностью, подобной глюкокортикоидной, вызывает у крыс атрофию надпочечников. Гипоталамический «центр сытости», расположенный в вентромедиальном ядре гипоталамуса, снабжен специфическими глюкорецепторами. Его развитие зависит от уровня глюкозы в окружающей среде, что показано в опытах на крысах, у которых в это время вызывалось состояние гиперинсулинизма. Это приводило к увеличению объема вентромедиального ядра и к последующему уменьшению толерантности к глюкозе (Döbner, 1974).

Само собой разумеется, что гормональные влияния на развитие нервной системы не ограничиваются их действием в период начальной организации нервных центров, сопряженных с ними. Различают два основных вида гормональных влияний, имеющих значение для развития нервных центров: морфогенетическое и активационное (М. С. Мицкевич, 1974). Первое описано выше, а второе может иметь наибольшее значение иногда в сроки, весьма отдаленные от периода морфогенеза соответствующих отделов нервной системы. Так, например, если беременным морским свинкам был введен андроген в то время, когда у плодов происходило формирование половых гипоталамических центров, то у их потомства

самки приобретают выраженное поведение самцов лишь в том случае, если они подверглись повторному действию андрогена во взрослом возрасте.

Как известно, внутренняя среда плода в значительной мере зависит от внутренней среды матери. При многих заболеваниях матери, при введении ей многих лечебных средств гомеостаз плода может быть значительно изменен. Лечение женщины стероидными гормонами может неблагоприятно сказаться на развитии половых центров плода.

Некоторые нарушения развития эндокринной системы плода обусловлены наследственными изменениями, некоторые — повреждениями в ранний период развития и, наконец, очень многие зависят от нарушения эндокринной функции матери. Подобные нарушения могут существенно отразиться на переходе к внеутробной жизни и течении периода новорожденности.

Влиянию эндокринных заболеваний матери на развитии плода посвящена обширная специальная литература. Для характеристики возможных вариантов перинатальных осложнений нельзя не отметить совершенно особое влияние диабета беременной женщины на ее плод. При этом рост плода не только не задерживается, но, напротив, он растет более интенсивно, у него увеличиваются жировые отложения и он может достигнуть 5 и даже 6 кг. Причина такого увеличения размеров плода до сих пор не вполне ясна. У него возникают сложный «дисгормоноз» и связанные с ним разнообразные нарушения обмена веществ. В 260 дней беременности плод уже имеет размеры доношенного новорожденного. Кроме ожирения, наблюдается увеличение сердца, печени и селезенки, а после рождения — склонность к гипогликемии, респираторным нарушениям и гипербилирубинемии (Е. П. Романова, 1970).

Хотя инсулин не переходит или почти не переходит через плацентарную мембрану, у плодов матерей, страдающих диабетом, развивается гиперинсулинизм. Его патогенез объясняют переходом большого количества сахара из крови матери в кровь плода, т. е. гипергликемией плода. Неблагополучие плода чаще всего возникает в последние недели внутриутробной жизни.

Экспериментальные данные показывают, что при гиперинсулинизме у плодов объем нейронов их гипоталамического вентромедиального ядра значительно увеличен (Dögner, 1974), чем отчасти можно объяснить отдаленные изменения обмена веществ, а также тот факт, что заболевание матери диабетом, по данным многих авторов, чаще способствует скрытым и явным проявлениям диабета у потомства, чем заболевание диабетом у отца. Если у крыс аллоксановый диабет вызван до беременности и плоды уже не подвергаются

действию аллоксана, но живут в условиях измененного гомеостаза из-за продолжающегося патологического состояния матери, то у потомства нередко наблюдаются изменения толерантности к глюкозе, скрытый или даже явный диабет. Особенно легко обнаружить признаки неблагополучия, если изменить условия питания потомства (В. Г. Баранов, И. М. Соколова, 1968). Вероятно, это можно объяснить нарушением состояния не только поджелудочной железы, но и гипоталамических центров, а возможно и других элементов функциональной системы, регулирующей углеводный обмен.

На примере развития плода при диабете у матери видно, что ускорение роста может быть патологическим проявлением, сочетающимся с незрелостью многих функциональных систем, что и имеет место у этих детей. У них часты респираторные нарушения, обусловленные незрелостью функциональной системы легочного дыхания, в частности, сурфактантной системы. Отмечена, в частности, неполноценность нервной регуляции дыхания таких детей (М. Л. Финкель, 1975).

Для процесса синтеза тканевых элементов и для развития органов и функциональных систем в норме имеются свои стимуляторы, причем некоторые из них, попадая к плоду от матери, оказывают избирательное действие на органы и ткани (О. Е. Вязов, 1962). Появление в избыточном количестве какого-либо из них может вызвать дезинтеграцию развития с ускоренным созреванием одних и замедленным созреванием других систем. Поэтому нередко встречающийся в литературе обобщенный термин «акцелерация внутриутробного развития» плода вряд ли оправдывает себя. Более правомерно раздельное рассмотрение ускоренного развития некоторых его органов и систем. Таковое наблюдается, например, у детей, рожденных матерями, страдавшими токсикозом беременных. У них отмечается интенсивное созревание сурфактантной системы легких и при преждевременном рождении отставших в развитии детей реже наблюдаются респираторные нарушения по сравнению с таковыми у недоношенных детей с такой же массой тела, рожденных здоровыми женщинами. Более развитой оказывается функция диуреза (Ю. А. Тьлькиджи, 1971). Такие явления интенсивного развития некоторых функциональных систем нередко сочетаются с общим отставанием в развитии плода.

Гормоны, выделяемые эндокринными железами плода или поступающие к нему от матери, могут оказывать влияние не только на специфические звенья гипоталамо-гипофизарной системы. Их действие на развитие мозга может быть более широким, что показано, в частности, на примере введения эстрогенов в период интенсивного развития мозга. В опытах на новорожденных крысах выяснилось, что у них овариэктомия задерживает биохимическое созревание мозга, а вве-

дение бета-эстрадиола ускоряет. С 1-го по 28-й день после рождения крысятам вводили по 1 мкг/г бета-эстрадиола каждые 3 дня. Вторую группу крысят подвергали овариэктомии на 14-й день жизни, и у части из них проводили заместительную терапию бета-эстрадиолом. В конце этого периода исследовали мозг крысят. После введения бета-эстрадиола возросло содержание гликопротеинов, цереброзидов и сульфатов, что говорит о стимуляции процесса миелинизации (Bisanti, Cavallotti, 1972).

При сравнении действия эстрадиола и кортизона на развитие мозга оказалось, что эстрадиол стимулирует его в большей степени (Нука, 1976). В этих опытах автор вводил крысятам с 6-го по 10-й день после рождения эстрадиол по 1 мкг/г массы в день. Части животным вводили кортизол по 10 мкг/г массы в день в те же дни постнатальной жизни. Миелинизация у крыс происходит в первые 25 дней жизни. Считая наиболее интенсивным период миелинизации у крыс с 10-го по 15-й день жизни, авторы исследовали животных на 12-й день, чтобы иметь возможность определить ускоренную миелинизацию. У животных, получавших эстрадиол, в мозгу было больше липидов, а в мозжечке и спинном мозге — такое же количество, как и в контроле. Введение кортизола не изменяло общего содержания липидов. Но при фракционном определении липидов оказалось, что в головном и спинном мозге после введения эстрадиола было больше цереброзидов, чем у контрольных животных, а в спинном мозге их количество увеличивалось и после введения кортизола. Нука приводит также обзор литературных данных, свидетельствующих об ускоренном созревании мозга у крысят после введения эстрадиола и уменьшенное — после овариэктомии. Автор полагает, что ускорением миелинизации можно, по крайней мере отчасти, объяснить стимулирующее влияние эстрогенов на развитие мозга.

Изучение патогенеза нарушений развития нейроэндокринных функциональных систем находится лишь на начальном этапе.

## ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Современные методы диагностики хронических нарушений развития плода, применяемые до начала родов, разнообразны и очень многочисленны. Значительная их часть помогает оценить степень отставания в развитии плода и плацентарной недостаточности, т. е. получить характеристику синдрома, наблюдающегося в какой-то степени почти при всех формах хронического неблагополучия плода. Разработаны также методы диагностики различных заболеваний плода и нарушений развития — как наследственных, так и возникших во время родового жизни. Для этих целей используются электрофизиологические, биохимические, морфологические, иммунологические, бактериологические, эндокринологические и другие методы исследования, а также данные клинической характеристики беременной женщины и плода. Все возрастающее значение приобретают способы функциональной диагностики нарушений взаимосвязи между плодом и материнским организмом. При этом исследуются реакции плода при дозированных воздействиях, которым подвергается беременная женщина.

### ДИАГНОСТИКА ОТСТАВАНИЯ В РАЗВИТИИ ПЛОДА И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Современные ультразвуковые аппараты позволяют производить измерения головки, туловища и конечностей плода и определять размеры плаценты с большей точностью, чем это делалось путем рентгенографии, теперь допустимой лишь в исключительных случаях, так как ее нельзя считать вполне безопасной для плода. Ультразвуковое же исследование практически безвредно.

Чаще всего определяют бипариетальный размер головки плода, что возможно после 15-й недели беременности. Для определения срока беременности оптимальным является время с 16-й по 30-ю неделю, когда размер головки плода интенсивно возрастает — примерно на 10% каждую неделю. Даже однократное исследование в этот период позволяет в 64% случаев предсказать время наступления родов с точностью  $\pm 1$  нед. При еженедельных исследованиях составляют кривые роста

головки. Если она увеличивается менее чем на 5% за неделю, то это позволяет поставить диагноз отставания плода в росте. При более полном исследовании определяют, кроме бипариетального, окципитофронтальный размер головки плода, два взаимно перпендикулярных размера его грудной клетки, длину трубчатых костей. При этом можно рассчитать массу плода с точностью до  $\pm 300$  г. Ультразвуковой метод особенно важен для определения локализации плаценты, которое должно предшествовать амниоцентезу. Его точность достигает 93—98%. Трудности встречаются при прикреплении плаценты на задней стенке матки и при гидрамнионе. Наличие беременности можно выявить уже в 5 нед, когда обнаруживается плодный мешок. В 8 нед можно определить затылочно-копчиковый размер зародыша и установить его возраст с точностью до  $\pm 3$  дня (обзор см. Kratochwil, 1975; М. А. Фукс, 1976).

Ультразвуковое определение размеров плода и плаценты пока еще требует дорогих приборов и доступно лишь немногим родовспомогательным учреждениям. Значительно больше распространены некоторые другие методы диагностики рассматриваемого синдрома отставания в развитии плода и плацентарной недостаточности.

Из биохимических методов наиболее успешным является определение экскреции эстрогенов с мочой. Чаще всего применяется определение эстриола, который синтезируется до определенной стадии в надпочечниках плода, а затем окончательно — в плаценте (см. с. 24). Однократное определение экскреции эстриола считают малоинформативным потому, что очень велики индивидуальные колебания его содержания в моче. Кроме того, при отставании в развитии (примерно в  $\frac{2}{3}$  случаев) экскреция эстриола с мочой находится в пределах нормы. Диагностическая ценность таких исследований повышается при многократных определениях, позволяющих отметить уменьшение получаемых величин и крутизну паде-ния кривой (Krause, 1974).

Считают, что при позднем токсикозе беременных выделение эстриола с мочой уменьшается пропорционально тяжести заболевания. По данным Klorper (1969), при легкой форме токсикоза выделение эстриола с мочой сокращается до 85% от средней нормы, при тяжелом заболевании — до 51%. В тех случаях, когда беременность закончилась смертью плода, в суточной моче, по данным различных авторов, были следующие количества эстриола: 12, 1—3, 7,5, 2,5, 12 (Klorper, 1969) и 3,8 мг (А. М. Фой, Н. С. Эйбер, 1972). Klorper считает содержание эстриола в суточной моче, равное 8 мг, показанием к родоразрешению, а величину 5 мг — близкой к смертельной для плода, так как лишь часть плодов при этом выживает. Некоторые исследователи полагают, что по содержанию эстриола в моче нельзя определить смерть плода.

В связи с тем что при позднем токсикозе беременных уменьшение выделения эстриола с мочой может быть связано также с недостаточностью функции почек, Heller и Weber (1976) предложили определять отношение количества гормона в плазме и в моче, которое они обозначили как эстриоловый индекс. Эстриоловый индекс, по данным этих авторов, снижается по мере увеличения тяжести токсикоза и в большей степени отражает нарушение функции плаценты, чем определение эстриола только в плазме или только в моче.

При одновременном использовании двух диагностических тестов — определений бипариетального размера головки плода и экскреции эстриола с мочой диагноз отставания в развитии плода можно поставить более точно. В 68% случаев он был поставлен правильно, а в остальных случаях был ошибочен отрицательный (32%) или положительный (13%) ответ. При отклонении от нормы этих показателей достоверно возрастала частота смерти плода до рождения (Kubli, 1971).

Попытка определить отставание в развитии плода по данным фонокардиографии плода и определения оптической плотности амниотической жидкости Kubli не удалась. Выделение эстриола с мочой может быть уменьшено как из-за недостаточной функции надпочечников плода, так и из-за плацентарной недостаточности. Если же ввести женщине то вещество, которое синтезируется надпочечниками плода и является предшественником эстриола и затем определять экскрецию эстриола, то можно выяснить именно эндокринную функцию плаценты и ее отклонение от нормы. Таким веществом является дегидроэпиандростеронсульфат. Использовать его для диагностики недостаточности эндокринной функции плаценты предложил Lauritzen, затем метод усовершенствовали van den Crabben и Stembera (1974). Препарат вводят беременной женщине внутривенно в количестве 30 или 50 мг в физиологическом растворе, затем определяют содержание эстриола в 4 последовательно взятых двухчасовых порциях мочи. Выделение наибольшего количества эстриола в первые 2—4 ч после инъекции является показателем хорошей плацентарной функции. Если же его выделение растягивается равномерно на 6—8 ч, то это является признаком нарушения плацентарной функции. Авторы считают также желательным дополнить этот тест определением количества выделяющегося эстриола и сравнением полученных величин с теми которые были найдены до введения препарата. «Пограничной линией» является увеличение количества эстриола в моче после инъекции дегидроэпиандростеронсульфата на 20% по сравнению с его уровнем в двух последовательно взятых двухчасовых пробах до введения препарата. Величины выше этого предела показывают успешный синтез эстриола плацентой. Несмотря на положительную оценку этого метода в литературе, все же

примерно в 20% случаев он не отражает состояние плода (Dässler, Kyank, 1975).

При одновременном использовании двух функциональных тестов, а именно описанной выше пробы и степ-теста (см. ниже), нарушения состояния плода, по данным Stemberga, диагностируются более точно,

Изучали также связь между степенью отставания в развитии плода и уровнем прегнандиола, выделяющегося с мочой беременной женщины. Как известно, прегнандиол является продуктом превращения прогестерона, синтезируемого в большом количестве плацентой. Этот тест уступает в своей диагностической ценности определению эстриола и не получил широкого распространения.

Большое количество исследований посвящено разработке методов диагностики нарушений развития плода и плаценты путем исследования в крови матери веществ, поступающих в нее из плаценты или через плаценту от плода. В плаценте синтезируется гормон, названный лактогеном (соматомаммотропин). Его содержание в крови беременной женщины обнаруживается через 6 нед после последней менструации. В срок от 9-й до 12-й недели содержание этого гормона в крови находится в пределах  $0,52 \pm 0,30$  мкг/мл, от 21-й до 24-й —  $2,4 \pm 0,40$  мкг/мл, от 29-й до 32-й —  $5,10 \pm 0,80$  мкг/мл, от 38-й до 36-й —  $5,8 \pm 1,04$  мкг/мл, от 34-й до 40-й недели —  $7,66 \pm 1,45$  мкг/мл. При плацентарной недостаточности содержание гормона снижается на 50% (Panayotou et al., 1973). Уровень гормона в крови женщины после 30 нед беременности менее 4 мкг/мл является угрожающим для плода. Содержание гормона при позднем токсикозе беременности уменьшается пропорционально его тяжести, но уровень его зависит от массы плода. При крупном плоде гормона содержится больше (Н. А. Степанова, Н. Г. Кошелева, 1974). По данным этих авторов, за несколько недель до гибели плода уровень гормона резко снижается — до  $2,3 \pm 0,5$  мкг/мл. Низкое содержание гормона во время беременности сопровождается высокой частотой смертности детей. Ретроспективный анализ показал, что у женщин, у которых в последующем наступала гибель плодов, уровень гормона был ниже нормального в 50,7% случаев, а если во время беременности было высокое артериальное давление — то в 85,7% случаев (Spellacy et al., 1975). По данным этих же авторов, применение двух тестов дает лучшие результаты. Так, дисфункция плаценты с помощью определения плацентарного лактогена в крови беременной женщины может быть выявлена в 80%, а при сочетании с определением эстриола в моче — в 90% случаев. По мнению Schmidt (1976), при наблюдении за беременными женщинами, у которых подозревается дисфункция плаценты, для правильной диагностики недостаточно определения только одного

из этих гормонов, так как нередко концентрация их не соответствует характеру течения беременности. Так, при нормально протекающей беременности встречаются низкие уровни плацентарного лактогена в крови (в 16% случаев) и эстриола в моче (в 7% случаев), а при значительном отставании плода в развитии даже за неделю до его рождения, напротив, уровень их бывает нормальным (соответственно в 55 и 48% случаев). По данным Schmidt, снижение содержания обоих гормонов ниже нормы с большей степенью достоверности свидетельствует о значительной хронической недостаточности плаценты. Уменьшение содержания одного из них обычно сочетается с менее выраженной дисфункцией плаценты (легкой или средней тяжести), при которой состояние плода может быть компенсировано. За неделю до внутриутробной гибели плода во всех случаях содержание обоих гормонов значительно снижается.

Пониженная метаболическая активность синцитиальных клеток при недостаточности функции плаценты может выражаться в уменьшении активности синтезируемых ею энзимов. Изменение активности специфических для плаценты энзимов в сыворотке крови матери может отражать плацентарную функцию. Одним из таких энзимов является термостабильная щелочная фосфатаза, являющаяся компонентом сывороточной щелочной фосфатазы. Уровень этого изоэнзима в сыворотке крови матери в значительной степени совпадает с его уровнем в плаценте. Имеется корреляция между величиной активности термостабильной щелочной фосфатазы в сыворотке крови и массой плаценты (обзор см. Н. Л. Василевская, С. Б. Голумб, 1977). Возрастание активности сывороточной щелочной фосфатазы при беременности обусловлено в основном увеличением термостабильной ее фракции, нарастающей по мере прогрессирования беременности.

Термостабильная щелочная фосфатаза определяется в крови женщины с 18—23-й недели беременности, когда она составляет 30% количества общей щелочной фосфатазы, к 32—33-й неделе беременности ее относительно содержание достигает 59%, а в родах — 63% (З. Н. Жахова и др., 1972). По данным этих авторов, средняя активность термостабильной щелочной фосфатазы, выраженная в единицах Боданского (БЕ), по методу которого определяли этот изоэнзим, на 27-й неделе беременности составляет  $0,97 \pm 0,32$  БЕ на 34—35-й неделе —  $3,0 \pm 0,24$  БЕ, на 36—37-й неделе —  $3,7 \pm 0,32$  БЕ, на 38—40-й неделе —  $4,0 \pm 0,29$  БЕ и в родах —  $4,6 \pm 0,28$  БЕ. Через 3 сут после родов ее активность снижается почти вдвое (до  $2,2 \pm 0,09$ ) и составляет уже 40% от общего количества щелочной фосфатазы. Диагностическое значение имеет не только величина активности термостабильной щелочной фосфатазы, но и ее доля в общей фосфатазной активности крови.

Если она составляет менее 25%, то это свидетельствует о тяжелой недостаточности плаценты и плохом прогнозе для плода (Н. Л. Василевская, С. Б. Голумб, 1977). Активность ее, составляющая на 34—35-й неделе беременности более 50% от общей активности щелочной фосфатазы, является показателем такой зрелости плодов, при которой возможна их выживаемость (Z. Vognar, E. Vognar, 1975). При позднем токсикозе активность термостабильной щелочной фосфатазы в сыворотке крови матери резко повышается с 24—33-й недели беременности и превышает нормальный ее уровень вплоть до родов. Отмечается корреляция между тяжестью течения позднего токсикоза и активностью изоэнзима (Н. Л. Василевский и др., 1972).

Повышение активности термостабильной щелочной фосфатазы выше нормального ее уровня отмечается авторами у беременных женщин, страдающих гипертонической болезнью. При тяжелом течении диабета у беременных женщин активность изоэнзима в крови снижается. Высокий уровень этого изоэнзима плаценты в крови беременной женщины свидетельствует об увеличении его продукции вследствие компенсаторной пролиферации трофобласта при повреждении плаценты. Последующее его снижение говорит о плацентарной недостаточности (Kvank et al., 1973). Активность ее в крови матери не всегда отражает нарушение функции плаценты. При хронической недостаточности плаценты за неделю до гибели плода активность термостабильной щелочной фосфатазы в крови матери в 38% случаев остается на нормальном уровне, а при выраженном отставании в развитии плода (за неделю до его рождения) активность ее не изменяется в 69% случаев (Schmidt, 1976). Автор полагает, что, несмотря на то что метод определения изоэнзима прост и может быть применен во многих лабораториях и клиниках, активность термостабильной щелочной фосфатазы не может быть использована в качестве единственного показателя дисфункции плаценты.

Для определения нарушения функции плаценты предложено исследовать содержание в сыворотке беременных энзима 17 $\beta$ -гидроксистероид-оксиредуктазы, который также имеется только в плаценте и, видимо, идентичен эстрадиол-17 $\beta$ -дегидрогеназе. Активность энзима в крови нарастает с III месяца беременности и к концу ее увеличивается в 10 раз. Низкие показатели активности энзима указывают на хроническое нарушение функции плаценты (Dadze, Kaiser, 1971). При сочетании определения активности этого энзима и теста с введением дегидроэпиандростеронсульфата повышается возможность диагностики плацентарной недостаточности (Krause, 1974).

Обсуждается возможность диагностики недостаточности плаценты путем определения в сыворотке крови беременной

женщины активности окситоциназы — энзима, инактивирующего окситоцин. По данным некоторых авторов, этот энзим может инактивировать и молекулу вазопрессина. Окситоциназа продуцируется синцитиотрофобластом и обнаруживается в крови женщины после 16-й недели беременности. После 24-й недели беременности активность ее возрастает вдвое, а пик активности приходится на 37—40-ю неделю беременности (С. Б. Голумб, 1976; Н. Л. Василевская, С. Б. Голумб, 1977). Максимальная ее активность в родах составляет  $7,8 \pm 1,4$  ЕД мол/мин.

Активность окситоциназы более 6 ЕД мол/мин соответствует массе плода 2500 г и выше. Выявлена тесная зависимость между активностью фермента в сыворотке крови матери и состоянием плода. Снижение его активности до 4 ЕД мол/мин после 32-й недели беременности указывает на значительное ухудшение состояния плода (Babuна et al., 1973).

Активность окситоциназы в крови женщины при позднем токсикозе беременных значительно ниже нормального ее уровня. Особенно низкая ее активность отмечается при внутриутробной гибели плода (С. Б. Голумб, 1976). По данным этого автора, многократные определения активности окситоциназы наиболее показаны для диагностики и прогноза угрожающего прерывания беременности, задержки или прекращения развития плода. Возможность использования величины активности окситоциназы в крови матери для оценки функции плаценты еще недостаточно выяснена.

Отмечается положительная корреляция при сравнении активности окситоциназы и термостабильной щелочной фосфатазы, но индивидуальные колебания уровня активности окситоциназы выражены гораздо меньше (Babuна et al., 1973).

В крови беременной женщины определяется еще специфический протеин (SP), а именно гликопротеин- $\beta_1$ SP<sub>1</sub>, который синтезируется в плаценте синцитиотрофобластом. Он определяется в крови женщины после 9-й недели беременности и достигает максимальных количеств (5—30 мг на 100 мл сыворотки) в последние 6 нед беременности. Физиологическая роль этого белка пока еще не выяснена. По мере прогрессирования беременности отмечается параллелизм в повышении содержания в крови женщины  $\beta_1$  SP<sub>1</sub> и плацентарного лактогена. При плацентарной недостаточности количество этого белка снижается так же, как и количество плацентарного лактогена. При угрожающем аборте и преждевременных родах уровень его остается без изменений (Daume et al., 1976). При позднем токсикозе беременных уровень белка  $\beta_1$ -SP<sub>1</sub> в крови женщины снижается соответственно тяжести токсикоза. Так, при нормально протекающей беременности в последнем ее триместре среднее количество этого белка на 100 мл сыворотки составляет  $20,78 \pm 2,05$  мг, при токсикозе легкой

степени —  $16,8 \pm 6,43$  мг, средней тяжести —  $13,3 \pm 2,18$  мг, при тяжелом токсикозе —  $11,23 \pm 2,26$  мг (Weber, Heller, 1976). Авторы полагают, что определение этого белка в крови беременной женщины полезно для оценки тяжести токсикоза.

Для диагностики нарушений состояния плода имеет значение определение в крови матери тех веществ, которые синтезируются плодом и в норме бывают в организме взрослого человека лишь в очень незначительных количествах. К ним относится альфа-фетопротейн. На ранних стадиях развития он синтезируется в желточном мешке с момента начала гемопоеза и с помощью иммунофлюоресцентного метода обнаруживается там, где появляются первые гематопозитические фокусы — в эпителиальных клетках висцерального слоя желточного мешка. По мере развития печени она становится основным местом синтеза альфа-фетопротейна (Г. И. Абелев, Р. Д. Бакиров, 1967), хотя небольшое количество этого белка продуцируется желудочно-кишечным трактом плода. В печени плода синтез альфа-фетопротейна осуществляется гепатоцитами. В печени взрослого человека также образуется его небольшое количество в нормальных гепатоцитах во время их деления и в значительном количестве он синтезируется при гепатоцеллюлярном раке (Ю. С. Татаринев, 1964). Наибольшее содержание его в сыворотке плода имеется между 12-й и 15-й неделей развития (3000 мкг/мл), затем уровень его начинает снижаться до 22-й недели и остается постоянным до 32-й недели, после чего падает и на 40-й неделе в сыворотке крови плода содержится 20—170 мкг/мл этого белка (Heller et al., 1974). В пуповинной крови сразу после рождения ребенка концентрация его составляет 50—150 мкг/мл.

Биологическая роль альфа-фетопротейна еще не известна. Полагают, что он обладает свойством стимулировать рост плода. Получены данные о том, что ему свойственна высокая способность связываться с эстрогенами, в основном с эстрадиолом и эстроном. *In vitro* он обладает иммуносупрессивным действием (обзор см. Sepällä, Rouslahti, 1974). По сравнению с обычным уровнем альфа-фетопротейна в сыворотке человека (2—20 нг/мл) у беременных женщин он может несколько повыситься уже на 7-й неделе в связи с поступлением его от плода. На 13-й неделе беременности его содержание превышает нормальный уровень уже на 50%. Наибольшая его концентрация в сыворотке матери (160—190 нг/мл) отмечается во втором триместре. После 16-й недели беременности он определяется в сыворотке у 98% женщин. Имеется корреляция между концентрацией альфа-фетопротейна в сыворотке матери и сыворотке пуповины. При многоплодной беременности уровень этого белка в сыворотке крови матери значительно выше. В послеродовом периоде концентрация

этого белка быстро снижается. При хронических нарушениях функции плаценты и состояния плода уровень альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери повышается, особенно значительно перед гибелью плода. В 85% тех случаев, в которых уровень его у матери был выше 800 нг/мл, состояние плодов было резко изменено и многие из них погибли. Время между повышением содержания альфа-фетопротеина у матери и появлением клинических признаков нарушения состояния плода колеблется от 1 до 14 дней, причем резкое повышение его содержания выявляется за 10 дней до гибели плода. Степень повышения концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке матери в третьем триместре беременности при осложненном ее течении зависит от характера осложнения. Критические его уровни, выше которых в большом проценте случаев отмечается нарушение состояния плода, при гипертонии беременных меньше (250 нг/мл), чем при позднем токсикозе (300 нг/мл) и при диабете (350 нг/мл). Увеличение его концентрации в сыворотке крови матери связывается либо с более интенсивным его синтезом у плода в связи с нарушением его развития, либо с повышением трансплацентарного или трансамниотического перехода этого белка (Seppälä, Rouslah-ti, 1974).

В настоящее время все возрастает значение ранней диагностики пороков развития, при установлении которых возможно относительно раннее прерывание беременности. В этом отношении может быть весьма полезным определение альфа-фетопротеина. Уровень его в сыворотке крови матери может служить индикатором нарушений развития центральной нервной системы плода — открытой *spina bifida* и анэнцефалии. Еще большее диагностическое значение определений его в амниотической жидкости (см. ниже). При анэнцефалии содержание его у матери возрастает в относительно ранние сроки беременности. Поэтому для выявления нарушения развития центральной нервной системы плода предлагают проводить такое исследование у всех женщин при их первом посещении врача (Walker, 1976).

С разработкой методов амниоцентеза появилась возможность исследовать околоплодную жидкость, что нередко используется для диагностики недостаточности функции плаценты и нарушения состояния плода. Обсуждается диагностическое значение определения содержания эстриола в околоплодной жидкости, в которой его количество до 32—34-й недели беременности невелико, а после этого срока концентрация прогрессивно увеличивается. Количество эстриола, равное 500 мг/л, соответствует массе плода не менее 2500 г. Содержание эстриола в последние недели беременности менее 100 мг/л указывает на незрелость плода или нарушение его состояния.

При перенашивании беременности концентрация эстриола в околоплодной жидкости снижена ( $91,13 \pm 6,0$  мкг/100 мл) по сравнению с таковой при доношенной беременности ( $143,5 \pm 12,5$  мкг/100 мл) (А. Ф. Добротина и др., 1976). Авторы отмечают, что имеется зависимость между содержанием в околоплодной жидкости эстриола и дегидроэпиандростерона. Так, при переносимости беременности концентрация последнего также снижена (до  $188,8 \pm 28,96$  мкг/100 мл), что, как полагают авторы, указывает на то, что низкая концентрация эстриола в этом случае связана с недостаточным образованием его предшественников в надпочечниках плода. При органических заболеваниях сердца у матери концентрация дегидроэпиандростерона в околоплодной жидкости в конце беременности превышает нормальный уровень, что авторы расценивают как результат приспособительной реакции плода, находящегося в условиях хронической гипоксии. Снижение уровня дегидроэпиандростерона в околоплодной жидкости у этих женщин служит плохим прогностическим признаком для плода. Однако Klorper (1974) полагает, что определение содержания эстриола в околоплодной жидкости имеет лишь теоретическое значение. Суточная экскреция эстриола является итогом всего процесса стероидогенеза в организме плода в течение 24 ч, и потому ее определение в моче достаточно информативно. В то же время концентрация эстриола в околоплодной жидкости характеризует только какой-то этап этого процесса, непосредственно предшествовавший взятию пробы.

Для оценки функции плаценты было предложено сопоставлять количество плацентарного лактогена в крови у матери и в околоплодной жидкости. Имеется выраженная корреляция между сывороточно-амниотическим коэффициентом плацентарного лактогена и исходом беременности. Если на 21—36-й неделе содержание гормона в околоплодной жидкости не превышает 10% его уровня в сыворотке крови матери, то беременность заканчивается рождением здорового ребенка. При значении коэффициента в пределах 10—20% имеют место нарушения состояния плода и рождение детей с дистрофией, при повышении его более чем на 20% нередко происходит внутриутробная гибель плода (Altman et al., 1976). Этот тест, по мнению авторов, позволяет более достоверно судить о течении беременности, чем определение гормона только в крови матери.

Наивысший уровень альфа-фетопротеина в околоплодной жидкости при нормальном развитии плода отмечается на 15-й неделе беременности, т. е. тогда, когда уровень его у плода высокий. Концентрация его в водах, как и в сыворотке плода, снижается по мере прогрессирования беременности. Имеется обратная корреляция между уровнем этого бел-

ка в водах и возрастом плода. Концентрация его менее 185 нг/мл соответствует развитию плода около 37-й недели беременности (Seppälä, Rouslahti, 1972). Содержание альфа-фетопротейна в околоплодной жидкости повышается во всех случаях тяжелой патологии плода и перед его гибелью, что связывают с разрушением клеток печени. Наибольшим оно бывает при открытых дефектах нервной трубки — spina bifida и анэнцефалии. Определить эти пороки развития по альфа-фетопротейну можно уже на 16-й неделе беременности, что помогает диагностировать открытые spina bifida в 90% случаев и почти все случаи анэнцефалии (Research in reproduction, 1974).

Для диагностических целей целесообразно определение содержания в околоплодной жидкости некоторых продуктов обмена веществ плода. Креатинин попадает в нее с мочой плода и отражает его метаболизм и экскреторную функцию. Содержание креатинина в крови матери и в водах до V мес беременности одинаково, а затем уровень его в околоплодной жидкости становится значительно выше и в конце беременности превосходит таковой в крови в 2 или 3 раза, что предлагается использовать как индекс зрелости плода. Результаты исследования содержания креатинина в водах могут иметь значение для оценки зрелости плода только в том случае, если уровень креатинина в сыворотке матери не превышает 0,9 мкг/100 мл (Olson et al., 1975). Концентрация креатинина в околоплодной жидкости при сроке беременности 37 нед не превышает 0,015 г/л, а после 37 нед увеличивается до 0,02 г/л и более. Выявлена корреляция между концентрацией креатинина и массой плода и новорожденного; установлены нормальные соотношения среднего уровня креатинина в водах и массы детей при рождении, позволяющие определить степень зрелости плода и отставание его в развитии. Этот метод успешно применяется многими исследователями. Метод определения содержания креатинина прост и может быть осуществлен во многих родовспомогательных учреждениях (Л. В. Ванина и др., 1973; Г. А. Паллады, 1974, и др.). Однако возрастание содержания креатинина в околоплодной жидкости не всегда происходит параллельно созреванию легких у плода, поэтому при нормальном уровне содержания его в водах (0,02 г/л и более) остается некоторый риск развития синдрома респираторной недостаточности у новорожденных (в 5—6%) при осложненной беременности с высоким риском для плода (Olson et al., 1975).

Как известно, степень зрелости легких плода характеризуется содержанием в околоплодной жидкости сурфактантов, попадающих в нее из легких плода. По мере развития беременности соотношение содержания лецитина и сфингомиелина в околоплодной жидкости меняется. Около 30—32-й не-

дели сфингомиелина содержится больше, чем лецитина. Содержание лецитина продолжает постепенно увеличиваться, особенно резко от 35-й недели до конца беременности, и его содержание превышает таковое сфингомиелина. Эти изменения фосфолипидов выражаются отношением лецитин/сфингомиелин (Л/С). В 33—34 нед это соотношение равно, примерно, 1,5, около 35-й недели — 2 и более. Величина Л/С 2,0 и более является показателем зрелости легких плода (Gluck et al., 1971, 1973). Некоторые исследователи считают, что большее прогностическое значение имеет соотношение Л/С, чем концентрация того или другого фосфолипида. При отношении Л/С более 2 нарушения дыхания у новорожденных не развивается, даже если количество каждого из этих веществ свидетельствует о незрелости легких. Диагностика степени зрелости легких по содержанию сурфактантов в околоплодной жидкости наиболее информативна для прогноза функции легких после рождения в тех случаях, когда эту жидкость берут для исследования не более чем за неделю до родов (Myers et al., 1975, и др.). Lindback (1976) предложил для оценки зрелости легких у плода в конце беременности определять в околоплодной жидкости содержание эстерифицированной пальмитиновой кислоты, входящей в состав поверхностно-активного лецитина. В последнем триместре беременности имеется корреляция между концентрацией пальмитиновой кислоты и концентрацией лецитина ( $r=0,93$ ). Нарушение дыхания у новорожденных детей возникало в тех случаях (73%), когда содержание пальмитиновой кислоты в околоплодной жидкости было  $<0,072$  ммоль/л.

В комплекс сурфактантов, находящихся в амниотической жидкости, помимо лецитина и сфингомиелина входят и другие поверхностно-активные вещества, одним из которых является фосфатидил-инозитол. Параллельно повышению отношения Л/С с 1 до 2 содержание фосфатидил-инозитола (выраженное в процентах от общего количества фосфолипидов) также увеличивается с 1,8 до 7,2. При отношении Л/С, равном 3, уровень фосфатидил-инозитола достигает максимальных величин (8,2%). При отсутствии этого сурфактанта у детей развиваются нарушения дыхания различной степени — от преходящей одышки до синдрома дыхательной недостаточности. Определение содержания фосфатидил-инозитола в околоплодной жидкости может быть использовано как дополнительный тест для оценки зрелости легких плода. Это особенно показано в тех случаях, когда околоплодная жидкость содержит кровь и определение лецитина при помощи тонкослойной хроматографии затруднено (Hellman, Gluck, 1976).

Определить степень зрелости плода помогает также цитологическое исследование околоплодной жидкости. Основ-

ными источниками клеток в ней являются кожа и эпителий мочевых путей плода. При микроскопическом исследовании мазков, окрашенных раствором сульфата нильского синего, обнаруживаются три типа клеток, один из которых (безъядерные, окрашенные в оранжевый цвет) представляет собой слущенный эпителий сальных желез плода. Чем выше степень зрелости плода, тем больше этих клеток в околоплодной жидкости. До 35-й недели их количество меньше 10% от всех клеток, подсчитываемых в мазке. Для зрелого плода характерно содержание их более 15% (Г. А. Паллади, 1974) или не менее 20% (Myers et al., 1975). Отмечается корреляция между количеством этих клеток и массой плода. При наличии в мазке более 10% безъядерных клеток масса плода превышает 2000 г, при 30% клеток плод весит не менее 3000 г. Цитологическое исследование околоплодной жидкости редко применяется как единственный метод исследования и обычно входит в комплекс методов определения степени зрелости плода и отставания его в развитии (Л. В. Ванина и др., 1974; Г. А. Паллади, 1974; Myers et al., 1975, и др.).

Одним из методов диагностики плацентарной недостаточности и отставания в развитии плода является гормональная кольпоцитология. Она основана на изучении клеточного состава влагалищного мазка, который меняется в течение беременности в зависимости от уровня эстрогенных гормонов, синтез которых осуществляется фето-плацентарным комплексом. Диагностическая ценность этого метода велика и не уступает ценности определения эстриола в моче беременной женщины. Подробно данные о гормональной цитодиагностике во время беременности представлены Zidovský (1964) и Л. Л. Левинсоном (1975).

По мнению большинства авторов, наиболее частым диагностическим признаком нарушения эндокринной функции плаценты является «эстрогенизация» влагалищного мазка, т. е. увеличение в мазках эозинофилии и пикнотизации ядер. Поверхностные клетки преобладают над промежуточными (типа мазков III и IV; для нормальной беременности характерны типы влагалищных мазков I и II).

В конце беременности выявлена корреляция между типом влагалищного мазка, характером кардиограммы и результатом окситоциновой пробы, проводимой у матери. В большом числе случаев типы влагалищного мазка III и IV, определяемые перед 38-й неделей беременности, сочетаются с низкой оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар через 1 и 5 мин после рождения (Zidovský, Hodg, 1974). Авторы считают, что влагалищная цитология является одним из объективных диагностических методов и имеет особое значение для тех лечебных учреждений, которые не имеют приборов для регистрации сердечной деятельности

плода. Ретроспективно диагноз хронической гипоксии у плода можно поставить на основании изучения эритроцитов в крови у новорожденных детей. Через 1—2 дня после начала гипоксии наблюдается активация эритропоэза, что сопровождается появлением в крови молодых эритроцитов, отличающихся меньшей плотностью. Определяется процент клеток, плотность которых меньше 1,08831 г/мл, что и является показателем перенесенной гипоксии (Grauel et al., 1976).

Поскольку одним из важных компонентов плацентарной недостаточности является уменьшение интенсивности маточно-плацентарного кровообращения (см. с. 75), понятны попытки многих исследователей разработать метод определения кровотока через материнскую часть плаценты или хотя бы через всю матку. Некоторые методы применялись во время кесарева сечения и послужили для физиологических целей. Для диагностики же были предложены методы введения женщине небольшого количества физиологически нейтральных радиоактивных препаратов, например физиологического раствора с радиоактивным натрием с последующей регистрацией его клиренса из матки (времени полуочищения от радиоактивности). Препараты вводили внутримышечно, внутривенно, в мышцу матки и в межворсинчатое пространство. После введения радиоактивного натрия в материнскую часть плаценты у женщин с нормальным артериальным давлением клиренс был равен 15—21 с, а при гипертонической болезни и преэкламптической гипертонии — 48—65 с. Определяемая величина обратно пропорциональна объемной скорости кровотока при условии, что объем межворсинчатого пространства не изменен. Приблизительный расчет, основанный на данных посмертного определения крови в межворсинчатом пространстве, показал, что при значительном хроническом повышении артериального давления интенсивность кровотока через межворсинчатое пространство уменьшается в 3 раза. Подобные измерения позволили установить обратную корреляцию между высотой диастолического артериального давления и интенсивностью маточно-плацентарного кровотока ( $r = 0,55 \pm 0,11$ ). Повышение диастолического давления на 10 мм рт. ст. сочеталось с уменьшением времени полуочищения по крайней мере вдвое. Однако в этом случае определялась скорость полуочищения в миометрии, что не всегда коррелирует с кровотоком в материнской части плаценты (обзор см. Н. Л. Гармашева, 1967).

Результаты полученных данных показывают значение определений артериального давления женщины для кровоснабжения межворсинчатого пространства. Однако метод введения изотопов не получил широкого распространения. Правда, для этого нужны очень небольшие дозы радиоактивных веществ, но полагают, что и это не гарантирует от возмож-

ного их повреждающего действия на плод, хоть вероятность этого и мала. Некоторые исследователи продолжают разрабатывать такие методы введения радиоактивных препаратов, которые могли бы применяться в повседневной практике с целью диагностики плацентарной недостаточности (Philipp et al., 1976).

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА

Наиболее доступна регистрация сердечной деятельности и двигательной активности плода. Выслушивание сердца плода и выяснение его двигательной активности по ощущениям самой женщины или врача, определяющего движения плода через брюшные покровы женщины, стало издавна необходимой частью акушерского исследования. Кардиология плода успешно развивалась в последние десятилетия. Созданы кардиографы для плода и разработаны специальные диагностические приемы. Что же касается актографии плода, то, по нашему убеждению, она до сих пор еще используется в диагностике меньше, чем это необходимо, и даже в сложных электронных приборах обычно не бывает специальных актографических каналов, хотя двигательная функция плода легкодоступна для регистрации и, как это будет показано ниже, очень информативна. Большие успехи достигнуты в последнее время в регистрации дыхательных движений плода. Делаются попытки с помощью ультразвуковых приборов определить количественно функцию его почек. Перспективными можно считать попытки анализа функциональных систем плода с помощью комплексных диагностических методов.

#### Кардиографические исследования плода

В нашей лаборатории фонокардиограф для плода и матери был сконструирован в начале 50-х годов (Л. И. Шванг и др., 1955, 1956). К этому же времени относятся первые опыты объективной регистрации сердечной деятельности плода и в других странах. В настоящее время во многих странах выпускаются фоно- и электрокардиографы для матери и плода, тахокардиографы, анализирующие сердечную деятельность плода и дающие кривые поинтервально регистрируемой частоты его сердечного ритма, а также мониторы — приборы, регистрирующие различные функции плода, включая сердечные ритмы, снабженные сигнализацией о неблагополучии, т. е. об отклонении функций за пределы нормы (monitor в переводе с латинского означает предостерегающий). Первые же исследования убедили нас в том, что средняя частота сердцебиения плода малоинформативна для характеристики

его хронических патологических состояний. При выраженных осложнениях беременности, патогенное влияние которых на плод убедительно показано различными другими методами, можно не обнаружить статистически достоверного изменения частоты сердцебиения плода. Так, при токсикозе второй половины беременности средняя частота сердцебиения плода была равна  $140,5 \pm 2,0$  при  $139,1 \pm 1,2$  в 1 мин у здоровых женщин (А. Б. Кречетов, 1959). Индивидуальные колебания довольно значительны, но, как правило, величины находятся в пределах нормы, крайними границами которой считают 120—160 ударов в 1 мин. Поэтому определение средней величины частоты сердцебиения в тех случаях, когда нельзя ждать острых нарушений состояния плода, не имеет диагностической ценности.

Значительно более важной для диагностики оказалась оценка флюктуаций частоты сердечного ритма (ФСР) плода. Чтобы иметь возможность использовать получаемые результаты для последующего статистического анализа, мы разработали способ, позволяющий выражать ФСР одной цифрой. Она получается по следующей формуле:

$$\text{ФСР} = \frac{A_1 + A_2 + A_3 + \dots + A_n}{n},$$

где  $A$  — отклонение частоты сердцебиения за каждый пятисекундный интервал от средней частоты сердцебиения за все время исследования (все данные в ударах в 1 мин), а  $n$  — число пятисекундных интервалов во время исследования.

Первое исследование с помощью этого метода было проведено в нашей лаборатории А. Б. Кречетовым (1959). Автор вначале определил в последние месяцы беременности границы нормальных колебаний этой величины. У плодов здоровых беременных женщин, затем родивших здоровых детей, ФСР были в среднем равны  $4,6 \pm 0,3$  уд. в 1 мин. При осложненном течении беременности (поздний токсикоз и др.) в тех случаях, когда женщины в последующем родили детей, состояние которых было нормальным, ФСР были равны  $6,4 \pm 0,37$  уд. в 1 мин. В тех случаях, когда в последующем развивалась интранатальная асфиксия плода, ФСР снижались до  $2,5 \pm 0,25$  уд. в 1 мин. Увеличение ФСР плода при осложненном течении беременности характеризует начальные фазы его неблагополучия и возможность его активного приспособления к измененным условиям существования. Снижение ФСР говорит о значительном нарушении состояния плода.

В дальнейшем этот метод стал обычным диагностическим исследованием, производившимся в нашей лаборатории в акушерской клинике института. Мы убедились в целесообразности его использования. Следует отметить, что ценность определения ФСР плода для диагностики в последние годы отме-

чена многими исследователями. В настоящее время уже разработаны приборы, позволяющие анализировать изменения частоты сердцебиений плода при ее поинтервальном определении. При этом было подтверждено впервые показанное нами значение флюктуаций сердечного ритма плода для диагностики нарушений его состояния и разработаны новые методы оценки этого показателя. Так, Nappacher (1969) предложил различать 4 типа кардиотахограмм в зависимости от величины отклонений частоты сердцебиения плода от основного ритма: волнообразная (ундуляторная)—отклонения остаются в пределах 10—25 сокращений сердца в 1 мин; суженная волнообразная—колебания частоты сердцебиения уменьшаются до 5—10 в 1 мин; скачущая (сальтаторная)—колебания частоты сердцебиения более 25 в 1 мин; скрытая, или немая (silent),—колебания частоты сердцебиения от 0 до 5 в 1 мин.

Предложено также определять количество макрофлюктуаций частоты сердцебиения плода путем подсчета числа пересечений тахограммы линии базальной частоты сердцебиения, принимаемой за нулевую линию, в течение 1 мин. При нормальном состоянии плода их бывает более 6 в 1 мин, при нарушении его состояния число их уменьшается до 2 и менее (Fischer et al., 1976; Meyer-Menk et al., 1976). В дополнение к такому определению числа флюктуаций сердечного ритма плода предложено измерять ширину записи кардиотахограммы (Bandbreite) по наибольшей амплитуде колебания частоты сердцебиения и выражать эту величину в ударах в минуту. Каждая регистрация должна длиться не менее 30 мин. При нормальном состоянии плода эта величина равна 10—30 ударов в 1 мин. При нарушении его состояния ширина кардиотахограммы либо уменьшается до 5—10 и менее ударов в 1 мин, либо увеличивается более чем на 30 ударов в 1 мин. Это просто выполнимый прием, не требующий затраты времени, может быть дополнительным методом анализа кардиотахограмм плода.

Кроме величины колебаний частоты сердцебиения плода, имеет значение также продолжительность периодов тех или иных видов флюктуаций, обнаруживаемых при регистрации кардиотахограммы не менее получаса, и их повторяемость при последующих записях. Хорошее состояние плода характеризуется кривой с нерегулярными колебаниями сердечного ритма относительно большой амплитуды. Синусоидальный характер флюктуаций встречается нередко при тяжелой гемолитической болезни.

Различают три варианта уплощенной тахокардиограммы плода. В одном из них, названном перемежающейся кардиотахограммой, кратковременные периоды со сниженными колебаниями частоты сердцебиения прерывают нормальную тахо-

грамму иногда многократно во время одной и той же записи. Подобный характер кривой часто встречается у незрелых плодов, у которых эти периоды уплощения превышают 10 мин. В двух других вариантах уплощенной кардиотахокардиограммы снижение частоты сердцебиения наблюдается постоянно, но оно либо сочетается с другими нарушениями сердечной деятельности, либо является единственным признаком нарушения состояния плода. Эти варианты кривых прогностически наиболее неблагоприятны (Hajeri et al., 1975; Brokelman, 1976).

Л. С. Персианинов и его соавт. (1967) придают большое значение фазовому анализу сердечной деятельности плода. Одновременная, параллельная регистрация электро- и фонокардиограммы дала возможность авторам более точно рассчитать длительность отдельных фаз сердечных циклов у плода. Длительность механической систолы во время внутриутробного развития колеблется в пределах 0,15—0,22 с. Установлена корреляция между длительностью механической систолы и длительностью сердечного цикла. Длительность фазы асинхронного сокращения (интервал между зубцами R и Q и I тоном) колеблется от 0,02 до 0,05 с. Длительность общей системы желудочков составляет 0,17—0,26 с, диастолы желудочков — 0,15—0,24 с. Все эти величины в течение беременности изменяются относительно мало. Нарушение взаимоотношений между отдельными фазами сердечного цикла, несмотря на нормальный ритм сердцебиений, расценивается как проявление начинающегося страдания плода.

### Диагностические комплексы

Диагностическая ценность флюктуаций сердечного ритма плода побудила нас к серии специальных исследований механизмов их изменения. А priori можно было сказать, что наибольшее влияние на них оказывают сокращения скелетных мышц плода. Действительно, в период шевелений плода флюктуации его сердечного ритма возрастали, а в период покоя, особенно в период его сна, — уменьшались (см. рис. 7). Возникла настоятельная необходимость сочетать кардиографическое исследование с актографией плода. При этом выяснилось, что флюктуации сердечного ритма плода бывают различными и в период, когда шевеления плода не регистрируются, и в период, когда они наблюдаются. Кроме того, оказалось, что интенсивность их у плода зависит от состояния матери (Н. Н. Константинова, 1964). Чтобы проверить эту зависимость, были поставлены экспериментальные исследования. Весьма вероятной казалась связь между флюктуациями интенсивности маточно-плацентарного кровообращения и рассматриваемой функцией. Из работ Ramsey (1960) было из-

вестно, что в ранние сроки беременности под влиянием эстрогенов происходят ритмические колебания тонуса маточных артерий, что, по мнению автора, способствует кровотоку по сосудам, заслуженно носящим название спиральных или извитых. В острых опытах на кошках Н. Н. Константиновой были обнаружены весьма значительные колебания тонуса сосудов матки и в поздние сроки беременности. Они приводили к колебаниям скорости перфузии этих сосудов питательным раствором: от ее прекращения до струйного истечения жидкости из маточных вен. При этом наблюдалась корреляция между интенсивностью этих колебаний и флюктуациями сердечного ритма плодов. Позднее значительная интенсивность колебаний тонуса сосудов матки в конце беременности была нами отмечена в острых опытах на беременных кошках, в которых методом Рейна определяли объемную скорость кровотока в невскрытой маточной артерии (М. Е. Василенко и др., 1966). По-видимому, значительные колебания сосудистого тонуса матки характерны не только для раннего периода беременности, но и для всех ее сроков, что способствует продвижению материнской крови через капиллярные щели межворсинкового пространства. В силу анатомо-физиологических особенностей плаценты можно было ждать, что флюктуации материнского и фетального кровотока в ней будут сопряжены. Последние же (флюктуации фетального кровотока) обуславливают колебания давления в артериальных и венозных сосудах системы фето-плацентарного кровотока, что может быть непосредственной причиной флюктуаций сердечного ритма плода. Следовательно, рассматриваемый показатель может быть функцией как активности самого плода, так и особенностей маточно-плацентарного кровообращения.

Одновременная регистрация сердечной деятельности и двигательной активности плода дала новые диагностические возможности. При этом можно было отметить не только особенности функции сердца и скелетных мышц плода (частота и продолжительность шевелений), но и реакцию сердца на шевеления плода, т. е. миокардиальный рефлекс.

Мышечная активность плода возможна лишь после того, как нервные центры, скелетные мышцы и соединяющие их проводники образуют функциональную систему. Современными методами ультразвукового исследования мышечная активность плода человека определяется уже на 8-й неделе беременности (Reupold, 1971). Для осуществления же миокардиального рефлекса нужна не только достаточная иннервация мышц и сердца, но и координационная деятельность центральной нервной системы — ее свойство воспринимать импульсацию с проприорецепторов мышц и соответственно стимулировать сердечную деятельность плода. По данным нашей лаборатории, миокардиальный рефлекс может быть за-

регистрован у некоторых женщин в 18—19 нед беременности, а в дальнейшем эта реакция становится все более закономерной и интенсивной (Т. В. Пигина и М. Д. Хохлова, не опубликовано).

Таким образом, одновременная регистрация флюктуаций сердечного ритма плода, его двигательной активности и миокардиального рефлекса заслуживает названия диагностического комплекса, так как в результате такого исследования не просто суммируются три симптома (если все величины отклонены от нормы), но оно дает новые диагностические возможности, т. е. переводит диагностику на новый, более высокий, уровень. С помощью такого исследования можно не только оценить функцию сердца и мышц, но до известной степени получить представление о состоянии центральной нервной системы, в частности о ее способности к интеграции двух сопряженных функций.

Миокардиальный рефлекс существенно изменяется при нарушениях состояния плода (рис. 20, 21, 22). Он бывает значительно ослабленным при осложнении беременности поздним токсикозом, при гипертонической болезни и других заболеваниях беременной женщины (рис. 23).

Практическая ценность этого диагностического комплекса была проверена в многолетней практике нашей лаборатории.

Рассматриваемый диагностический комплекс, разумеется, не может считаться ни единственным, ни лучшим методом оценки функционального состояния мозга плода. Однако при скудных возможностях неврологического исследования плода он может быть рекомендован для рутинных исследований, тем более что он не требует дополнительных приборов, кроме тех, которые обычно применяются для кардиологического исследования плода, так как двигательную активность плода при отсутствии специального прибора можно определять по изменению изоэлектрической линии электрокардиограммы.

Методом непосредственного исследования функционального состояния мозга плода является регистрация электроэнцефалограммы. При хронических нарушениях состояния плода диагностическое значение определений электроэнцефалограммы относительно невелико. Оно возрастает при функциональных пробах.

Предложено было оценивать состояние плода по изменению его электроэнцефалограммы во время гипервентиляции у матери. К прогностически неблагоприятным признакам относится снижение вольтажа колебаний, изменение частоты колебаний, появление медленных волн и длительное возвращение к исходной активности мозга. Эти изменения Bernstine (1961) рассматривает как показатель нарушения метаболизма

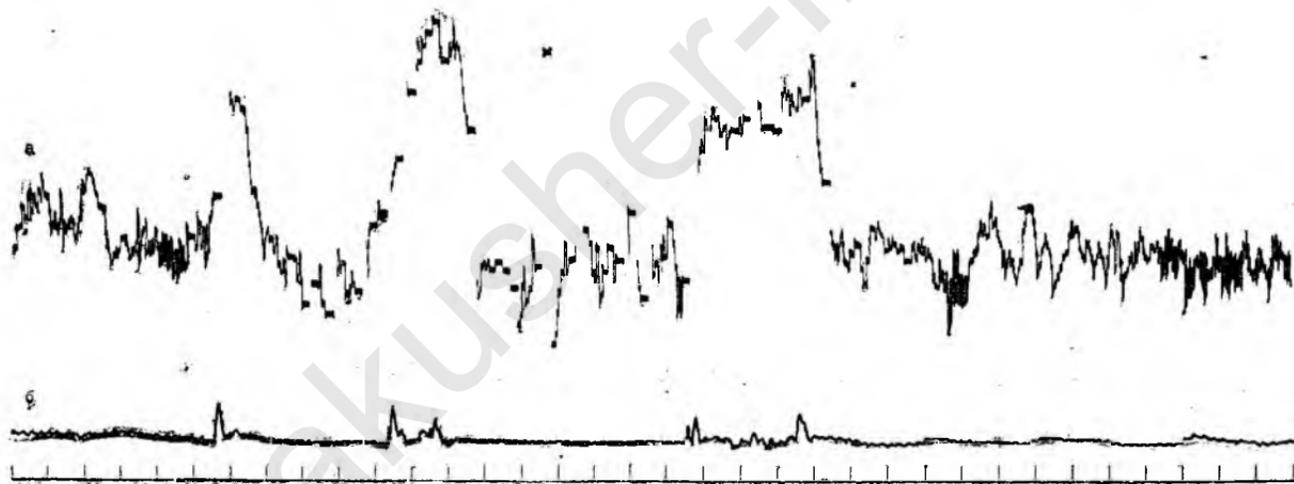
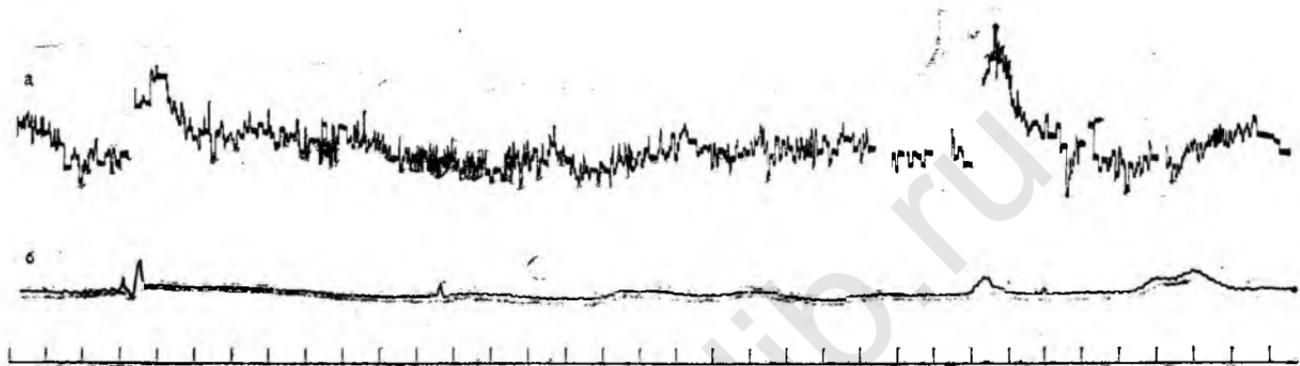


Рис. 20. Реакция сердца плода во время шевелений при нормально протекающей беременности.  
а — тахокардиограмма, б — отметка шевелений.

Рис. 21. Усиление реакции сердца плода во время его шевелений при нарушении жизнедеятельности плода. Обозначения те же, что на рис. 20.

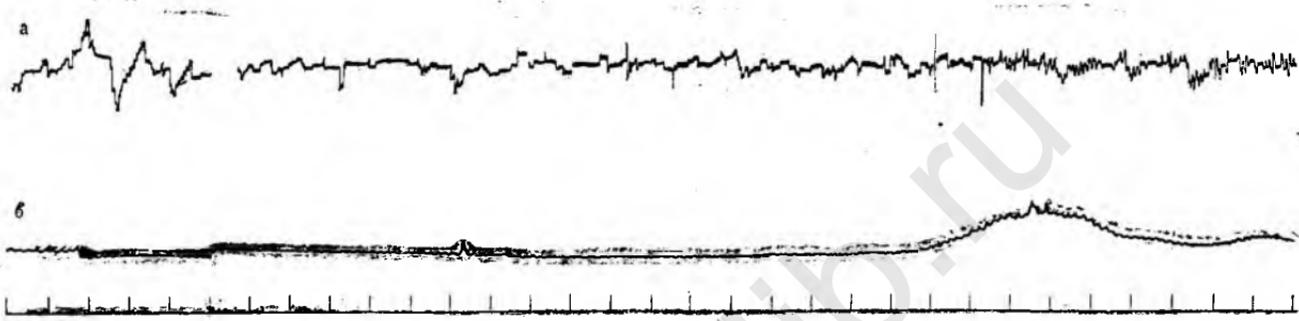


Рис. 22. Отсутствие реакции сердца плода во время его шевелений при значительном нарушении жизнедеятельности плода. Обозначения те же, что на рис. 20.

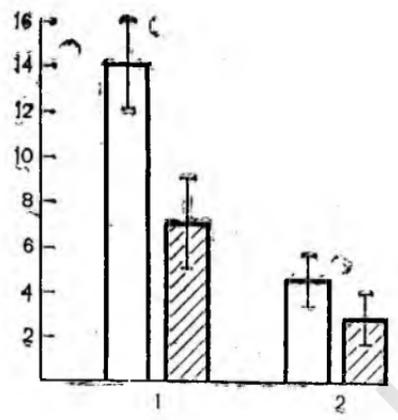


Рис. 23. Ослабление реакции сердца плода во время его шевелений (1) и колебаний сердечного ритма (2) при осложнениях беременности приводящих к нарушениям условий жизнедеятельности плода (поздний токсикоз, гипертония и др. — заштрихованные столбики) по сравнению с нормальной беременностью (белые столбики). По оси ординат — частота сокращений в минуту.

мозга плода в связи с увеличением водородных ионов в его крови во время гипервентиляции легких матери.

Поскольку одним из самых грозных последствий хронических нарушений развития плода является неполноценность формирования нервной системы, по-видимому, одна из важных задач ближайшего времени будет состоять в разработке комплекса неврологических исследований плода. В этот комплекс уже могут войти электроэнцефалография, разработанная нами триада (флюктуации сердечного ритма, двигательная активность плода и миокардиальный рефлекс) и, кроме того, этот комплекс может быть дополнен ультразвуковой регистрацией дыхательных движений плода. Последние отражают степень зрелости дыхательных мышц и регулирующей их нервной системы. При токсикозе беременных, диабете и других патологических состояниях матери наблюдались значительные изменения характера дыхательных движений плода. Количество нормальных дыхательных движений (30—70 в 1 мин) либо резко возрастает до 100—200 в 1 мин, либо уменьшается. Появляются отрывистые дыхательные движения типа «gasp». За 24—72 ч до внутриутробной гибели оставших в развитии плодов нормальные дыхательные движения исчезают и появляется судорожное дыхание, что является признаком развившейся у них асфиксии. При диабете у беременных женщин дыхание плодов отличается от нормального регулярного тем, что через равные промежутки времени появляются значительные паузы, во время которых дыхание у плодов отсутствует (Boddy, Dawes, 1975). Регистрация дыхательных движений плода еще мало доступна, так как для этого требуется дорогой аппарат. Пока до рождения становится повседневной лишь оценка степени зрелости легких плода по содержанию сурфактантов в околоплодной жидкости. Для этой цели разработаны методы, позволяющие быстро получить ответ. Наиболее распространенным является так называемый «пенный» тест Клементса (Clements, King, 1973), который, однако, не является достаточно точным. Предложен новый быстро определяемый тест, основанный на полуколичественном определении содержания в околоплодной жидкости лецитина и сфингомиелина при помощи тонкослойной хроматографии. Результаты анализа могут быть получены менее чем через 50 мин после амниоцентеза и взятия околоплодной жидкости для исследования. Для проведения этого теста предлагаются специальные наборы, в которых имеется все необходимое для анализа 100 проб околоплодной жидкости (Kynast, Saling, 1976).

Отмечалась высокая корреляция между активностью дыхательных движений плода и данными пенного теста, а также процентом лецитина в околоплодной жидкости (Boog et al., 1976). Эти данные, по мнению авторов, показывают возмож-

ное влияние дыхательных движений плода на выделение в околоплодную жидкость сурфактантов. Они являются также свидетельством сопряженного созревания различных элементов системы легочного дыхания. В этом же исследовании наблюдалось повышение дыхательной активности плода с его возрастом.

Вероятно, сочетание диагностических методов определения степени зрелости легких с оценкой нервно-мышечной функции легочного дыхания может в будущем составить диагностический комплекс, дающий возможность в известной степени характеризовать функциональную систему легочного дыхания.

Ультразвуковой метод пытаются использовать для характеристики экскреторной функции почек плода (Wladimiroff et al., 1975, и др.). С помощью ультразвукового аппарата можно оценить более точно, чем при клиническом исследовании, количество околоплодной жидкости. Этот метод в сочетании с определением диуреза плода в дальнейшем, возможно, составит диагностический комплекс, характеризующий водный обмен.

### Функциональные пробы

Общеизвестен способ выявления недостаточности различных функций при дозированных нагрузках. Он широко используется в диагностике различных заболеваний у взрослых и детей. В диагностике же хронических нарушений развития плода функциональные пробы могут быть использованы лишь в уникальном варианте, когда дозированному воздействию подвергается мать, а реакция наблюдается у другого организма — у плода. Казалось бы, цепь реакций мать — плацента — плод слишком длинна и сложна для того, чтобы такие пробы приобрели практическую ценность. Оказалось, однако, что пробы, как бы моделирующие повседневные реакции матери, на которые всегда реагирует плод, могут быть полезными для диагностики нарушений, происходящих в системе мать — плацента — плод. Известно, например, что любые изменения физиологического состояния матери, которые влияют на интенсивность маточно-плацентарного кровообращения, отражаются на кровообращении и сердечной деятельности плода. Поэтому при первоначальной разработке функциональных проб мы испытывали такие воздействия на мать, которые могли бы рефлекторно изменить маточно-плацентарный кровоток. Были испытаны выжимание рукой легких гантелей женщиной, лежащей на спине, что давало возможность не прекращать регистрации сердечной деятельности плода; произвольная задержка дыхания женщиной на вдохе или на выдохе на короткий период до начала неприятных

ощущений, которая, судя по специально проведенным экспериментальным исследованиям (Г. Г. Хечинашвили, 1952; А. И. Гальперина, 1952), оказывает на плод влияние больше из-за рефлекторной реакции сосудов матки, чем вследствие изменения кислорода в материнской крови; проба с термическим раздражением кожи живота (накладывали грелку с водой 60 °С или резиновый пузырь со льдом). В дальнейшем мы остановились на пробах с задержкой дыхания и холодным раздражением кожи живота. При этом регистрировались изменения частоты сердцебиений и флюктуаций сердечного ритма плода, частоты его шевелений, а также изменения миокардиального рефлекса.

Диагностическое значение проб подтверждено при их использовании в акушерской практике нашего института.

В рассматриваемых пробах реакция плода может быть отклонена от нормы вследствие различных причин: изменения реакции матери на пробу, особенности реакции плацентарных сосудов и измененной реактивности плода.

Значение реактивности матери видно из следующего примера. Так, у легко возбудимых женщин с явлениями сосудистой дистонии первая проба с наложением пузыря со льдом на живот иногда вызывала выраженную брадикардию у плода, а повторная — его нормальную реакцию. Для спокойных женщин достаточно было предварительного разъяснения, и реакция плода при первой пробе не отличалась от таковой при повторных пробах.

Механизм изменений реакции плода при функциональных пробах, которым подвергается мать, в частности роль в них иннервации матки, состояния плода и плаценты, был изучен в хроническом эксперименте. Приводим краткое описание метода, разработанного для этой и для других целей, так как он может быть полезен для тех, кто предполагает изучать теоретические вопросы перинатологии или испытывать в эксперименте влияние новых лекарственных веществ или других лечебных мероприятий на плоды животных до испытания их в акушерской клинике. Этот метод может также использоваться во многих работах по изучению патогенеза нарушений состояния плода.

На 26-й или 27-й день беременности самкам кролика в условиях асептики и обезболивания эфиром или литической смесью производили чревосечение. В межлопаточную область плода через стенку матки вводили маленький серебряный копьевидный электрод и фиксировали его к матке и коже плода кисетным швом. К передней брюшной стенке в верхнем углу раны подшивали индифферентный электрод, а к подкожной клетчатке в области сердечного толчка — материнский. Затем разноцветные (для маркировки) провода при помощи длинного зонда с отверстием протягивали под кожей

и выводили между ушами кролика. Исследования начинали на следующий день или через день после операции, когда животное полностью выходило из состояния наркоза. Вначале применяли одновременную регистрацию сердечной деятельности одного плода и самки (Н. Н. Константинова, 1961), а затем переходили на многоканальную регистрацию нескольких плодов (Г. А. Щербаченко, 1967; Н. Н. Константинова и В. А. Лопатин, 1968), что дало сразу и новые возможности для исследований, в частности позволило одновременно изучать реакции «подопытных» и контрольных плодов у одного и того же животного.

Примененный нами метод имеет следующие преимущества: 1) однополярное отведение биопотенциалов с помощью одного электрода, введенного плоду; 2) возможность свободного поведения животного без смещения электродов, что достигается избыточной длиной скрученного спирально провода, идущего от электрода; 3) возможность отведения электрокардиограмм у животных, находящихся без наркоза в нормальном положении и у их плодов. Наличие маркировки на выведенной части проводов позволяет регистрировать электрокардиограмму у заведомо известных плодов с 27-го или 28-го дня беременности ежедневно до конца беременности при нормальном содержании животных в обычных условиях вивария. При соответствующих задачах исследования возможна регистрация сердечной деятельности плодов в течение всего периода родов, так как электроды не мешают нормальному течению родов; 4) этот метод позволяет характеризовать не только сердечную деятельность плода, но и его двигательную активность, так как движения плода вызывают смещение изоэлектрической линии электрокардиограммы; 5) при наличии соответствующих дополнительных методов возможно изучение корреляции между изменениями сердечной деятельности плодов и изменениями различных процессов у самки: сердечной деятельности, артериального давления, дыхания, кровотока в маточных сосудах, сокращений матки и др. при сохранении нормальных физиологических взаимоотношений между матерью и плодами в течение всего периода наблюдений.

Если предварительно (до беременности или в начале ее) была нарушена симпатическая иннервация матки, то реакция плодов на адреналин, введенный внутривенно самке в дозе 0,4 мл 0,05% раствора в конце беременности, бывает изменена (рис. 24), что говорит о значении особенностей состояния материнского организма в реакции сердца плодов на вмешательство.

При помещении беременной самки в камеру с пониженным содержанием кислорода (5,6%) и одновременной регистрации сердечной деятельности у нескольких плодов наблю-

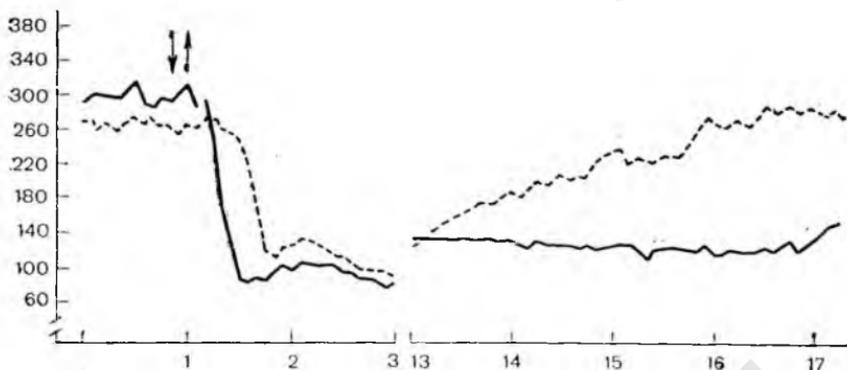


Рис. 24. Увеличение продолжительности реакции сердца плода кролика в роге матки на стороне частичной симпатэктомии (сплошная линия), произведенной до беременности, по сравнению с реакцией плода в интактном роге (штриховая линия) на адреналин, введенный самке внутривенно в дозе 0,4 мл 0,05% раствора.

Опыт хронический на ненаркотизированном животном, находящемся в естественном положении. По оси ординат — частота сокращений сердца плода в 1 мин, по оси абсцисс — время в минутах. Стрелки — начало и конец инъекции адреналина (Н. Н. Константинова).

дается весьма различная их реакция. Реакция различных плодов отличалась по длительности, интенсивности, а иногда даже по направленности, т. е. у некоторых была брадикардия, в то время как у других сердцебиение учащалось. В этом случае содержание кислорода в крови, притекающей в материнскую часть плацент всех плодов, заведомо одинаково. Следовательно, различная реакция плодов в известной мере зависит от их состояния или особенностей плацентации. Неодинаковая реакция плодов наблюдалась также и при вдыхании самкой паров аммиака (рис. 25).

В дальнейших исследованиях состояние плодов и плацент у кроликов заранее нарушалось перевязкой части преплацентарных сосудов (М. М. Вартанян, 1973). Результаты этого опыта оказались неожиданными: реакция подопытных и контрольных плодов на адреналин, введенный внутривенно самке, оказалась одинаковой. По-видимому, реакция на адреналин определяется в основном реактивностью сосудов матки, которая настолько значительна, что перекрывает особенности состояния фетоплацентарного комплекса. При вдыхании самкой паров нашатырного спирта реакция у подопытных плодов возникала раньше и продолжалась дольше, чем у контрольных.

Таким образом, реакция плода при функциональных пробах зависит как от реактивности матери, так и от состояния фетоплацентарного комплекса. Диагностическое значение проб состоит в том, что реакции плода как бы моделируют

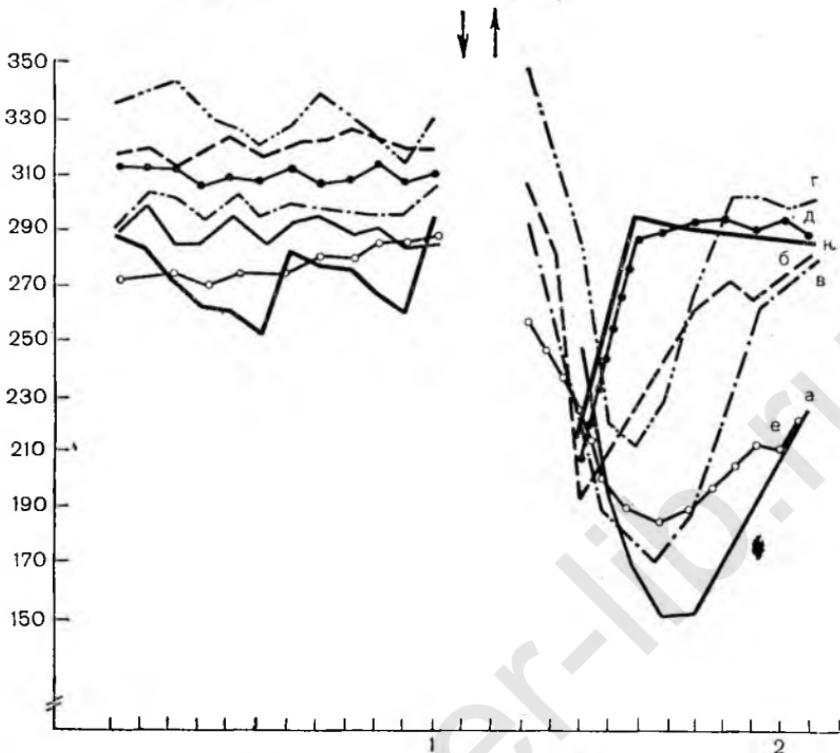


Рис. 25. Брадикардия у плодов после вдыхания самкой кролика паров аммиака.

к — тахокардиограмма самки, а—е — тахокардиограммы плодов. Стрелки — начало и конец дачи аммиака. Опыт хронический на непаркотизированном животном, находящемся в станке в естественном положении. По оси ординат — частота сокращений сердца в 1 мин, по горизонтали — время в минутах (Н. Н. Константинова).

те его реакции, которые наблюдаются в результате повседневных изменений физиологического состояния матери. Отклонение от нормы в реакции плода говорит о неблагополучии в функциональной системе мать — плод. Если реакции плода более выражены, чем в норме, то это говорит о фазе нарушений жизнедеятельности плода, сопровождающейся его активными приспособительными реакциями. Если же они ослаблены, то следует опасаться ослабления жизнедеятельности плода, чем бы оно не было вызвано.

Своеобразной функциональной пробой может быть дневное утомление матери. Подсчет частоты шевеления плода в течение 30 мин показал, что даже у здоровых беременных женщин к вечеру она возрастает. Чрезмерное увеличение или резкое уменьшение разницы утренней и вечерней частоты шевелений указывает на неблагополучие в системе мать — плод (В. К. Проорова, 1959).

Stembera и Hodr (1970) был подробно разработан в качестве функциональной пробы степ-тест, предложенный в 1961 г. Hop и Wohlgemuth. Проба заключается в использовании физической нагрузки у беременных женщин (подъем и спуск с площадки высотой в 2 ступени в течение 3 мин), которая вызывает уменьшение объемного кровотока в матке (Mogris et al., 1956). При осложненном течении беременности (позднем токсикозе, гипертонической болезни), когда уже имеет место снижение интенсивности маточно-плацентарного кровотока, физические упражнения вызывают еще большее его уменьшение, что и оказывает неблагоприятное влияние на плод. В этих случаях при такой искусственно созданной кратковременной дисфункции плаценты у плодов развивается резкая брадикардия (до 80—90 ударов в 1 мин), вслед за которой возникает длительная тахикардия (до 170—180 ударов в 1 мин). Авторами разработаны критерии оценки реакции плода при этой пробе (степень брадикардии, характер флюктуаций сердечного ритма, длительность реакции). Были сопоставлены результаты степ-теста, проведенного у беременной женщины, с реактивностью сосудов плаценты, определявшейся после ее рождения. Изучалась реакция сосудов перфузируемой плаценты на окситоцин, введенный в питательную жидкость.

Хорошие результаты степ-теста достоверно коррелировали с хорошей реактивностью сосудов плаценты (Jungmanová et al., 1974a). Авторы считают, что степ-тест отражает приспособительные возможности фетоплацентарного кровообращения.

Stembera (1956) была разработана также проба, заключающаяся в определении реакции сердца плода во время и после дачи беременной женщине кислорода в течение 10 мин при помощи герметически прилегающей маски. После прекращения кратковременного вдыхания кислорода (через 4 мин после снятия маски) объемный процент кислорода в пупочной вене резко снижается, что ставит плод в условия «экспериментальной гипоксии». В тех случаях, в которых функциональное состояние плода изменено, реакция его на гипоксию отличается от реакции нормального плода. Положительный (прогностически неблагоприятный) тест характеризуется следующими признаками: колебаниями частоты сердцебиения плода до и после ингаляции кислорода более чем 15 уд. в 1 мин, изменения основной частоты сердцебиения, выходящие за пределы нормы (более 160 и менее 100 уд. в 1 мин), появление этих изменений через 4—12 мин после прекращения ингаляции и восстановление ритма сердечных сокращений более чем через 10 мин. Наиболее неблагоприятно появление брадикардии у плода. Этот тест чаще применяется в первом периоде родов.

В качестве функциональных проб могут быть использованы некоторые дозированные лечебные воздействия, например введение инсулина при диабете у беременной женщины (Г. А. Савицкий, 1964). Инъекция матери простого инсулина сопровождается реакцией со стороны плода, по характеру которой можно судить об особенностях его реактивности. Реакция плода, которая характеризуется замедлением сердцебиения, уменьшением колебаний частоты сердечного ритма, резким угнетением его двигательной активности, является прогностически неблагоприятной, особенно если она выявляется незадолго до родов.

Предложена также проба с введением беременной женщине атропина (Soiva, Salmi, 1959), подробно разработанная Kretovicz (1966) и др. Она основана уже на другом принципе. Предполагается, что атропин, введенный беременной женщине, проникает к плоду, т. е. в этой пробе определяется реакция плода на непосредственное воздействие атропина. Поэтому время возникновения этой реакции у плода зависит от скорости проникновения препарата через плаценту, что связано с функциональным ее состоянием. Атропиновый эффект у плода при нормальной беременности развивается через 10—15 мин после внутривенного введения препарата и заключается в тахикардии и в исчезновении флюктуаций сердечного ритма. После широкой апробации этого теста большинство исследователей пришли к выводу, что он не может быть рекомендован для практики. В тех случаях, когда до пробы у плода наблюдается брадикардия, введение атропина может принести даже вред плоду в связи с тем, что вызванная им тахикардия способствует более быстрому расходу гликогена в сердечной мышце. Отмечается прямая зависимость между количеством гликогена в миокарде и продолжительностью жизни плода в условиях гипоксии (Dawes et al., 1959). Кроме того, в ряде случаев при гипоксии плода брадикардия является приспособительной реакцией и связана с повышением тонуса блуждающего нерва. Введение атропина снимает эту реакцию плода (Hop et al., 1961).

Наибольшее распространение в последнее время получил тест с введением беременной женщине окситоцина, который был предложен Hess и Hop (1960) для оценки состояния плода в конце беременности при токсикозе или диабете. В основу теста положено изучение реакции плода на уменьшение кровотока в межворсинчатом пространстве во время сокращений матки, вызванных окситоцином (Brotanek et al., 1969, и др.). Измерение маточно-плацентарного кровотока у обезьян с помощью введения меченых микросфер показало, что во время сокращений матки, вызванных окситоцином, общий маточный кровоток снижается с  $89 \pm 21$  до  $31 \pm 11$  мл/мин/кг. Между сокращениями он частично восста-

навливается (до  $54 \pm 13$  мл/мин/кг). При этом кровоток в миометрии либо не изменяется, либо снижается очень незначительно (на 6%), в плаценте же возникает относительная ишемия, кровоток уменьшается на 72%. Во время расслабления мышц матки в миометрии развивается реактивная гиперемия, в плаценте же в отличие от того, что бывает при нормальной родовой деятельности, полного восстановления кровотока не происходит (Novy et al., 1975). В тех случаях, когда состояние плода изменено и нарушена регуляция его кровообращения, реакция плода на уменьшение плацентарного кровотока отличается от обычной. Этот тест как бы моделирует то стрессорное воздействие, которому плод подвергается во время родов.

Инфузия окситоцина беременной женщине производится с постоянной скоростью при помощи специальной помпы; начинают ее с небольших доз (от 0,5 до 5 ЕД/мин), а затем в процессе инфузии увеличивают либо концентрацию препарата, либо скорость инфузии до появления 3 сокращений матки в течение 10 мин (с частотой каждые 3—4 мин). Тест считается положительным, если у плода повторно и идентично развивается так называемая поздняя брадикардия (см. с. 212) либо снижение частоты сердцебиения и ее флюктуаций. Появление отдельных нерегулярных явлений поздней брадикардии расценивается как сомнительный тест. Тест начинают применять с 34-й недели беременности и в случае необходимости повторяют каждую неделю (Christie, Gudmoe, 1974). Корреляции между результатами теста и уровнем суточной экскреции эстриола с мочой у беременной женщины не отмечается (Farahani et al., 1976, и др.). По данным авторов, отрицательный тест, независимо от уровня эстриола, свидетельствует о хорошем состоянии плода и о достаточном кровообращении в плаценте. Однако при постоянно сниженном уровне эстриола в моче женщины и отрицательном тесте его нужно повторять каждые 3—4 дня. Все исследователи считают, что большее прогностическое значение имеет отрицательный тест. Он дает уверенность в хорошей толерантности плода к родовому стрессу, если роды наступают в течение недели после пробы. Однако и положительный тест имеет значение для оценки состояния плода и выбора тактики ведения беременности и родов. По данным Schifrin и соавт. (1974), в группе женщин, у которых беременность протекала с высоким риском для плода, при положительной пробе в 80% случаев в последующем плоды погибали или появлялись признаки значительного нарушения фето-плацентарного кровообращения. В этих случаях асфиксия плода в родах отмечалась в 56% случаев, отставание плода в развитии — в 22%, а в 57% случаев состояние ребенка через 1 мин после рождения оценивалось менее 6 по шкале Апгар. При со-

четании окситоцинового теста с комплексом биохимических исследований для оценки состояния плода и его зрелости прогностическое значение исследования повышается. Большинство исследователей считают окситоциновую пробу наиболее щадящей и более применимой для оценки состояния плода и условий его развития.

В качестве осложнений при проведении этой пробы отмечается возникновение гипертонуса матки из-за нарушения постоянной скорости инфузии, что бывает при введении препарата без специальной помпы, и развитие гипотензивного синдрома, если женщина во время исследования, которое занимает 90—120 мин, находится в положении лежа на спине. Эти осложнения могут привести к возникновению ятрогенной гипоксии плода (Kubli, Rüttgers, 1971).

После выявления неблагополучия в состоянии плода по данным его функционального исследования путем применения функциональных проб возможно проведение исследований, способствующих выявлению очага неблагополучия. Уместно изучение плацентарной недостаточности дополнить исследованиями с помощью имеющихся в распоряжении методов определения функционального состояния матки. Для последней цели используют реогистерографию. Исследования, проведенные в нашей лаборатории А. М. Николаевой (1970, 1972), показали, что реограмма, зарегистрированная при наружном расположении электродов на брюшной стенке женщины и на шейке матки, дает информацию о динамике кровотока матки в целом. Специфической особенностью реогистерограмм, отличающей ее от реограмм других тканей и органов, является слабая выраженность дикротического зубца, что является показателем высокого сосудистого тонуса. При повышении артериального давления у женщин в связи с токсикозом или гипертонической болезнью отмечались изменения в реогистерограмме, в частности снижение амплитуды пульсовых волн, что свидетельствует об уменьшении объема крови, поступающей в матку во время систолы. Эти признаки часто сочетались с рождением детей малой массы. С помощью такого метода можно отметить симптомы нарушения маточно-плацентарного кровообращения еще до того, как обнаруживаются отклонения от нормы в триаде признаков: частота шевелений, флюктуации сердечного ритма и миокардиальный рефлекс.

Исследования, проведенные в нашей лаборатории Е. Ф. Крыжановской-Каплун (не опубликовано), показали большое значение колебаний мышечного тонуса матки для кровообращения в ней. Тоническая активность миометрия изучалась путем одновременной механо- и электрогистерографии. Выяснилось, что быстрая электрическая активность миометрия несет в себе определенную информацию о тони-

ческой активности матки. Флюктуации тонуса матки происходят почти непрерывно. В конце беременности между величиной тонуса тела матки и амплитудой реографической волны при регистрации ее с шейки матки имеется высокая степень обратной связи.

В. К. Пророковой (1954) предложен метод определения реакции матери на произвольную задержку ею дыхания на вдохе. Реакция регистрировалась по скорости снижения степени насыщения кислородом крови, определявшейся путем оксигемометрии на мочке уха. В тех случаях, когда насыщение кислородом крови уменьшалось раньше чем через 12 с после начала задержки дыхания, что главным образом отмечалось у женщин при позднем токсикозе и гипертонической болезни, затем в родах чаще была угрожающая асфиксия плода (в 50% случаев). Если уровень кислорода в крови матери снижался позднее, то угрожающая асфиксия плода в родах была реже (в 11,5% случаев). Автор считает, что быстрое снижение содержания кислорода свидетельствовало о неблагоприятных условиях развития плодов, что и повысило частоту перинатальных осложнений.

Некоторые из методов, которые чаще используются в период родов, но могут применяться также и во время беременности, рассмотрены ниже в главе 11.

Все методы оценки состояния плода и плаценты, а также многие методы определения функции матки и состояния матери могут быть использованы не только для диагностики, но и для врачебного контроля за состоянием плода при различных лечебных мероприятиях. Значение такого контроля будет возрастать по мере разработки не только способов лечения осложнений беременности и заболеваний матери, но и методов лечения плода и улучшения условий его жизни.

Методы диагностики инфекционных поражений и гемолитической болезни плода, применяемые бактериологами и иммунологами, широко освещены в литературе специалистами и не рассматриваются в данной книге.

## НЕКОТОРЫЕ СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ УСЛОВИЙ ЖИЗНИ ПЛОДА

Как известно, забота о здоровье женщины до и во время беременности является в то же время и заботой о здоровье ее будущих детей. Связанные с этим медицинские проблемы освещены в гинекологической и акушерской литературе. Здесь же будут рассмотрены некоторые новые направления в разработке методов, способствующие улучшению условий жизни плода и его реабилитации при хронических нарушениях его развития различной этиологии. В этом отношении особое значение имеет регуляция маточно-плацентарного кровообращения и связанной с ним транспортной функции плаценты.

Для избирательной стимуляции кровообращения в матке, казалось бы, следовало прежде всего воспользоваться эстрогенами, которые в физиологических условиях вызывают значительное артериальное полнокровие матки, не оказывая заметного влияния на артериальное давление и сердечную деятельность матери. Однако их применение во время беременности встречает серьезные препятствия. Одно из наиболее существенных состоит в том, что эстрогены, стимулирующие пролиферацию эпителия матки и влагалища, при известных условиях могут способствовать канцерогенезу в этих органах.

Некоторые случаи рака гениталиев у девушек связывают с введением эстрогенов, в частности диэтилстильбэстрола, их матерям во время беременности. В связи с этим в специальной инструкции ВОЗ не рекомендуется применять эстрогены во время беременности.

Стероидные гормоны, в том числе и большие дозы эстрогенов, могут повредить и плоду. Они оказывают неблагоприятное влияние на развитие гипоталамических половых центров, что убедительно показано как в эксперименте, так и в клинических наблюдениях.

Большой удачей фармакологов Ленинграда явился синтез препарата, названного сигетином, который оказался очень полезным для регуляции маточно-плацентарного кровообращения в интересах плода. Сигетин был синтезирован С. Ф. Торфом и Н. В. Хромовым-Борисовым (1961) в отделе

фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР, руководимом академиком С. В. Аничковым. Препарат является производным дифенилгексана (дикалиевая соль мезо-п,п-дисульфо,3,4-дифенилгексан). По своему строению он близок к синэстролу, но отличается от него тем, что гидроксильные радикалы у фенольных колец заменены на сульфокалиевые или натриевые группы. Такое изменение структуры обеспечило весьма существенное отличие свойств сигетина от свойств близкого к нему по строению синтетического гормона и натуральных эстрогенов.

Сигетин хорошо растворяется в горячей воде, в 2% водном растворе может храниться при комнатной температуре. Водные растворы препарата не разрушаются при стерилизации кипячением и сохраняют активность в течение длительного времени, что делает их пригодными для внутривенного введения. Испытания, проведенные в эксперименте в отделе фармакологии ИЭМ, показали, что сигетин даже при многократных инъекциях не оказывает заметного побочного действия, в частности не влияет на функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Он не оказывает выраженного влияния на проведение нервных импульсов в разных периферических звеньях рефлекторной дуги (в парасимпатических и симпатических ганглиях и постганглионарных окончаниях, в нервно-мышечных синапсах, в синокаротидных хеморецепторах). Препарат малотоксичен (Л. Л. Гречишкин, 1971). Для мышей ЛД<sub>50</sub> калиевой соли сигетина при внутривенном введении равна 450 мг/кг, натриевой соли — 800 мг/кг. Сигетин не только не обладает собственно эстрогенным действием, т. е. способностью вызывать течку у животных, но и, как показано в последнее время венгерскими исследователями (Ч. Кишш и др., 1975), связывается в организме с чувствительными к эстрогенам рецепторами гипофиза, гипоталамуса и миомерия, вступая таким образом в конкурентные отношения с эстрогенами. Сигетин как бы проявляет в этом отношении «антиэстрогенный» эффект, блокируя рецепторы, способные соединиться с натуральными эстрогенами. Отсутствие собственно эстрогенного действия сочетается с отсутствием связанных с последним канцерогенных свойств (С. В. Аничков, 1971). Бластомогенного действия не наблюдалось и в эксперименте (Ф. М. Халецкая, 1951), сигетин даже несколько тормозил рост перевивной опухоли молочной железы у мышей-самцов (В. Н. Анисимов и др., 1973). В опытах на кормящих мышках показано, что сигетин, в отличие от фолликулина (эстрогена), не подавляет выделения лактогенного гормона и не оказывает влияния на лактацию.

Однако сигетин обладает некоторыми свойствами, общими с эстрогенными гормонами. Подобно им сигетин оказывает нормализующее влияние на высшую нервную деятельность

кастрированных животных. Он тормозит гонадотропную функцию гипофиза.

В опытах на крысах, проводимых по методу парабיוза, обнаружено снижение секреции гонадотропного гормона (в основном фолликулостимулирующего) у кастрированных животных, после введения сигетина в течение 11 дней по 10 мг дважды в день. Это влияние сигетина было выражено меньше, чем действие синэстрола, вводимого животным дважды в день. На основании опытов с длительным введением сигетина мышам В. М. Дильман (1959) заключил, что сигетин является гипофизарным ингибитором. В связи с этим сигетин применяется для лечения нейроэндокринных расстройств, возникающих в климактерическом периоде или же после удаления или облучения яичников, а также при маточных кровотечениях, связанных с персистенцией фолликулов (Н. К. Егорова, 1956; В. М. Дильман, 1959; Ч. Кишш и др., 1975).

Наши исследования показали, что сигетин обладает существенным свойством, общим с влиянием эстрогенных гормонов. Оно состоит в действии на сосуды матки, которое во время беременности приводит к увеличению интенсивности маточно-плацентарного кровотока и стимуляции транспортно-й функции плаценты. Это свойство сигетина было первоначально использовано нами для быстрого лечения внутриутробной асфиксии плода. В этом отношении водорастворимый сигетин имеет значительное преимущество перед натуральными и синтетическими эстрогенами, непригодными для внутривенных инъекций. В течение последних 10 лет сигетин широко и успешно применяется в акушерской практике в Советском Союзе для лечения интранатальной асфиксии плода. Препарат, введенный роженицам одно- или двукратно в терапевтической дозе (40 мг), не оказывает отрицательного влияния ни на плод, ни на мать.

В последние же годы нами изучается вопрос о возможности применения сигетина с целью регуляции условий жизнедеятельности плода при плацентарной недостаточности, обусловленной нарушением маточно-плацентарного кровообращения и сопровождающейся ухудшением транспортной функции плаценты и отставанием плода в развитии.

Предпосылкой к возможному использованию сигетина для лечения подобных форм недостаточности плаценты явились следующие экспериментальные данные. В опытах на крысах Л. К. Березовской и Н. Н. Константиновой (1976) показано, что сигетин и натуральный конъюгированный эстроген-премарин, введенные внутривенно разным группам животных в одинаковых дозах (10 мг), оказывают сходное стимулирующее влияние на переход индифферентной краски флюоресцеина — натрия (уранина) от матери к плоду (рис. 26). Премарин, являющийся натуральным эстрогеном, мы ис-

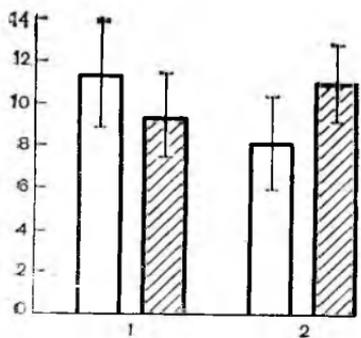


Рис. 26. Сходное влияние премарина (белые столбики) и сигетина (заштрихованные столбики), введенных крысам внутривенно в дозе 10 мг, на переход уранина из крови самки к плодам на 16-й день беременности.

1 — через 20 мин, 2 — через 60 мин после инъекций. По оси ординат — увеличение интенсивности флюоресценции плодовых тканей (связанной с переходом уранина) по отношению к контролю в процентах (Л. К. Березовская, Н. Н. Константинова).

пользовали в эксперименте для сопоставления его влияния на проницаемость плацентарной мембраны с действием сигетина в сходных условиях их применения, т. е. при внутривенном введении. Премарин в связи с его свойством повышать свертываемость крови применяется в клинике внутривенно с лечебной целью при кровотечениях у небеременных женщин и в хирургии.

В опытах на крысах Н. А. Трипольская (1972) показала, что после внутривенной инъекции сигетина уранин, введенный за 10 мин до извлечения плодов, переходит к плоду быстрее и в большем количестве, чем после внутримышечного введения эстрадиол-дипропионата. Через 20 мин после инъекции сигетина, уранина в теле плода было больше, чем через 6 ч после введения эстрадиол-дипропионата (рис. 27).

Сигетин способствует более быстрому переходу и некоторых лекарственных веществ. Так, например, по данным В. П. Позиной (1966), кордиамин, введенный внутривенно кроликам в сочетании с сигетином, вызывает у плодов брадикардию гораздо быстрее (через  $18 \pm 2,5$  с), чем при введении его без сигетина (через  $47,0 \pm 3,2$  с).

Уранин переходит плацентарную мембрану путем простой диффузии (А. В. Лебединский, З. Н. Нахильницкая, 1961), как, по-видимому, и кордиамин. Важным фактором, определяющим их переход, следовательно, является скорость маточно-плацентарного кровотока, которая и усиливается под влиянием сигетина быстрее и более значительно, но, вероятно, и более кратковременно, чем под влиянием натуральных эстрогенов, непригодных для внутривенных инъекций.

Сигетин способствует также переходу глюкозы от матери к плоду, в механизме транспорта которой имеет значение и ферментативная активность трофобласта. В опытах на кроликах М. Х. Ионенко (1966) наблюдала уменьшение градиента концентрации глюкозы в крови самки и плода через

15 мин после ее инъекции (до  $0,28 \pm 0,023$  г/л) по сравнению с контролем ( $0,62 \pm 0,045$  г/л), если глюкозу (10 мл 40% раствора) вводили через 5 мин после инъекции сигетина (1 мл 2% раствора). Эти данные подтвердились и в клинике (рис. 28). После того как роженице во втором периоде родов за 30—40 мин до рождения ребенка одновременно вводили глюкозу (20 мл 40% раствора) и сигетин (2 мл 2% раствора), градиент концентрации глюкозы между кровью матери и кровью новорожденного, взятой из пуповины, был значительно ниже ( $0,176 \pm 0,024$  г/л), чем после инъекции одной глюкозы ( $0,253 \pm 0,027$  г/л).

Все приведенные данные послужили основанием для испытания сигетина (в виде курсов инъекций) во время беременности вначале в условиях экспериментальной патологии. Дозированными патогенными воздействиями вызывали нарушения маточно-плацентарного кровообращения, сопровождающиеся отставанием плодов в развитии. Для этой цели применяли уже изученные ранее в лаборатории воздействия: кровопускание у кроликов, перегревание у крыс, перевязку части преплацентарных сосудов у кроликов.

Кровь у кроликов выпускали в количестве 30% от общей ее массы на 12-й день беременности, плоды исследовали на 15-й и 29-й дни развития. Крыс перегревали в термостате до ректальной температуры  $41-42^\circ\text{C}$  на 11-й или 12-й день беременности, плоды изучали на 17-й и 21-й дни. Вели также наблюдение за родами и развитием потомства. Сигетин животным вводили ежедневно в течение 3 дней по 2 мг крысам и 5—10 мг кроликам (Н. Г. Кошелева, Н. А. Трипольская, Г. А. Щербаченко, 1967). После такого курса инъекций препарата число погибших и отставших в развитии плодов во всех вариантах опыта уменьшалось в 2—3 раза (рис. 29). Сигетин оказывал благоприятное влияние на функциональное состояние доношенных плодов, о котором судили по их реакции на полное кислородное голодание: продолжительность их жизни в условиях аноксии достоверно увеличивалась (до  $69,0 \pm 2,6$  мин) по сравнению с продолжительностью жизни плодов после кровопускания у животных, которым сигетин не вводили ( $50,9 \pm 2,5$  мин). После лечения сигетином уменьшилась гибель новорожденных в первую неделю жизни: у крыс после перегревания — с 35 до 15%, у кроликов после кровопотери — с 96,6 до 63% (см. рис. 5). Исследование Г. А. Овчинниковой и Т. В. Пигиной (1975) показало, что даже в условиях заведомо уменьшенного кровоснабжения матки и материнской части плаценты (перевязка от  $1/2$  до  $2/3$  преплацентарных сосудов, произведенной у кроликов на 8-й день беременности), сигетин вызывал улучшение состояния плодов, что особенно отчетливо видно при исследовании на 12-й день беременности. В этих опытах масса плодов была

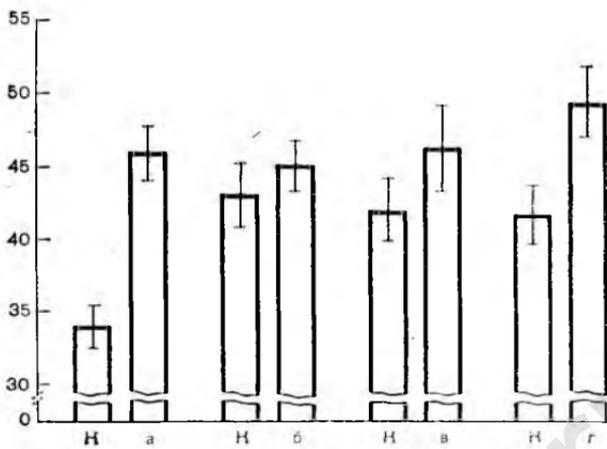


Рис. 27. Влияние сигетина и эстрадиол-дипропионата на переход уранина из крови крысы к плодам на 16-й день беременности. Через 20 мин после введения крысе сигетина к плодам переходит краски больше, чем через 6 ч после введения эстрадиол-дипропионата (Н. А. Трипольская).

Внутривенно введено крысе 10 мг сигетина за 20 мин до исследования (а), внутримышечно введено 50 мкг эстрадиол-дипропионата; б — за 1 ч; в — за 3 ч и г — за 6 ч до исследований; К — контроль. По оси ординат — интенсивность флюоресценции плодовых тканей (связанной с переходом уранина) в процентах от эталона.

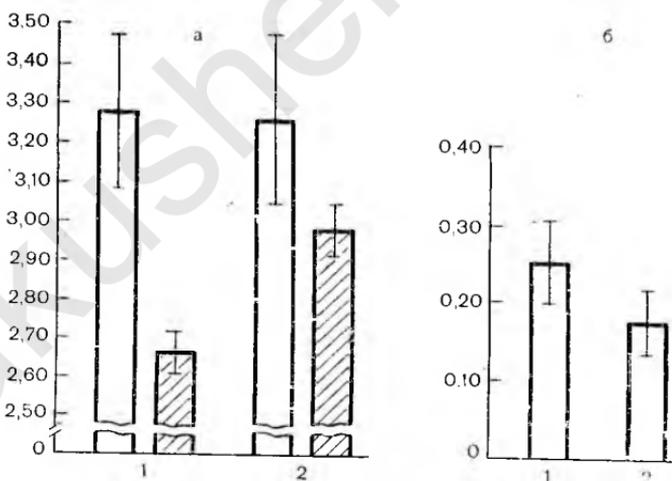


Рис. 28. Стимулирующее влияние сигетина на переход глюкозы от матери к плоду.

а — в эксперименте; белые столбики — концентрация глюкозы (в г/л) в крови самки кролика, заштрихованные столбики — концентрация глюкозы в крови плодов. 1 — через 10 мин после введения самке 10 мл 40% раствора глюкозы и 20 мг сигетина; б — в клинических наблюдениях; градиент глюкозы (в г/л) между венозной кровью матери и смешанной пуповинной кровью. 1 — через 30–40 мин после введения роженнице 20 мл 40% раствора глюкозы. 2 — после внутривенного введения той же дозы глюкозы и 40 мг сигетина (М. Х. Ионенко-Баркова).

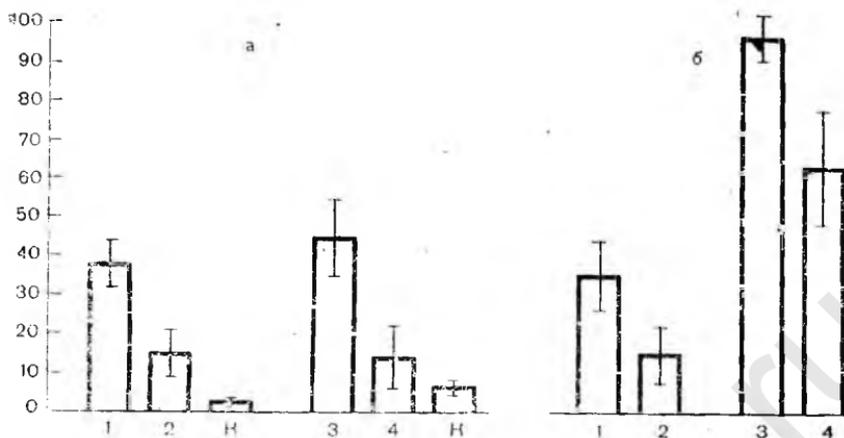


Рис. 29. Уменьшение процента гибели плодов (а) и новорожденных (б) после перегревания и кровопотери у самок под влиянием внутривенных инъекций сигетина.

1 — перегревание крыс на 11-й день беременности; 2 — то же с последующим введением сигетина в дозе 2 мг в течение 3 дней; 3 — кровопускание у самок кролика (30% общего объема крови) на 12-й день беременности; 4 — то же с последующим введением сигетина в дозе 2 мг в течение 2 дней; К — контроль (Н. Г. Кошелева, Н. А. Трипольская).

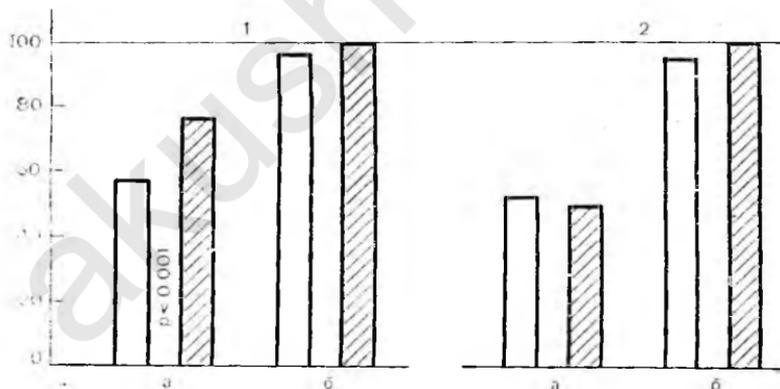


Рис. 30. Влияние внутривенных инъекций сигетина крысам на развитие их плодов и плацент, происходящее в условиях экспериментальной ишемии матки после перевязки  $\frac{1}{2}$  преплацентарных сосудов, произведенной на 8-й день беременности. Сигетин стимулирует рост плодов, что наблюдается к 12-му дню беременности.

Масса плодов (1) и размеры их плацент (2) на 12-й (а) и 29-й (б) дни беременности в процентах по отношению к контролю, принятому за 100% (горизонтальная линия). Белые столбики — без лечения, заштрихованные столбики — после внутривенного введения самке сигетина с 8-го по 11-й день беременности в суммарной дозе 40 мг (Г. А. Овчинникова, Т. В. Пигина).

достоверно больше массы плодов тех животных, у которых после перевязки сосудов последующего лечения сигетином не проводили (рис. 30).

Таким образом, в эксперименте были получены убедительные данные о благоприятном лечебном действии сигетина при нарушении функции плаценты и внутриутробного развития плода.

Однако прежде, чем применять этот препарат в клинической практике в первой половине беременности, следовало выяснить в эксперименте, не обладает ли сигетин тератогенным эффектом и не противопоказано ли его введение в критические периоды внутриутробного развития (период, предшествующий имплантации, период плацентации и органогенеза). Опыты были проведены Н. Г. Кошелевой, Н. А. Трипольской и Г. А. Щербаченко на крысах и кроликах. Сигетин вводили в указанные периоды в течение 2—3 дней в дозах 1, 2, 5 и 20 мг в день. Инъекции препарата самкам в период до имплантации не нарушали ни процесса имплантации, ни внутриутробного и постнатального развития. Сигетин, введенный в период имплантации, оказывал некоторое неблагоприятное действие на эмбриогенез: отмечалось увеличение гибели потомства в первую неделю жизни и изменение функционального состояния доношенных плодов (запаздывание первого вдоха в условиях аноксии). Этот период, однако, завершается значительно раньше того времени, когда может начаться применение сигетина для лечения отставания в развитии плода. Некоторое изменение состояния зародышей кролика было отмечено и при введении сигетина в большой дозе (всего 40 мг — доза, вводимая женщинам) в начале плацентации (по 10 мг ежедневно с 8-го по 11-й день беременности). Через сутки после последней инъекции сигетина так же, как и после введения фолликулина (2,5 мкг), отмечались уменьшение сухой массы концепта (зародыш с амниотической и желточной оболочками и водами) и его гидратация (увеличение сырого веса) (Н. Л. Гармашева и др., 1971).

Гидратация концепта связана, видимо, с активной гиперемией матки и, возможно, с увеличением проницаемости плацентарной мембраны, что является результатом действия и того, и другого препарата. Однако эти изменения после введения сигетина были преходящими. Их не обнаруживали в конце беременности даже в тех опытах, в которых животные получали сигетин в течение всей беременности начиная с постимплантационного периода. Функциональное состояние плодов в конце беременности, масса новорожденных и их дальнейшее развитие, прослеженное до полового созревания, были такими же, как и в контроле. Отсутствие в конце беременности тех изменений, которые наблюдались в концепте

сразу после окончания инъекций, может быть связано либо с кратковременностью эффекта действия сигетина, либо с выявленными в ряде исследований большими возможностями реабилитации плодов в процессе внутриутробного развития (И. М. Лебедева, 1959; Н. Г. Кошелева, Н. А. Трипольская, 1964; И. М. Лебедева, Н. А. Трипольская, 1973; Г. А. Овчинникова, 1974).

Результаты исследований Н. Г. Кошелевой (1970) показали, что потомство, родившееся у самок, получавших сигетин в период плацентации, сохраняло нормальную способность к зачатию и донашиванию плодов. У этих животных (самок и самцов) после спаривания с контрольными потомство также было нормальным.

Таким образом, сигетин не оказывает существенного повреждающего влияния на эмбриогенез, за исключением периода имплантации, во время которого вряд ли может потребоваться лечение женщин сигетином. Кроме того, неблагоприятное его влияние в период плацентации наблюдалось лишь при применении чрезмерных доз препарата, во много раз превышающих терапевтические, применяемые в клинике.

К числу неблагоприятных действий большой дозы сигетина (12,0 мг крысе), как показал Т. Циммерман (1976), можно отнести также некоторое изменение лактации, наблюдающееся при введении сигетина крысам во второй половине беременности — с 16-го по 19-й день. Введение препарата не оказывало отрицательного влияния на состояние плодов и на их способность к дальнейшему развитию. При вскармливании новорожденных контрольными животными отставания в массе тела не было. Но в первые 2 нед жизни новорожденные отставали в развитии, если они вскармливались самками, их родившими. Новорожденные от контрольных самок также отставали в развитии при их вскармливании самками, получавшими сигетин (рис. 31). Можно полагать, что сигетин, введенный во второй половине беременности, действуя как гипофизарный ингибитор, приводит к некоторому нарушению гормональной регуляции развития молочных желез. Нужно отметить, что сигетин в этих опытах вводили животным в дозе, которая при пересчете на 1 кг массы тела превышала дозу, применяемую в клинике (при двукратной инъекции сигетина), в 100 раз, причем изменения лактации были незначительными. Несмотря на широкое применение сигетина в клинике для лечения асфиксии плода в родах, до сих пор нет сообщений об отрицательном влиянии препарата на лактацию. Таким образом, обнаруженное в эксперименте незначительное неблагоприятное влияние больших доз сигетина на лактацию не может служить противопоказанием к использованию препарата во второй половине беременности. По данным В. В. Антонова (1977), не отмечено какого-либо

влияния сигетина и на развитие молочных желез у плодов при введении препарата крысам в большой дозе (по 200 мг ежедневно) как во время закладки и дифференцировки зачатка молочных желез (с 13-го по 17-й день беременности), так и после этого периода (с 18-го по 22-й день беременности).

До рекомендации широкого использования сигетина во время беременности следовало выяснить, не обладает ли он свойством, присущим стероидным гормонам, оказывать неблагоприятное влияние на развитие гипоталамических половых центров плода. Такое исследование легче всего было провести на крысах, у которых критический период развития этих центров, относящийся у человека к III—VII месяцам внутриутробной жизни (см. с. 123), происходит в раннем постнатальном возрасте. Сигетин для этой цели целесообразно было изучать на новорожденных крысятах, что и было проведено В. В. Антоновым (в печати). Сигетин вводили подкожно крысятам самцам и самкам на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й дни жизни в дозах на инъекцию 2,0 мг (0,2 мл 1% раствора) и 0,2 мг (0,2 мл 0,1% раствора). Несмотря на применение доз препарата, превышающих в 50—100 раз суточную дозу, назначаемую женщинам, патогенного влияния сигетина на репродуктивную функцию животных отмечено не было. У подопытных самок характер половых циклов не изменился. Продолжительность цикла (в двух сериях опытов  $4,6 \pm 1,4$  дня и  $4,4 \pm 1,6$  дня) была такой же, как у контрольных животных ( $4,3 \pm 2,2$  дня). После подсадки самцов к самкам (на 2 нед) беременность и роды в подопытной и контрольной группах были у одинакового числа животных (соответственно у 78,9 и у 82,7%). Не было различий также в количестве рожденных ими крысят. Половое поведение подопытных и контрольных самцов в присутствии самок было одинаковым. Масса и развитие семенников под влиянием сигетина не изменились.

Экспериментальные данные о благоприятном лечебном действии сигетина при нарушениях внутриутробного развития и отсутствие неблагоприятных влияний на плод умеренных доз препарата позволили начать испытание применения сигетина в клинике в тех случаях, когда предполагается ухудшение условий жизнедеятельности плода (Н. Г. Кошелева, 1971).

В клинике курс инъекций сигетина применяли после излечения угрожающего прерывания беременности, наблюдавшегося с 8-й по 20-ю неделю и сопровождавшегося маточным кровотечением. Многочисленные литературные данные показывают, что после такого осложнения беременности оказываются увеличенными перинатальная смертность и частота угрожающей внутриутробной асфиксии новорожденных,

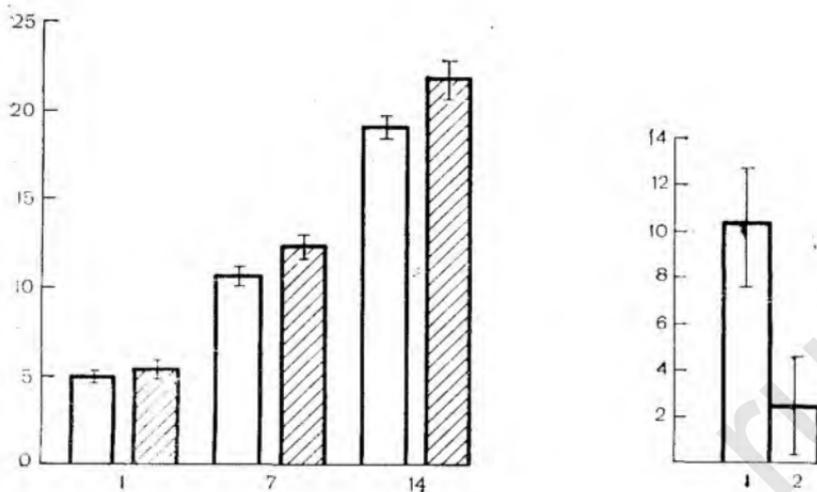


Рис. 31. Влияние сигетина, введенного крысам с 16-го по 19-й день беременности в суммарной дозе 12 мг, на лактацию самок.

Белые столбики — масса крысят контрольных самок, вскармливаемых подопытными животными; заштрихованные столбики — масса крысят подопытных самок, вскармливаемых контрольными самками. Цифры под столбиками — возраст крысят (в днях). По оси ординат — масса крысят в граммах. Несмотря на дозу сигетина, значительно превышающую терапевтическую, лактация у самок изменялась незначительно (Т. Циммерман).

Рис. 32. Влияние курса внутривенных инъекций сигетина, включенного в комплекс лечебных мероприятий, проводимых при угрожающем аборте в ранние сроки беременности, на частоту перинатальной асфиксии (в процентах) (сигетин в течение 10 дней по 20 мг ежедневно).

1 — лечение без сигетина; 2 — лечение с сигетином (Н. Г. Кошелева).

что свидетельствует о неблагоприятном влиянии этого осложнения беременности на развитие плода и о том, что во многих случаях реабилитация плода после угрожающего прерывания беременности происходит не полностью даже к концу внутриутробного развития. Лечение проводили в интересах плода с целью улучшения условий его реабилитации.

Курс инъекций сигетина (внутривенное введение препарата в дозе 20 мг ежедневно в течение 10 дней) начинали после того, как опасность прерывания беременности была устранена. Для предупреждения повышения тонуса матки, которое иногда наблюдается после введения препарата (Е. В. Иванова, 1966; В. Н. Черный, 1967), назначали одновременно с сигетином средства, понижающие возбудимость матки. Оценка результатов лечения трудна, так как в эти сроки беременности в клинике нет еще надежных способов контроля за состоянием плода. Однако при сопоставлении состояния новорожденных у женщин, получавших сигетин и леченных медикаментозными препаратами без сигетина, были получены предварительные обнадеживающие результаты

(рис. 32). Дети чаще рождались в хорошем состоянии с оценкой по шкале Апгар 8—10, имелась тенденция к уменьшению недонашивания и угрожающей внутриутробной асфиксии (Н. Г. Кошелева, 1971).

Введение сигетина оказалось полезным для плода и при заболеваниях, вызывающих отставание его в развитии во второй половине беременности, а именно при позднем токсикозе, гипертонической болезни, а также при перенашивании беременности. Так, Д. М. Уллубиева (1966) производила инъекции 2 мл 2% раствора сигетина в конце беременности 1—2 раза в сутки в течение 2—4 дней у женщин, у которых был поздний токсикоз или перенашивание. Сердцебиение плода нормализовалось, исчезали сердечные шумы. Автор отмечает, что эффект действия сигетина возрастал с каждой инъекцией.

Результаты испытания сигетина для улучшения условий жизни плода имеют значение не только для применения в акушерстве именно этого препарата. Они показывают также перспективность дальнейшего синтеза водорастворимых препаратов, сходных с эстрогенами, но лишенных тех свойств эстрогенов, которые ограничивают их применение в акушерстве. В настоящее время в лаборатории, руководимой С. В. Аничковым, синтезировано еще несколько таких препаратов, находящихся на испытании.

В последнее время для усиления маточно-плацентарного кровообращения и улучшения условий жизнедеятельности плода используются бета-адреномиметические вещества, широко применяющиеся для торможения преждевременно развившейся сократительной деятельности матки. В опытах на беременных обезьянах резус с помощью серии ангиографических исследований было показано, что небольшие дозы метапротеренола, введенного внутривенно, усиливают маточно-плацентарное кровообращение вследствие его действия на бета-адренергические сосудистые рецепторы, приводящего к расширению маточно-плацентарных артерий (Wallenburg et al., 1974). Перфузия сосудов плаценты человека рингеровским раствором, содержащим 0,0008 г/л партусистена (Th 1165 a), показала, что влияние его на гладкие мышцы сосудов такое же, как и на миометры. Значительно снижается реактивность плацентарных сосудов по отношению к окситоцину и норадреналину (Jungmanová et al., 1974).

Клиническими исследованиями с помощью радиоизотопного метода показано, что бета-адреномиметические вещества, в частности партусистен, вызывают усиление маточно-плацентарного кровотока только при осложненном течении беременности (при позднем токсикозе, при диабете у матери), при выраженном отставании плода в развитии, т. е. в случаях, когда имелась недостаточность функции плаценты. При нормально протекающей беременности даже длительные

24-часовые инфузии партусистена не изменяют маточно-плацентарного кровотока (Lang et al., 1976). Бета-адреномиметические вещества, введенные обезьянам резусам в конце беременности до развития родовой деятельности, вызывали перераспределение крови у матери и плода, сопровождавшееся уменьшением маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока и снижением  $P_{O_2}$  в артериальной крови у плода.  $P_{O_2}$  в крови у плода не уменьшалось, если эти препараты вводили на фоне интенсивных сокращений матки для их подавления. При этом  $P_{O_2}$  у плода, сниженное из-за сокращений матки, иногда даже увеличивалось (Joelsson et al., 1976).

Таким образом, бета-адреномиметические вещества для лечения недостаточности плаценты, по-видимому, целесообразно применять в тех случаях, когда диагноз не вызывает сомнений и имеется нарушение маточно-плацентарного кровообращения.

При гистологическом и гистохимическом исследовании плацент у женщин, получавших во время беременности диалтол (более 6 дней) в связи с угрожающими преждевременными родами, выявилось его положительное влияние на структуру и функцию плаценты. Усиливаются активность ферментов, особенно участвующих в энергетическом обмене (сукцинатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы), увеличивается регенерация элементов поврежденного трофобласта, возрастает количество клеток Лангерганса и их трансформация в зрелый плазмодий. Первые признаки этих изменений появляются через 2—5 дней от начала введения препарата, а затем усиливаются по мере увеличения его дозы и длительности применения (K. Rückhaberle, B. Rückhaberle, 1976). Анализ результатов применения ритордина и других бета-адреномиметиков при преждевременных родах показал, что новорожденные этой группы имеют значительно большую массу тела, чем в контрольной группе при тех же сроках беременности (Soiva, Gummerus, 1975). Введение бета-адреномиметических веществ женщинам, у которых беременность осложнилась поздним токсикозом, сопровождается снижением у них артериального давления и значительным улучшением состояния плода (Woraschk et al., 1974). Не наблюдалось также нарушений адаптации при переходе к внеутробной жизни.

Однако, несмотря на успешный опыт использования бета-адреномиметиков для лечения недостаточности плаценты, побочные влияния этих препаратов на мать ограничивают их терапевтическое применение. Они возникают в связи с возбуждением бета-адренорецепторов и заключаются в снижении артериального давления, усилении и учащении сокращений сердца, повышении гликолиза и увеличении содержания

в крови глюкозы и молочной кислоты, усилении липолиза и увеличении в крови количества свободных жирных кислот и кетоновых тел. Для плода имеет значение повышение концентрации молочной кислоты в крови матери, поскольку она проходит через плаценту к плоду и может вызвать у него снижение рН (Unbehauм et al., 1974). В качестве побочных эффектов действия бета-адреномиметических веществ большинство авторов отмечают также гипокалиемию и уменьшение диуреза, которые, как и другие побочные изменения, исчезают после окончания введения препаратов. Одним из возможных редко встречающихся неблагоприятных влияний этих препаратов является повреждение сердечной мышцы (типа инфаркта) в связи с усилением притока ионов кальция в миоплазму. Эти явления впервые были обнаружены в опытах на взрослых крысах, а затем были описаны и у людей. Бета-адреномиметические вещества, в частности партусистен, проходят через плаценту к плоду и в некоторых случаях, когда женщинам вводили большие дозы препарата, у недоношенных новорожденных, погибших сразу после рождения, находили изменения в сердечной мышце. Возможность повреждения сердечной мышцы плодов при действии партусистена показана в опытах с инкубацией культуры миокарда с добавлением этого препарата в питательную жидкость. Одновременное введение в питательную среду антагониста кальция изоптина устраняет повреждающее действие партусистена на миокард (Weidinger et al., 1976). Сочетанное введение бета-адреномиметических веществ с изоптином для устранения их побочных влияний используют и в клинической практике.

При одновременном введении партусистена или алулента с изоптином у беременных женщин не возникает изменений артериального давления, сердечной деятельности и обменных реакций даже при очень длительном (до 6 нед) введении препаратов (А. Валуцкене, А. Венцкаукас, 1976; Weidinger, Wiest, 1973). В качестве возможных осложнений после введения бета-адреномиметиков отмечается более легкое развитие у беременных женщин гипотензивного синдрома в положении на спине.

Таким образом, применение бета-адреномиметических веществ во время беременности должно проводиться с большой осторожностью при соответствующем наблюдении за состоянием матери и плода.

Для улучшения маточно-плацентарного кровообращения были использованы и некоторые сосудорасширяющие препараты общего действия (эуфиллин, теофиллин) и вещества, изменяющие физические свойства крови (низкомолекулярные вещества, гепарин). Эуфиллин и теофиллин, введенные внутривенно беременной женщине, в течение 15—20 мин после

их инъекции вызывают усиление кровотока в матке, однако длится оно всего лишь 15—20 мин. Поэтому эти препараты предлагают использовать в основном во время родов при остро наступившей гипоксии плода (Nobel, Meyburg, 1970; Urban, Wisniewski, 1973).

Усиление кровотока в шейке матки наблюдалось и после внутримышечного введения женщине 40 мг аденозинтрифосфорной кислоты при сроке беременности 37—42 нед (Horska et al., 1970). До 37-й недели беременности изменений кровотока в матке после введения этого препарата авторы не наблюдали.

Horska с соавт. предложили применять этот препарат для лечения интранатальной гипоксии плода.

Низкомолекулярные вещества (декстран, макродекс, реомакродекс и др.) благодаря своим физико-химическим свойствам обладают специфическим влиянием на микроциркуляцию; они способствуют восстановлению кровотока в мелких капиллярах и предотвращают или устраняют агрегацию форменных элементов крови. Измерение некоторых параметров кровообращения с помощью изотопов после внутривенной инфузии 500 мл декстрана женщинам в конце беременности показало, что кровоток изменяется в различных органах неоднозначно. Он значительно увеличивался в плаценте, несколько меньше — в мозге, не намного снижался в сердечной мышце и не изменялся в нижних конечностях (Schwarz et al., 1973). Низкомолекулярные вещества вызывают переходящее повышение минутного объема сердца на 40—60%, что является результатом мобилизации крови из периферического сосудистого русла и увеличения венозного возврата. В течение 30 мин после введения 1000 мл декстрана увеличивается объем плазмы и эритроцитов. Внутривенное введение декстрана женщинам с тяжелым токсикозом при сроке беременности 29—40 нед оказывало благоприятное действие. Помимо улучшения плацентарного кровообращения, усиливался диурез, повышалась чувствительность к диуретическим препаратам. Schwarz и соавт. (1973) полагают, что применение низкомолекулярных веществ особенно показано при нарушениях состояния плода в тех случаях, когда имеет место снижение минутного объема сердца у матери — при тяжелом токсикозе и шоковых состояниях.

Перечисленные препараты отличаются от сигетина более широким спектром действия на гемодинамику материнского организма. Их действие на сосуды матки является лишь одним из проявлений влияния на системное и органное кровообращение. Сигетин же избирательно улучшает кровоток в женских половых органах и повышает транспортную функцию плаценты. Однако применение перечисленных препаратов может быть особенно полезным в тех случаях, когда

требуется как лечение беременной женщины, так и улучшение условий жизни плода.

В последнее время по мере изучения механизма действия гепарина расширились показания к его применению, которое оказалось полезным и для улучшения маточно-плацентарного кровообращения. Гепарин представляет собой вещество, обладающее высокой биологической активностью, и его физиологическое значение в организме человека не ограничивается только его антикоагулянтной функций. Гепарин принимает участие в регуляции тканевого гомеостаза, регулирует некоторые ферментативные процессы и нормализует повышенную сосудистую проницаемость. Он оказывает антигипоксическое действие, повышает резистентность тканей к гипоксии и способствует адаптации клеток и тканей организма к условиям гипоксии (С. П. Шурин, 1965, и др.). Практически важным свойством гепарина является его способность расширять кровеносные сосуды, особенно при заболеваниях, при которых сосудистый тонус повышен — при гипертонической болезни и др. (Н. С. Заноздра и др., 1973, и др.).

Экспериментальные данные показали, что гепарин расширяет также и сосуды плаценты (У. И. Бижан и др., 1972). В акушерской клинике гепарин довольно широко применяется в связи с его антикоагуляционными свойствами при заболеваниях, связанных с повышенной склонностью к тромбообразованию (М. А. Репина и др., 1970; З. М. Туманская и З. Д. Федорова, 1973; Vonpar, 1975; Walther, 1976, и др.). Теоретическим обоснованием применения гепарина при осложненном течении беременности, сопровождающимся нарушением маточно-плацентарного кровообращения и отставанием в развитии плода, явилось предположение о возможности предотвращения отложения фибрина в плаценте в результате торможения активности тромбопластина и тромбина и улучшения микроциркуляции в ней.

Гепарин не проходит через плацентарную мембрану и не оказывает повреждающего действия на плод (Flessa et al., 1965; May, 1975).

Krause с соавт. (1975) применили длительные инфузии гепарина (от 14 до 56 дней и более) в дозах от 25 до 40 000 ЕД с целью лечения отставания в развитии плодов. Пока еще нет убедительных данных о положительном влиянии препарата в этих случаях, лишь в части наблюдений отмечается улучшение результатов пробы с нагрузкой дегидроэпиандростерона сульфатом, т. е. нормализация функции плаценты. Fischer (1974) полагает, что при токсикозе длительная капельная инфузия гепарина в дозах 20 000—40 000 ЕД сут должна начинаться между 26-й и 32-й неделей беременности и сочетается с обычно проводимым лечением.

В нашей лаборатории изучали влияние гепарина в условиях экспериментального нарушения развития плодов кролика, вызванного перевязкой около 40% преплацентарных сосудов на 18-й день беременности (М. М. Вартанян, 1977). Гепарин вводили самкам по 80 ЕД/кг в течение 10 дней — с 19-го по 29-й день беременности. Оказалось резко сниженным число погибших плодов (с  $50,00 \pm 7,28\%$  до  $14,75 \pm 4,90\%$ ), а отставание в массе тела плодов — меньшим, чем у нелеченых самок. Отмечалась тенденция к уменьшению отношения массы мозг/печень, которое при отставании во внутриутробном развитии обычно велико. Благоприятным было действие гепарина на массу и размеры плацент. Пограничная поверхность плацент была в среднем у животных, леченных гепарином, на  $380,4 \text{ мм}^2$  больше, а их масса на 0,44 г выше этих величин у самок, не получавших лечения. В плаценте подопытных плодов было значительно меньше инфарктных участков и кровоизлияний.

Поскольку механизм действия каждого из препаратов, применяющихся для улучшения маточно-плацентарного кровообращения, своеобразен, для более интенсивного воздействия целесообразно изучать сочетанное действие некоторых из них.

В нашей лаборатории испытывали действие сигетина в сочетании с гепарином.

При экспериментальном уменьшении маточно-плацентарного кровотока у самок кролика путем перевязки преплацентарных сосудов на 18-й день беременности ежедневное одновременное введение до 29-го дня беременности 10 мг сигетина и 80 ЕД/кг гепарина оказывало более благоприятное влияние на плоды, чем инъекции одного гепарина и одного сигетина в тех же дозах (рис. 33).

В последние годы для улучшения кровотока в матке испытывается метод так называемой абдоминальной декомпрессии, для чего различными исследователями создаются специальные установки, позволяющие периодически уменьшать атмосферное давление над областью живота беременной женщины. В это время снижается внутрибрюшное давление, что способствует оттоку крови из матки и усиливает интенсивность кровотока в ней. Благоприятное влияние метода на маточно-плацентарное кровообращение выяснено в ряде работ. В последнее время показано, что при этом улучшаются синтез эстриола плацентой и ее транспортная функция (McRay, Mohamedally, 1975). Авторы сравнивают влияние абдоминальной декомпрессии на плод с его физиологической гипервентиляцией. Они рекомендуют применять давление — 70 мм рт. ст. периодически по 15 с. В. С. Корсак (1975) наблюдал благоприятное влияние этого метода на гемодинамику у беременных женщин при позднем токсикозе и гипер-

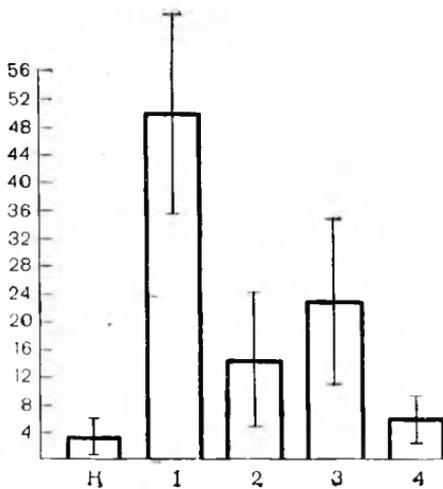


Рис. 33. Уменьшение процента погибших плодов кролика на 29-й день беременности, развивавшихся в условиях экспериментальной ишемии матки после перевязки половины преплацентарных сосудов, произведенной на 18-й день беременности, под влиянием различных методов лечения.

К — контроль; 1 — без лечения; 2 — ежедневное внутривенное введение самкам 80 ЕД/кг гепарина; 3 — ежедневное внутривенное введение самкам 5 мг сигетина; 4 — введение гепарина в сочетании с сигетином (М. М. Вартамян).

тонической болезни, применяя ритмическую декомпрессию в течение 30 мин по 20 с при давлении —50 мм рт. ст. Обсуждается возможность широкого использования этого метода, которому должны предшествовать дальнейшие исследования.

Все описанные методы направлены в основном на стимуляцию маточно-плацентарного кровообращения и вторично — на улучшение связанной с ним транспортной функции плаценты. Возможно, некоторые из них способствуют и активному транспорту веществ от матери к плоду, т. е. оказывают влияние на активность плацентарных ферментов, что, судя по исследованиям М. Х. Барковой и В. Л. Коваленко (1973), можно отнести и к сигетину. Кроме того, возможен и другой принцип лечебного воздействия, улучшающего состояние плодов. Известно, что отстающие в развитии плоды находятся на недостаточном энергетическом снабжении. Главным источником энергии для плода служит глюкоза, получаемая от матери. Неудивительно поэтому, что в разных странах изучалась возможность лечения плода глюкозой, инфузируемой матери. Это обосновано потому, что отстающие в развитии плоды часто страдают гипогликемией до родов, во время родов и, как правило, у них наблюдается гипогликемия в первые часы после рождения, так как прекращается их снабжение глюкозой от матери, а собственных резервов гликогена у них недостаточно. Гипогликемия же служит одной из частых причин нарушения развития нервной системы плода и ребенка. Кроме того, гипогликемия до рождения сочетается иногда с кардиомегалией (Rohner et al., 1973).

Казалось бы, лечебная гипергликемия у матери и вторичная у плода для него полезна. Действительно, экспериментальные данные показывают, что при этом содержание гликогена в сердце плода возрастает (Gelli, 1968), что, как из-

вестно, повышает его сопротивляемость к кислородному голоданию. Но в то же время в опытах на животных выяснилось, что при недостаточном снабжении плода кислородом гипергликемия может привести к повышенному анаэробному распаду глюкозы, увеличению содержания молочной кислоты и снижению рН его крови. Подобная реакция наблюдалась и при избыточном введении глюкозы недоношенным детям (обзор см. Shelley, 1973).

Поскольку на основании экспериментальных данных можно ждать как полезного, так и нежелательного эффекта от лечения отставших в развитии плодов введением глюкозы беременной женщине, вопрос о целесообразности такого лечения мог быть решен только практикой. Подобное испытание было проведено Sabata с соавт. (1973). Авторы вводили роженицам 10% глюкозу в конце первого и в начале второго периода родов, в среднем 775 мл за 62 мин в тех случаях, когда было диагностировано отставание в развитии плодов. Средняя масса плодов была 2327 г (1460—2700 г). Оказалось, что такое воздействие предупреждает развитие гипогликемии у новорожденных, они больше используют свободные жирные кислоты, и ацидоз у них не возрастает. Однако у отставших в развитии плодов обмен веществ своеобразен. Их реакцию на инфузию матери глюкозы исследовали Sabata и Stembera (1974). Вначале с помощью теста с введением дегидроэпиандростеронсульфата устанавливали недостаточность плаценты. В этих случаях ежедневно матери инфузирова­ли 2000 мл 10% глюкозы со скоростью 5 мл/мин. Число инфузий колебалось от 5 до 35. Каждую неделю повторяли этот тест, и, когда показатели улучшались, инфузии прекращали. Улучшение состояния фетоплацентарного комплекса по этому показателю наблюдалось в 11 случаях из 14, а ухудшение — в 3 случаях.

Очевидно, в последние недели беременности, когда особенно часто возникает отставание в развитии плода, повышение уровня глюкозы в крови матери может быть полезным для плода.

Поскольку было установлено, что применение сигетина способствует переходу глюкозы от матери к плоду, казалось целесообразным сочетанное применение глюкозы с сигетином. Благоприятный эффект одновременного введения глюкозы с сигетином показан и проверен уже в условиях широкого применения этого метода для лечения внутриутробной асфиксии во время родов (см. с. 237). Что касается применения во время беременности для лечения хронических нарушений состояния плода, то некоторый клинический опыт уже есть и предварительные результаты оказались благоприятными. Так, М. Х. Баркова (1971) производила инъекции 2 мл 2% раствора сигетина одновременно с 40 мл 40% раствора глюкозы

в конце беременности (от 35-й до 40-й недели) 2 раза в сутки в течение 3—4 дней женщинам, у которых была нефропатия II и III степени, и у плодов отмечалось нарушение флюктуаций сердечной деятельности и двигательной активности. После проведенного лечения сердечная деятельность и двигательная активность плодов нормализовались. В 96% случаев дети родились в хорошем состоянии с оценкой по шкале Апгар через 1 мин после рождения 7—10 баллов.

Все же показания к применению глюкозы с сигетином в различные сроки беременности и при разных условиях еще недостаточно изучены. Склонность недоношенных плодов к ацидозу и опасность избытком глюкозы усилить ацидоз, по видимому, может ограничить применение глюкозы в относительно ранние сроки беременности, но, вероятно, в последние ее недели целесообразно применение этих двух препаратов в интересах плода.

Клинические испытания сигетина и сигетина с глюкозой для лечения отставания в развитии плода продолжаются. Очевидно, благоприятное действие этого препарата на плаценту и плод и первые результаты являются обнадеживающими.

Отставшие в развитии плоды находятся не только в состоянии энергетического дефицита. Им нередко не хватает субстрата, необходимого для синтеза тканей. При позднем токсикозе беременных отмечается уменьшение поступления к плоду аминокислот. В тех случаях, когда отставание в развитии плода вызвано не белковым голоданием матери, а нарушением транспортной функции плаценты, искусственное увеличение в крови матери количества белков вряд ли может быть полезным для плода. В связи с этим делаются попытки снабжения плода нужными аминокислотами путем их введения в околоплодную жидкость. Введенные аминокислоты быстро исчезают из нее. Через час их количество уменьшается уже на  $\frac{1}{3}$ — $\frac{2}{3}$ . Относительно высокий их уровень держится около 20 ч, через 48 ч он становится равным исходному. Поэтому для терапевтических целей введение аминокислот предполагают повторять каждые 24—48 ч (Saling et al., 1974; Renaud et al., 1974).

Быстрота исчезновения аминокислот из амниотической жидкости различна. По убывающей скорости их располагают следующим образом: валин, лизин, лейцин, глутамат-глутамин, аланин, тирозин, серин, треонин. При нормальном объеме амниотической жидкости через 45 мин в плаценте обнаруживается уже  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$  введенного количества аминокислот. Последние накапливаются в плаценте в больших количествах раньше, чем существенно возрастет их содержание у плода (Renaud et al., 1974). В крови плода содержание аминокислот начинает увеличиваться очень быстро после их инъ-

екции. Так, количество валина в венозной крови пуповины возрастало уже через 8—10 мин после начала его введения в амниотическую жидкость. Renaud с соавт. считают, что, помимо заглатывания плодом аминокислот вместе с околоплодными водами, они поступают к нему через стенку пуповины. Наибольшее увеличение содержания аминокислот в крови плода отмечается через 1½—2 ч после инъекции, а затем уровень их начинает снижаться. Все исследователи отмечают, что аминокислоты из околоплодной жидкости переходят в кровоток матери в незначительном количестве. При токсикозе беременных и при отставании плода в развитии содержание аминокислот в пупочной крови после их введения в околоплодную жидкость повышается более значительно, чем при нормальной беременности; в плаценте же их концентрация не изменяется (Renaud et al., 1974). Как показали авторы, повторные введения аминокислот не оказывают неблагоприятного влияния ни на мать, ни на плод. В тех же случаях, в которых имелись клинические признаки отставания плода в развитии, многократные инъекции аминокислот (от 4 до 14 между 30-й и 41-й неделей беременности) приводили к нормализации экскреции эстриола с мочой, которая была низкой до введения аминокислот. Наблюдавшиеся также изменения тракуются как следствие стимуляции обмена веществ и нормализации энзимной системы плода вводимыми аминокислотами (Gegner et al., 1973).

Для того чтобы избежать ежедневного трансабдоминального амниоцентеза, Saling и соавт. (1974) предложили вводить аминокислоты при помощи микроканюли диаметром 0,25 мм, вставленной в амниотическую полость через шейку матки.

Несмотря на первые успехи, достигнутые этим методом в лечении отставания плода в развитии, он пока может быть применен в порядке накопления опыта, по-видимому, лишь в тех случаях, когда плацентарный кровоток значительно снижен и другие методы лечения оказываются неэффективными. Плод заглатывает околоплодную жидкость и вместе с ней аминокислоты, которые, как показали исследования, он может использовать. Этот, казалось бы, простой по идее способ оказывается трудно выполнимым на практике. Хотя имеются теоретические предпосылки для того, чтобы рассчитать количество аминокислот, нужных в сутки плоду, и их примерный дефицит при отставании его в развитии, эпизодическое их введение малоэффективно. Метод же безопасного для матери и плода ежедневного введения их в околоплодную жидкость еще не разработан.

Наряду с методами улучшения общих условий жизни плода, его снабжения кислородом и питательными веществами, в стадии разработки находятся методы, стимулирую-

шие созревание его легких. Экспериментальные данные показали, что главным физиологическим стимулятором созревания альвеолярного эпителия легких, секретирующего сурфактанты, являются кортикостероиды.

В эксперименте на овцах было показано, что введение кортизола одному из двух плодов предотвращало развитие у него дыхательной недостаточности при преждевременном извлечении его из матки, в то время как второй плод, не получивший кортизола, погибал (Liggins, 1969). Эти наблюдения были в последующем подтверждены. Однако механизм действия глюкокортикоидов на легкие еще не ясен.

Клинические наблюдения показали, что введение бетаметазона или дексаметазона матери предотвращало развитие дыхательной недостаточности у отставших в развитии новорожденных (Liggins, Howie, 1972, и др.). Такой эффект наблюдался даже в тех случаях, когда один из препаратов этой группы вводился более чем за 7 дней до родоразрешения. После введения дексаметазона женщинам, начиная с 34-й недели беременности по 8—12 мг ежедневно, в околоплодной жидкости повышалось отношение лецитин/сфингомиелин, что отмечалось в различные сроки (от 24 ч до 11 дней) после начала лечения (Caspi et al., 1975). Wauer с соавт. (1975) получили хорошие результаты после внутривенного введения матери в течение 3 дней преднизолона в дозе 100 мг в день. В тех случаях, в которых проводилось лечение (49 женщин), у преждевременно родившихся детей (через неделю после последней инъекции препарата) дыхательная недостаточность развивалась значительно реже (6,1% случаев), чем в контрольных наблюдениях (соответственно 71 женщина; 18,3%). При исследовании умерших детей выявлено, что в тех случаях, когда проводилось пренатальное лечение, синдром гиалиновых мембран выявлен в 8,2%, а у нелеченых — в 18,3% случаев.

Результаты лечения преднизолоном зависят также от степени зрелости плода. Внутривенное введение матери 60 мг преднизолона в течение 3 дней в период между 32-й и 37-й неделями (за 3 дня до рождения) давало положительные результаты. Оно оказывалось неэффективным в тех случаях, когда проводилось ранее 32 нед (Loewenich et al., 1976).

Эффективность лечения глюкокортикоидами зависит также от дозы препарата, вводимого матери. Экспериментальными работами показано, что синтез лецитина в легких плода стимулируется только оптимальными дозами этих веществ. Уменьшение или увеличение доз приводит к резкому снижению синтеза лецитина у плода (иногда на 90%). Большие дозы препаратов вызывают отставание в развитии и появление отеков (Gerner, Halberstatt, 1976). На основании экспериментальных и клинических исследований авторы при-

шли к выводу, что дозами глюкокортикоидов, вызывающими при введении их матери оптимальную стимуляцию синтеза лецитина у плода, являются 0,5—2 мг/кг.

Этот метод лечения требует еще дальнейших исследований и не может быть предложен для широкой практики, так как вводимые препараты имеют широкий спектр действия и некоторые проявления могут быть нежелательными.

Во всех случаях, когда есть основание подозревать плацентарную недостаточность, для плода может быть весьма полезен перевод женщины на режим, ограничивающий ее мышечную активность. Moggis и соавт. (1956) производили измерение интенсивности кровотока через матку и через межворсинковое пространство во время выполнения женщиной физических упражнений в виде «велосипедных» движений ногами в положении лежа на спине в течение 4—5 мин. Кровоток в матке определяли по времени полуочищения ее от  $\text{Na}^{24}\text{Cl}$ , введенного в миометрий в дозе 5—10 Ci. Выяснилось, что определяемое время в тех случаях, когда до и после инъекции препарата женщины совершали работу, увеличилось с  $4,07 \pm 0,27$  до  $5,43 \pm 0,42$  мин и затем после окончания упражнений уменьшилось до  $3,07 \pm 0,43$  мин. Следовательно, во время упражнений маточный кровоток ослаблялся, а затем наблюдалась реактивная гиперемия матки.

Эти же авторы изучили влияние упражнений на кровоток в матке у женщин, страдающих преэклампсией (диастолическое давление  $93,3 \pm 1,75$  мм рт. ст.). Исходное время полуочищения матки от радиоактивного натрия было больше нормы —  $7,17 \pm 0,21$  мин, т. е. кровоток был менее интенсивным, чем у здоровых женщин. После упражнений эта величина возросла до  $8,75 \pm 0,52$ , а затем снизилась до  $6,25 \pm 0,53$  мин, т. е. во время работы интенсивность кровотока через матку снизилась до величин, уже, по-видимому, не различных для плода, а затем наблюдалось реактивное полнокровие матки. Наблюдалась обратная корреляция ( $r = -0,55 \pm 0,11$ ) между интенсивностью исходного кровотока через матку и диастолическим давлением женщины. Если, кроме матки, кровоток изучали и в бедре, для чего радиоактивный натрий вводили в мышцу бедра, то наблюдались обратные отношения: при увеличении кровотока в бедре сокращался кровоток в матке.

В отделении лечебной физкультуры нашего института широко проводится курс специальных лечебных упражнений для беременных женщин с целью подготовки их к родам (в общем курсе физиопсихопрофилактики осложнений в родах).

Влияние упражнений на плод изучали М. Е. Василенко с соавт. (1967) по принятому нами методу, т. е. определяли частоту сердцебиений плода, ее флюктуации, частоту шевелений, миокардиальный рефлекс и изменение этих показате-

телей при пробе с задержкой дыхания на вдохе. Такое исследование проводили до начала упражнений, на высоте их и после завершения всего их цикла у женщин здоровых и страдавших нарушением сосудистого тонуса: гипертонической болезнью I стадии или гипотонией (артериальное давление 100/60 мм рт. ст. и ниже). При повышенном и при пониженном артериальном давлении реакция плода на упражнения матери отличалась от нормы: были более выражены увеличение двигательной активности плода, флюктуации сердечного ритма и миокардиальный рефлекс. Задержка матерью дыхания на вдохе в перерыве, сделанном на высоте цикла упражнений, вызвала учащение сердцебиения плодов при гипертонии и замедление при гипотонии.

Приведенные данные показывают, что как в норме, так и при сосудистых дистониях мышечная активность матери приводит к периодическим уменьшениям кровообращения в матке. Однако в условиях нормального маточно-плацентарного кровообращения физиологические колебания его интенсивности в зависимости от состояния матери плоду не вредят. При токсикозе же, когда интенсивность маточно-плацентарного кровотока в состоянии покоя женщины уменьшена по сравнению с нормой в 1½—2 раза или даже более, мышечная работа матери или ее эмоциональное напряжение могут вызвать ухудшение состояния плода. По-видимому, так называемая хроническая гипоксия плода представляет собой такое состояние гемодинамической системы мать—плацента—плод, при котором часто возникают кратковременные периоды острой гипоксии плода. Это положение важно для понимания механизма лечебного действия на плод щадящего режима беременной женщины. Освобождение ее от работы, особенно если она занимается физическим трудом, направление в санаторий или госпитализация оказывают благоприятное влияние на развитие плода не только потому, что улучшается здоровье матери; щадящий режим беременной женщины предохраняет плод от таких перераспределений крови в ее организме, которые сопряжены с периодическими уменьшениями интенсивности маточно-плацентарного кровотока, т. е. от периодов острой гипоксии. При этом частота и степень гипоксии плода уменьшаются или плод даже совсем избавляется от нее. Не подлежит сомнению и большое значение для плода лечебных мероприятий, способствующих нормализации сердечной деятельности беременной женщины и ее артериального давления.

Таким образом, в тех случаях, когда у беременной женщины нет нарушений кислородного режима, для улучшения снабжения плода кислородом целесообразна регуляция маточно-плацентарного кровообращения одним из рассмотренных выше способов. Лечение вдыханием матерью кислорода

обычно применяется лишь при острых нарушениях кислородного режима матери и плода, что будет рассмотрено ниже.

Несмотря на некоторые успехи в области регуляции условий жизни плода, все же нередко плацентарная недостаточность оказывается неизлечимой и, несмотря на госпитализацию женщины и соответствующие лечебные мероприятия, плод продолжает развиваться в условиях гипоксии и неполноценного питания, что ставит под угрозу развитие его ЦНС. В таких случаях для плода может быть лучше, если он будет извлечен с помощью кесарева сечения и поставлен в более благоприятные условия развития в смысле снабжения кислородом и питательными веществами. Так, Taylor и соавт. считают, что хроническая плацентарная недостаточность после 37-й недели беременности является причиной умственного отставания детей и симптомов, вызванных отставанием в развитии мозжечка. На этом основании авторы производили преждевременное родоразрешение, и такое вмешательство привело к значительному уменьшению частоты тяжелых неврологических нарушений и уменьшению вдвое случаев тяжелых нарушений интеллекта у этих детей по сравнению с теми, которые до рождения развивались в тех же условиях, но не были извлечены преждевременно (Taylor et al., 1975; Williamson et al., 1975).

Возможно, госпитализация беременных женщин, у которых наблюдаются плацентарная недостаточность и отставание в развитии плода, в ряде случаев может избавить их от преждевременного родоразрешения, так как при этом возможна компенсация маточно-плацентарного кровотока и уменьшение опасности отставания в развитии мозга плода.

## ПАТОГЕНЕЗ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА

Самым частым патогенным фактором, вызывающим острое патологическое состояние плода, является нарушение его внешнего газообмена. Наиболее тяжелым вариантом острой гипоксии плода является внутриутробная асфиксия, когда плод страдает не только от кислородного голодания, но и от избытка кислых продуктов обмена веществ, выведение которых оказывается нарушенным.

По мнению многих клиницистов и патологоанатомов, внутриутробная асфиксия является самой частой причиной мертворождения и тяжелых повреждений мозга. Последнюю нередко приводят к значительным нарушениям соматического и интеллектуального развития детей.

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ВНУТРИУТРОБНОЙ АСФИКСИИ

Существенной особенностью патогенеза внутриутробной асфиксии является ее своеобразный гемодинамический компонент. Этимология слова «асфиксия», означающего в буквальном смысле отсутствие пульса, указывает на связь синдрома удушья со значительными нарушениями кровообращения. При постнатальной асфиксии нарушения кровообращения являются следствием кислородного голодания, в то время как при асфиксии внутриутробной явления начинаются с нарушений гемодинамики: сначала в плаценте (что является самой частой причиной внутриутробной асфиксии), а затем и в теле плода. Эти явления начинаются раньше заметного снижения содержания кислорода в крови плода и тем более раньше метаболического ацидоза у него, так как изменения плацентарного кровообращения немедленно сказываются на кровообращении плода. Метаболические отклонения от нормы при асфиксии плода развиваются на фоне патологически измененной гемодинамики. Они приводят к углублению нарушений кровообращения, и этот этап развития асфиксии соизмерим с тем, который наблюдается при асфиксии постнатальной.

Реакция сердечно-сосудистой системы плода при асфиксии своеобразна. Симптомы умеренной гипоксии у плода человека проявляется в тахикардии и рефлекторном повышении сосудистого тонуса. В механизме реакций имеет значение воз-

буждение аортальных хеморецепторов (Dawes, 1971), при котором происходит рефлекторное выделение катехоламинов. Реакции, вызываемые возбуждением этого рецептивного поля, рассматривают как первичную защиту плода от нарушения газообмена. Количество катехоламинов в крови при асфиксии резко возрастает.

При более значительной или быстро возникающей внутриутробной асфиксии у плода обычно наблюдается брадикардия, сопровождающаяся уменьшением минутного объема сердца и снижением артериального давления. В отличие от реакции плода у взрослых животных и людей даже при выраженной асфиксии отмечаются тахикардия, увеличение минутного объема сердца и системного артериального давления (Briakman et al., 1970).

Гипоксия не вызывает увеличения ударного объема сердца плода; он и так велик — в 2 раза больше, чем у взрослого (Young, 1963). Усиление мозгового кровотока, наблюдающееся при асфиксии, вызывается в основном уменьшением  $P_{O_2}$  и увеличением  $P_{CO_2}$ . Как видно из опытов на плодах овцы, ни увеличение перфузионного кровотока, ни ацидоз (вызванный введением молочной кислоты) на мозговом кровотоке плода существенно не отражаются (Mann et al., 1971). Кровоток через мозг, как и через сердце, увеличивается при асфиксии еще и потому, что сокращается кровоток через другие области тела.

Сокращение значительной части сосудистого русла является важным компонентом внутриутробной асфиксии. Оно приводит к перераспределению крови с преимущественным снабжением ею мозга, сердца и плаценты (Campbell et al., 1966). Определение объемной скорости кровотока в бедренных артериях плода овцы показало, что при гипоксии она уменьшается вследствие сокращения этих сосудов и, возможно, вследствие сокращения бедренных вен. Эта реакция у плода отмечается довольно рано и увеличивается с его возрастом (Dawes et al., 1968). После перерезки аортальных и блуждающих нервов у плода овцы гипоксия уже не вызывает вазоконстрикции в задних конечностях (Dawes, 1971), что подтверждает значение возбуждения аортальных рецепторов в этой реакции. При внутриутробной асфиксии сокращаются также сосуды легких плода, очень чувствительные к катехоламинам.

При умеренной гипоксии кровоток через плацентарные сосуды становится более интенсивным. У плода овцы зарегистрировано при гипоксии увеличение плацентарного кровотока на 30%, что объясняют как увеличением минутного объема сердца, вызванным тахикардией, так и непосредственным влиянием гипоксемии на плацентарные сосуды. Повидимому, у плода человека минутный объем сердца при

гипоксии также возрастает, о чем можно судить по увеличению размеров сердца у новорожденных детей, перенесших длительную внутриутробную гипоксию. Влияние недостатка кислорода на плацентарные сосуды было отмечено в опытах на кроликах. Их плаценту перфузировали *in situ* кровью, и как только в этой крови уменьшали содержание кислорода, скорость перфузии возрастала. Однако тяжелая асфиксия, приводящая к ослаблению сердечной деятельности, уменьшает интенсивность пуповинного кровотока у новорожденных детей с 75 мл/мин/кг до 50 и даже 35 мл/мин/кг (обзор и собственные данные см. Stemberga et al., 1968).

При уменьшении содержания кислорода в артериальной крови до 50% и ниже его потребление в большинстве тканей плода падает за счет уменьшения интенсивности кровотока в них, чего не наблюдается у взрослых. Эту реакцию также рассматривают как защитную (Cross et al. — цит. по Young, 1963).

Гемодинамическая триада, заключающаяся в брадикардии, расширении сосудов, питающих мозг и сердце, и сокращении сосудов тела, наблюдающаяся у плодов животных и человека, напоминает такую же триаду, но еще более выраженную у ныряющих животных. Это сопоставление интересно потому, что ныряющие теплокровные животные могут без вреда для себя находиться долго под водой в поисках пищи, причем основной механизм, защищающий их от последствий гипоксии, состоит именно в этой гемодинамической триаде. Тюлень может находиться 20 мин и более под водой (Scholander, 1959). Как только его голова погружается в воду, частота его сердцебиения рефлекторно замедляется в 10 раз: со 120 до 10—12 в 1 мин. Кровоток через скелетные мышцы, в которых при сокращениях в отсутствие кислорода выделяется большое количество молочной кислоты, практически прекращается, поэтому все кислые продукты обмена остаются в них и в общий кровоток не поступают. Таким образом, наиболее опасного для мозга явления — общего метаболического ацидоза — не возникает. Радиоактивные препараты, введенные тюленю, находящемуся под водой, в скелетные мышцы не проникают, а во многие внутренние органы проникают в небольших количествах. Следовательно, кровообращение в его органах, кроме мозга и сердца, резко сокращается. Животное по своей гемодинамике как бы превращается в препарат «сердце — мозг». Как только тюлень высовывает голову из воды, гемодинамика восстанавливается, и организм наводняется кислыми продуктами, вымываемыми кровью из скелетных мышц. Но это уже не опасно, так как в присутствии кислорода они быстро окисляются и в виде углекислоты и воды выводятся из организма (Scholander, 1959, и др.).

У плода при прекращении внешнего дыхания наблюдаются брадикардия, расширение сосудов, питающих мозг и сердце, и сокращение сосудов некоторых других частей тела. Но физиология скелетных мышц у плода не такая, как у взрослых. Они почти бездействуют, их сокращения ограничены пространственно и облегчены из-за уменьшения гравитации, так как плод окружен жидкостью. При переходе плода на анаэробный обмен, по-видимому, не скелетные мышцы являются главным источником образования кислых продуктов его обмена. При нарушениях плацентарного кровообращения наибольший перепад оксигенации происходит в печени плода, в особенности в ее левой половине. В нее поступает в норме кровь почти исключительно из плаценты, которая содержит больше кислорода, чем смешанная кровь, снабжающая сердце и мозг. Зато при прекращении пупочно-плацентарного или маточно-плацентарного кровообращения печень, особенно ее левая доля, оказывается в смысле кислородного снабжения в наихудшем положении. Естественно было попытаться изучить особенности кровообращения в печени у плода во время асфиксии.

Это исследование было проведено в нашей лаборатории в опытах на животных. Оказалось, что у плодов крыс во время асфиксии, вызванной перевязкой маточных сосудов, печень очень быстро переполняется кровью: за 2 мин содержание крови в печени возрастает на 47% (Н. Л. Гармашева и др., 1967). Естественно было предположить, что избыток крови поступает в печень из плаценты, возможно, вследствие закрытия или относительной функциональной недостаточности венозного протока. Для проверки этого предположения в следующем опыте асфиксию создавали перевязкой пуповины, что исключило возможность поступления к плоду крови из плаценты. Оказалось, что при этом печень плода также переполняется кровью, хотя и в несколько меньшей степени (А. А. Черемных, 1963), что сочетается со спазмом сосудов легких (А. А. Черемных, 1971). Вероятно, расширение сосудов печени приводит к «депонированию» ею части крови плода, которая таким образом выключается из общей циркуляции. Чем бы не было вызвано это явление, оно может иметь значение в приспособительных гемодинамических реакциях плода при асфиксии.

Весьма вероятно, что у плода, попадающего в условия полного кислородного голодания, происходит комплекс гемодинамических процессов, напоминающий таковой у ныряющих животных, который способствует продлению его жизни в условиях аноксии. У него наряду с брадикардией, расширением сосудов, питающих мозг и сердце, сокращением сосудов в других частях тела происходит и расширение сосудов печени, облегчающее системное кровообращение. Воз-

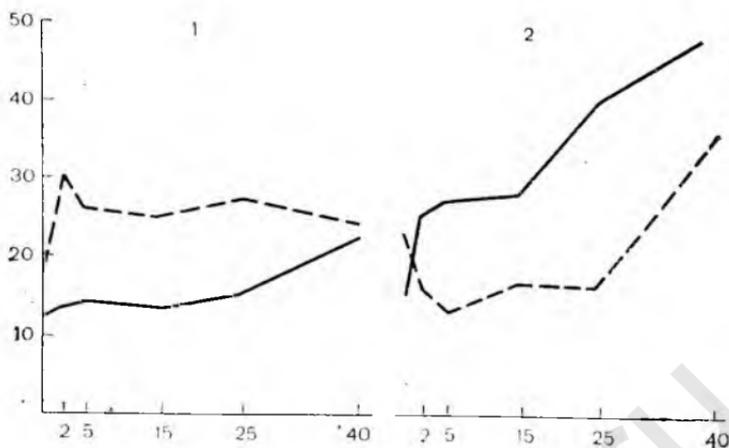


Рис. 34. Различные изменения объема капиллярного русла печени (сплошная линия) и легких (штриховая линия) у плодов кролика на 29-й день развития после предварительного разрушения головного мозга (2) и в контроле (1) в динамике острой асфиксии, вызванной перевязкой пуповины.

По оси ординат — объем капиллярного русла в процентах к общему объему ткани органа, по оси абсцисс — время в минутах от начала асфиксии (А. А. Черемных).

можно, что в печени вместе с кровью «депонируются» и кислые продукты обмена веществ, образующиеся в ней в связи с резким ухудшением снабжения кислородом этого органа, имеющего высокую метаболическую активность.

Для углубленного изучения реакции сосудов печени плода при его асфиксии в нашей лаборатории были проведены два исследования. В одном из них определяли возрастные особенности этой реакции плода. Выяснилось, что в условиях полного кислородного голодания свойство печени «депонировать» большое количество крови наблюдается у доношенных плодов, а у зародышей кролика на 12-й день развития выражено очень незначительно (Н. А. Трипольская, 1977). Это, возможно, обусловлено еще незрелой иннервацией печени.

Во втором исследовании реакцию сосудов печени и легких у плодов в течение асфиксии изучали через сутки после операции разрушения головного мозга плодов кролика, произведенной на 28-й день беременности. Мозг разрушали введением через не вскрытую матку в полость черепа плодов 0,2 мл 96° этилового спирта. Как видно из рис. 34, после этого вмешательства печень в значительной степени утратила способность «депонировать» кровь, а в легких вазомоторная реакция оказалась извращенной: вместо спазма сосудов вначале было даже их некоторое расширение. Возможно, эта реакция осуществляется рефлекторно, и разрушение мозга нарушило ее течение. Реакции сердечно-сосудистой системы,

которые можно рассматривать в начале асфиксии как приспособительные, могут при длительной асфиксии перейти в свою противоположность и оказаться губительными для плода. Примером такой реакции может быть спазм сосудов легких, происходящий во время асфиксии. Этот спазм наряду со спазмом других нефункционирующих еще органов плода способствует его выживанию во время асфиксии. Однако длительный спазм, продолжающийся после рождения, может явиться причиной перехода внутриутробной асфиксии в постнатальную.

В патогенезе внутриутробной асфиксии нельзя недооценивать отека мозга, который наблюдается при ацидозе. У доношенных плодов обезьяны такой отек был особенно выражен при длительной, но неполной асфиксии. Он был больше, чем при острой полной асфиксии. Отек сопровождался некротическими изменениями в мозге. При этом возрастало количество внутриклеточной жидкости, отмечалась окклюзия капиллярных сосудов мозга. Серое вещество мозга при этом набухало, количество натрия в тканях уменьшалось, а содержание калия увеличивалось. В белом веществе были относительно малые изменения. Больше всего повреждалась кора мозжечка (Selzer et al., 1972).

Биохимический компонент внутриутробной асфиксии в основном такой же, как и после рождения. Наряду с гипоксией постепенно нарастает респираторный ацидоз, который некоторое время компенсируется буферными системами крови, а затем ацидоз метаболический, который постепенно возрастает и является основным фактором, повреждающим мозг, весьма чувствительным к избытку водородных ионов (van Slike, 1959). Электроэнцефалограмма плода изменяется по мере накопления в мозге кислых продуктов обмена веществ. В настоящее время рН крови может определяться в крови, которую неоднократно берут из подлежащей части рождающегося ребенка, что позволило выяснить некоторые новые особенности течения асфиксии.

В норме рН крови взрослого около 7,4, у плода — несколько меньше. Некоторые исследователи предлагают величины рН 7,36 и ниже считать признаком ацидоза. Однако во втором периоде нормальных родов рН крови плода, взятой из кожи его головки, снижается до 7,27; дети при этом рождаются в хорошем состоянии (Towell, 1966). Поэтому Saling (1972) предлагает считать у рождающегося ребенка нижней границей нормы рН 7,25. Преацидозом называют состояние при рН от 7,24 до 7,20, а ацидозом — при рН ниже 7,20.

Опыты на обезьянах показали, что отек мозга у плодов начинается при рН 7,0, а при дальнейшем снижении рН начинаются явления некроза в мозге, особенно тяжелые в

глубине извилин, и нередко в области базальных ганглиев (Prod'hom, 1971). За 10—20 мин тяжелой асфиксии рН у плодов животных падает ниже 7,0, а ко времени смерти — ниже 6,8 (Shelley, 1969). У зрелых плодов обезьян наблюдалось еще более быстрое снижение рН: при полном кислородном голодании, вызванном перевязкой пуповины, падение рН происходит со скоростью 0,1 за 1 мин. В тех же условиях  $P_{CO_2}$  повышается на 5—10 мм рт. ст. за 1 мин (Adamson, 1970).

Давно известна относительно высокая продолжительность жизни плодов и новорожденных в условиях полного кислородного голодания по сравнению со взрослыми людьми и животными (Н. Н. Сиротинин, 1947, и др.). Взрослый человек может выдержать лишь 2—3 мин полного кислородного голодания без неблагоприятных последствий, а новорожденный — 10—15 мин, т. е. сопротивляемость новорожденного к аноксии примерно в 5 раз больше, чем взрослого (Jilek et al., 1970). Недоношенные плоды живут при аноксии дольше, чем доношенные. Причина этого явления до сих пор не вполне ясна. Незрелые клетки мозга могут дольше переживать без кислорода, но вряд ли это единственная причина увеличения продолжительности жизни недоношенных плодов в условиях аноксии.

Наиболее существенные данные, разъясняющие это явление, получены при изучении связи течения асфиксии с наличием углеводных резервов в организме и особенностью его углеводного обмена. У плодов человека и животных, особенно в ранние сроки беременности, в сердце обнаруживали значительное количество гликогена. Исследования, произведенные на плодах человека, полученных при медицинских абортах, показали, что во втором триместре беременности концентрация гликогена в сердце плода в 10 раз больше, чем у взрослого. Содержание же гликогена в печени на 1 г ткани достигает такого же уровня, как у взрослого, к 20-й неделе внутриутробного развития — 40—50 мг/г. Оказалось, что продолжительность жизни плода до последнего сокращения сердца в условиях аноксии зависит от содержания гликогена в сердце. Содержание гликогена в печени также влияет на длительность жизни (Dawes et al., 1959). Плод обладает большей способностью к анаэробному гликолизу, чем взрослый человек. При гипоксии главный источник энергии — гликолиз, и если он тормозится, то резко сокращается время жизни плода в условиях кислородного голодания. Нормальный новорожденный крысенок при температуре 24 °С живет в 100% азоте 50 мин, но если предварительно ему был введен йод-ацетат, тормозящий гликолиз, то время его жизни сокращается до 3 мин. Это объясняется отчасти большой зависимостью функции мозга от потребления им

глюкозы. Время от начала кислородного голодания до последнего вдоха новорожденного крысенка уменьшается вдвое, если у него вызвана инсулиновая гипогликемия, при которой уменьшается содержание гликогена в печени. Произведенное при этом определение содержания гликогена в сердце показало, что в конце жизни оно еще не было значительно уменьшено. Очевидно, длительность жизни в условиях полного кислородного голодания зависит не только от содержания гликогена в сердце плода, но и от содержания его в печени, откуда он может мобилизовываться и поступать в мозг.

По мере падения рН гликолиз постепенно тормозится, а при рН ниже 6,9 уровень тканевого лактата не повышается. Значит, при этом ацидоз, а не снабжение углеводами становится фактором, ограничивающим гликолиз и, следовательно, продолжительность жизни животного. От содержания гликогена в организме плода зависит лишь время, в течение которого проходит снижение рН до уровня 6,9. В норме плод не тратит свой гликоген для удовлетворения энергетических потребностей, но при асфиксии он его мобилизует, что наблюдается и у плода человека. Данные, полученные на доношенных плодах обезьян, показывают, что мобилизация гликогена в печени может начаться при умеренной степени гипоксии. У новорожденных детей, перенесших длительную внутриутробную асфиксию и умерших вскоре после рождения, очень мало гликогена в печени (А. А. Черемных, 1964).

Таким образом, реакция плода на кислородное голодание зависит от особенностей его углеводного обмена. Способность плода к интенсивному анаэробному гликолизу отчасти обуславливает более длительное переживание его в условиях аноксии по сравнению со взрослым. С недостатком углеводных резервов связано, по-видимому, уменьшение продолжительности жизни отставших в развитии или истощенных плодов. Если морская свинка голодает 48 ч перед родами, то содержание гликогена в сердце ее потомства при рождении уменьшается. Перезрелые плоды кролика имеют дефицит гликогена, сопоставимый с таковым у плодов человека при плацентарной недостаточности, что снижает их сопротивляемость к кислородному голоданию (обзор см. Shelley, 1969, 1971).

Изменения гемодинамики и углеводного обмена у плода сопряжены. Так, брадикардия способствует сохранению гликогена в миокарде плода. Анаэробный гликолиз дает энергетическую базу для сокращений сердца и функций мозга. Если учесть, что при анаэробном гликолизе получается только  $\frac{1}{15}$ — $\frac{1}{18}$  всей энергии, которая могла бы быть получена в присутствии кислорода, то вполне понятно, что только значительное усиление анаэробного гликолиза может дать доста-

точное количество энергии для плода в условиях аноксии. Большинство тканей отвечает на недостаток кислорода увеличением скорости гликолиза. Это объясняется отчасти тем, что выделяющиеся при аноксии катехоламины активируют фосфорилазу, что приводит к быстрому распаду гликогена. Этот механизм наблюдается у плодов овцы и, вероятно, имеет место у плодов человека. Кроме того, при аноксии гликолиз может быть усилен, так как изменяется внутриклеточная концентрация многих веществ, влияющих на активность гликолитических энзимов (Shelley, 1969).

Большинство исследователей, изучавших влияние на плоды животных кислородного голодания, определяли продолжительность их жизни по последнему сокращению сердца. Дополнительные возможности оценки состояния плода дает изучение течения асфиксии. В нашей лаборатории были разработаны следующие два метода.

Первый метод состоит в регистрации двигательной активности плодов лабораторных животных, быстро извлекавшихся из матки и до первого вдоха помещавшихся в физиологический раствор постоянной температуры в секции специально сконструированного актографа (Н. Н. Константинова, Б. В. Прохоров, 1959). Наиболее показательной была дыхательная реакция во время аноксии. Выяснилось, что у недоношенных плодов первое дыхательное движение после переязыки пуповины наступает позднее, чем у доношенных, что говорит о низкой возбудимости их дыхательных центров, а период, в течение которого регистрируются дыхательные движения, оказывается более коротким, чем у доношенных плодов, что свидетельствует о быстрой истощаемости дыхательных центров (и, вероятно, других отделов мозга) в течение асфиксии (рис. 35). Такие данные получены на плодах кроликов, крыс и морских свинок и, следовательно, они отражают закономерность, относящуюся к разным видам животных.

Этот метод был использован нами в ряде исследований для характеристики последствий хронических нарушений внутриутробного развития, в частности для выяснения их влияния на сопротивляемость доношенных плодов к кислородному голоданию. Оказалось, что у плодов крыс, развивавшихся в течение всей беременности в условиях постгеморрагической анемии самки, при асфиксии уменьшается латентный период первого вдоха и увеличивается продолжительность периода дыхательных движений (рис. 36). По-видимому, хроническая гипоксия плода стимулирует созревание отдела нервной системы, регулирующего легочное дыхание, возможно, вследствие более интенсивной «тренировки» дыхательных движений, способствующих у плода получению кислорода извне. Иная реакция была у доношенных плодов



Рис. 35. Увеличение латентного периода первого вдоха (в секундах), продолжительности периода дыхания (в минутах) и продолжительности жизни (в минутах) после перевязки пуповины (стрелка) у недоношенных (2) плодов морской свинки по сравнению с доношенными плодами (1). Схема составлена по средним данным (Н. А. Калинина, И. М. Лебедева, Г. П. Полякова, И. Я. Ромм).

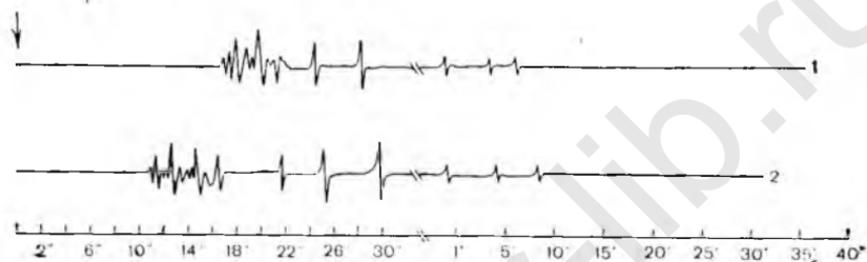


Рис. 36. Уменьшение латентного периода первого вдоха (в секундах), увеличение периода дыхания (в минутах) и продолжительности жизни (в минутах) после перевязки пуповины (стрелка) у плодов крыс на 21-й день беременности, развивавшихся в условиях постгеморрагической анемии у самки, вызванной на 2-й день беременности (2), по сравнению с контрольными плодами (1). Схема составлена по средним данным (И. М. Лебедева).

крыс, подвергшихся патогенному воздействию на 11-й или 12-й день беременности в связи с кратковременным (1 ч) перегреванием самки. Латентный период первого вдоха у них был увеличен (рис. 37), что указывает на их неполную функциональную реабилитацию, в частности на нарушение возбудимости дыхательных центров. То же наблюдалось и у почти доношенных плодов кролика после того, как у самок на 4-й день беременности была вызвана лихорадка, длившаяся в течение суток. Отклонения от нормы в этом опыте были особенно выражены у плодов, отставших в развитии (рис. 38). Эти данные показывают, что в патогенезе внутриутробной асфиксии, возникающей во время родов, может иметь существенное значение «история развития» плода начиная с самых ранних периодов его жизни. Особенно значительными могут быть влияния, непосредственно предшествующие интранатальной асфиксии, в том числе и лечебные мероприятия, меняющие состояние плода. Различия в течении экспериментальной внутриутробной асфиксии в зависимо-

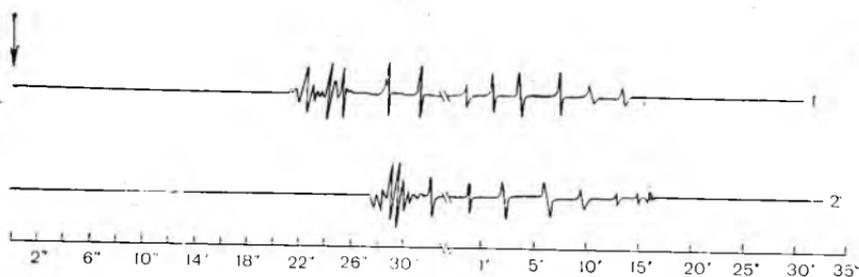


Рис. 37. Увеличение латентного периода первого вдоха (в секундах) после перевязки пуповины (стрелка) у плодов крысы 21-го дня развития после перегревания самки на 11-й или 12-й день беременности (2) по сравнению с контролем (1). Схема составлена по средним данным (Н. Г. Кошелева).

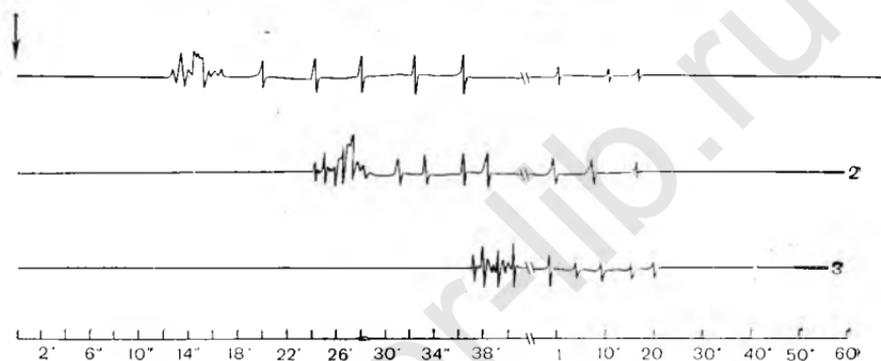


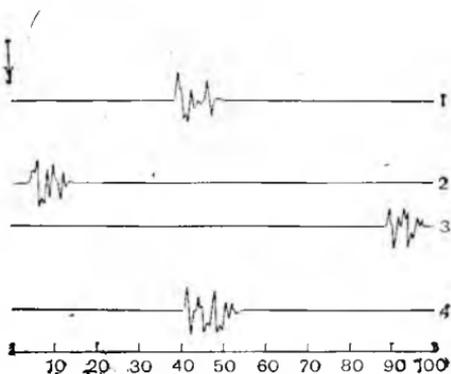
Рис. 38. Увеличение латентного периода первого вдоха (в секундах) и уменьшение продолжительности периода дыхания (в минутах) после перевязки пуповины (стрелка) у плодов кролика 29-го дня развития при отставании их в развитии, вызванном экспериментальной лихорадкой у самки на 4-й день беременности (3) по сравнению с подопытными плодами, не отставшими в развитии (2) и контрольными плодами (1) (Т. П. Баккал).

сти от длительности эфирного наркоза, даваемого самке кролика, видны на рис. 39.

Второй метод, разработанный в лаборатории, был предназначен для изучения течения асфиксии в ранние периоды развития зародыша лабораторных животных. Он состоит в импедансной кардиографии зародышей, извлеченных с оболочками из матки после перевязки и пересечения пуповины, помещенных в кювету специально сконструированного инженером А. Б. Сорока импедансного эмбриокардиографа. В кювете находятся два впрессованных в ее стенку электрода, соединенные с электронным мостом и усилительно-регистрирующей частью прибора. Во время исследования поддерживается постоянная температура (37°C) физиологического раствора, заполняющего кювету. Этот прибор дает возможность не только определять продолжительность жизни зародыша в условиях полного кислородного голодания точнее,

Рис. 39. Влияние эфирного наркоза различной продолжительности у самок кролика в последние дни беременности на время появления первого вдоха (в секундах) у плодов после перевязки пуповины (стрелка). Схема составлена по средним данным.

1 — контроль; 2 — наркоз продолжительностью 15 мин; 3 — наркоз продолжительностью 1—3 ч; 4 — через 4 ч после наркоза (Т. М. Шушкова).



чем мы это делали ранее, но и характеризовать некоторые особенности его сердечной деятельности на протяжении всего периода жизни в условиях аноксии. С помощью этого прибора возможна непрерывная регистрация сердечной деятельности у зародышей очень ранних сроков развития, начиная с того времени, когда у них появляются сердечные сокращения, так как метод не требует непосредственного контакта электродов с зародышем.

Выяснилось, что реакция 12-дневного зародыша кролика на кислородное голодание в значительной степени зависит от его состояния в данный момент. Ее может изменить даже такое умеренное вмешательство, как однократное введение самке на 9-й день беременности (т. е. за 3 дня до опыта) 2,5 мкг эстрона. Во время уже тяжелой асфиксии, на 13-й минуте после ее начала, у подопытных зародышей и на 20-й минуте у контрольных (при общей продолжительности жизни  $74,1 \pm 2,3$  мин у подопытных и  $75,4 \pm 2,9$  мин у контрольных) начиналась характерная аритмия сердца. Она состояла в чередовании периодов довольно ритмичных сокращений с длительными паузами. Такая аритмия наблюдалась у 21 из 35 подопытных зародышей и у 14 из 34 контрольных; средняя продолжительность периода от начала такой аритмии до прекращения сердечной деятельности была достоверно больше у подопытных ( $13,6 \pm 2,7$ ), чем у контрольных ( $6,6 \pm 1,2$ ,  $p < 0,05$ ) зародышей, т. е. после введения гормона отставание в развитии зародышей сочеталось с более ранним нарушением функции сердца в условиях аноксии (Н. Л. Гармашева и др., 1974). Перевязка  $1/3$  или  $2/3$  преплацентарных маточных сосудов на 8-й или 9-й день беременности, вызвавшая отставание зародышей в развитии, также изменила реакцию зародышей на полное кислородное голодание. Продолжительность их жизни была меньше, чем контрольных, и во время асфиксии у них наблюдались своеобразные особенности сердечной деятельности: выпадение сокращений сердца, неравномерность их амплитуды, групповые сокращения, чередую-

щиеся с длительными паузами, и т. д. (Г. А. Овчинникова, 1975).

Очевидно, одним из последствий ранних нарушений развития зародыша является снижение сопротивляемости к кислородному голоданию, которое может сказаться как во время родов, так, вероятно, и при многих патологических ситуациях в разные сроки беременности. Сведений об этом еще очень мало из-за ограниченного количества адекватных методов изучения состояния организма на ранних стадиях внутриутробного развития.

Зародыш, начиная с относительно ранних сроков развития, не может быть назван пассивным объектом патогенных воздействий, в частности кислородного голодания. Даже у 12-дневного зародыща крыс уже имеются некоторые защитные гемодинамические реакции перераспределения крови, в которые вовлекаются и его оболочки (см. с. 48).

По мере роста и развития плода появляются все новые компенсаторные механизмы. На основании литературных данных можно считать, что его основные приспособительные реакции при гипоксии состоят в следующем. Если плод гипоксичен, а у матери в крови  $P_{O_2}$  нормально и трансплацентарный газообмен нарушен не полностью, то наблюдаются следующие компенсаторные реакции: при уменьшении парциального давления кислорода в пупочных сосудах повышается градиент напряжения кислорода в крови матери и плода, что способствует более быстрому переходу кислорода от матери к плоду; при уменьшении рН крови усиливается эффект Бора в плаценте и тканях плода и в результате ускоряется переход кислорода от матери к плоду; замедляется поглощение кислорода тканями; у плода наблюдаются различные сосудистые реакции, приводящие к усилению снабжения кислородом мозга, сердца и плаценты, увеличивается анаэробный гликолиз, что приводит к получению определенного количества энергии, несмотря на неблагоприятные условия; часть кислых метаболитов выделяется в амниотическую жидкость; отмечается абсорбция молочной кислоты плацентой. Если же плацентарный газообмен прекращается полностью, то существенное значение в продлении жизни плода имеют гемодинамические реакции, напоминающие таковые у ныряющих животных.

Наши данные позволяют предположить, что наряду с расширением сосудов, питающих мозг и сердце, для плода имеет также значение «депонирование» крови печенью, наблюдающееся с самого начала асфиксии (и не наблюдающееся при асфиксии у новорожденных). Это приводит к уменьшению количества циркулирующей крови в соответствии с брадикардией и сокращением общего сосудистого русла и, возможно, несколько задерживает развитие ацидоза.

## ВЛИЯНИЕ НА ПЛОД ПОСТУРАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ В МАТКЕ

Острые гипоксические состояния плода нередко наблюдаются и вне связи с родовым актом. К ним относится и нарушение газообмена плода, возникающее у многих женщин в конце беременности, когда они лежат на спине. На первый взгляд кажется, что это явление не заслуживает подробного изучения, так как состояние матери и плода нормализуется обычно сразу же после смены положения. Однако на примере так называемого гипотензивного синдрома беременных в положении на спине выяснились некоторые весьма существенные особенности патогенеза гипоксических состояний плода.

Как известно, во время беременности большая нагрузка падает на венозную сеть, отводящую кровь от матки, тем более что венозный отток происходит через нижнюю полую вену, куда поступает также кровь из нижних конечностей. При положении женщины в конце беременности на спине большая матка сдавливает нижнюю полую вену, прижимая ее к позвоночнику, что резко уменьшает кровоток в ней. Большое количество крови задерживается в нижней половине тела, артериальное давление в верхней части туловища при этом падает и возникает состояние, при котором женщина чувствует головокружение и дурноту. Увеличивается зависимость оттока крови из матки от того, насколько развито окольное венозное кровообращение, по которому кровь может протекать в обход области нижней полую вены, сдавливаемой маткой. Для нижних конечностей при сдавливании нижней полую вены отток крови блокируется, и давление крови в них повышается. Кровь же из беременной матки может поступать через яичниковые венозные сплетения в область нижней полую вены выше места ее сдавления. Эта сеть коллатерального кровообращения развивается во время беременности достаточно хорошо, особенно у женщин, не страдающих нарушениями сосудистого тонуса. При гипер- и гипотонии наблюдается недостаточность этого компенсаторного приспособления (Beniarz et al., 1969). Возможность оттока крови через овариальные вены повышается при высоком прикреплении плаценты, когда кровь оттекает через эти вены в большем количестве, чем через маточные вены. Второй путь состоит в оттоке венозной крови из матки в обход всей нижней полую вены. Как известно, безымянные вены соединяют венозные сети нижней и верхней полых вен. Во время беременности развивается венозная сеть безымянных и паравертебральных вен, через которую часть венозной крови из матки может поступать в верхнюю полую вену. Считают, что гипотензивный синдром в положении на спине бывает глав-

ным образом у тех беременных женщин, у которых недостаточно развита эта венозная сеть (Noble, 1971).

В развитии рассматриваемого синдрома имеет значение не только сдавление нижней полой вены, но и частичное сдавление аорты.

Частота возникновения гипотензивного синдрома довольно велика. По данным разных авторов, она колеблется от 11 до 70%. Последняя величина включает и обнаруживаемые при исследовании нарушения кровообращения, не сопровождающиеся неприятными ощущениями у женщин и выраженными изменениями состояния плода. По нашим данным, гипотензивный синдром в положении беременных женщин на спине, сопровождающийся заметными изменениями состояния плода, наблюдается при нормальной беременности у 10% женщин (Н. Н. Константинова, 1964). У плода при этом возникает двигательная реакция и частота сердечных сокращений увеличивается (рис. 40). Иногда отмечается брадикардия, большей частью после кратковременной тахикардии.

Основное патогенное влияние на плод при положении женщины на спине, видимо, состоит в том, что межворсинчатое пространство переполняется кровью и замедляется интенсивность маточно-плацентарного кровотока. Следовательно, у плода нарушаются и кровообращение (плацентарное и вторично системное), и внешний газообмен. Такой синдром наблюдается и у животных. Из рис. 41 видно, что у беременной самки кролика наблюдалась резкая, но кратковременная брадикардия, как только животное клало на спину, хотя у него и не было двигательного возбуждения. По-видимому, первую фазу изменений сердечной деятельности плода можно объяснить сдавлением фетальных сосудов плаценты в связи с переполнением кровью ее материнской части, что приводит к уменьшению венозного возврата в сердце плода. Затем, вероятно, наступает компенсация плацентарного кровообращения и сердечный ритм плода несколько нормализуется.

Исследования на животных показали, что сдавление вен яичника и мезометрия вызывает отделение плаценты и ретроплацентарные кровотечения. Полагают, что нарушения венозного оттока из матки у женщин может быть причиной преждевременной отслойки плаценты (Burchelle, Mengert, 1969).

При постепенном развитии синдрома, который нередко возникает через 5 мин и более после лежания на спине, возрастает значение в его патогенезе изменений содержания кислорода в крови. После того как женщины (на 38—42-й неделе беременности), лежавшие на спине, садятся, у них  $P_{O_2}$  в капиллярной крови возрастает на 13 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), а  $P_{CO_2}$  уменьшается в среднем на 2,5 мм рт. ст.

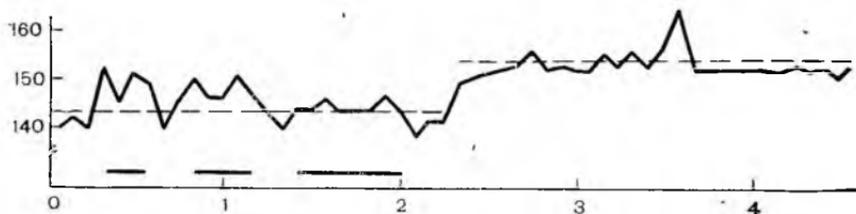


Рис. 40. Учащение сердцебиения плода при длительном положении женщины на спине. Беременность 34—35 нед.

По оси ординат — частота сокращений сердца в 1 мин, по горизонтали — время в минутах. Горизонтальные штриховые линии — средняя частота сердцебиения, сплошные — отметка шевелений плода (Н. Н. Константинова).

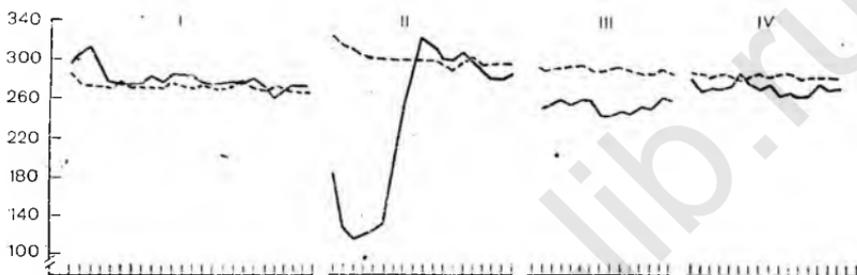


Рис. 41. Изменение частоты сокращений сердца самки кролика (штриховая линия) и ее плода (сплошная линия) на 29-й день беременности.

При изменении нормального положения самки (I) в положение на спине (II) через 5 мин (III) и 10 мин (IV) после фиксации в положении на спине. По оси ординат — частота сокращений сердца в 1 мин, по оси абсцисс — отметка времени 5 с (Н. Н. Константинова).

(Wood et al., 1972). Авторы предполагают, что в механизме ухудшения газообмена в положении на спине имеет значение нарушение функции легких. Действительно, как показали исследования, проведенные в нашей лаборатории, показатели дыхания в положении на спине были менее благоприятными, чем в положении на боку (рис. 42). Это наблюдалось при беременности как нормальной, так и осложненной поздним токсикозом.

От положения женщины во время родов зависит характер изменения кровообращения в связи с сокращениями матки. При родовых сокращениях матка работает как «насос», выбрасывая в общий кровоток 250—300 мл крови, а затем во время расслабления матки эта кровь снова наполняет ее. На высоте сокращения матки в связи с этим возрастает ударный объем сердца, увеличивается венозное и артериальное давление. Это повышение более выражено в положении на спине, чем на боку. Если женщина лежит на спине, то давление в бедренной вене у нее возрастает до 40 мм рт. ст., а давление в бедренной артерии понижается. Эти явления

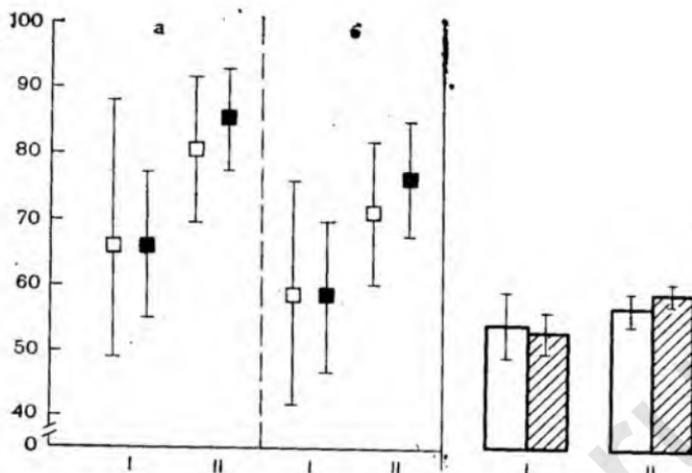


Рис. 42. Повышение эффективности внешнего дыхания в положении на боку (II) по сравнению с положением на спине (I) у женщин в конце нормальной (белые квадраты) и осложненной поздним токсикозом (черные квадраты) беременности.

а — максимальная вентиляция легких (в л/мин); б — резерв дыхания (в л/мин); столбики — показатель скорости движения воздуха (В. А. Лопатин).

менее выражены или даже исчезают при повороте на бок. В ритме с сокращениями матки в организме беременной женщины обнаружены весьма разнообразные изменения. На высоте схватки возрастает содержание молочной кислоты в плечевой артерии, повышается давление спинномозговой жидкости на 1,5—8 мм рт. ст., причем это наблюдается даже при безболезненных сокращениях матки (Hendricks, 1970). Во время родов поворот на бок повышает сердечный минутный объем на 21,7%, ударный объем — на 26,5% и частота сердцебиения уменьшается на 5,6%. Если же женщина лежит на боку, то во время сокращения матки ударный и минутный сердечный объем увеличиваются всего на 7,6%, а частота сердцебиения остается неизменной (Ueland, Hansen, 1969).

Степень падения артериального давления зависит от твердости ложа, от того, есть ли подушка. Она возрастает при выраженном лордозе и при спинномозговой и эпидуральной анестезии (Noble, 1971). Развитию гипотензивного синдрома способствуют дегидратация, вызванная жаркой погодой или длительным применением диуретиков, спинномозговая, каудальная или эпидуральная анестезия. Бывают скрытые формы этого синдрома, и клинические симптомы этого состояния могут быть не распознаны, особенно в родах. Рекомендуют обратить внимание на жажду как на симптом этого состоя-

ния: жажда нередко ощущается при проводниковой анестезии, способствующей развитию гипотензивного синдрома. Рекомендуют принимать роды в положении женщины на боку, что несколько уменьшает опасность возникновения этого синдрома. Следует также помнить, что повторные нарушения кровообращения в матке могут неблагоприятно отразиться на транспортной функции плаценты. Большое значение имеет также тот факт, что в положении женщины на боку значительно улучшается ее диурез. Как только женщина поворачивается на бок, обычно гипотензивный синдром прекращается сразу, но состояние плода не всегда быстро приходит в норму. Этому можно способствовать быстрым поднятием ног женщины, рекомендуют также быстрое введение физиологического раствора в количестве от 500 до 1500 мл (Hendricks, 1970). Испанские перинатологи (Mendez-Bauer et al., 1975), основываясь на результатах своих исследований, считают оптимальной позу роженицы в первом периоде родов стоя.

#### КРОВОТЕЧЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Кровопотеря во время беременности является одной из важных причин перинатальных осложнений. Со времени плацентации во все последующие сроки беременности острый постгеморрагический синдром у матери всегда опасен для плода.

Кровопотеря во время беременности может служить примером диссоциации функциональной системы мать — плод. Весьма важная защитная реакция матери при этом, как известно, состоит в повышении сосудистого тонуса, вызываемом катехоламинами, выделяющимися при кровопотере в большом количестве. Сосуды беременной матки очень чувствительны к катехоламинам. Исследования, проведенные на беременных овцах, у которых во время и после массивного острого кровопускания (30% крови) регистрировался объемный кровоток в маточной артерии с помощью электромагнитного прибора, показали, что сосудистое русло матки участвует в вазоконстрикторной реакции организма и что артериальное давление у матери не всегда может служить показателем процесса, происходящего в матке (Greiss, 1966). Сокращение сосудов матки во время кровотечения имеет большое значение для матери, так как они содержат большое количество крови, которая поступает в системный кровоток и уменьшает степень падения артериального давления. Если во время родовых сокращений матки из нее может поступить в общий кровоток женщины дополнительно около 350 мл крови, то, вероятно, не меньшее количество поступает и при сокращении сосудов матки, вызванном кровопотерей, что способствует поддержанию адекватного кровотока в мозге и в сердце. У плода же сокращение сосудов матки, неизбеж-

но приводящее к уменьшению объемной скорости маточно-плацентарного кровотока, вызывает острое кислородное голодание. Его последствия нередко бывают гораздо более тяжелыми для плода, чем последствия кровопотери для матери. При несмертельных кровопотерях у нее плод может погибнуть. У плодов, переживших острый период асфиксии вследствие острой кровопотери у матери, могут быть длительные и значительные нарушения развития. Отмечено статистически достоверное увеличение частоты рождения маловесных детей в тех случаях, когда у женщин были вагинальные кровотечения в первой и второй половине беременности.

В нашей лаборатории изучали последствия экспериментальной кровопотери у самок лабораторных животных в разные сроки беременности. Чтобы иметь возможность проследить ее влияние на плоды, последние исследовали в разные сроки после вмешательства с помощью метода, позволяющего характеризовать количественно особенности их реакции на полное кислородное голодание. Их функциональное состояние определяли по продолжительности жизни в условиях аноксии, а состояние дыхательных центров — по длительности латентного периода от перевязки пуповины до первого асфиктического вдоха и по продолжительности периода дыхательных движений. На 16-й или 19-й день беременности у крыс на протяжении 10—15 мин извлекали 25—30% общего количества крови. Исследование, проведенное через 3 ч после этого, показало, что часть плодов погибла, а остальные находятся в тяжелом состоянии: они неподвижны, мышечный тонус их снижен. В дальнейшем, несмотря на тяжелую постгеморрагическую анемию у самки, состояние плодов быстро улучшалось. Уже через сутки они, судя по общему состоянию и исследуемым параметрам, выходили из тяжелого состояния. Последнее постепенно улучшалось и далее к концу беременности приближалось к норме. Реабилитация была более полной у плодов после вмешательства на 16-й день беременности, чем на 19-й ее день (И. М. Лебедева, 1959а). Кровопускание у самки, произведенное в наркозе, значительно меньше повреждало плоды (И. М. Лебедева, 1959б). Повидимому, наркоз уменьшал спазм сосудов матки, вызванный кровопусканием.

Это исследование показывает, что, во-первых, для плодов самым опасным является период острой кровопотери у матери, и если они его пережили, то даже в неблагоприятных условиях последующего развития возможна реабилитация плода, и что, во-вторых, для реабилитации нужно время, и поэтому кровопотеря у матери тем опаснее для плодов, чем она ближе к родам, во время которых высокая сопротивляемость плода к повреждающим влияниям для него особенно важна. Тем более опасна она во время родов. Механизм

неблагоприятного влияния на плод кровопотери у матери во время родов в значительной степени зависит от причин этой кровопотери. Наряду с постгеморрагическим коллапсом матери, резко сокращающим маточно-плацентарное кровообращение, на плод при этом могут действовать и другие факторы, из которых наиболее опасно уменьшение обменной поверхности плаценты, приводящее к нарушению внешнего дыхания плода. Это наблюдается при ретроплацентарном кровотечении и при частичной отслойке плаценты.

Вполне естественно, что восстановление нормального кровообращения у беременной женщины, перенесшей кровопотерю, и нормализация состояния роженицы при маточном кровотечении с помощью соответствующего лечения важны также и для плода. Однако плод при этом нередко нуждается в еще более срочных реанимационных мерах, чем мать, так как кровопотеря у матери может быть умеренно тяжелой для нее и смертельной для плода. Как показали исследования, проведенные на беременных овцах с помощью регистрации объемного кровотока в маточной артерии, применение вазопрессорных веществ для восстановления кровотока у самки в условиях геморрагического коллапса весьма опасно для плодов и оправдано только при очень тяжелом состоянии матери. Повышение сосудистого сопротивления в матке в процентном отношении бывает больше, чем повышение артериального давления, что вызывает абсолютное снижение кровотока в матке (Greiss, Wilkes, 1964).

Нам казалось важным изучить целесообразность использования сигетина в комплексе мероприятий, применяющихся для лечения кровопотери во время беременности и родов. Лечение только одним сигетином при этом противопоказано, так как он расширяет сосудистое русло матки и может снизить у матери артериальное давление. Такая реакция, действительно, наблюдалась нами на крысах после острой массивной (20% крови) кровопотери (В. Е. Коган, 1964). Однако дополнение сигетином инфузий растворов, нормализующих объем крови и повышающих артериальное давление, могло способствовать улучшению кровотока в сосудах матки. Опыты, проведенные на крысах, показали, что, добавляя сигетин в физиологический раствор, вводимый внутривенно беременной крысе, перенесшей кровопотерю, можно получить такой же благоприятный эффект восстановления состояния плодов, который наблюдается после реинфузии извлеченной крови (рис. 43). Попытка использовать в интересах плода бета-адреномиметические препараты (10 мг фентоламина в 0,5 мл дистиллированной воды внутривенно за 30 мин до извлечения 10 или 30% крови у беременных самок кролика) показала, что нежелательные явления (нарушения сердечной деятельности, которая регистрировалась непрерывно с по-

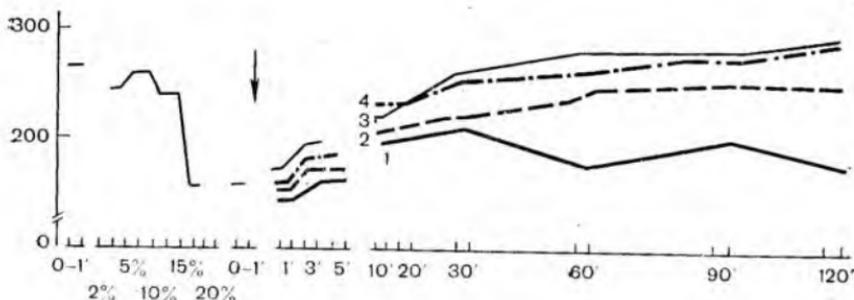


Рис. 43. Характер восстановления сердечной деятельности плодов после острой кровопотери (20% общего объема крови) у беременных самок кролика в зависимости от лечебных влияний.

1 — после нелеченой кровопотери; 2 — после введения самкам физиологического раствора в объеме, равном объему извлеченной крови; 3 — после реинфузии крови; 4 — после введения физиологического раствора и 20 мг сигетина. Стрелка — момент введения. По оси ординат — средняя частота сокращений сердца плода в 1 мин; по оси абсцисс — время в минутах до и после кровопускания и количество извлеченной крови в процентах к ее общему объему. После введения физиологического раствора с сигетином самкам, перенесшим массивную острую кровопотерю, сердечная деятельность плодов восстанавливается примерно так же, как после реинфузии крови (И. М. Лебедева, Л. А. Змитрович).

мощью заранее введенных электродов) можно уменьшить или устранить лишь при относительно небольших кровопотерях у беременных животных (И. М. Лебедева, 1977).

Лечение постгеморрагического шока у беременной женщины и роженицы с учетом интересов плода является областью, требующей дальнейшей научной разработки.

#### КРОВОПОТЕРЯ У ПЛОДА

Во время беременности и особенно часто во время родов бывает кровопотеря у самого плода. В капиллярах ворсинок давление несколько выше, чем в межворсинчатом пространстве. Поэтому при нарушении целостности плацентарной мембраны возможен переход элементов крови от плода к матери. При значительных нарушениях мембраны этот переход может принять характер кровотечения. Отмечена корреляция между уровнем фетального гемоглобина у матери и степенью умеренной анемии плода.

Клиническую картину анемии можно наблюдать и при рождении близнецов. У монозиготных близнецов разница в содержании гемоглобина больше чем 50 г/л наблюдается у 50% рождающихся пар. У дихориальных близнецов разница в содержании гемоглобина находится обычно в пределах 50 г/л. Значительная кровопотеря может быть во время кесарева сечения, если во время перевязки пуповины ребенок находится выше уровня расположения плаценты. Она наблюдается также вследствие разрыва пуповины. При этом может быть даже влагалищное кровотечение, причину которого не-

легко распознать, если не определять, чья именно кровь вытекает из влагалища — матери или плода. Количество циркулирующей крови и ребенка может значительно уменьшиться при обширных кефалогематомах, субдуральных и субапоневротических кровоизлияниях. Считают, что во время родов массивная кровопотеря (40 мл и более) происходит у 1% рождающихся детей. Такая кровопотеря дает тяжелую картину. Смертность новорожденных детей достигает 19%. У матери при этом может быть лихорадка, дети рождаются в состоянии, которое часто диагностируют как белую асфиксию. Для кровопотери характерна бледность без цианоза (обзор см. Neerhour, Sturgeon, 1972).

### СТРЕСС ВО ВРЕМЯ РОЖДЕНИЯ

Ребенок во время рождения подвергается сумме разнообразных воздействий, меняющих его функциональное состояние и даже анатомические формы (деформация черепа). Рождение требует от организма напряжения, подготовка к которому осуществляется на протяжении внутриутробного развития. Состояние напряжения, являющееся естественным этапом в жизни организма, к которому он предварительно готовится (например, перелет птиц, голодание во время зимней спячки животных), существенно отличается от реакции стресс при действии случайных неспецифических раздражителей. Рождение является естественным продолжением внутриутробного развития; оба процесса являются неразрывно связанными звеньями цепи процесса репродукции, сложные механизмы которого сформировались в эволюционном развитии видов.

Выше рассмотрены некоторые из процессов, подготавливающие организм к рождению, в частности биохимическая подготовка (отложение запасов гликогена, жиров и др.), становление гемодинамических процессов адаптации к кислородному голоданию и др. Еще до рождения формируется функциональная система, обеспечивающая рефлекторное выделение катехоламинов в ответ на воздействия извне, причем основное рецептивное поле, с возбуждения которого начинается этот рефлекс, расположено в той сосудистой области (нисходящая аорта), на которой сказываются изменения во внешней среде, специфической именно для плода: колебание интенсивности плацентарного кровообращения. Особое значение имеет у плода реакция выделения гормонов коры надпочечников, которая существенна не только для подготовки к рождению (эти гормоны стимулируют развитие сурфактантов в легких, эпителия желудочно-кишечного тракта и др.), но и для вызывания родов. Своеобразная подготовка к процессу рождения состоит в гетерохронности созревания различных функциональных систем в организме пло-

да. Относительно малая зрелость некоторых из них обеспечивает поразительно малую их реакцию на факторы, неизбежные во время родов, которые, казалось бы (при рассмотрении их с точки зрения действия на взрослый организм), должны были стать повреждающими, но таковыми не оказываются. Так, например, даже значительная деформация черепа новорожденного ребенка часто не сопровождается клиническими симптомами неблагополучия. Высокая сопротивляемость к самому частому повреждающему воздействию, с которым встречается плод во время рождения, а именно к кислородному голоданию, способствует его благополучному рождению даже при осложненных родах. Замечательным свидетельством приспособляемости плода к родовым воздействиям является то, что, судя по данным электроэнцефало- и окулографии, в промежутках между родовыми сокращениями матки он находится в состоянии сна (Challamel et al., 1975). И все же после рождения возникает хорошо известное акушерам состояние, которое называют «синдромом только что родившегося ребенка» (Stake, 1970), являющееся своеобразной нормой, но на него могут наслаиваться патологические симптомы, вызванные осложнениями родов или нарушением состояния плода в процессе внутриутробного развития.

Патогенные воздействия во время родов отнюдь не ограничиваются нарушением снабжения плода кислородом, кровопотерей и травмой. Казалось бы, каждое сокращение матки, особенно значительное сокращение, является стрессорным воздействием. Вследствие повышения артериального давления в материнской части плаценты сдавливаются капилляры ворсинок, их емкость уменьшается и часть крови переходит в тело плода; объемный кровоток через фетальные сосуды плаценты сокращается. При повышении внутриматочного давления с 10 до 60 мм рт. ст. плод как бы ныряет под воду на глубину примерно с 14 до 82 см вод. ст. Но повышение внутриматочного давления не вредит плоду, так как оно равномерно распределяется по всей поверхности его тела, пуповины и по внутренней поверхности плаценты, не нарушая кровообращения. Исследование, проведенное у плодов анэнцефалов, показало, что каждое маточное сокращение в родах вызывает кратковременное уменьшение напряжения кислорода в крови плода. По мере развития даже нормального родового акта у плода возникает некоторый метаболический ацидоз. Опасность гипоксии для плода возрастает во втором периоде родов. В это время внутриматочное давление достигает 60—90 мм рт. ст., и маточный кровоток во время схватки практически прекращается.

Во время родов не только продолжается процесс подготовки организма к внеутробной жизни, но, более того, он происходит особенно интенсивно. Многие необычные воздей-

ствия, включая и так называемую физиологическую гипоксию плода, стимулируют перестройку на новый уровень ферментных систем, в частности в печени (Н. Л. Василевская, 1969, и др.), подготовку нейроэндокринной системы к регуляции функций после рождения и т. д.

Понятие «стресс при рождении» требует специального изучения. Существенной характеристикой этого этапа жизни является то, что в норме он включает в себя не только реакции защиты против неспецифических раздражителей, но и процесс дальнейшего развития организма, а также реакции адаптации к резко меняющимся условиям внешней среды. В условиях же патологии может создаться сложный, трудно анализируемый комплекс нарушений всех этих процессов, причем характер нарушения в значительной мере зависит от степени зрелости организма к моменту рождения.

## ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПЛОДА

Для диагностики острых нарушений жизнедеятельности плода наиболее важны те показатели, которые характеризуют быстро развивающиеся изменения его состояния. Чаще всего используются методы изучения его сердечной деятельности, показателей кислотно-щелочного состояния крови, извлеченной во время родов из кожи подлежащей части плода (головки, ягодиц, ножки), и исследование амниотической жидкости. При амниоскопии можно увидеть значительное изменение цвета околоплодной жидкости, увеличение содержания билирубина в ней и наличие мекония.

При амниоцентезе можно извлечь околоплодную жидкость и исследовать ее более подробно. Разрабатываются способы электрофизиологической характеристики функционального состояния центральной нервной системы плода путем электро- и реоэнцефалографии. Последняя осуществима лишь во время родов, когда возможно наложение электродов на головку рождающегося ребенка.

### ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА

Основным показателем состояния плода издавна являлась его сердечная деятельность. Для ее характеристики еще в прошлом веке был сконструирован акушерский стетоскоп, который не утратил своего значения и в наше время. В последние 25 лет стали возможными электрофизиологические инструментальные исследования. Вначале появились приборы, регистрирующие фонокардиограмму плода. Различие звуковых характеристик сердечной деятельности плода и матери позволяло регистрировать фонокардиограмму плода без помех, обусловленных наложением звуков сердца матери. Затем появились приборы, регистрирующие электрокардиограмму плода, однако регистрация этого показателя изолированно от электрокардиограммы матери до сих пор представляет большие технические трудности.

В нашей лаборатории изучение сердечной деятельности плода с диагностической целью производится с начала 50-х годов — с того времени, когда сотрудниками лаборато-

рии был сконструирован фонокардиограф для матери и плода. Первая их публикация относится к 1955 г. (Л. И. Шванг и др.). Прибор был широко использован во многих исследованиях. Основные результаты некоторых из них, относящиеся к периоду до начала родов, изложены выше.

Изучая нарушения жизнедеятельности плода во время родов, мы пытались использовать те же принципы диагностики, которые оказались весьма полезными во время беременности (см. с. 128). Основным принцип состоит в том, что наряду с определением состояния самого плода в период наибольшего покоя роженицы (в интервалах между родовыми сокращениями матки) изучается его реакция на изменения состояния матери для определения возможного развития дезинтеграции функциональной системы мать — плацента — плод. При этом не требовалось специального воздействия на роженицу, так как естественной функциональной нагрузкой для нее, оказывающей влияние на плод, являются родовые сокращения матки. Второй принцип состоит в необходимости сочетанного изучения сердечной деятельности плода и его двигательной реакции, так как последняя оказывает влияние на частоту сердцебиения плода и является для него естественной функциональной пробой. Изучалось главным образом диагностическое значение брадикардии плода, нередко наблюдающейся во время родовых сокращений матки (обзор работ см. Н. Л. Гармашева, 1967).

В последующие годы замедление сердечного ритма плода при сокращениях матки тщательно изучено в разных странах. Выяснилось, что для оценки состояния плода очень важно определять временные соотношения между сокращением матки и брадикардией плода. Этот диагностический прием наиболее подробно разработан Ноп (1959) и Caldeyro-Barcia (1964). При хронологическом сопоставлении фаз сокращения матки с началом, продолжительностью и окончанием брадикардии плода (в тех случаях, когда таковая имеет место) были выяснены 3 наиболее типичных варианта.

При первом варианте в ближайшее же время после начала сокращения матки наблюдается замедление сердечной деятельности плода, которое быстро проходит и, как правило, с прекращением схватки сердцебиение нормализуется. По терминологии Ноп такая брадикардия называется «ранней». Кальдейро-Барсия предложил называть ее «дип-1» (dip-I), т. е. западение (в данном случае на тахокардиограмме плода). Брадикардия этого типа длится обычно меньше 90 с и частота сердечных сокращений не бывает менее 100 в 1 мин. Реакция сердца плода устраняется после введения матери атропина, что свидетельствует об участии в ее механизме блуждающих нервов, и не изменяется при вдыхании матерью кислорода. Этот тип брадикардии не ассоциируется

с биохимическими изменениями крови плода. Он нередко встречается у незрелых плодов, а также при относительном несоответствии между размером головки плода и таза матери и чаще бывает у первородящих женщин или у повторнородящих при ригидной шейке матки.

Во втором варианте брадикардия у плода начинается через 30—50 с после пика сокращений матки и длится некоторое время после того, как сокращения матки закончились. Такая брадикардия по Хону называется «поздней», а по Кальдейро-Барсиа — «дип-2» (dip-II). Частота сердцебиения плода редко снижается ниже 120 в 1 мин, но иногда брадикардия бывает и более глубокая — до 60 в 1 мин и менее. Длится она также не более 90 с. В этих случаях после завершения сокращений матки нередко бывает компенсаторная тахикардия. Этот тип брадикардии сочетается с ацидозом у плода. Наибольшая корреляция между брадикардией и ацидозом в крови плода, полученной во время родов из кожи его головки, наблюдается в тех случаях, когда брадикардия начинается через 80—140 с после начала родовых сокращений матки. Ацидоз у плода сохраняется при этом в течение около 20 мин (Ноп, 1970). Этот тип брадикардии часто бывает при токсикозе второй половины беременности, диабете, эритробластозе плода и при некоторых случаях перенашивания.

Третий вариант характеризуется различным временем возникновения брадикардии по отношению к сокращениям матки и является комбинацией первых двух вариантов. Он получил название «вариабельной брадикардии». При этом типе брадикардии реакция сердца плода при каждых последующих сокращениях матки бывает различной. Различными бывают также продолжительность и интенсивность брадикардии. Частота сердцебиения плода иногда уменьшается до 100 в 1 мин (нередко до 50—60), продолжительность брадикардии бывает от 10 с до 1 мин и более. Изменение положения матери и манипуляции на плоде нередко улучшают характер фонокардиограммы при последующих схватках. Ацидоз у плода отмечается только в тех случаях, когда частота сердцебиения бывает ниже 70 в 1 мин и продолжительность брадикардии превышает 1 мин.

Существует единое представление о механизме возникновения брадикардии второго типа. Как полагают, он обусловлен фетоплацентарной недостаточностью, углубляющейся во время сокращений матки. Инъекция атропина матери вызывает лишь некоторое уменьшение величины брадикардии, но полностью ее не устраняет. При гипероксии у матери частота сердцебиения у плода восстанавливается до исходных величин. Основываясь на этих данных, Caldeyro-Barcia с соавт. (1966) полагают, что в механизме развития этого типа

брадикардии имеет значение гипоксия миокарда. Возникновение варибельной брадикардии у плода связывают со сдавлением пуповины во время сокращений матки. Однако в настоящее время это широко распространенное представление о механизме развития варибельной брадикардии подвергается критике (Sureau, 1975, и др.). Имеется очень большое количество переходных форм, особенно этого типа брадикардии, которые очень трудно оценить. Экспериментальные исследования показали, что изменения сердечной деятельности плода при действительном сдавлении пуповины отличаются от тех, которые в клинике относят за счет сдавления пуповины во время сокращений матки. Механизм развития варибельной брадикардии у плода во время родов еще недостаточно ясен и для его уточнения, видимо, требуется проведение экспериментальных работ. По поводу механизма развития брадикардии первого типа высказывают различные мнения.

Ноп полагает, что первый тип брадикардии возникает в связи со сдавлением черепа плода, изменением кровотока в мозговом стволе и гипоксическим раздражением ядра блуждающего нерва.

Комплекс наших экспериментальных и клинико-физиологических наблюдений дает нам основание считать, что в механизме ранней брадикардии имеет значение нарушение гемодинамики в функциональной системе мать — плацента — плод. Быстро возникающую брадикардию плода мы наблюдали в эксперименте при многих вмешательствах, сопровождающихся рефлекторным уменьшением интенсивности маточно-плацентарного кровотока. Кратковременная брадикардия у плодов кролика возникала при прикосновении к животному, при громком стуке, при вдыхании самкой веществ, раздражающих верхние дыхательные пути, например эфира, табачного дыма и аммиака (см. рис. 25). Холодовое раздражение кожи самки кролика сопровождалось замедлением сердцебиения у плодов на 20—40 уд. в 1 мин, которое наступало в первую минуту после начала раздражения и продолжалось 1—3 мин (К. Д. Утегенова, 1954). В это же время у крыс уменьшался и кровоток в матке, измерявшийся при помощи термистера, введенного в полость матки между ее стенкой и оболочками плода (И. И. Бенедиктов, 1959). Эти наблюдения послужили основой для разработки и применения в клинике холодовой функциональной пробы у беременных женщины для выявления нарушений функциональной взаимосвязи матери и плода (см. с. 151). Раздражение ретикулярной формации среднего мозга самки кролика вызывает ряд вегетативных сдвигов в организме животного, в том числе и уменьшение объемной скорости кровотока в маточно-плацентарной артерии, которое возникало в среднем через 20 ±

$\pm 3,2$  с от начала раздражения. Вслед за изменением маточно-плацентарного кровотока (в среднем через 5 с) у плодов развивалась брадикардия, которая не была связана с сокращениями матки. Реакции длились от нескольких секунд до 10 мин. Нередко изменения кровотока в маточной артерии и брадикардия у плодов возникали при включении («on-effect») и выключении («off-effect») тока, раздражающего ретикулярную формацию среднего мозга самки. В этих случаях реакции сосудов матки и сердца плода возникали почти одновременно (Т. Е. Имнадзе, В. А. Лопатин, 1969).

В хронических опытах на самках кролика, исключающих фиксацию животного, наркоз и другие дополнительные воздействия, было показано, что в первую же минуту кровопускания, произведенного у самки в конце беременности, у плодов возникает быстро преходящая брадикардия, которая не связана с падением системного артериального давления у самки. На 10—24-й минуте от начала кровопускания (при потере 5—19% крови) наступает вторичная брадикардия, степень которой находится в прямой зависимости от количества выпущенной крови и изменений артериального давления у самки. Первоначальная брадикардия у плодов возникает в связи с кратковременными рефлекторными спазмами сосудов матки, возникающими во время манипуляций, сопутствующих кровопусканию (прикосновение к уху, разрез кожи и краевой вены уха и др.). Блокада сосудистых альфа-адренорецепторов, которая достигается путем внутривенного введения самке 10 мг фентоламина, предотвращает развитие первоначальной брадикардии у плодов, что объясняется, возможно, ослаблением реакции сосудов матки на катехоламины, выделяющиеся при стрессе у животного. Прямая зависимость между изменением артериального давления и частотой сердечных сокращений плодов установлена лишь на последних этапах кровопотери. В острых опытах на самках кролика, не сопровождавшихся введением фентоламина, установлена прямая корреляция между снижением кровотока в матке и степенью брадикардии у плодов, которая возникает с первых же минут кровопускания и становится наибольшей к моменту, соответствующему потере 15% крови (И. М. Лебедева и др., 1971). Значительная, но кратковременная брадикардия у плодов возникает в связи с рефлекторной сосудистой реакцией матки при раздражении рецепторов сосудов в момент толчкообразного введения самке 0,8% раствора аминазина. После предварительного введения в сосудистое русло новокаина в дозах, понижающих чувствительность сосудистых рецепторов, инъекции аминазина сопровождаются лишь незначительной брадикардией у плодов (Н. Н. Константинова, 1961). В опытах с перфузией матки беременной кошки обнаружена синхронность колебаний скорости перфузии

маточной артерии и ритма сердечной деятельности плода, что особенно четко выявлялось после внутривенного введения животному сигетина, усиливающего колебания тонуса сосудов матки (Н. Л. Гармашева и др., 1966). Брадикардия у плода развивается при внезапном волнении женщины во время болевой реакции, связанной с некоторыми манипуляциями, например внутримышечной инъекцией сульфата магния, при условнорефлекторных сосудистых реакциях матери (Н. Н. Константинова, 1964).

Все приведенные данные свидетельствуют, во-первых, о выраженной функциональной связи интенсивности кровотока в маточно-плацентарных и фетальных сосудах плаценты и, во-вторых, о быстрой реакции сердца плода на изменение интенсивности кровотока в фетальных сосудах плаценты. Уменьшение объема венозного возврата вызывает сразу же увеличение интервалов между отдельными сокращениями. Если же во время брадикардии, возникшей у плодов морской свинки после перевязки пуповины, в пупочную вену толчками вводить по 0,5 мл физиологического раствора, то при каждой инъекции наблюдается кратковременное увеличение частоты сердцебиения плода (Г. П. Полякова, 1952). Нет сомнения в том, что родовые сокращения матки, нарушающие маточно-плацентарный кровоток, вторично изменяют фетоплацентарное кровообращение. При этом сокращается объемный кровоток по пупочной вене и повышается давление в нисходящей аорте плода, что и является, вероятно, основной причиной замедления сердечного ритма типа «дип-1». Это положение подтверждается еще и тем, что брадикардия у плода очень часто развивается после вскрытия плодного пузыря, которое, как показано в эксперименте М. А. Пуговишниковой (1959) и в клинике Brotanek (1967), сопровождается снижением маточного кровотока. По данным исследования Л. И. Аккермана (1964), проведенного в нашей лаборатории, после отхождения околоплодной жидкости при нормальном течении родов средняя частота сердцебиения плода уменьшается с  $141,5 \pm 1,9$  до  $133,4 \pm 1,6$  удара в 1 мин ( $p < 0,01$ ) и значительно ослабляется его двигательная активность (с  $2,71 \pm 0,07$  шевелений за 10 мин до  $1,9 \pm 0,1$ ). После отхождения вод брадикардия у плодов во время схваток возникает гораздо чаще.

Тот факт, что ранняя брадикардия чаще возникает при беременности, протекающей с высоким риском для плода, не противоречит нашему представлению о механизме ее возникновения. При хронической недостаточности плаценты, когда маточно-плацентарный кровоток уменьшен, даже незначительный рефлекторный спазм сосудов матки может привести к изменению фетоплацентарного кровотока, при котором возникает реакция сердца плода.

Известно, что симптомом гипоксии является учащение сердечного ритма плода до 160 и более в 1 мин. Caldeygo-Barcia и его соавт. (1968) считают, что признаками неблагополучия плода является сочетание этого симптома с «дип-2». Эти признаки, по данным авторов, ассоциируются с гипоксией плода и его ацидозом, а также с депрессией новорожденных и неврологическими нарушениями у них. Авторы рекомендуют функциональную пробу с введением матери атропина для оценки тяжести повреждения плода. Если после инъекции атропина у плода возникает тахикардия выше 170 ударов в 1 мин, то это свидетельствует о тяжелом нарушении состояния плода. У одного из плодов незадолго до смерти постатропиновая реакция достигала 220 ударов в 1 мин.

Следует отметить, что при отсутствии специальных приборов, позволяющих вести непрерывную регистрацию частоты сердцебиения плода, можно подсчитывать эту частоту за 20—15-секундные периоды при выслушивании сердцебиения плода. Подсчет следует начать с начала сокращений матки и закончить через 2 мин после ее расслабления. Перерывы между подсчетами могут быть равны 5 с. При этом фазы сокращения матки могут быть определены пальпаторно. Между сокращениями нужно также подсчитывать среднюю частоту сердцебиения. Однократный подсчет сердцебиений между сокращениями — метод неправильный. Он может во многих случаях быть причиной просмотра нарушения состояния плода (Caldeygo-Barcia et al., 1968).

Весьма ограниченные возможности получения информации о состоянии плода в родах, сочетающиеся с большими потребностями в ней для практических клинических целей, заставили многих исследователей разрабатывать и эмпирически проверять приемы, которые повысили бы диагностическую ценность изменений сердечной деятельности плода. Так, Caldeygo-Barcia (1970) нашли, что для прогноза состояния новорожденного по брадикардии второго типа, имеет значение сумма всех амплитуд «дип-2» в процессе родов. Однако, если явления «дип-2» исчезают в последние 2 ч перед рождением ребенка, они теряют свое прогностическое значение.

Shelley и Tipton (1971) предложили определять планиметрически площадь «дип-2». Авторы нашли корреляцию между этим показателем, вычисленным в течение последнего часа родов, и оценкой новорожденного по шкале Апгар. По данным Sureau и соавт. (1970), прогностическое значение имеет количественное выражение площади, занятой так называемой остаточной брадикардией, которая продолжается после окончания сокращения матки. Sturbois с соавт. (1975) определяли еще и ту часть площади брадикардии, которая ограничена началом и концом сокращения матки, и обозна-

чили ее как «совпадающую с периодом сокращения матки». Для того чтобы облегчить определение типа брадикардии у плода, Seidl с соавт. (1975) предложили всю площадь брадикардии разделить на части, соответствующие различным вариантам замедления сердцебиения плода, и определять их соотношение. Часть площади брадикардии между началом сокращения матки и его пиком названа авторами «ранней», между пиком и концом сокращения матки — «средней» и между концом сокращения матки до восстановления исходного уровня частоты сердцебиения плода — «поздней». При «дип-1» соотношение этих частей составляет 1:1:0, при «дип-2» — 0:1:1. При вариабельной брадикардии соотношения этих частей могут быть очень различными.

Вычисления различных частей площади брадикардии очень трудоемки и могут быть осуществлены в основном с помощью ЭВМ.

Для прогнозирования состояния новорожденного ребенка были предложены различные индексы и определены их критические значения.

Charvet с соавт. (1970) предложили определять «дистресс-индекс», который вычисляется по формуле:

$$\text{дистресс-индекс} = \frac{\text{продолжительность брадикардии} \times \text{амплитуда}}{100}$$

за 30 мин. Если он был меньше 2,05, то оценка состояния новорожденного по шкале Апгар превышала 6. Коматому с соавт. (1968) предложили определять индекс брадикардии, который высчитывается по формуле:

$$\text{индекс брадикардии} = \frac{\text{амплитуда брадикардии} \times \text{продолжительность брадикардии}}{\text{амплитуда сокращения матки} \times \text{продолжительность сокращения матки}}$$

Критическое значение этого индекса, по данным авторов, — 0,5, а по данным Krause с соавт. (1973) — 1,1. При индексе брадикардии больше чем 1,1 рН крови из скальпа плода меньше 7,25. Seidenschneur и Heinrich (1975) используют предложенный ими коэффициент брадикардии, определяемый за каждые 10 мин, который равен:

$$\frac{\text{число сердечных сокращений плода}}{\text{число сокращений матки}} \cdot \frac{1}{10}$$

Приближение этой величины к 1 указывает на ухудшение состояния плода.

Л. С. Персианинов и его сотрудники изучали диагностическое значение фазового анализа электрокардиограммы (Л. С. Персианинов и др., 1963, 1967; И. В. Ильяин, 1963).

Авторы нашли, что при гипоксии плода изменения, выявляемые при фазовом анализе, возникают раньше других нарушений сердечной деятельности плода. Так же как и во время беременности, в первом периоде родов нарушение функции сократимости миокарда проявляется отклонением длительности механической систолы от нормальных ее величин более чем на  $\pm 0,02$  с, в период изгнания при патологической брадикардии — ее удлинением более чем на  $0,03$  с. Длительность сердечных циклов колеблется в широких пределах — от  $0,3$  с (при тахикардии) до  $1$  с (при значительной брадикардии). Тахикардия не сопровождается нарушением фазовой структуры сердечных циклов, в то время как при брадикардии они значительно нарушаются. Изменяется длительность диастолы и механической систолы. Удлиняется фаза асинхронного сокращения желудочков (с  $0,03$ — $0,05$  до  $0,07$ — $0,08$  с при глубокой асфиксии), что свидетельствует о нарушении функции проводимости и является одним из показателей выраженной гипоксии плода.

Для диагностики состояния плода и для научного исследования полезна комплексная характеристика различных показателей во время родов. Так, К. В. Чачава и его соавт. (1972) разработали метод, в котором с помощью электродов, наложенных на головку рождающегося ребенка, производится одновременная регистрация реоэнцефалограммы, электроэнцефалограммы и кардиограммы. У роженицы регистрируют реограмму матки, внутриматочное давление, энцефало-, электро- и пневмограммы. В первом периоде родов во время схваток, сопровождающихся умеренным повышением внутриматочного давления, у матери изменяются все регистрируемые показатели, у плода — только реоэнцефалограмма. Ее изменения отражают увеличение тонуса сосудов мозга и затруднение оттока крови из него. К концу схватки тонус сосудов мозга и кровотока в нем восстанавливаются. Поскольку электроэнцефалограмма у плода во время схватки остается без изменений, авторы полагают, что нормальная родовая деятельность оказывает не очень значительное влияние на мозговое кровообращение у плода.

В исследованиях, проведенных в нашей лаборатории А. М. Николаевой и В. А. Рындиным (1973), в которых одновременно регистрировали реогистерограмму с шейки матки, отражающую гемодинамику матки, реоэнцефалограмму плода, его сердечную деятельность и внутриматочное давление, показано, что начальные изменения кровотока в матке, возникающие за  $8$ — $16$  с до начала увеличения внутриматочного давления, не отражаются на кровообращении в мозге у плода. Во время нормального сокращения матки изменения реоэнцефалограммы плода выражены значительно меньше, чем реогистерограммы с шейки матки. Авторы наблюдали, что у

плода изменения реоэнцефалограммы возникали раньше изменений его сердечной деятельности.

Предложена следующая трехбалльная система оценки степени нарушения частоты сердцебиения плода во время сокращений матки: 1) незначительная брадикардия: продолжительность менее 30 с независимо от степени уменьшения частоты сердцебиения или же уменьшение частоты сердцебиения не ниже чем до 80 в 1 мин независимо от продолжительности брадикардии; 2) умеренная брадикардия: меньше 70 уд. в 1 мин при продолжительности 30—60 с или 70—80 уд. в 1 мин при продолжительности менее 60 с; 3) значительная брадикардия: менее 70 в 1 мин при продолжительности ее более 60 с или прекращение флюктуаций сердечного ритма, сочетающееся с брадикардией (Rüttgers, Kubli, 1971).

Fischer с соавт. (1976) описали дополнительные критерии изменения сердечной деятельности плода, сопровождающие переменную брадикардию, которые, по мнению авторов, и определяют прогностическое значение этого типа брадикардии. Прогностически неблагоприятными признаками являются следующие: 1) медленное восстановление частоты сердцебиения до исходного уровня; 2) отсутствие флюктуаций сердечного ритма во время брадикардии; 3) отсутствие учащения сердцебиения перед началом брадикардии; 4) длительная компенсаторная тахикардия, развивающаяся после брадикардии; 5) восстановление частоты сердцебиения до уровня ниже исходного; 6) следующие друг за другом эпизоды длительной брадикардии, между которыми частота сердцебиения плода остается на низком уровне.

Для оценки состояния плода во время родов имеют значение величина флюктуаций его сердечного ритма, характер двигательной активности плода и величина миокардиальной рефлексии. Исследование Л. И. Аккермана (1964) показало, что при неосложненном течении беременности и родов внутриутробная асфиксия наблюдалась особенно часто в той группе плодов, у которых в интервалах между схватками в первом периоде родов отмечалась слабая двигательная активность ( $0,7 \pm 0,4$  движения за 10 мин при норме  $2,3 \pm 0,2$ ), было небольшое учащение сердцебиения при шевелениях ( $13,0 \pm 2,4$  уд. в 1 мин при норме  $16,9 \pm 1,2$  в 1 мин) и значительное уменьшение колебаний частоты сердечного ритма (менее чем до 1 в 1 мин). Изменения флюктуаций сердечного ритма и двигательной активности плодов при внутриутробной асфиксии, по данным автора, являются ранними симптомами нарушения состояния плода; они предшествуют появлению у него брадикардии во время схваток.

Многие авторы предлагают схемы оценки состояния плода по десятибалльной системе подобно схеме, предложенной Алгар для оценки состояния новорожденного. Наиболее про-

стая из них, основанная на 5 показателях, получаемых при полуколичественном анализе кардиотокограмм, предложена Fischer с соавт. (1976). Основными показателями состояния плода авторами выбраны следующие: 1) уровень базальной частоты сердцебиения (если он сохраняется в течение 10 мин); 2) флюктуации сердечного ритма, которые характеризуются двумя показателями — шириной записи кардиотокограммы на ленте (по наибольшей амплитуде колебаний ритма — *Vandbreite*) и числом пересечений линии основного уровня частоты сердцебиения; 3) кратковременные или длительные отклонения ритма сердечной деятельности от основного (тахикардия или брадикардия). Каждый показатель оценивается от 0 до 2 баллов. Нормальному состоянию плода соответствует оценка 8—10 баллов. Оценка 4 балла и менее характеризует значительное нарушение состояния плода и прогностически неблагоприятна. При оценке 5—7 баллов необходимо дальнейшее наблюдение за плодом. Для адекватной оценки состояния плода выбирают наиболее неблагоприятные участки кардиотокограммы, на которых имеются наибольшие изменения сердечной деятельности плода. Длительность регистрации не должна быть менее 30 мин. Авторы полагают, что эта схема может быть использована также и для оценки состояния плода во время беременности.

Схема оценки состояния плода по Fischer с соавт. (1976)

		0	1	2
Базальная частота сердцебиения	Уровень (уд/мин)	<100 >180	100—120 160—180	120—160
	Ширина записи на ленте — наибольшая амплитуда (уд/мин)	<5	5—10 >30	10—30
	Число пересечений уровня в 1 мин	<2	2—6	>6
Изменения частоты сердцебиения	Тахикардия	Отсутствует (даже во время шевеления)	Периодическая (возникающая в связи с родовой деятельностью)	Спорадическая
	Брадикардия	Поздняя или переменная с неблагоприятными признаками	Переменная	Отсутствует или возникает спорадически «дип-0» (урежение продолжительностью 30 с)
Общая оценка				

Для диагностики состояния плода в первом периоде родов применяются некоторые функциональные пробы, проводимые у рожениц, например кислородная проба Stemberga, окситоциновый тест (см. с. 151). Т. В. Червакова (1963) в качестве функциональной пробы предложила пальпацию головки плода (особенно швов и родничков) при головном предлежании и его стоп при тазовом предлежании во время влагалищного исследования роженицы. При гипоксии у плода эти манипуляции через 2—5 с вызывают резкие изменения частоты сердечного ритма (учащение 78—84 уд/мин), громкости и длительности звучания тонов сердца, появление непостоянных шумов и дополнительных осцилляций между тонами. Восстановление сердцебиения начиналось через 3—12 с после окончания влагалищного исследования. Причиной этих изменений сердцебиения плода, как полагает автор, является раздражение кожных рецепторов, а при пальпации швов и родничков — некоторые колебания внутричерепного давления.

Интересна попытка применения метода непрерывного измерения температуры кожи головки плода и стенки влагалища (при помощи термистеров) для оценки состояния плода и функции плаценты (Peltonen et al., 1976). Авторы считают, что наиболее показательным является различие этих температур ( $\Delta T$ ). При нормальных родах  $\Delta T$  колеблется от 0,1 до 0,25°C. Разница возрастает при гиперактивности матки и при появлении признаков нарушения состояния плода. По мнению авторов,  $\Delta T$  является показателем функции плаценты.

#### БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ ПЛОДА

Для диагностики внутриутробной асфиксии очевидна целесообразность прямого определения в крови плода  $P_{O_2}$  (его гипоксии),  $P_{CO_2}$  (его респираторного ацидоза) и содержания кислых продуктов обмена веществ (его метаболического ацидоза) и определения pH для суммарной оценки степени ацидоза. Однако такое исследование долгое время было недоступным, изучали лишь кровь ребенка в третьем периоде родов, которую можно легко извлечь отдельно из пупочной вены или артерии. Если пуповину пережать двумя клеммами в первые секунды после рождения ребенка и затем исследовать кровь, находящуюся в участке между ними, то, казалось бы, полученные данные могут в какой-то степени отражать газообмен и кислотно-щелочной баланс плода в последние минуты его пребывания в матке. Такое исследование имеет некоторое значение для ретроспективной оценки состояния плода, но все же очень ограниченное, так как рассматриваемые показатели во время родов меняются очень быстро,

причем плод попадает в наиболее трудные условия внешнего дыхания в периоде изгнания, особенно в последние его минуты, когда состояние может резко измениться. Результаты исследований показали, что данные очень пестры, и корреляция получаемых величин с состоянием ребенка, по мнению большинства авторов, невысока. Такие исследования нашли свое место во врачебном контроле при интенсивной терапии новорожденных. Но для диагностики интранатальной внутриутробной асфиксии нужно было получать сведения значительно раньше — в различные периоды родового акта.

Существенный сдвиг в этом отношении был вызван двумя обстоятельствами. Во-первых, были разработаны методы определения показателей газообмена и кислотно-щелочного баланса плода в малых количествах крови и, во-вторых, был предложен и введен в практику метод взятия крови из предлежащей части (обычно из головки) рождающегося ребенка.

Для диагноза и оценки степени тяжести внутриутробной асфиксии имеют значение следующие конкретные показатели крови плода:  $P_{O_2}$ ,  $P_{CO_2}$  и, кроме того, все факторы, кроме  $P_{CO_2}$ , которые влияют на рН, прежде всего избыток оснований — ВЕ (base excess) в мэкв/л. В тех случаях, когда величина ВЕ отрицательна, применяют равнозначный термин — дефицит оснований ВД (base deficit). ВЕ определяется по количеству оснований, которые нужны для восстановления рН до нормы при  $CO_2$  40 мм рт. ст. и температуре  $37^\circ C$  и при достаточном насыщении крови кислородом. Первично возникающий ВД приводит к снижению рН, определение которого также является обязательной частью исследования. Определяют также буферные основания — ВВ (buffer base) в мэкв/л. Между ВВ и ВЕ существуют простые отношения, и эти показатели обычно изменяются параллельно. ВЕ считают лучшим параметром для характеристики метаболического компонента кислотно-щелочного баланса (Rooth, 1974).

Наиболее распространен способ определения перечисленных выше показателей в крови плода прибором, приспособленным для исследований малых количеств биологических сред (микро-Аstrup). Нередко применяется только исследование рН крови плода или двух показателей — рН и  $P_{O_2}$ . Метод получения крови из головки плода разработан Saling (1962). Однократное определение  $P_{O_2}$  в тканях головки плода, по данным Berg и Saling (1972), не имеет большого диагностического значения, так как эта величина в процессе родов может быстро меняться и возможны погрешности определения, особенно во втором периоде родов. Авторы считают более ценным определение рН в крови плода, особенно в сочетании с непрерывной регистрацией  $P_{O_2}$  в тканях головки плода, и его сердечной деятельности.

Heidenreich и соавт. (1972) применили для исследования электроды, с помощью которых можно было непрерывно регистрировать  $P_{O_2}$  в тканях головки плода и частоту его сердечной деятельности. Электроды накладывали на головку плода вскоре после начала родов. После установления нормальных величин ( $P_{O_2}$  колебалось от 13 до 18 мм рт. ст.) более чем у 100 рожениц была применена следующая функциональная проба. Роженице давали подышать газовой смесью, содержащей 12% кислорода в азоте. После того как она 2—3 раза вдыхала эту смесь, в 92% случаев у плода уменьшались  $P_{O_2}$  и частота сердечного ритма примерно на 20%. В 8% случаев снижение  $P_{O_2}$  было более резким — до 50% от первоначальной величины, а возникшая вначале брадикардия плода сменялась тахикардией, причем эти показатели не нормализовались долгое время после того, как мать переходила на дыхание воздухом. Авторы считают, что эти случаи свидетельствуют о недостаточности систем, регулирующих снабжение плода кислородом, и о том, что эту пробу можно применять до родов для оценки маточно-плацентарной функции. При нормальных родах без дачи газовых смесей брадикардия плода наблюдалась лишь в 4% случаев во втором периоде родов. Предложенная проба, вероятно, характеризует нарушения гемодинамических процессов в функциональной системе мать — плацента — плод, так как необычную реакцию плода легче всего объяснить чрезмерно сильной рефлекторной реакцией сосудов матки во время пробы. Каковы бы не были ее механизм и диагностическая ценность, направление исследований, в которых разрабатываются методы определения степени нарушений физиологических взаимоотношений между матерью и плодом, для диагностики весьма важно.

Очень часто определяется рН в крови, взятой из предлагаемой части плода, что считают одним из наиболее важных методов диагностики внутриутробной асфиксии. Отмечено, однако, что на этой величине могут отразиться особенности кислотно-щелочного баланса матери. Если изменение рН плода возникает вторично, то его рН сразу восстанавливается до нормы, как только нормализуется состояние матери. Более опасны для плода изменения, происходящие у него независимо от кислотно-щелочного баланса матери. Поэтому считают целесообразным определение рН в крови матери и плода и разности этих величин, обозначаемой  $\Delta pH$  (Rooth et al., 1973). В норме эта величина во время родов бывает более или менее постоянной, хотя и у матери, и у плода отмечается некоторый ацидоз. Характер его различен: у матери развивается метаболический ацидоз с уменьшением рН, но постоянным  $P_{CO_2}$ . У плода же, напротив, увеличивается  $P_{CO_2}$ , причем, несмотря на снижение насыщения крови кис-

лородом, содержание молочной кислоты у него увеличивается меньше, чем у матери (Rooth et al., 1972).

Поскольку во время родов жизнедеятельность плода претерпевает физиологические изменения, отражающиеся на рассматриваемых показателях его состояния, весьма важной базой для диагностики является установление пределов их нормальных величин. Krause (1972) приводит сводку литературных данных, характеризующих изменения состояния плода во время нормальных родов. К началу родовых сокращений матки в крови, полученной из скальпа плода, нет никаких признаков метаболического ацидоза. По данным различных авторов, рН в это время колеблется от 7,30 до 7,39, ВД — от 1,16 до 8,8 мэкв/л,  $P_{CO_2}$  — от 39,7 до 44,5 мм рт. ст.,  $P_{O_2}$  — от 16,6 до 22,9 мм рт. ст. Однако к концу периода изгнания эти величины изменяются. Сводные данные об этих изменениях по литературным материалам, выраженные в разнице между их значениями в начале периода раскрытия шейки матки и в конце периода изгнания плода, таковы: рН уменьшается на 0,05—0,12, ВД увеличивается на 3,2—5,5 мэкв/л,  $P_{CO_2}$  увеличивается на 5,0—7,8 мм рт. ст.,  $P_{O_2}$  уменьшается на 2,9—5,7 мм рт. ст.

Вопрос о том, насколько по крови, взятой из подлежащей части рождающегося ребенка, можно судить об изменениях в его циркулирующей крови, широко обсуждался в печати. Особенно велика опасность погрешности во втором периоде родов, когда подлежащая часть сдавливается тканями родовых путей матери и кровообращение в ней может быть изменено. Большой опыт исследователей многих стран показал, однако, что этот метод позволяет ориентироваться в степени биохимических изменений крови плода и успешно используется в диагностике. В первом периоде родов он точнее отражает состояние плода, чем во втором, однако, поскольку хорошо изучены нормальные изменения в процессе родов, достоверные отклонения от них могут иметь существенное диагностическое значение и во втором периоде родов.

Биохимическое исследование крови плода, полученной из его подлежащей части, было использовано для изучения диагностического значения других тестов. Примером может служить изучение ряда биохимических показателей у плодов следующих 4 групп: 1) единственным симптомом неблагополучия являлось наличие мекония в околоплодной жидкости, 2) наличие мекония в околоплодной жидкости сочеталось с брадикардией плода, 3) была только брадикардия плода и 4) была только тахикардия плода. В крови плода исследовали рН (а также рН у матери и  $\Delta$ рН),  $P_{CO_2}$ , ВЕ, насыщение кислородом, содержание глюкозы, лактата, пирувата, бета-гидроксипирувата, глицерола и натрия. Наиболее значитель-

ные биохимические изменения по сравнению с контрольной серией были во 2-й и 3-й группах, т. е. в тех случаях, когда у плода была брадикардия. При этом возрастала частота метаболического ацидоза. Не было достоверных различий между группами в содержании в плазме глюкозы, бета-гидроксипутирата, глицерола или натрия. В 3-й группе было умеренное, но не достоверное уменьшение насыщения крови кислородом. В 1-й и 4-й группах были очень незначительные отклонения от нормы в биохимической характеристике состояния плода (Gårdmark et al., см. Gårdmark, 1974).

Одним из чувствительных показателей внутриутробной гипоксии является увеличение содержания в пуповинной крови промежуточного продукта распада АТФ-гипоксантина (Saugstad, 1976).

Методы биохимических исследований крови рождающегося ребенка в настоящее время применяются довольно широко. Диагностическая ценность этих исследований изложена в монографии Л. С. Персианинова и соавт. (1971).

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ОКОЛОПЛОДНОЙ ЖИДКОСТИ

Одним из методов исследования состояния плода в конце беременности и в родах является изучение околоплодной жидкости при помощи амниоскопии, введенной в акушерскую практику Saling (1962). Подробное описание этого метода и его возможностей представлено Л. С. Персианиновым и соавт. (1973). С помощью этого метода можно оценить количество околоплодной жидкости и изменение ее окраски, зависящее от примесей мекония. Отхождение мекония, согласно распространенной концепции, является следствием реакции кишечника плода при его гипоксии. Снижение содержания кислорода в крови плода вызывает усиленную перистальтику кишечника и расслабление сфинктера прямой кишки, в результате чего меконий выбрасывается в околоплодную жидкость. Однако опыты, проведенные на беременных обезьянах, показали, что гипоксия или гипероксия у матери не сопровождается усилением перистальтики кишечника у плода (Speert, 1943). Экспериментальные данные показывают, что нет связи между уровнем кислорода в крови у плода и характером перистальтики его кишечника. В клинических исследованиях также не обнаружена связь между ацидемией у плода и появлением мекония в околоплодной жидкости (Saling, 1971; Abramovici et al., 1974, и др.). Полагают, что в механизме выделения мекония большую роль играет ваготония, которая может возникнуть у плода в связи с остро развившимися кратковременными нарушениями маточно-плацентарного или пупочно-плацентарного кровообращения.

Пигменты мекония окрашивают околоплодную жидкость в зеленый цвет. Эта окраска сохраняется длительное время

и может быть обнаружена через несколько часов и дней. Окрашивание пигментами ногтей плода, его кожи, пуповины и оболочек наступает через 4—6 ч после отхождения мекония (Fujikuga, Klionsky, 1975). Обнаружение мекония в околоплодной жидкости не всегда свидетельствует о неблагоприятном состоянии плода в данный момент. Его наличие может быть вызвано кратковременными реакциями плода на какие-то раздражения, которые могли иметь место задолго до исследования.

По поводу диагностического значения характера мекония, обнаруживаемого в околоплодной жидкости, имеются противоречивые мнения. Л. С. Персианинов (1967) считает, что равномерное окрашивание околоплодной жидкости говорит о более длительном страдании плода, взвешенные хлопья и комочки — о кратковременной реакции плода. Abramović с соавт. (1974) полагают, что тип мекония зависит от способности кишечника плода абсорбировать воду из заглатываемой им околоплодной жидкости. При большой абсорбции воды кишечником выделяется оформленный меконий, при малой абсорбции — жидкий, водянистый. Цвет же мекония зависит от количества содержащихся в нем желчных пигментов. Характер мекония поэтому, по мнению авторов, не может иметь определенного значения в диагностике нарушения состояния плода. Однако все исследователи пришли к выводу о том, что появление мекония в околоплодной жидкости в диагностике внутриутробной асфиксии плода не может иметь самостоятельного значения. Saling (1971) рассматривает его как предупреждающий симптом, при появлении которого необходимо проведение целого ряда дополнительных исследований. Abramović и соавт. (1974) рассматривают выделение мекония у плода во время родов как один из признаков ваготонии, являющейся во многих своих проявлениях компенсаторной; следовательно, наличие мекония, как полагают авторы, можно считать косвенным признаком компенсаторной фазы нарушения жизнедеятельности плода. Последующие изменения сердечной деятельности плода в процессе родов или снижение рН в его крови, взятой из головки, являются признаками нарушения компенсации. Поэтому в случаях появления мекония в околоплодной жидкости непрерывная одновременная регистрация сердечной деятельности плода и сокращений матки особенно важна.

#### ИНТЕНСИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПЛОДОМ ВО ВРЕМЯ РОДОВ

Давно известна необходимость неотступного наблюдения за состоянием рождающегося ребенка, так как опасность повреждения центральной нервной системы в это время значительно больше, чем в другие периоды жизни, а нарушения

жизнедеятельности плода могут развиваться очень быстро. Однако лишь с появлением приборов, непрерывно регистрирующих функции плода (мониторы), и приборов, регистрирующих некоторые процессы у матери и плода (кардиографы для матери и плода, кардиотокографы, регистрирующие кардиограмму плода и сокращения матки и др.), понятие «интенсивное наблюдение» приобрело другое содержание.

Методы интенсивного наблюдения за плодом еще не унифицированы. В разных учреждениях используются для этого различные приемы и методы в зависимости от наличия оборудования и опыта сотрудников. Кроме того, методы получения информации о жизнедеятельности плода продолжают быстро развиваться. Количество описанных методов выходит далеко за пределы упомянутых выше. Некоторые из новых диагностических приемов сулят большие перспективы, но требуют дорогого оборудования. К таковым можно отнести регистрацию дыхания плода с помощью современного ультразвукового прибора. Первые клинические исследования показали, что при асфиксии плода, определенной по уменьшению  $\text{pH}$  и  $\text{P}_{\text{O}_2}$  в крови из его головки и по брадикардии типа «дип-2», наблюдается прекращение нормальных дыхательных движений плода и появление вздохов типа гасп (судорожные, резкие вздохи). В родах без асфиксии дыхательные движения плода могут продолжаться при нормальном и увеличенном  $\text{P}_{\text{CO}_2}$ , но если  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  снижается, что бывает, например, при гипервентиляции легких у матери, то частота дыхательных движений плода уменьшается.

Одно из важных организационных мероприятий состоит в том, чтобы из числа всех рожениц выбрать тех, у которых во время родов особенно важно вести интенсивное наблюдение за плодом. Введено понятие «беременность с высоким риском для плода». Это понятие тоже нельзя считать строго очерченным, так как различные исследователи предлагают разный перечень акушерских и перинатологических ситуаций, которые несут в себе угрозу для плода. Но все же можно перечислить патологические процессы, при которых интенсивное наблюдение за плодом, бесспорно, необходимо. К ним относятся плацентарная недостаточность и отставание в развитии плода, осложнение беременности поздним токсикозом, эндокринными заболеваниями, гипертоническая болезнь у беременных или артериальная гипотония, Rh-конфликт, инфекционные заболевания матери, особенно если имеется подозрение на внутриутробную инфекцию. Независимо от диагноза установление неблагополучия плода при его исследовании и неблагополучия в функциональной системе мать — плод, выявленное при функциональных пробах, дает основание для предположения о высоком риске для плода в перинатальном и, в частности, в интранатальном периоде.

В последние годы в связи с обширными исследованиями по планированию семьи, поддерживаемыми ВОЗ, проведен статистический анализ результатов обследования больших контингентов женщин, позволивший установить статистически обстоятельность, способствующие перинатальным осложнениям, т. е. создающие повышенный риск для плода. Выяснилось, что многократные беременности с малыми интервалами между ними приводят к увеличению частоты перинатальных осложнений. При этом учащаются случаи предлежания плаценты, эпизодических маточных кровотечений, выпадения пуповины, неправильного положения и предлежания плода. Оказалось, что оптимальный интервал между беременностями с точки зрения уменьшения частоты перинатальных осложнений находится в пределах 2—4 лет (WHO report № 569, 1975). Частота перинатальных осложнений возрастает, если женщина подвергалась неоднократно операции аборта. Комплекс акушерских ситуаций, приводящих к увеличению частоты перинатальных осложнений, рассматривается в учебниках по акушерству и в специальных руководствах.

Для определения высокого риска для плода наиболее существенно интенсивное наблюдение за ним с помощью соответствующих аппаратов. Даже проведение только непрерывной кардиотокографии в течение родов оказалось очень полезным для ранней диагностики нарушений состояния плода. Потребность в биохимических исследованиях при этом снижается на 20% (Seidenschnur, Heinrich, 1973). Применение длительной кардиотокографии во время родов значительно улучшает показатели исхода родов для плодов и новорожденных.

Введение интенсивного наблюдения при беременности, протекающей с высоким риском для плода, значительно снизило частоту перинатальных осложнений и смертности. По данным Saling (1971), гибель плодов во время родов и новорожденных в первые 7 дней жизни при этом уменьшилась с 8,5 до 2,1%. Heinrich с соавт. (1975) сообщают о непрерывном снижении нередуцированной перинатальной смертности с 2,2% (в 1966—1968 гг.) до 1,4% (в 1974 г.). С 1971 по 1974 г. частота интенсивного наблюдения за плодом во время родов при беременности с высоким риском для плода, по данным Bollmann с соавт. (1976), увеличилась с 3 до 23,7%, а по данным Saling (1975), — до 90%. Число детей, родившихся в тяжелой асфиксии, в этой группе стало значительно меньше. По данным Krause с соавт. (1973), в 80,1% случаев оценка состояния новорожденных по шкале Апгар была 8—10, в 13,3% случаев — 6—7% и только в 6,6% случаев — меньше 6. Значительно уменьшилось число детей, родившихся в состоянии тяжелого метаболического ацидоза и резкого

угнетения (Saling, 1975). Так, рН 7,1 в пуповинной крови был обнаружен у 1,3% новорожденных (в 1970 г. — 4,4%), а в сочетании со значительным нарушением состояния новорожденных — у 3% (в 1970 г. — 1,4%).

Уменьшилось и число неврологических осложнений у детей. Патологические изменения энцефалограммы, свидетельствующие о нарушении функции центральной нервной системы, у детей в первые 2 нед жизни наблюдались реже (в 5% случаев), чем у детей в тех случаях, когда интенсивного наблюдения в родах не проводилось (в 17,6%) (Krause et al., 1975). По данным Paul и Ноп (1974), при наблюдении за плодом в родах в группе женщин при беременности с высоким риском для плода общая интранатальная смертность (1,3%) и смертность плодов, имеющих массу более 1500 г (0,6%), были ниже таковых даже при сравнении с группой женщин, у которых беременность протекала без признаков риска для плода, но во время родов подобного исследования не проводилось. В этих случаях показатели соответственно были равны 4,4 и 1,4%. Из этого следует, что оптимальным является интенсивное наблюдение при всех родах, так как даже в тех случаях, когда беременность не сопровождается высоким риском для плода, нередко неожиданные осложнения его состояния во время родов.

Расширение контингента плодов, подвергающихся интенсивному наблюдению, привело к необходимости ускорения анализа получаемых данных. Это обстоятельство, а также резкое увеличение числа новых параметров, предложенных для оценки состояния плода, основанных на полуколичественном анализе кардиотокограмм, трудность оценки различных типов брадикардии плода в связи с большим количеством их переходных форм привели к возникновению нового направления в перинатологии — использования ЭВМ для анализа комплекса симптомов нарушения состояния плода.

Введение ЭВМ в перинатальную медицину дает возможность провести количественную объективную оценку вначале многочисленных показателей состояния плода, а затем уменьшить их число за счет недостаточно информативных. ЭВМ дает также возможность выделить новые показатели с помощью математического моделирования различных процессов на основании данных, полученных в эксперименте. Показатели, обоснованные экспериментальными материалами по изучению патогенеза изменений состояния плода, могут стать весьма информативными.

Производятся попытки применения ЭВМ для изучения различных типов изменений сердечной деятельности плода с целью уточнения их диагностического значения (Ноп, 1965, и др.). Большое количество исследований связано с вычислением «площади брадикардии» и проведением корреляции

онного анализа между этим показателем, сокращениями матки, биохимическими исследованиями крови плода и состоянием новорожденного.

Так, в исследовании Tournaire с соавт. (1973) отмечена высокая корреляция между величиной «площади брадикардии» (по Shelley, Tipton, 1971), если она возникла в последний час перед рождением ребенка, с его состоянием через 1 мин после рождения ( $r=0,605$ ) и величиной рН в крови пупочной артерии ( $r=0,585$ ). Vegun с соавт. (1975) показали, что наибольшая корреляция ( $r=-0,453$ ) между величиной «площади брадикардии» и рН крови, взятой из кожи головки плода, наблюдается в тех случаях, когда брадикардия возникает через 80—140 с после начала сокращения матки и если кровь из кожи головки плода берется не позднее чем через 20 мин после начала брадикардии.

По данным Sturbois с соавт. (1975), Sureau (1975), количественный анализ даже одного показателя («площади брадикардии») имеет значительно большее прогностическое значение, чем качественный анализ кардиотоаграммы.

С помощью ЭВМ выявлена также высокая степень корреляции между  $\Delta pH$  и рН крови плода и индексом брадикардии по Komagomi ( $r=-0,98$ ) (Krause et al., 1973).

В настоящее время большое значение для оценки состояния плода придается колебаниям его сердечного ритма. Поэтому понятна попытка количественного анализа этого показателя с помощью ЭВМ (Grothe et al., 1976). Авторы предложили вычислять «площадь флюктуации» за определенный промежуток времени, что дает возможность облегчить анализ результатов при непрерывной кардиотокографии.

Однако многочисленные исследования, проведенные в нашей лаборатории, показали, что флюктуации сердечного ритма плода связаны с характером его двигательной активности и величиной миокардиального рефлекса. Поэтому все эти показатели с помощью ЭВМ должны исследоваться одновременно.

Сейчас уже делаются попытки ввести компьютеры в клинику при интенсивном наблюдении за плодом во время родов для быстрого получения информации о его состоянии. Пока еще эти работы находятся на уровне научного исследования, но уже сейчас видна целесообразность введения ЭВМ в будущем в перинатологическую практику.

## НЕКОТОРЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИУТРОБНОЙ АСФИКСИИ

В последние десятилетия широко обсуждаются следующие направления в лечении внутриутробной асфиксии: лечение кислородом, который вдыхает роженица; лечение внутривенными введениями роженице глюкозы; введение средств, улучшающих маточно-плацентарное кровообращение, а следовательно, и кислородное снабжение плода; введение препаратов, уменьшающих метаболический ацидоз матери и плода.

### ЛЕЧЕНИЕ КИСЛОРОДОМ

При недостатке кислорода в организме плода естественным было желание врачей увеличить содержание кислорода в крови матери, так как казалось, что при этом плод обязательно получит его в большем количестве. Одно время при интранатальной асфиксии широко применялась дача беременной женщине 100% кислорода. Потом к лечению внутриутробной асфиксии таким способом стали относиться более сдержанно.

Известно, что избыток кислорода для организма вреден. В процессе эволюции имело большое значение развитие сопротивляемости к токсическому действию кислорода, открытому и изученному Бером в его ставшей классической работе (Bert, 1878). Позднее выяснилось, что токсическое действие кислорода проявляется в основном на клеточном уровне. Избыток кислорода инактивирует ряд энзимов, причем особенно высока чувствительность тканей мозга. В мозге при этом нарушается обмен гамма-аминобутировой кислоты (GABA), которая, как известно, имеет большое значение в деятельности мозга. Кислород может вызвать судороги.

У плода, так же как и у взрослого, имеются механизмы, защищающие его от избытка кислорода, поступающего извне. Они состоят в сокращении пупочно-плацентарного кровотока и уменьшении интенсивности мозгового кровообращения.

У плода есть еще специфическая повреждаемость под влиянием кислорода. У взрослого избыток кислорода вызывает лишь некоторое уменьшение калибра сосудов сетчатки глаза. При незрелых же капиллярах в сетчатке наблюдается длительная вазоконстрикция, которая при кратковременном

эффекте обратима; но если эта вазоконстрикция длится дольше двух дней, то происходит облитерация капилляров сосудов, что является первой стадией ретролентарной фиброплазии. У плода человека сетчатка имеет развитые сосуды к VIII мес беременности, и после этого срока ретролентарная фиброплазия возникает редко. Вторая стадия этого заболевания — пролиферативная. Оставшиеся капилляры врастают в стекловидное тело. Новые сосуды очень проницаемы, через них легко проникают жидкость и кровь, образуются отек и геморрагия. Как известно, это заболевание может привести к слепоте.

При вдыхании 100% кислорода беременной женщиной у нее тоже возникает реакция защиты плода от избытка кислорода. Она заключается в уменьшении интенсивности маточно-плацентарного кровотока. В опытах на беременных овцах Karlsson (1974) отмечал уменьшение кровотока в матке при увеличении  $P_{O_2}$  в артериальной крови более чем до 400 мм рт. ст. При артериальном  $P_{O_2}$  300 мм рт. ст. такого эффекта не наблюдалось. У молодых здоровых беременных женщин вдыхание 50—60% кислорода приводит к увеличению  $P_{O_2}$  в крови до 300—400 мм рт. ст. В пупочной вене  $P_{O_2}$  повышается самое большее на 10—15 мм рт. ст. (Bartels, 1970). При этом уровне наблюдается увеличение трансплацентарного градиента кислорода без существенного нарушения кровообращения в матке. Чрезмерная гипероксия может неблагоприятно повлиять на транспорт аминокислот и глюкозы. Поэтому целесообразно повышать уровень кислорода в крови у матери до такой степени, при которой плацентарные функции не нарушаются.

Теперь уже общепризнано, что вдыхание 100% кислорода не следует рекомендовать роженицам. Считают, что максимально допустимая концентрация не должна превышать 50% кислорода во вдыхаемой газовой смеси, но и ее не следует применять в течение более нескольких часов, так как это может повредить плоду (Bartels, 1970). Вдыхать кислород очень короткое время также нецелесообразно по двум причинам: во-первых, это не дает нужного эффекта и, во-вторых, по наблюдениям Stembera (1956), после прекращения дачи кислорода у плода возникает состояние, которое характерно для гипоксии: брадикардия и усиление шевеления (см. с. 156). Вдыхание матерью кислорода при асфиксии плода, по данным многих исследователей, не устраняет ацидоза у плода, рН его крови остается либо без изменений, либо незначительно повышается, несмотря на то что  $P_{O_2}$  в пупочной вене увеличивается и нередко доходит до нормальных величин. Одна из причин заключается, по-видимому, в том, что при асфиксии плода нередко уменьшается маточно-плацентарный и пупочно-плацентарный кровотоки. Последний, по данным

Stemberga и соавт., иногда уменьшается вдвое или втрое по сравнению с нормальным его уровнем, в связи с чем и снижается поступление кислорода к плоду за единицу времени. В опытах на собаках, проведенных Voba с соавт. (1967), показано, что в тех случаях, когда у животных в конце беременности производилось дробное кровопускание, в результате которого снижался маточно-плацентарный кровоток и у плодов развивалась асфиксия, вдыхание кислорода самкой не вызывало увеличения  $P_{O_2}$  в артериальной крови плода, хотя  $P_{O_2}$  в крови у матери значительно повышалось. Как показали Terwilä с соавт. (1973), у беременных женщин при сосудистой дистонии, как, например, в тех случаях, когда беременность протекает на фоне гипертонической болезни, ингаляции 100% кислородом вызывают большее снижение кровотока в матке по сравнению с тем, что бывает при других сопутствующих заболеваниях, например при диабете.

Повышение  $P_{O_2}$  в крови у плода в этих случаях было менее выраженным, а снижение pH — наиболее значительным.

При вдыхании 100% кислорода возникает еще одно осложнение, которое препятствует повышению pH крови плода. Оно заключается в развитии у матери гипероксической гиповентиляции, которая приводит к увеличению  $P_{CO_2}$  в ее крови и в крови плода.

С целью уменьшения или предотвращения неблагоприятного влияния кислорода на маточно-плацентарный и пупочно-плацентарный кровоток его заменяют карбогеном.

Как известно, углекислый газ оказывает сосудорасширяющий эффект и интенсивность кровотока в различных органах зависит от величины  $P_{CO_2}$  в крови. В опытах на беременных свиньях было показано, что при вдыхании животным газовой смеси, состоящей из равных количеств кислорода и углекислого газа, увеличение  $P_{O_2}$  в крови пупочной вены и в венозной крови, оттекающей от матки, выражено больше, чем при ингаляции одного кислорода. В артериальной крови самки величины  $P_{O_2}$  в обоих вариантах опыта были одинаковыми. Увеличение диффузии кислорода было связано с усилением кровотока в матке (Lawn et al., 1970). Сосудорасширяющий эффект углекислого газа на плаценту человека показан Rapigel (1962) и др.

По данным Stemberga (1967), добавление к вдыхаемому женщиной кислороду 2—7% углекислого газа предотвращает снижение  $P_{O_2}$  в крови пупочных сосудов, наступающее после прекращения ингаляции одного кислорода. Поэтому при использовании подобной смеси, по мнению автора, можно проводить у рожениц даже кратковременные ингаляции. Однако, как показали Künzel с соавт. (1970), и при вдыхании карбогена роженицей пупочный кровоток уменьшается, насы-

щение кислородом крови в пупочной вене увеличивается лишь на 10%, а  $P_{CO_2}$  — на 30%.

В связи с этим были сделаны попытки уменьшить неблагоприятное влияние кислорода на гемодинамику в системе мать — плацента — плод сочетанием его ингаляции с введением роженице препаратов, обладающих общим сосудорасширяющим действием. Saling (1963) предложил для этой цели использовать теofilлин. Как показали исследования Nobel и Meyburg (1970), в течение 15—20 мин после внутривенного введения женщине 200 мг препарата кровотоки в матке были увеличенными. Более благоприятное действие на плод при его асфиксии, как отмечает Saling, оказывало сочетание ингаляций кислорода с длительной капельной инфузией роженице теofilлина с 5% раствором глюкозы. В этих случаях содержание буферных оснований и  $P_{O_2}$  в крови плода повышалось, а  $P_{CO_2}$  — уменьшалось.

Ингаляции кислорода предлагают сочетать с внутривенным введением роженице компламина (ксантинол никотинат), усиливающего в основном капиллярный кровоток (Terivilä et al., 1973). После введения этого препарата без кислородной ингаляции женщинам, у которых беременность протекала на фоне различных заболеваний (гипертоническая болезнь, диабет и др.), авторы наблюдали некоторое повышение маточного кровотока без изменений биохимических показателей крови плода. При комбинации инъекций препарата с ингаляцией кислорода кровотоки в матке снижались так же, как при вдыхании роженицей кислорода. В крови, взятой из головки плода, увеличение  $P_{O_2}$  отмечалось в равной степени при обоих методах лечения, но рН изменялся различно: при сочетании ингаляции кислорода с введением компламина рН повышался, а при вдыхании кислорода — снижался. Наибольшее повышение рН в крови плода отмечалось в тех случаях, когда комбинированное лечение проводилось у женщин, у которых во время беременности было высокое артериальное давление (175/115 мм рт. ст. и более).

В настоящее время разрабатывается еще одно направление в профилактике и лечении асфиксии плода, которое заключается в использовании мероприятий, понижающих чувствительность центральной нервной системы плода к недостатку кислорода.

В опытах на беременных самках кролика М. И. Руднев (1976) изучал влияние антигипоксических препаратов (альфа-кетоглутарат гутимина и бемитила), вводимых самке, на течение острой асфиксии у плодов, вызванной перевязкой пуповины или пережатием сосудов матки. В одних опытах острая асфиксия у плодов вызывалась сразу после кровопотери у животных, в других — после пребывания самок в барокамере. Введение животным антигипоксических препара-

тов (100—200 мг на 1 мг массы тела) за 30 мин до острой асфиксии у плодов увеличивало продолжительность их жизни в 1½—2 раза в обоих вариантах опытов и обуславливало менее выраженное по сравнению с контролем уменьшение у них частоты сердечных сокращений, дыхательных движений и  $P_{O_2}$  в тканях. Препараты не оказывали влияния на сокращения матки. Гутимин вводят и роженицам (10 мг/кг) с целью повышения устойчивости плода к недостатку кислорода (Ю. В. Цвелев и др., 1976). Авторы отмечают, что в группе женщин, которым вводили препарат, перинатальная смертность была ниже (0,86%), чем в контрольной группе (2,1%).

К. В. Чачава и соавт. (1971) для снижения чувствительности головного мозга плода к гипоксии предложили использовать во время родов локальное охлаждение головки плода — той ее части, которая доступна для манипуляции при неполном раскрытии шейки матки. Краниocereбральная гипотермия авторами проводилась с помощью специально сконструированного устройства в течение 10—15 мин (Р. П. Шария, П. Я. Кинтрая, 1974; П. Я. Кинтрая и др., 1974). Этот метод находится в стадии изучения.

#### ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОЗОЙ

Теоретические предпосылки к лечению глюкозой внутриутробной асфиксии еще не вполне разработаны. Известно, что при недостатке кислорода у плода происходит интенсивный анаэробный гликолиз и, казалось бы, введение глюкозы может пополнить запас углеводов у плода и продлить его жизнь в условиях недостатка кислорода. Это предположение подтвердилось в опытах, проведенных в нашей лаборатории А. И. Гальпериной (см. А. П. Николаев, 1952). Беременным самкам кролика вводили внутривенно 1—6 мл 40% раствора глюкозы, затем через 5 мин после инъекции у плодов перевязывали пуповины. Изучали продолжительность жизни от момента перевязки пуповины у плодов, извлеченных из матки и погруженных в ванну-термостат из физиологического раствора. Плоды этих животных жили достоверно дольше, чем контрольные. Такие же наблюдения сделаны на самках кролика и Gelly (1968). После внутривенной шестичасовой инфузии 30% раствора глюкозы самке в количестве 9 г глюкозы на 1 кг массы у плодов, помещенных после перевязки пуповины в ванну-термостат, продолжительность жизни до остановки сердца была больше, чем у контрольных плодов. Изменения электрокардиограммы, характерные для асфиксии, и ультраструктурные нарушения в клетках миокарда, определяемые с помощью электронно-микроскопического исследования, у подопытных плодов возникали через большее

время после перевязки пуповины, чем у контрольных. До начала асфиксии содержание гликогена в сердечной мышце у подопытных плодов (после инфузии самкам глюкозы) было значительно выше, чем у плодов тех животных, которым глюкозу не вводили.

Введение глюкозы внутримышечно самим плодам перед началом асфиксии, по данным А. И. Гальпериной, не вызвало увеличения продолжительности их жизни в бескислородной среде.

В дальнейших исследованиях выяснилось, что избыток глюкозы в организме плода не всегда может быть полезен во время его асфиксии. Основная опасность состоит в том, что при очень интенсивном ее распаде и увеличении в крови содержания лактата, выведение которого через плаценту во время внутриутробной асфиксии ограничено, может возрасти метаболический ацидоз.

Подробное исследование связи между кислородным обменом и содержанием глюкозы в крови плодов, проведенное Shelley (1973), показало, что у хорошо оксигенированных плодов нежелательного влияния гипергликемии на состояние плода нет, но у несколько гипоксичных плодов при повышении содержания глюкозы свыше 40 мг на 100 мл крови наблюдается уменьшение рН вследствие увеличения содержания лактата. Иногда рН снижается даже до 7,1. У недоношенных детей, так же как у плодов и новорожденных ягнят, увеличение содержания глюкозы приводит к увеличению количества лактата.

В нашей стране имеется большой опыт применения кислорода и глюкозы для лечения внутриутробной асфиксии. Это сочетание было предложено В. Н. Хмелевским (1945) и затем подробно изучено А. П. Николаевым (1952), дополнившим это сочетание третьим элементом — кордиамином (триада А. П. Николаева). Этот метод во многих случаях способствовал выведению плодов из состояния асфиксии.

При введении глюкозы беременной женщине ее влияние на плод не ограничивается повышением уровня его гликемии. Глюкоза оказывает стимулирующее влияние на маточно-плацентарное кровообращение. Глюкоза (1 мл) в концентрации от 10 до 40%, введенная в маточную артерию кошки, увеличивает скорость перфузии через сосуды матки питательного раствора (М. Х. Баркова, 1966, 1971).

Внутривенное введение 20 мл 40% раствора глюкозы женщине в конце беременности по данным фотоколюскопии вызывает гиперемию шейки матки, которая возникает через 5—6 мин после инъекции и длится 10—15 мин (С. М. Беккер и др., 1971).

В тех случаях, когда возможен значительный переход глюкозы, возможен и достаточный переход кислорода от ма-

тери к плоду. Поэтому глюкоза может быть полезной в лечении асфиксии плода. Показания и противопоказания к ее применению для этой цели нуждаются в дальнейшем исследовании.

#### ЛЕЧЕНИЕ СИГЕТИНОМ

Нами был разработан и введен в практику в нашей стране метод лечения внутриутробной асфиксии внутривенным введением беременной женщине раствора сигетина. Свойства этого препарата (см. с. 161), в частности его способность вызывать гиперемию матки и повышать транспортную функцию плаценты, а также возможность внутривенного введения в водном растворе и отсутствие побочного действия на мать и плод, позволили широко использовать его в акушерстве в случаях, когда необходим быстрый эффект, а именно при внутриутробной асфиксии.

Первые исследования были проведены в нашей лаборатории В. П. Михедко (1959а). Выяснилось, что внутривенное введение 0,5—1 мл 2% раствора сигетина крысе приводит к быстрой нормализации сердечной деятельности плодов, у которых была значительная брадикардия, возникшая потому, что они долго находились *in situ* извлеченными из матки в условиях, когда задняя половина тела животного и плоды, у которых продолжалось пупочно-плацентарное кровообращение, были погружены в ванну с физиологическим раствором 37°C. Видимо, в механизме описанного лечебного действия сигетина на плоды имело значение его влияние на сосуды матки, способствовавшее увеличению интенсивности маточно-плацентарного кровообращения.

В дальнейшем благоприятное влияние сигетина на плоды было подтверждено в серии экспериментальных работ в условиях различных воздействий на беременных животных (кроликов и крыс), вызывающих острое нарушение маточно-плацентарного кровообращения: при острой умеренной кровопотере; при вдыхании смеси, бедной кислородом; при лихорадочной реакции (Н. Л. Гармашева и др., 1966).

Клиническое испытание препарата, проведенное В. П. Михедко (1959б) во II акушерско-гинекологической клинике Харьковского медицинского института, и исследования, выполненные в клинике нашего института (Н. Н. Константинова, Н. Г. Кошелева, 1966), показали, что внутривенные инъекции сигетина роженице в большинстве случаев нормализуют сердечную деятельность плода при его асфиксии. Во втором из указанных исследований, введение сигетина роженицам применялось с целью лечения угрожающей или уже развившейся внутриутробной асфиксии и для ее профилактики при осложнениях родов, часто сопровождающихся асфик-

сией плода (при несвоевременном отхождении околоплодных вод, длительных родах, родах при переносенной беременности и др.). Сигетин вводили роженицам в первом и втором периодах родов внутривенно по 2 мл 2% раствора. У части рожениц проводили регистрацию фонокардиограммы плода при помощи полиграфа фирмы «Галилео» до и после введения препарата в течение 1—2 ч. Сигетин оказывал благоприятное влияние не только тогда, когда была уже выраженная асфиксия плода, но и при появлении первых признаков его неблагополучия. К таковым относили отклонения от нормы его миокардиального рефлекса; резкую тахикардию, выходящую за пределы обычной, или брадикардию плода во время его шевелений, а также увеличение или уменьшение флюктуаций частоты сердцебиения плода. После инъекции сигетина в большинстве случаев эти показатели доходили до величин, характерных для нормального состояния плода. Если частота сердечной деятельности была невелика, то после введения сигетина она увеличивалась (на 8—20 уд. в 1 мин); если сердцебиение было учащенным (160 и более уд. в 1 мин), то его частота снижалась до нормы. Эти изменения наступали через 5—10 мин после инъекции и далее сердечный ритм был в пределах нормы в течение 30—40 мин, а иногда и дольше (до 3—4 ч). При кратковременном эффекте через 30 мин сигетин вводили повторно.

Инъекции сигетина, произведенные с профилактической целью при осложнениях родов, увеличивающих вероятность внутриутробной асфиксии, оказались менее эффективными, видимо, из-за кратковременности его действия, проходившего к тому времени, когда развивалась асфиксия плода.

Сопоставление эффективности действия сигетина с триадой А. П. Николаева (одновременное внутривенное введение роженице 20 мл 40% раствора глюкозы, 1 мл кордиамина и ингаляция кислорода) показало, что при лечебном применении этих двух методов более благоприятно действует сигетин. Частота случаев асфиксии, отмеченная у новорожденных после введения сигетина, была меньше ( $9,4 \pm 2,1\%$ ), чем после применения триады ( $18,3 \pm 2,6\%$ ;  $p < 0,02$ ). Достоверного различия величин перинатальной смертности в обеих группах не было. При профилактическом применении сигетин по сравнению с триадой преимуществ не имеет.

По нашей инициативе была предпринята широкая апробация сигетина, в которую были вовлечены акушерские клиники Ленинграда, Москвы, Харькова, Киева, Свердловска, Омска и Фрунзе, после чего применение сигетина для лечения внутриутробной асфиксии было разрешено Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР.

Хороший лечебный эффект сигетина при внутриутробной асфиксии плода получил А. Л. Борин (1965). По данным

Л. В. Елагиной (1965), Д. М. Уллубиевой (1966), М. Х. Барковой (1971) и З. Н. Кунаревой с соавт. (1974), внутривенное введение роженицам 40 мг сигетина в сочетании с 20 мл 40% раствора глюкозы также оказывает хороший лечебный эффект при внутриутробной асфиксии. Л. В. Елагина проводила сопоставление эффективности лечебного действия этого метода и триады А. П. Николаева при острой гипоксии плода у одних и тех же рожениц. В тех случаях, когда триада не оказывала действия на плод, внутривенное введение сигетина и глюкозы почти всегда сопровождалось улучшением его состояния. Подобные же данные получила и М. Х. Баркова (1971). Экспериментальное исследование, проведенное в нашей лаборатории М. Х. Барковой (1966, 1971), показало, что увеличение скорости перфузии маточных сосудов, возникающее под влиянием глюкозы, сопоставимо с таковым при действии сигетина; иногда оно даже более выражено, но увеличения флюктуации сосудистого тонуса, которое возникало после инъекции сигетина, глюкоза не вызывала. Сигетин и глюкоза, введенные одновременно, по своему влиянию на сосудистое русло матки проявляют себя как синергисты, способствуя большему увеличению интенсивности маточного кровотока, чем при введении каждого из этих препаратов в отдельности. М. Х. Баркова (1971) отмечает, что после внутривенного введения сигетина с глюкозой роженицам при заболеваниях, нередко сопровождающихся возникновением гипоксического состояния плода (поздний токсикоз, изосенсибилизация по резус-фактору, гипертоническая болезнь), снижаются процент детей, родившихся в асфиксии, и частота нарушений мозгового кровообращения у них, уменьшается также число осложнений у детей при переходе их к внеутробной жизни.

Эти наблюдения совпадают с литературными данными, показывающими благоприятный лечебный эффект инфузий глюкозы при отставании в развитии плодов (см. с. 179).

Таким образом, результаты приведенных исследований обосновывают целесообразность сочетанного введения сигетина и глюкозы для лечения острой гипоксии плода.

Возможность большего перехода веществ от матери к плоду под влиянием сигетина необходимо учитывать в клинике при одновременном введении его с другими лекарственными веществами.

Все исследователи пришли к заключению, что сигетин не вызывает никаких осложнений ни у матери, ни у плода. При внутривенных инъекциях сигетина отмечается некоторое усиление родовой деятельности, но недостаточно сильное для того, чтобы рекомендовать препарат для родостимуляции без комбинации с другими препаратами. По данным В. Н. Черного (1967), после введения сигетина роженице в количестве

2 мл 2% раствора, окситоическое действие хинина и питуитрина проявляется сильнее. Отмечено стимулирующее действие сигетина на сокращения матки при слабости родовой деятельности (Н. К. Егорова, 1956; Е. В. Иванова, Н. Д. Бутенко, 1964). И. Д. Лановой и соавт. (1975) успешно применяли сигетин при дискоординированной родовой деятельности. Сочетанное введение сигетина с глюкозой оказывает нормализующее влияние на характер сокращений матки, более выраженное, чем инъекции одного сигетина (М. Х. Баркова, 1971; В. В. Вершинина и др., 1969). Авторы, изучавшие влияние сигетина на родовую деятельность, пришли к заключению, что введение сигетина роженицам целесообразно для повышения чувствительности матки к веществам типа окситоцина. Увеличения частоты кровотечений и величины кровопотери в последовом периоде не отмечено (В. Н. Черный, 1967).

Таким образом, сигетин, введенный роженице внутривенно, быстро и значительно стимулирует маточно-плацентарное кровообращение и транспортную функцию плаценты и способствует выведению плода из состояния асфиксии. С целью лечения внутриутробной асфиксии и при слабости родовой деятельности сигетин нужно вводить в количестве 2—4 мл 1% раствора. В последнем случае желательнее его сочетание с другими средствами, ускоряющими родовую деятельность (окситоцином, питуитрином, хинином). Целесообразно введение сигетина с 20 мл 40% раствора глюкозы. Инъекция должна производиться медленно, чтобы избежать рефлекторных реакций сосудов матки, возникающих при раздражении сосудистых хеморецепторов в момент введения.

Противопоказанием к применению сигетина во время родов является массивная кровопотеря у роженицы и преждевременная отслойка плаценты. Увеличение кровенаполнения матки под влиянием сигетина при значительной кровопотере в родах может способствовать снижению артериального давления в системных артериальных сосудах беременной женщины, поэтому в таких случаях следует применять инъекции сигетина совместно со средствами, быстро нормализующими артериальное давление.

Относительным противопоказанием к применению сигетина можно считать стремительные роды, при которых, по данным В. Н. Черного (1967), стимулирующее влияние сигетина на сокращения матки проявляется более значительно.

#### ЛЕЧЕНИЕ ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ, УЛУЧШАЮЩИМИ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНЫЙ КРОВОТОК

Для улучшения маточно-плацентарного кровообращения начали широко изучать препараты, обладающие общим сосудорасширяющим действием.

Внутривенное введение теофиллина роженице оказывает положительный эффект при асфиксии плода. Как показали наблюдения Nobel и Meyburg (1970), в течение 10 мин после введения препарата сердцебиение плода нормализуется, а рН крови, взятой из кожи головки, повышается.

Помимо теофиллина, который применяется главным образом в комбинации с ингаляциями кислорода (см. с. 234), из этой же группы препаратов был испытан эуфиллин, содержание теофиллина в котором составляет около 80%. Эуфиллин улучшает кровообращение у матери и нормализует маточно-плацентарный кровоток. Его инфузии роженице оказывают благоприятное влияние на плод при его гипоксии: в его крови повышается  $P_{O_2}$  и рН, а  $P_{CO_2}$  снижается (Кореску et al., 1973). После внутривенного введения эуфиллина в дозе 0,24 г женщине в первом периоде родов частота сердцебиения плода повышается и ее флюктуации увеличиваются до 10—20 уд. в 1 мин. Сократительная деятельность матки сразу после инъекции несколько угнетается, но через 10—15 мин восстанавливается.

Спазмолитическое действие препарата особенно проявляется при слабости родовой деятельности (Urban, Wisniewsky, 1973).

Horska с соавт. (1970) применили аденозинтрифосфорную кислоту, после внутримышечного введения которой роженице в дозе 20 или 40 мг уже через 6—10 мин наблюдается увеличение интенсивности кровотока в матке. У плода при его асфиксии снижается  $P_{CO_2}$  в крови пупочных сосудов; уровень глюкозы в ней увеличивается, что, по мнению авторов, является следствием улучшения ее транспорта.

Было предложено использовать курантил, который, помимо сосудорасширяющего действия, обладает положительным влиянием на энергетический обмен веществ. В эксперименте показано, что он способствует накоплению гликогена в сердце. Препарат в дозе 30 мг вводили роженице внутривенно в начале родовой деятельности, а затем переходили на длительную его инфузию со скоростью 1 мг/мин вместе с 10% раствором глюкозы до конца родов. Курантил проникает через плаценту к плоду и, возможно, оказывает непосредственное на него влияние. После введения роженице препарата при гипоксии плода авторы нашли, что рН в его крови был значительно выше по сравнению с теми случаями, когда при подобном же состоянии плодов курантил не вводили (Michel, Neckeroth, 1972). Длительная (в течение 2—5 ч) инфузия препарата женщинам, у которых беременность осложнилась нефропатией (средней тяжести и тяжелой), сопровождается улучшением сердечной деятельности плода. Курантил не влияет на тонус матки. Введение препарата устраняет недостаточность маточно-плацентарного кровотока, которая не-

редко возникает после инъекции женщинам окситоцина для родостимуляции (В. С. Артамонов и др., 1976).

Хороший терапевтический эффект при угрожающей и начавшейся внутриутробной асфиксии оказывала кокарбоксилаза, которую вводили роженице внутривенно в дозе 50 мг в конце первого или в начале второго периодов родов. Частота сердцебиения плода нормализовалась через 5—10 мин после инъекции (Чачава и др., 1970).

Инфузии низкомолекулярных веществ, таких, как декстран, реомакродекс и др., проводятся с целью улучшения маточно-плацентарного кровотока не только во время беременности (см. с. 175), но и родов (Klöck, Chantraine, 1975).

Относительно широкое применение получили бета-адренергические вещества, положительное действие которых на сократительную деятельность матки и состояние плода проявляется очень быстро. Введение бета-адренергических веществ во время родов показано при чрезмерно сильных или частых сокращениях матки, приводящих к уменьшению кровотока. В этих случаях оправдана попытка улучшения состояния плода подавлением сокращений матки. Введение бета-адренергических веществ, по мнению Gamissans с соавт. (1971), еще более показано при хронической недостаточности плаценты и при осложнениях со стороны пуповины в тех случаях, когда сокращения матки вызывают нарушение кровотока в матке и в пупочных сосудах. При возникновении поздней и вариабельной брадикардии у плода при сокращениях матки в первом периоде родов и при начинающемся у него ацидозе внутривенное введение роженице бета-адренергических веществ (ритодрина, партусистена и др.) сопровождается повышением рН крови, взятой из головки плода, пуповинной и крови новорожденного. В крови у плода при этом наблюдается повышение  $P_{O_2}$  и снижение  $P_{CO_2}$ . В 90,2% случаев отмечается улучшение или нормализация кардиотокограммы.

По данным Schenk с соавт. (цит. по Klöck, Chantaine, 1975), токолитическая терапия нарушений состояния плода дала возможность в 75% случаев избежать оперативного родоразрешения. Применение препаратов в периоде изгнания, как показали исследования Gamissans с соавт. (1975), менее перспективно. Даже после нормализации кардиотокограммы плода, наблюдавшейся после введения препарата, в  $\frac{1}{4}$  случаев у детей при рождении был ацидоз.

Бета-адренергические вещества, введенные женщинам в дозах, уменьшающих сокращения матки, вызывают у них снижение систолического и диастолического давления; минутный объем сердца при этом не изменяется. Снижение артериального давления связано с сосудорасширяющим действием препаратов, которое проявляется и в отношении сосудов

матки. Однако при значительном снижении артериального давления уменьшается перфузионное давление в матке и кровоток в ней снижается. Это отчетливо показано в опытах, проведенных в нашей лаборатории И. М. Лебедевой на самках кролика, у которых после блокады альфа-адренорецепторов фентоламином проводили кровопускание. В этих опытах артериальное давление у самки снижалось гораздо больше, чем в тех опытах, в которых кровопускание у животных производилось без введения им препарата. Резкое падение артериального давления у самок приводило к нарушению состояния плодов и часто к их гибели.

Улучшение кислородного обмена между матерью и плодом под влиянием бета-адренергических веществ возможно, видимо, только в том случае, когда положительный токолитический эффект будет больше отрицательного влияния на артериальное давление, что зависит от дозировки препаратов. Длительные инфузии препаратов после того, как достигнут токолитический эффект, рекомендуется проводить с постоянной скоростью при помощи помпы и при этом вести непрерывную кардиотокографию. Одним из условий проведения токолитической терапии является положение женщины на боку, при котором исключается развитие гипотензивного синдрома, нередко возникающего, если беременная лежит на спине.

#### ЛЕЧЕНИЕ ВВЕДЕНИЕМ ЩЕЛОЧЕЙ

Введение щелочных растворов матери при гипоксии плода проводится с целью быстрого снижения степени ацидоза в крови у плода. Эта терапия основана на тесной связи между состоянием баланса кислот и щелочей в организме матери и плода (см. с. 223). У матери в процессе родов обычно возникает метаболический ацидоз, который при их патологическом течении превышает уровень, наблюдающийся при нормальном течении родов. В этих случаях у плода развивается так называемый «инфузионный» ацидоз, который уменьшает объем оснований у плода и в случае асфиксии плода значительно утяжеляет ее течение. Введение раствора бикарбоната натрия роженицам с терапевтической целью было предложено Rooth (1964), а у нас в стране подробно разработано Г. М. Савельевой (1966) и Л. С. Персианиновым с соавт. (1968). Показано, что у рожениц, у которых выявился декомпенсированный метаболический ацидоз, после введения 5% раствора бикарбоната натрия в течение 30 мин наступает нормализация кислотно-щелочного баланса, более чем вдвое снижается дефицит оснований, возрастает содержание щелочных резервов. В крови у плодов при этом также уменьшается дефицит оснований, а pH снижается. Продолжительность действия введенных роженице щелочей — 1½—2 ч, после

чего возможно вновь нарастание ацидоза. Поэтому Л. С. Персианинов с соавт. (1971) полагают, что при патологическом течении родов инфузию щелочных растворов следует повторить через 2 ч.

При введении щелочных растворов матери, у которой кислотно-щелочное состояние не нарушено, наблюдается достоверное снижение насыщения кислородом крови у плода (Krause, 1972). Это объясняется тем, что у роженицы возникает алкалоз, в результате которого нарушается кровообращение в плаценте. В связи с этим многие исследователи полагают, что введение щелочных растворов роженице при нормальном кислотно-щелочном состоянии ее крови с целью уменьшения «патологического» ацидоза у плода при его гипоксии противопоказано. Оправдано снижение лишь такого ацидоза у матери, который приводит к «инфузионному» ацидозу у плода (Krause, 1972; Klock, Chantraine, 1975).

Исследования Л. С. Персианинова с соавт. (1971) показали, что осложненное течение родов у беременных при перенашивании, нефропатии и при наличии сахарного диабета вызывает развитие «патологического» ацидоза у плодов гораздо легче, чем при нормальной беременности вследствие истощения адаптационных резервов буферной системы его крови. Поэтому авторы предлагают в этих случаях вводить внутривенно 150—200 мл 5% раствора бикарбоната натрия с последующей инфузией 100 мл 10—20% раствора глюкозы даже в тех случаях, в которых по тем или иным причинам невозможно исследование показателей кислотно-щелочного состояния в крови у матери. Авторы не наблюдали при этом полной нейтрализации кислых продуктов и возникновения алкалоза в крови матери. Снижение же дефицита оснований происходило почти в 2 раза.

В последнее время был предложен термин «внутриматочная реанимация», которая включает в себя лечение острых нарушений состояния плода различными методами, преимущественно улучшающими маточно-плацентарное кровообращение. Понятие, реанимация плода, прогрессивно, так как оно стимулирует комплексную разработку средств спасения жизни плода. В тех случаях, когда основной задачей является улучшение маточно-плацентарного кровообращения, наиболее подходящим средством является быстрое внутривенное введение сибетина, так как по механизму своего действия он влияет непосредственно на тканевые рецепторы маточных сосудов и не действует на системный кровоток матери. Такая ситуация создается нередко при интранатальной асфиксии. Если же внутриутробная асфиксия сочетается с аномалиями родовой деятельности, то бета-адренергические препараты могут оказать необходимый двойной эффект: расширение маточных сосудов и ослабление родовых сокращений матки.

## НЕКОТОРЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Ближайшие и отдаленные последствия перинатальных повреждений мозга зависят от характера повреждающих влияний, их длительности и от того, на каком этапе перинатального развития повреждающие влияния имели место.

### ПОСЛЕДСТВИЯ ОТСТАВАНИЯ В РАЗВИТИИ ПЛОДА И НЕДОНОШЕННОСТИ

Давно известно, что у детей, родившихся маловесными, относительно высока смертность и значительна частота неврологических осложнений. Эти последствия зависят от степени недоношенности (незрелости мозга при рождении) и от степени отставания в развитии, чем бы она не была вызвана. При умеренном отставании в развитии мозг нередко развивается в соответствии с возрастом плода, а не с прибавкой его массы. В таких случаях у родившегося ребенка мозг может весить на 20% больше, чем у недоношенного ребенка с такой же массой тела, электроэнцефалограмма обычно более соответствует возрасту, чем массе плода. При значительном же отставании в развитии плода замедляется и развитие мозга. В случаях резко выраженной плацентарной недостаточности иногда рождаются дети, которых называют «плацентогенными карликами». Их мозг может иметь массу на 90—100 г меньше нормы (Ewerbeck, 1974).

Для статистического анализа влияния недоношенности и отставания в развитии плода на последующее развитие мозга подробно изучали неврологические осложнения и интеллектуальное развитие детей в различные сроки после их рождения. Обследуемые дети были распределены на 4 группы: 1) родившиеся доношенными, нормальной массы, 2) дети недоношенные, но при рождении, имевшие массу, нормальную для своего возраста (срока беременности), 3) дети доношенные, но родившиеся отставшими в развитии и 4) дети недоношенные и отставшие в развитии.

Вполне понятно, что наиболее полноценными были дети 1-й группы. У детей 2-й группы частота неврологических осложнений была тем больше, чем больше была степень недоношенности. Весьма важен тот факт, что у детей 3-й груп-

пы частота неврологических осложнений была больше, чем у детей 2-й группы, что наблюдалось при сравнении детей с одинаковой массой тела. Из этого следует, что отставание в развитии у доношенных детей несет в себе большую угрозу, чем умеренное недонашивание. Это обстоятельство послужило основанием для рекомендаций преждевременного родоразрешения в тех случаях, когда нельзя предупредить отставание в развитии плода в последние недели беременности (см. с. 185).

Источником наибольшего количества неврологических осложнений является 4-я группа. Спастическая диплегия бывает почти исключительно у детей недоношенных или отставших в развитии, масса тела которых при рождении 1500 г и менее. У этих детей, по различным данным, частота церебральных параличей колеблется в пределах от 7 до 33%. В большой группе детей, весивших при рождении менее 1800 г, наблюдалось 6,5% церебральных параличей. Расчет показывает, что в популяции США имеется от 2 до 4 млн. людей, у которых обнаруживаются церебральные параличи, эпилепсия и умственная отсталость, связанные с органическими повреждениями мозга, причем значительный процент этих случаев вызван заболеваниями беременных женщин, плацентарной недостаточностью и другими условиями, неблагоприятными для развития плода и новорожденного (Vernadakis, Timiras, 1972).

В эксперименте производилось сопоставление последствий голодания в пре-, пост- и перинатальном периодах и были получены следующие результаты. Если хроническому голоданию подвергались беременные собаки, то потомство рождалось с дефицитом клеток мозга в 15% случаев. Если потомство страдало только постнатально, что создавалось путем подсаживания к самке 18 щенят, то к концу периода грудного кормления дефицит клеток был также равен 15—20%. Но если наблюдаются и пренатальное, и постнатальное голодание описанного выше типа, то создается очень резкий дефицит клеток мозга, достигающий до 60%. Очевидно, пренатальное недоразвитие мозга делает его особенно чувствительным к постнатальным повреждениям. Наряду с этим высока и способность мозга к постнатальной репарации. Так, если новорожденным, голодавшим до рождения, создать улучшенные условия питания (подсадить лишь 3 из них к кормящей самке), то в большинстве областей мозга, за исключением зон значительного пренатального повреждения, количество клеток восстанавливается до нормы.

В развивающихся странах исследован мозг у детей, нормально развивавшихся до рождения и затем умерших от малярии в первый год жизни; число клеток в нем было уменьшено на 15—20%. У детей, масса которых при рождении бы-

ла около 2000 г и затем умерших от голодания в первый год жизни, число клеток в мозге было уменьшено на 60%. Особенно чувствительны к постнатальному голоданию недоношенные дети (обзор см. Brasel, Winick, 1974).

Последствия в значительной мере зависят от характера повреждающих влияний. При инфекционных заболеваниях матери мозг плода может подвергнуться непосредственному действию возбудителя инфекции. Инфекционные, вирусные и инвазионные заболевания матери представляют большую угрозу для зародыша в первые 2—3 мес беременности. При эндокринных заболеваниях развитие мозга плода может быть нарушено вследствие недостатка или избытка какого-либо гормона. Примером такого нарушения является кретинизм, вызванный гипотиреозом. Тяжелые изменения в развитии извилин больших полушарий и выраженная незрелость структур головного мозга коррелируют с клиническими картинами слабоумия, идиотизма, эпилепсии, спастических парезов, сгибательных контрактур.

В патогенезе церебральных параличей существенно то обстоятельство, что у маловесных детей, особенно у отставших в развитии, очень мало гликогена в печени, и при постнатальном гликогенолизе у ребенка возникает значительная гипогликемия, нарушающая мозговую деятельность (WHO report, № 457, 1970). Из общего количества новорожденных гипогликемия наблюдается у 6,8%, а среди недоношенных и отставших в развитии — у 34% (Leeu, 1971). У отставших в развитии новорожденных гипогликемию считают одним из наиболее существенных факторов, могущих повредить мозг, и поэтому у них рекомендуется определять содержание сахара в крови каждые 1—2 ч. Это относится и к детям, рожденным матерями, больными диабетом.

В последнее десятилетие появилось большое количество исследований, в которых изучалось интеллектуальное развитие детей вплоть до школьного возраста. Выявить причины отставания в умственном развитии детей и его связи с перинатальными повреждениями мозга далеко не просто. Но все же статистические данные многих стран, основанные на подробном обследовании интеллекта и поведения детей различных возрастов, включая школьный возраст, убедительно показывают, что дети, рожденные отставшими в развитии, имеют худшие показатели, чем нормально развивающиеся до рождения. У 15% детей, родившихся отставшими в развитии, была выявлена умственная отсталость. Это положение подтверждается при изучении развития однойцевых близнецов. Меньший из них обычно развивается хуже физически и умственно. Особенно неблагоприятны показатели развития детей, у которых при рождении масса тела была менее 1500 г (обзоры см. WHO report № 457, 1970; Rosa, Turshen, 1971).

Асфиксия, начавшаяся до рождения, может перейти в асфиксию постнатальную и тогда продолжительность повреждающего воздействия гипоксии и ацидоза возрастает, что может вызвать необратимые изменения в мозге. Сопrotивляемость к кислородному голоданию зависит от состояния ребенка, от степени его зрелости, от наличия повреждающих влияний во время внутриутробного развития и др. Особенно тяжелые последствия может вызвать сочетание неблагоприятного внутриутробного развития с асфиксией при рождении. В таких случаях ребенок при рождении нередко подвергается влиянию гипогликемии и ацидоза. В условиях патологии латентный период первого вдоха у новорожденного может быть резко удлиннен, дыхание может долго не устанавливаться в правильном ритме, а начавшись, может прекратиться.

Внезапная задержка дыхания, длящаяся больше 20—30 с с одновременной или последующей брадикардией и потерей мышечного тонуса, называется апноэ. Полагают, что апноэ может быть церебральной природы — результатом незрелости центральной нервной системы, в частности ретикулярной формации среднего мозга, нормальная функция которой весьма существенна в механизме первого вдоха и установления дыхания (Е. Л. Голубева, 1971).

Исследование электроэнцефалограммы, электрокардиограммы и дыхания у недоношенных и доношенных новорожденных, у которых были нарушения дыхания, показало, что состояние апноэ часто сопровождается тяжелыми изменениями функционального состояния мозга: пароксизмами судорог (судорожное апноэ), утратой биоэлектрической активности вплоть до нулевой электроэнцефалограммы и др. (Schulte, Jurgens, 1969). Авторы считают, что изменения функционального состояния мозга иногда бывают следствием, иногда — причиной апноэ, а иногда сопутствующим ему явлением. Они наблюдали сочетание апноэ с брадикардией, утратой мышечного тонуса и биоэлектрической инактивностью мозга ребенка и считают, что эти явления объясняются общей причиной: внезапным падением тонуса и проведения возбуждения в ретикулярной формации среднего мозга, что согласуется с концепцией Е. Л. Голубевой.

Педиатрический аспект внутриутробной асфиксии изучался Prod'hom (1971), который назвал комплекс нарушений состояния новорожденного, перенесшего внутриутробную асфиксию, постасфиктическим синдромом, основными элементами которого являются легочные, сердечно-сосудистые и мозговые явления. У детей, родившихся после 37 нед беременности, постасфиктический синдром чаще всего связан с острыми нарушениями внешнего дыхания плода, а у детей,

родившихся ранее этого срока, респираторные расстройства, как правило, бывают вне связи с внутриутробной асфиксией. Патогенез постасфиктического синдрома, по данным автора, состоит в том, что при нарушении трансплацентарного газообмена повреждаются механизмы, обеспечивающие кардиореспираторную перестройку после рождения. В этом синдроме дыхательные нарушения ассоциируются нередко с транзиторной кардиомегалией и мозговым возбуждением. В первый день после рождения отмечается право-левый шунт через овальное отверстие сердца. Несбалансированные отношения вентиляции — перфузия легких могут утяжелять гипоксемию, вызванную этим шунтом.

Интересно, что нарушения дыхания чаще бывают у детей, извлекаемых путем кесарева сечения, чем при спонтанном рождении. Полагают, что это отчасти обуславливается тем, что во время рождения грудная клетка ребенка подвергается сдавлению и при этом выжимается жидкость, что облегчает вхождение воздуха. Сопrotивление нижнего родового канала часто может достигать 80 мм рт. ст. Этот фактор имеет известное значение в механизме рассматриваемого явления, но, конечно, его не исчерпывает. В процессе родов происходит сложная, весьма ускоренная подготовка к внеутробной жизни, в том числе и к дыхательной функции. По данным Е. Л. Голубевой (1971), возбудимость мозгового ствола резко повышается во время прохождения плода по родовым путям, что объясняется многими воздействиями: раздражаются окончания тройничного нерва, область которого является относительно весьма зрелой рефлексогенной зоной, через которую поступает поток афферентных импульсов в ствол мозга; вследствие постепенного изменения положения головки по отношению к туловищу раздражаются лабиринты среднего уха и комплекс вестибулярных ядер продолговатого мозга и моста; наиболее мощная активация ретикулярной формации происходит, по мнению автора, в связи с изменением газового состава крови.

При кесаревом же сечении, вероятно, отсутствует постепенная подготовка мозговых структур к регуляции акта дыхания, что, возможно, сказывается в повышении частоты респираторных осложнений у детей, извлеченных из матки оперативным путем.

Последствия асфиксии зависят от ее продолжительности. У человека невозможно более или менее точно определить длительность и степень асфиксии до рождения и потому для оценки последствий внутриутробной асфиксии разной длительности большое значение имеют опыты на животных, особенно на обезьянах. Dawes (1964) описывает исследование, проведенное на 68 обезьянах резусах на 131—162-й день беременности (продолжительность беременности в среднем

168 дней). У этих животных плоды извлекали путем кесарева сечения и подвергали их асфиксии типа внутриутробной, для чего до первого вдоха перевязывали пуповины в условиях, исключавших возможность легочного дыхания; опыт проводили при температуре 30°C под контролем определения газового состава крови. Оживление начинали через 12,5 и 15 мин после начала асфиксии. По литературным данным, приводимым Dawes, обезьян можно оживить без повреждений мозга или с небольшими его повреждениями после асфиксии, длившейся 7—8 мин. В данной работе обезьян растили до 2—6 мес, потом убивали и исследовали мозг. После асфиксии в течение 12,5 мин в указанные сроки исследования всегда были билатеральные симметричные повреждения в стволовых ядрах мозга и в некоторых случаях — в мозжечке. После 15-минутной асфиксии повреждения были обширнее; некоторые обезьяны в этих случаях погибали в течение нескольких дней после асфиксии. Введение глюкозы и щелочи внутривенно во время асфиксии уменьшало тяжесть мозговых повреждений.

При асфиксии менее длительной, но вызывавшей деструкцию нервных клеток у плодов обезьян при более продолжительной их жизни после перенесенной асфиксии очаги первичного поражения постепенно исчезали, но через несколько лет в них были рубцы, наблюдавшиеся, в частности, в мозговом стволе. Особенно часто повреждалась вентролатеральная группа таламических ядер.

#### ПАТОГЕНЕЗ И ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Гипербилирубинемия принадлежит к числу явлений, весьма опасных для мозга. Это осложнение периода новорожденности является примером того, как нарушения в функциональной системе мать — плод, до рождения компенсируемые взаимосвязанными процессами, происходящими в двух организмах, у ребенка, который не может компенсировать неблагоприятное самостоятельно, проявляются в форме патологического процесса.

Давно известно, что после рождения нередко развивается желтуха, которую при ее умеренной степени иногда называют физиологической. Такое явление наблюдается только у людей и у обезьян. Если количество билирубина в крови превышает определенную величину, то он может оказать повреждающее влияние на мозг.

Обмен билирубина у плода и патогенез гипербилирубинемии у новорожденного не таковы, как у взрослого. Плод легко превращает гематин в билирубин и главным источником билирубина у плода, по-видимому, являются эритроциты в конце своего цикла развития в циркулирующей крови. Би-

лирубин может поступать в кровь плода из кишечника, где находится много мекония, содержащего билирубин в большой концентрации. Поступление билирубина из кишечника особенно интенсивно у новорожденного, поскольку кровообращение в кишечнике возрастает после начала пищеварения.

В печени происходит соединение билирубина с глюкуроном. Свободный билирубин всасывается из кишечника очень быстро, а билирубин-глюкуронид — минимально. Свободный билирубин легко переходит через плаценту в обе стороны, а связанный — в очень небольших количествах. В норме плод легко освобождается от свободного билирубина, выводя его в кровь матери. Но как только перевязывается пуповина, плод теряет эту возможность и возникает желтуха.

У доношенных детей на 3—4-й день жизни бывает в среднем около 0,06 г/л билирубина в крови, у недоношенных желтуха развивается позднее (на 5—6-й день жизни), но бывает более выражена — в среднем 0,1—0,12 г/л билирубина в крови (Gartner, Hollander, 1972).

Патогенез гипербилирубинемии у новорожденных может быть различным. При изоиммунизации она возникает в связи с усиленным гемолизом. Особенно часто бывает желтуха при резус-несовместимости крови. Увеличенный гемолиз, вызывающий гипербилирубинемия, наблюдается при многих инфекционных заболеваниях: вирусных, вызванных простейшими и др. Увеличение количества свободного билирубина в крови может возникать в связи с обструкцией кишечника во время неонатального периода, что бывает, в частности, при стенозе пилоруса.

Наиболее тяжелой формой желтухи новорожденных является так называемая ядерная желтуха, характеризующаяся проникновением билирубина в ядра мозга. Она нередко приводит к тяжелым проявлениям энцефалопатии. Некоторые области мозга приобретают желтый цвет. Такое пожелтение часто ассоциируется с некрозом нейронов.

Механизмы проникновения билирубина через капиллярные мембраны и его повреждающего влияния на нейроны еще далеко не вполне выяснены, несмотря на обширные исследования в этой области. Полагают, что он нарушает мембранные структуры в процессе окислительного фосфорилирования в нейронах.

Для клиники важен вопрос о том, каковы условия, способствующие развитию ядерной желтухи. К ним относят незрелость головного мозга, гипоксию и гиперкапнию. Гиперкапния может способствовать проникновению веществ и потому, что она резко усиливает мозговой кровоток. Эти же механизмы могут иметь значение и для повышения количества других веществ, переходящих из крови в мозг во время асфиксии и гиперкапнии.

В результате ядерной желтухи могут развиваться тяжелые неврологические осложнения, включающие и церебральный паралич (обзор см. В. А. Таболин, 1967; Н. Т. Шутова, Е. Д. Черникова, 1974; Gartner, Hollander, 1972).

#### УСЛОВИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ УМЕНЬШЕНИЮ ПОСЛЕДСТВИЙ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА МОЗГ

Ранняя диагностика отставания в развитии плода и других хронических нарушений его жизнедеятельности, а также ранняя диагностика и лечение внутриутробной асфиксии имеют очень большое значение для предупреждения повреждений мозга (см. с. 245 и 248). В данном разделе следует остановиться на мероприятиях, относящихся к постнатальному периоду.

В последнее время все шире распространяются и продолжают разрабатываться методы интенсивной терапии новорожденных. Для профилактики нарушений развития мозга у детей очень существенна интенсивная терапия новорожденных, направленная на то, чтобы возможно быстрее прекратить патогенное действие факторов, которые оказывали повреждающее влияние на мозг до рождения и могут еще более интенсивно влиять на него после рождения. К таковым относятся у отстающих в развитии детей прежде всего гипогликемия, гипоксия и ацидоз.

Большое внимание в последние 10—15 лет было сконцентрировано на интенсивной терапии детей с малой и особенно с очень малой массой тела (весающих при рождении менее 1500 г), у которых тяжелые неврологические осложнения бывают особенно частыми. В этом отношении достигнуты большие успехи. По данным шведских авторов, при интенсивной терапии новорожденных малой массы частота спастической и атаксической диплегии уменьшилась вдвое и теперь в специализированных учреждениях для интенсивной терапии новорожденных бывает всего лишь 3,6% таких осложнений, причем некоторые из них выражаются лишь в незначительных дефектах речи и глотания (Davies, Stewart, 1975).

В современных обзорах (Dodion, 1975; Davies, Stewart, 1975) приводятся следующие данные, свидетельствующие об успехах интенсивной терапии новорожденных. Ранее приводились очень высокие цифры частоты неврологических осложнений у детей с очень малой массой тела — 60—80%, а теперь в условиях интенсивной терапии частота этих осложнений снизилась до 10%. Частота осложнений слуха у детей этой группы, достигавшая ранее 10,5%, теперь снизилась до 1—1,8%.

Как известно, важным компонентом интенсивной терапии новорожденных является активный контроль за газовым составом крови. Для этой цели применяется непрерывная регистрация  $P_{O_2}$  в крови. Она может производиться с помощью датчика, вмонтированного в катетер, который вводят в пупочную артерию и который находится там в течение нескольких часов и даже первых двух суток жизни. Это позволяет избежать не только гипоксии, но и гипероксии у новорожденного ребенка. В связи с этим значительно снизилась частота ретролентарных фиброплазий. Контроль за правильным кислородным режимом очень важен для детей, в отношении которых существует угроза развития церебрального паралича, так как у них нередко бывают повторяющиеся приступы цианотических атак. Незрелость мозга имеет большое значение в патогенезе этого заболевания.

В последнее время предложен более доступный метод контроля за  $P_{O_2}$  в крови новорожденного ребенка с помощью датчика, накладываемого на кожу. Он снабжен подогревом, вызывающим расширение кожных сосудов и артериализацию поступающей в нее крови. Через 10—15 мин  $P_{O_2}$  в ней достигает артериального уровня. Этот метод применим у недоношенных и больных детей. С его помощью показана неустойчивость  $P_{O_2}$  у новорожденных. Его снижение наблюдается при крике, сосании, резко падает при атаках апноэ у недоношенных детей. У одного ребенка, интубированного, дышавшего кислородом (84%),  $P_{O_2}$  быстро повысилось до 365 мм рт. ст. Иногда эта величина при искусственном дыхании возрастает до 100 мм рт. ст. за 1 мин. У некоторых же детей с нарушенным кровотоком в легких  $P_{O_2}$  в крови увеличивается незначительно при дыхании кислородом (100%). Этот метод помогает поддерживать оксигенацию крови ребенка в оптимальных пределах (Nuch et al., 1975).

В интенсивную терапию новорожденных входит и контроль за количеством билирубина в сыворотке крови, что чрезвычайно важно, так как иногда бывает субклиническая симптоматика ядерной желтухи, когда симптомы оказываются стертыми и неврологические явления, характерные для ядерной желтухи, появляются позднее. Неоднократная замесная трансфузия крови для поддержания билирубина менее 0,2 г/л практически устраняет ядерную желтуху. При таких состояниях, как недоношенность и постасфиктический синдром, рекомендуют верхней границей безопасности считать 0,1 г/л свободного билирубина в крови новорожденного.

Изучение последующего развития недоношенных детей, страдающих гипербилирубинемией, показало, что нет корреляции между концентрацией билирубина в сыворотке крови в периоде новорожденности и последующим нарушением интеллектуального развития, но есть корреляция между способ-

ностью белков соединяться с билирубином и последующим нарушением интеллектуального развития.

Кроме заменного переливания крови, широко распространено лечение билирубинемии фототерапией. При этом билирубин распадается на вещества, более легко растворимые в воде и быстро выводящиеся с мочой и желчью. При оптимальной длине волны (400—500 нм) облучение в течение 12—36 ч может привести к уменьшению содержания билирубина в сыворотке крови вдвое. Однако при тяжелых формах одна фототерапия может оказаться недостаточной для снижения содержания билирубина ниже критических величин. Для стимуляции обмена билирубина применяется фенобарбитал, нетоксичный для беременных женщин и новорожденных.

Статистический анализ показывает, что прогноз выживания и уменьшения тяжелых неврологических осложнений после 1960 г. значительно улучшился по сравнению с предыдущими 20 годами. Для нормализации состояния мозга у новорожденного ребенка имеют значение гораздо больше, чем в более позднем возрасте, оптимальные условия жизни (в первые месяцы и годы жизни). Так как мозг продолжает развиваться, число клеток растет. Полагают, что рост аксонов, арборизация дендритов, миелинизация и развитие синаптических связей продолжают в первые годы жизни. В процессе развития, происходящего в оптимальных условиях, возможна как морфологическая, так и функциональная реабилитация мозга.

Важным условием, способствующим реабилитации мозга, является полноценное питание ребенка. В настоящее время предупреждают не только от недостаточного, но и от избыточного количества белков в пище недоношенных детей. Так, например, для развития мозга может оказаться вредным избыток фенилаланина и тирозина в пище (Menkes, 1974).

Для реабилитации мозга ребенка и нормального развития его интеллекта необходимы соответствующие семейные и социальные условия. В последние годы в ряде зарубежных исследований развитие интеллекта у детей, перенесших осложнения перинатального развития, изучали с учетом социальных факторов (экономические условия семьи, число детей в семье, определяющее возможность родителей уделять внимание данному ребенку, и т. д.). Выяснилось, что эти факторы имеют очень большое, иногда решающее, значение. Реабилитация мозга у ребенка может быть достаточно полной, если он живет в условиях, этому способствующих. Интеллект детей школьного возраста в этих случаях нередко не отличается от нормы.

Процесс роста и развития мозга у человека более длительный, чем у животных, что создает большие возможности его постнатальной реабилитации.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ «ПЕРИНАТАЛЬНОЙ  
ФАРМАКОЛОГИИ»

Благодаря большим успехам фармакологии быстро возрастает количество новых лекарственных препаратов, многие из которых нередко принимаются женщинами без назначения врача. Опрос большого количества беременных женщин показал, что из официальных препаратов, принимавшихся ими, только 20—25% были прописаны врачами (Wulf, 1973). Особой популярностью пользуются транквилизаторы и другие препараты, действующие на центральную нервную систему. Подавляющее число лекарственных препаратов, принятых беременной женщиной, проникает к плоду. Его реакция на лекарственные вещества значительно отличается от таковой взрослого, и непосредственное действие многих из них на плод может быть патогенным. Кроме того, некоторые фармакологические препараты существенно меняют состояние функциональной системы мать—плод, и патогенное их действие на плод может иметь место даже в том случае, если они не проникли через плаценту к плоду. Таково влияние многих вазоактивных веществ, вызывающих сокращение сосудов матки, средств, снижающих артериальное давление матери, сокращающих у нее минутный объем сердца. Это косвенное действие лекарств, принимаемых матерью, на плод может быть весьма значительным и вызывать у плода кислородное голодание.

Иногда при введении лекарственного вещества в материнский организм можно наблюдать противоположные реакции матери и плода. Примером такой реакции, наблюдавшейся в нашей лаборатории в эксперименте, может служить реакция самки и плодов на внутривенное введение самке аминазина. В хроническом опыте на животном, находящемся в естественном положении, регистрировались электрокардиограммы самки и 5 плодов, которым для этой цели заранее были введены электроды. Как видно из рис. 44, после введения 0,5 мл аминазина в 0,8% растворе в ушную вену у самки отмечалась тахикардия, а у всех плодов — брадикардия. Такая реакция наблюдалась у 8 из 11 животных, причем частота сердечного ритма у плодов уменьшалась в среднем на 121 уд. в 1 мин (при индивидуальных колебаниях от 24 до

148), а у самок увеличивалась в среднем на 36 (12—72) уд. в 1 мин. Такая реакция плодов объясняется падением артериального давления у самки под влиянием аминазина. В ряде опытов одновременно с электрокардиограммой самки и плодов у самки регистрировалось артериальное давление. При этом выяснилось, что брадикардия плодов начинается почти одновременно с падением артериального давления самки, но продолжается некоторое время и после того, как у самки артериальное давление уже восстановилось (Н. Н. Константинова, 1961).

При оценке возможного непосредственного влияния лекарств на плод следует учитывать особенности их поступления от матери к плоду, иную реактивность плода и иные условия выведения из организма по сравнению с тем, что наблюдается у взрослых.

Хотя большинство лекарственных препаратов переходит плацентарную мембрану путем простой диффузии, но доза, которую получает плод, далеко не всегда пропорциональна дозе, принятой матерью. Известно, что беременная женщина реагирует на лекарственные препараты не так, как до беременности. Принятый ею препарат распределяется в объеме, увеличенном на 2—4 л, что ведет к уменьшению его концентрации в крови при данной дозе. В то же время кровоток через материнскую часть плаценты значительно интенсивнее, чем через другие органы, что способствует переходу веществ к плоду. Во время беременности функциональное состояние женщины изменено. Ее гормональный фон иной, так же как и функция почек и других органов; изменен гомеостаз внутренней среды. Все это существенно влияет на фармакокинетические процессы в ее организме, а следовательно, и на длительность пребывания лекарственных веществ в ее крови в более или менее высокой концентрации.

Лекарственные вещества могут частично метаболизироваться в плаценте, содержащей различные энзимы. Некоторые из них могут инактивироваться плацентой. Из возможных путей метаболической инактивации чужеродных, в том числе и лекарственных веществ (окисление, восстановление, гидролиз и реакции соединения с другими веществами) в плаценте более всего развито свойство разрушать их путем окисления (Netter, 1973). В плаценте очень высок уровень моноаминоксидазы и адреналин в ней инактивируется, не успевая перейти к плоду в существенных количествах. В ней инактивируются также серотонин и гистамин (Popescu, 1971). Однако лекарственные вещества могут нарушать функцию плаценты: длительный прием лекарств иногда приводит к торможению плацентарных энзимов. Такое действие оказывают метаболиты некоторых лекарственных веществ, появляющиеся при расщеплении последних в плаценте (Wulf, 1973).

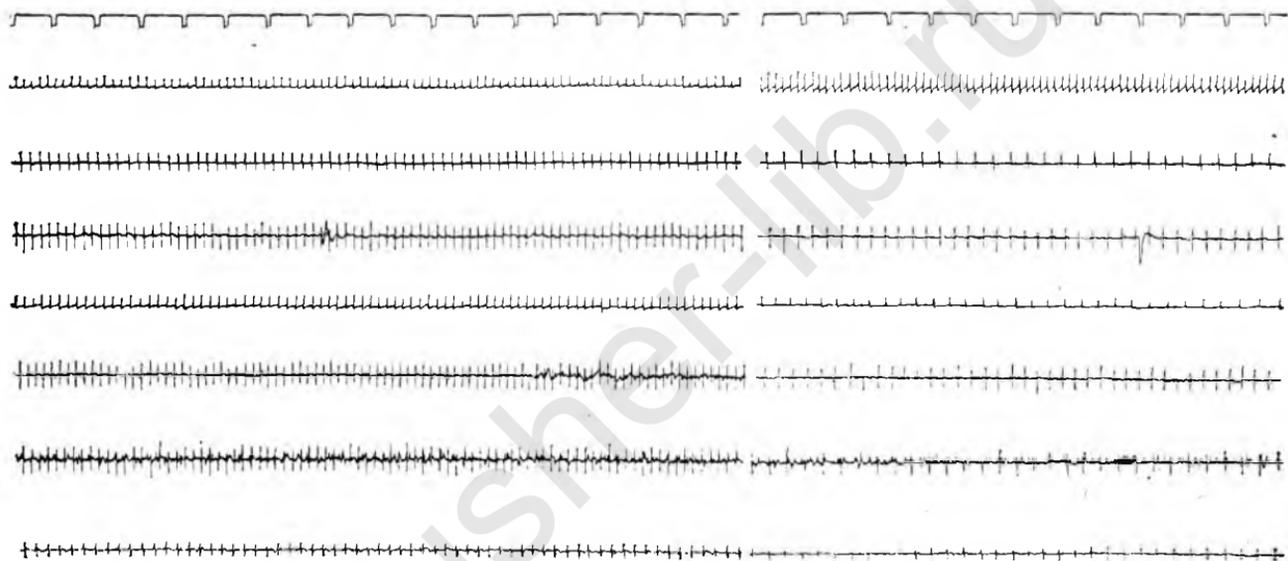


Рис. 44. Различная реакция самки кролика и ее плодов на внутривенное введение амиазина самке. Слева — до инъекции, справа — через 10 с после инъекции. Введено 0,5 мл 0,8% раствора. Сверху вниз: отметка времени 1 с, ЭКГ самки и ЭКГ ее 6 плодов (Н. Н. Константинова).

Скорость проникновения веществ через плаценту, даже тех, которые переходят путем простой диффузии, зависит от многих условий, из которых весьма существенны константа диссоциации и растворимость в липидах. Высокодиссоциированные вещества практически не проникают ни через клеточные оболочки, ни через плацентарную мембрану. Чем более недиссоциированное вещество растворимо в липидах, тем легче оно проникает через плацентарную мембрану, так же как и через другие мембраны. Такие механизмы, как облегченная диффузия, активный транспорт и пиноцитоз, относятся в основном к переходу питательных веществ и имеют небольшое значение для транспорта лекарственных препаратов через плаценту. Быстро переходят через плаценту некоторые вещества, применяющиеся для обезболивания: газообразные наркотики, барбитураты, анальгетики. Лекарственные вещества, проникшие к плоду, проходят через печень, куда направляется главный поток крови из плаценты. Из всех органов плода печень метаболически наиболее активна. Энзиматическая система инактивации чужеродных веществ в ней качественно такая же, как у взрослых, но все же значительно менее активная.

Некоторые лекарственные вещества могут гидролизироваться энзимами крови плода. Так, например, благодаря наличию в ней холинэстеразы разрушаются такие вещества, как прокаин, тетракаин, которые поэтому плоду не вредят. Метивакаин и лидокаин, которые не подвергаются гидролизу, могут оказывать длительное депрессивное влияние на плод (Popescu, 1971).

Вещества, проникшие к плоду, распределяются в его теле, оболочках и околоплодной жидкости. Последняя служит как бы депо для лекарственных препаратов, из которого они могут поступать в тело плода даже после того, как у матери действие уже прекратилось.

Известно, что многие лекарственные препараты начинают оказывать свое лечебное действие с взаимодействия с тканевыми рецепторами, в котором принимают участие энзимы.

В период органогенеза в органах плода происходит формирование органоспецифических белков, в том числе и тканевых рецепторов. Энзимный профиль плода существенно отличается от такового у взрослого. Хотя тканевая рецепция плода по отношению к лекарственным препаратам только начинает систематически изучаться, уже очевидно, что активность энзимной системы, метаболизирующей лекарственные вещества у плодов и новорожденных, значительно меньше, чем у взрослых животных и людей. На ранних этапах развития плода она еще меньше, чем в конце внутриутробного развития. В то же время имеются данные, показывающие,

что тканевые рецепторы плода к некоторым лекарственным веществам хорошо развиты уже в I триместре беременности. При длительном применении лекарств активность некоторых энзимов в тканях плода может повыситься.

Плод и новорожденный по сравнению со взрослым человеком имеют ограниченную способность выведения лекарственных веществ, что отчасти обусловлено незрелостью почечной системы и выделительной системы кишечника. Концентрация лекарственного вещества, введенного беременной женщине, лишь постепенно возрастает в тканях плода. Его концентрация у плода достигает пика позднее, чем у матери, а к тому времени, когда из организма матери большая часть лекарства уже удалена различными механизмами, в том числе и экскреторными, у плода его содержание еще долгое время остается высоким. Ребенок может родиться с еще высоким содержанием веществ, которые были получены плодом незадолго до рождения или во время него. Так, например, антибиотики, введенные роженице и проникшие к плоду, могут в течение нескольких недель находиться в организме ребенка (А. М. Чернух, П. Н. Александров, 1969). От особенностей поступления, распределения, расщепления и выведения лекарственных веществ зависит и особенность их действия на плод и на новорожденного. Полагают, что фаза адаптации новорожденного, состоящая в созревании его энзимной системы, почек и повышении способности связывать вещества с белками, длится примерно 4—6 нед. Следует учитывать также, что после рождения ребенок может получать лекарства с молоком матери.

Существенное значение имеют особенности действия лекарственных препаратов на мозг плода. Известно, что в период интенсивного развития мозга он особенно чувствителен к повреждающим влияниям, что в полной мере относится и к влиянию фармакологических препаратов. Кроме того, мозг зародыша совсем не защищен, а мозг плода недостаточно защищен гематоэнцефалическим барьером от проникновения веществ, находящихся в крови плода. Особенно опасно применение лекарственных веществ в первые месяцы беременности, так как многим из них свойственно тератогенное действие. В первые 6—8 нед после зачатия опасность тератогенного действия лекарств особенно велика. Полагают, что требуется жесткое ограничение показаний к применению лекарств в течение первых 12 нед беременности. В это время возможно нарушение развития различных органов, в том числе и мозга. Однако крипический период развития некоторых мозговых структур приходится на II и III триместры беременности, и в это время вероятность повреждающего действия лекарств на мозг также достаточно велика. Поэтому общим принципом поведения врача должно быть ограни-

чение показаний к применению лекарств, особенно нейротропных препаратов, в течение всей беременности.

Широко обсуждается вопрос о лекарствах, имеющих абсолютные и относительные противопоказания для применения их во время беременности, в частности необходимость составления списка абсолютно противопоказанных медикаментов, препаратов, допустимых к применению в определенных случаях, и таких, которые можно применять свободно. Однако для такого разграничения еще недостаточно научных данных. Наиболее опасные для плода препараты отмечены в фармакологических руководствах и справочниках, а также в специальных справочниках, содержащих перечень тератогенных лекарственных веществ. В нашей стране и в других странах созданы центры апробации новых лекарственных препаратов, в которых проверяется их тератогенный эффект. Чаще всего предостерегают от применения во время беременности таких препаратов, как тетрациклин, который может вызвать задержку роста плода, появление желтых зубов, стрептомицин, могущий повредить развитию внутреннего уха; сульфамиды, способствующие развитию ядерной желтухи, прогестагены с андрогенным эффектом; АКТГ, который может вызвать нарушение развития неба, задержку роста и недостаточность коры надпочечников у новорожденного. Опасны цитостатические вещества и препараты йода (тиоурацил может нарушить развитие мозга), оральные антидиабетические препараты (карбутамин может вызвать аборт и уродства) и антикоагулянты типа дикумарола, который может вызвать кровотечения у плода и новорожденного. Опасно применение опиатов и барбитуратов, которые могут вызвать депрессию дыхания у новорожденного; резерпина, под влиянием которого может возникнуть летаргия, брадикардия, гипотермия; больших доз витамина А, опасных для развития мозга плода; витамина К, вызывающего билирубинемия; больших доз витамина D и др. Несколько защищает плод то, что большая часть крови, идущей от плаценты, поступает в печень, где лекарственные вещества частично разрушаются.

При рассмотрении патогенного действия на плод лекарств, вводимых беременной женщине или роженице, следует учитывать возможность вторичного нарушения состояния плода, не связанного с непосредственным их действием плода. Так, например, окситоцин, который широко применяется для вызывания или ускорения родов, при неосторожном его применении может вызвать нарушение функционального состояния плода из-за чрезмерного сокращения матки и ослабления маточно-плацентарного кровотока. Показано, что после введения 3 МЕ окситоцина в 50 мл глюкозы рН крови в пупочной артерии плода оказался равным 7,21, тогда как после введения глюкозы без окситоцина такого ацидоза не

наблюдалось (рН 7,25;  $p < 0,005$ ). Известно, что неблагоприятное влияние на плод окситоцина наблюдается при его быстром введении. Показано, что введение его со скоростью 3 миллиединицы в 1 мин неизбежно вызывает гиперактивность матки, а следовательно, и ухудшение снабжения плода кислородом (Kubli, Rutgers, 1971). Авторы считают, что частота сокращений матки не должна превышать 5 за 10 мин, а при сокращениях внутриматочное давление не должно быть выше 60 мм рт. ст. В противном случае снабжение плода кислородом будет неизбежно ухудшено. Kubli и Rutgers предостерегают также от применения парацервикальной анестезии из-за ее неблагоприятного влияния на плод, особенно от сочетания парацервикальной анестезии с применением окситоцина.

В нашей лаборатории в хронических опытах на беременных самках кролика наблюдалось резкое различие в скорости наступления реакции плодов в зависимости от способа введения одной и той же дозы аминазина самке. При его внутривенном введении реакция наблюдалась через 10—20 с, а при внутриаортальном — через 2—3 мин, причем замедление частоты сердцебиения у плодов было наибольшим к тому времени, когда при внутривенном введении частота сердцебиения плодов уже восстанавливалась (Н. Н. Константинова, 1961). Механизм, лежащий в основе такого различия, не вполне ясен, но, по-видимому, вазомоторные реакции организма, от которых зависит артериальное давление и кровоток через сосуды матки, частично определяют рефлекторным компонентом. При введении же вещества в разные отделы сосудистого русла массивное раздражение приходится на разные рецептивные поля, находящиеся в сосудах.

Известно, что различные способы наркотизирования могут сопровождаться снижением артериального давления у роженицы и поэтому при применении обезболивающих средств во время беременности и родов особенно необходим контроль за уровнем артериального давления у беременной женщины. Имеется параллелизм между снижением артериального давления у матери и ухудшением кислородного снабжения плода.

Весьма опасны для плода наркотики, принимаемые женщинами-наркоманами, и неумеренное потребление алкоголя. При этом возникают тяжелые синдромы нарушений антенатального, а затем и постнатального развития. Так, «алкогольный синдром плода» включает в себя краниофациальные и кардиоваскулярные дефекты, дисморфогенез мозга и др. Перинатальная смертность возрастает в несколько раз. У значительного числа детей наблюдаются отставание в умственном развитии и нарушения поведения (Olegard et al., 1976).

При лечении беременных женщин следует учитывать возможность повреждающего влияния лекарств на плод. Однако осторожное их использование во время беременности может оказать существенное лечебное и профилактическое влияние на антенатальное развитие. В некоторых случаях излечение матери от заболевания, представляющего угрозу для плода, предохраняет его от повреждений. Наиболее существенным является направление исследований, в котором плод является непосредственным объектом лечения. Выше рассмотрены некоторые новые направления в лечении отставания в развитии плода и его асфиксия. По мере улучшения методов диагностики патологических состояний плода расширяется возможность его лечения фармакологическими препаратами. В качестве примера можно привести лечение заболеваний сердца плода, которое нередко применяется, когда таковые диагностируются.

Приведенные данные не претендуют на систематическое изложение проблем фармакологии плода и лишь иллюстрируют некоторые общие ее положения. Этим проблемам посвящено много обзоров, сделанных специалистами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перинатальная медицина в последние годы быстро обогащается фактическим материалом. Благодаря использованию разнообразных новых методических приемов накапливается большое количество материалов, полученных на различных уровнях исследования: молекулярном, клеточном, тканевом и на уровне организма. Многие из таких исследований уже оказались полезными для практических задач перинатальной медицины, а многие сулят большие перспективы в будущем. Руководствуясь желанием систематизировать материал так, чтобы он был возможно более полезен для врачей-клиницистов, авторы книги пришли к выводу, что наиболее рациональные возможности открывает в этом плане объективно существующая функциональная система мать—плод, изучение которой составляло содержание их многолетних исследований. В связи с этим из многих возможных путей обобщения данных был избран путь систематизации тех данных, которые хоть в какой-то мере раскрывают взаимосвязь процессов, происходящих в функциональной системе мать—плод, и временную преемственную взаимосвязь процессов, происходящих в организме во время развития до рождения, во время него и в ближайшее время после него.

Функциональная система мать—плод уникальна и по своему биологическому значению несопоставима ни с какими другими известными в биологии сопряженными формами жизнедеятельности двух организмов. Для ее исследования необходим системный подход, постепенно пронизывающий все области науки. Он особенно важен для перинатолога и для врача-акушера, так как при лечебных вмешательствах у беременной женщины неизбежно возникает, если использовать термин, применяемый в кибернетике, «возмущение» во всей функциональной системе мать—плод, причем эффект для различных элементов этой системы, как правило, оказывается не только далеко неравнозначным, но иногда и противоположным по направлению. Он может быть благоприятным для матери и неблагоприятным для плода. Авторы этой книги считали, что систематизация фактов, показывающих общие закономерности взаимодействия между матерью и плодом в норме и в условиях патологии беременности, а так-

же анализ в этом аспекте методов диагностики и лечения нарушений развития и острых патологических состояний плода являются наиболее целесообразным способом сопряженного анализа экспериментальных и клинических научных данных.

В книге приведены лишь некоторые примеры, показывающие, как непонимание физиологических взаимосвязей матери и плода приводит к ятрогенным повреждениям плода или к неадекватным заключениям. Как было упомянуто, врач, некогда предложивший резкое ограничение калорийности пищевого рациона беременных женщин с узким тазом, добился цели: число операций кесарева сечения при этом уменьшилось, так как уменьшилась окружность головки рождающегося ребенка. Но какой ценой! Ценой недоразвития мозга плода!

Примером неадекватного заключения может быть нередко встречающееся сравнение плода с паразитом. Оно свидетельствует о малом интересе его авторов к сформировавшимся в эволюции сложнейшим, уже во многом раскрытым, процессам подготовки материнского организма к беременности, приводящим к разностороннему заблаговременному обеспечению всех условий, необходимых для развития в матке этого будущего «паразита». К той же категории ошибочных заключений могут быть отнесены попытки рассмотрения родов как отторжения чужеродного трансплантата, о пребывании которого в матке мать получает информацию в конце беременности. Такой взгляд несовместим с современными данными о биологической целесообразности родов и о сложных механизмах, обеспечивающих бесперебойный метаболизм плода, включая и его снабжение кислородом, несмотря на мощные родовые сокращения миометрия. Это «теоретическое» обобщение несовместимо и с данными, показывающими бережное изгнание плода из родовых путей, и с материалами о взаимосвязанных реакциях матери и рождающегося ребенка, способствующих его интенсивной подготовке к внутриутробной жизни в процессе рождения. Примеры такого упрощенного подхода к явлениям, характерным для раннего онтогенеза, можно умножить. Врач-перинатолог, вооруженный системным подходом как способом мышления, может сам переоценить многие ошибочные заключения. Одностороннее представление о действии лекарств, применяемых во время беременности, как известно, привело к ятрогенным, иногда весьма тяжелым, повреждениям зародыша и плода, что стимулировало интенсивное развитие двух областей науки: фармакологии плода и тератологии. Их основной задачей является изучение влияния на плод чужеродных веществ как непосредственного, так и опосредованного, т. е. вызванного реакциями на эти вещества, материнского организма.

Учение о системогенезе плода, разработанное П. К. Анохиным и его соавт., является достижением отечественной физиологии. Оно способствовало пониманию патогенеза некоторых осложнений периода новорожденности. Рассмотрение же системогенеза плода в аспекте формирования функциональной системы мать — плод, интегрирующей функции двух организмов, должно, по нашему убеждению, стать специальной главой перинатологических исследований. Примером значения таких исследований для перинатальной медицины может явиться подробно рассмотренное на с. 47 становление гемодинамической функциональной системы мать — плацента — плод. До системного анализа этого процесса казалась малопонятной такая «физиологическая роскошь», как очень интенсивное кровообращение в матке в ранние сроки беременности. Шаблонный взгляд на значение кровообращения в матке для плода состоит в том, что оно служит в основном для снабжения плода питательными веществами и кислородом. В ранние же сроки беременности зародыш так мал, что ему требуется лишь ничтожное количество веществ из большого количества протекающей через матку крови. С этих позиций было неясно, почему даже умеренные отклонения в интенсивности кровотока через матку в ранние сроки беременности могут нарушить состояние зародыша. При экспериментальном же анализе развития гемодинамической функциональной системы мать — плод выяснилось, что для ее становления необходимо поддержание элементов гемодинамического гомеостаза (степень васкуляризации, артериального давления) в относительно узких пределах оптимума, создающегося в матке благодаря интенсивному кровотоку. При этом во время инвазии в матку трофобласта материнская часть плаценты формируется без чрезмерных кровоизлияний в ней (которым способствует высокое давление в сосудах матки) и без задержки васкуляризации фетальной плаценты (что может быть при недостаточном полнокровии матки). Рассмотренный с позиций системогенеза интенсивный кровоток в матке представляется как «физиологическая необходимость». Стала понятной и необходимость регуляции кровотока в матке в ранние сроки беременности в интересах плода. Очевидно, что без своевременного формирования гемодинамической функциональной системы мать — плацента — плод, проходящей на 4-й неделе жизни зародыша, невозможно его дальнейшее существование.

В процессе изучения системогенеза постепенно выясняются механизмы, обеспечивающие переключение функций в соответствии с переходом организма при рождении в новые условия жизни. Механизмы такого переключения в некоторых функциональных системах формируются заблаговременно. Так, при развитии сердца плода в нем образуется не только

овальное отверстие, необходимое для внутриутробной жизни, но и механизм, который обеспечит его быстрое закрытие после рождения. В артериальном протоке и в сосудах легких задолго до рождения образуются механизмы переключения с внутриутробного уровня жизни на уровень жизни после рождения. Как только с первым дыханием ребенка увеличивается содержание кислорода в его крови, артериальный проток реагирует на это сокращением, а сосуды легких — расширением и переключение осуществляется: начинает интенсивно действовать малый круг кровообращения.

Для плавного перехода к внеутробной жизни нужна не только готовность механизмов переключения в определенных системах, но и достаточная тренированность как определенных систем, так и межсистемной координации функций. Последняя является в то же время и тренировкой координационной деятельности центральной нервной системы.

Как известно, жизненно важной для новорожденного является способность к первому вдоху и установлению легочного дыхания. С тех пор как с помощью ультразвукового метода выяснилось, что плод человека совершает в норме до 70 дыхательных движений в 1 мин. (см. с. 150), стала понятной готовность функциональной системы дыхания к интенсивной деятельности сразу после рождения, в период, когда еще есть «синдром только что родившегося ребенка».

Примером координации функций двух систем может служить миокардиальный рефлекс плода. Поскольку двигательные реакции плода облегчены относительной его невесомостью и его шевеления обычно непродолжительны, вряд ли скелетные мышцы плода с еще неразвитым миоглобином требуют для этого усиленного кровоснабжения. Но при шевелениях у плода наблюдается тахикардия, свидетельствующая о том, что центральная нервная система плода воспринимает проприоцептивные импульсы и координирует в соответствии с ними его сердечную деятельность. Этот рефлекс приобретает большое физиологическое значение после рождения.

Для некоторых форм тренировки сопряженной функции различных систем оказываются полезными те провизорные образования, которые имеются в период дородовой жизни. К ним относятся околоплодная жидкость и механизмы, обеспечивающие быстрый ее обмен с материнским организмом. Благодаря наличию околоплодной жидкости возможна тренировка у плода акта глотания, всасывающей способности кишечника и выделительной функции почек, а также координации этих процессов. Хотя роль нервной системы плода в координации этих функций, насколько нам известно, специально не изучалась, вероятность ее участия в рассматриваемом процессе а priori достаточно велика. Весьма интерес-

на подготовка организма плода к энерготратам, предстоящим во время и после рождения, состоящая главным образом в отложении запасов гликогена и липидов. У животных такая подготовка к энерготратам наблюдается в ряде примеров (см. с. 34). У человека нам известны два таких примера: отложение жира в начале беременности и подготовка плода к рождению.

Процессы подготовки плода к рождению изучены еще далеко недостаточно. Между тем эти процессы имеют большое значение для перинатальной медицины. С тех пор как выяснилось физиологическое значение депонирования гликогена плодом, уточнены показания к лечебному применению глюкозы во время родов и к лечению глюкозой новорожденного. Знание механизма переключения кровообращения плода на новый уровень, необходимый после рождения, весьма важно для интенсивной терапии новорожденных. Этот раздел является одним из наиболее актуальных в перинатальной медицине.

Перинатальная медицина находится на этапе быстрого развития, требующего организационных решений, этому способствующих. Нетрудно предсказать, что в дальнейшую разработку проблем перинатальной медицины будут все больше вовлекаться представители различных медицинских дисциплин. Эта область науки призвана заботиться о благополучии человека на сложном этапе его развития. Перинатальная медицина, как и другие медицинские науки, относящиеся к возрастным периодам развития человека (педиатрия, геронтология), должна обеспечивать разностороннюю медицинскую помощь. Уже развивается область хирургии, относящаяся к оперативному лечению пороков развития, причем некоторым детям такая помощь нередко нужна по жизненным показаниям сразу же после рождения (например, при недоразвитии отделов желудочно-кишечного тракта). Анестезиологи, работающие в родовспомогательных учреждениях, уже специализируются в области интенсивного лечения и реанимации плода и новорожденного. Успехи в области эндокринологии привели к значительному снижению смертности и частоты тяжелых осложнений у детей, рожденных женщинами, страдающими эндокринными заболеваниями. Иммунологи уже принципиально решили проблему профилактики тяжелых форм гемолитической болезни у детей. Уже возможна диагностика пороков развития и заболеваний сердца у плода и разрабатываются методы их терапевтического лечения. Благодаря успехам в области генетики и биохимии разработаны способы ранней диагностики пороков развития плода и лечения некоторых врожденных нарушений обмена веществ. Обширные патофизиологические данные, по возможности, обобщены в данном труде. Официальное узаконение области

знаний под названием «перинатальная медицина» явилось важным организационным мероприятием, способствующим объединению усилий теоретиков и клиницистов различных специальностей, работающих в этом направлении.

В нашей стране уже внесен существенный вклад как в формирование, так и в развитие этой области науки. Планирование научных исследований и интенсивная разработка способов быстрого использования научных данных в практике, проводимые в нашей стране, являются залогом дальнейшего интенсивного развития перинатологии и перинатальной медицины.

akusher-lib.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Абелев Г. И., Бакиров Р. Д.* Синтез эмбриональных антигенов сыворотки печени *in vitro*. — «Вопр. мед. химии», 1967, № 4, с. 378—383.
- Аккерман Л. И.* Диагностическое значение изменений сердечбиения и двигательной активности плода в первом периоде родов. — В кн.: Гипоксия плода и новорожденного. Под ред. М. А. Петрова—Маслакова, Н. Л. Гармашевой. Л., 1964, с. 109—117.
- Аничков С. В.* Сигетин. — В кн.: Сигетин. Л., 1971, с. 3—5.
- Анохин П. К.* Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса. — «Бюлл. экспер. биол.», 1948, № 8, с. 81—99.
- Анохин П. К.* Философские аспекты теории функциональной системы. — «Вопр. философии», 1971, № 3, с. 55—60.
- Анохин П. К.* Очерки по физиологии функциональных систем. М., «Медицина», 1975.
- Антонов А. Н.* Новорожденные периода блокады Ленинграда. 1942. — «Вопр. педиатр.», 1947, № 2, с. 26—39.
- Аршавский И. А.* Доминанта беременности и проблема физиологически полноценного онтогенеза. — Труды Научно-исслед. ин-та биологии. Харьков, 1956, т. 24, с. 161—181.
- Аршавский И. А.* Роль проприоцептивной (кинестетической) импульсации в преобразовании деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем в онтогенезе. — В кн.: Моторно-висцеральные рефлексy в физиологии и клинике. Пермь, 1960, с. 25—33.
- Аршавский И. А.* Физиология кровообращения во внутриутробном периоде. М., Медгиз, 1960.
- Аршавский И. А.* Очерки по возрастной физиологии. М., «Медицина», 1967.
- Астахов С. Н.* Значение лечебно-охранительного режима и психотерапии в акушерстве и гинекологии. Л., Медгиз, 1956.
- Баккал Т. П.* Влияние эндогенной гипертермии у кроликов в разные сроки беременности на состояние плодов и плацент. — «Арх. анат.», 1961, № 8, с. 28—36.
- Баранников В. В., Лопатин В. А.* Биомеханика дыхания в конце беременности. — «Акуш. и гин.», 1976, № 8, с. 46—49.
- Баранов В. Г., Соколоворова И. М.* Влияние экспериментального диабета и преддиабета на толерантность к глюкозе у потомства. — «Пробл. эндокринол.», 1968, № 5, с. 67—70.
- Баркова М. Х.* Влияние на плод глюкозы и сигетина при позднем токсикозе беременных, гипертонической болезни и изосенсибилизации по резус-фактору. — «Акуш. и гин.», 1971, № 10, с. 32—35.
- Баркова-Ионенко М. Х.* Влияние глюкозы на функциональное состояние сосудов матки. — В кн.: Теория и практика акушерства и гинекологии. Омск, 1966, с. 12—21.
- Баркова М. Х., Коваленко В. Л.* Влияние глюкозы и сигетина с глюкозой на активность некоторых окислительно-восстановительных и гидролитических ферментов в плаценте. — «Труды Омского мед. ин-та им. М. И. Калинина», 1973, т. 110, с. 110—116.
- Беккер С. М.* Патология беременности. Л., «Медицина», 1970.
- Беккер С. М., Фоминых В. А., Токаржевский В. А.* Кровонаполнение сосудов влагалищной части шейки матки при беременности и его изменения

- под влиянием внутривенного введения раствора глюкозы. — «Акуш. и гин.», 1971, № 4, с. 57—59.
- Бенедиктов И. И.** Изменения интенсивности кровотока и температуры в матке беременного животного при общем охлаждении. — В кн.: Патология физиология внутриутробного развития. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1959, с. 146—156.
- Березовская Л. К., Константинова Н. Н.** К механизму действия сигетина. — «Вопр. охр. мат.», 1976, № 9, с. 87.
- Библейшвили З. А.** Клинико-экспериментальный анализ этиологии и патогенеза позднего токсикоза беременных. Дис. докт. Тбилиси, 1975.
- Бижан У. И., Захарова Н. И., Исакова М. С.** Роль гепарина в регуляции плацентарного кровообращения. — «Вопр. охр. мат.», 1972, № 6, с. 52—56.
- Бодяжина В. И., Ванина Л. В.** Состояние новорожденных, родившихся у матерей, страдающих пороками сердца. — «Акуш. и гин.», 1955, № 3, с. 37—42.
- Борин А. Л.** Опыт клинического применения сигетина для лечения внутриутробной асфиксии плода. — В кн.: Материалы 1-й Научно-практической конференции акушеров-гинекологов и педиатров палат новорожденных г. Киева. Киев, 1965, с. 73—74.
- Валуцкене А., Венцкаускас А.** Токолиз бета-миметическими препаратами при угрожающем выкидыше. — В кн.: Тезисы докл. 13-го Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. М., 1976, с. 361—362.
- Ванина Л. В.** Беременность и роды при пороках сердца. М., «Медицина», 1971.
- Ванина Л. В., Медведев Б. И., Хромова Д. Ф.** Значение биохимического и цитологического исследования амниотической жидкости для ранней диагностики фетопатии у беременных с пороками сердца. — В кн.: Тезисы докл. 7-го Международного конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 163.
- Ванина Л. В., Медведев Б. И., Хромова Д. Ф.** Оценка состояния плода по данным биохимического и цитологического исследования околоплодных вод у беременных с пороками сердца. — «Акуш. и гин.», 1974, № 7, с. 40—44.
- Вартамян М. М.** Экспериментальная «модель» отставания развития плодов. — «Акуш. и гин.», 1973, № 7, с. 39—41.
- Вартамян М. М.** Лечебное влияние гепарина и гепарина в сочетании с сигетином при экспериментальной модели отставания во внутриутробном развитии. — «Вопр. охр. мат.», 1977, № 1, с. 76—79.
- Василевская Н. Л.** Метаболические механизмы адаптации плода при различных формах кислородного голодания. — «Вестн. АМН СССР», 1969, № 1, с. 59—66.
- Василевская Н. Л., Голумб С. Б.** Энзимологические методы изучения функций плаценты человека. — «Вопр. охр. мат.», 1977, № 2, с. 79—82.
- Василенко М. Е., Кадлец Н. А., Ступина Е. П.** Влияние физиосихопротективной подготовки к родам на сердечную деятельность и двигательную активность плодов у беременных, страдающих сосудистой дистонией. — «Акуш. и гин.», 1967, № 1, с. 16—19.
- Васильева З. Ф.** Антигенно-несовместимая беременность и методы защиты плода и новорожденного при иммунологическом конфликте. Дис. докт. Л., 1972.
- Вентиляционно-перфузионные отношения в легких в конце беременности, нормальной и осложненной токсикозом.** — «Вопр. охр. мат.», 1975, № 6, с. 72—74. — Авт.: А. Х. Исеев, В. А. Лопатин, Н. П. Шальгина и др.
- Вербицкий М. Ш.** Изучение гемолитической болезни новорожденных в эксперименте у крыс. Дис. канд. М., 1964.
- Вершинина В. В., Елагина Л. В., Пронина Г. М.** О применении сигетина в процессе родовозбуждения при переношенной беременности. — В кн.: Антенатальная охрана плода и физиология и патология детей раннего возраста. Свердловск, 1969, с. 32—35.

- Виляева Е. М.* Особенности изменений волевических параметров кровообращения у женщины в связи с беременностью и родами. — «Акуш. и гин.», 1974, № 1, с. 12—18.
- Волкова Л. С.* Иммунобиологические взаимоотношения организмов матери и плода. М., «Медицина», 1970.
- Воронцова В. Г.* Беременность и роды после операции на сердце. — «Акуш. и гин.», 1960, № 2, с. 114—115.
- Вязов О. Е.* Иммунология эмбриогенеза. М., Медгиз, 1962.
- Гальперина А. И.* Изменение сердцебиения и дыхания плодов при вдыхании беременными животными кислорода и карбогена. — В кн.: Рефлекторные реакции женского организма. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1952, с. 131—137.
- Гармашева Н. Л.* Роды в длительном сне (экспериментальное исследование). — В кн.: Сборник научных трудов Центрального ин-та акушерства и гинекологии. Л., 1941, с. 21—23.
- Гармашева Н. Л.* О рефлекторном механизме наступления родов. — «Акуш. и гин.», 1951, № 2, с. 3—9.
- Гармашева Н. Л.* О механизме регуляции кровообращения в матке и кровоснабжения плода. — В кн.: Рефлекторные реакции женского организма. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1952, с. 74—88.
- Гармашева Н. Л.* Плацентарное кровообращение. Л., «Медицина», 1967.
- Гармашева Н. Л.* К механизму наступления родов и возникновения физиологической асимметрии миометрия. — Труды 7-го Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. М., 1971, с. 114—117.
- Гармашева Н. Л., Крыжановская Е. Ф.* Материалы электрофизиологического исследования безусловнорефлекторных реакций, характерных для беременности. — «Физиол. ж. СССР», 1960, № 12, с. 1463—1470.
- Гармашева Н. Л., Жахова З. Н., Черемных А. А.* Перераспределение крови у плодов белых крыс при нарушении маточно-плацентарного кровообращения и внутриутробной асфиксии. — «Акуш. и гин.», 1967, № 1, с. 8—11.
- Гермер М. З.* Электрофизиологический метод изучения асимметрии мышц матки у беременных животных. — «Изв. АН Латвийск. ССР», 1963, № 12, с. 95—102.
- Гермер М. З.* Влияние изменений состояния плода на биоэлектрическую активность мышц матки. — В кн.: Гипоксия плода и новорожденного. Под ред. М. А. Петрова-Маслакова, Н. Л. Гармашевой. Л., 1964, с. 36—44.
- Голубева Е. Л.* Формирование центральных механизмов регуляции дыхания в онтогенезе. М., «Наука», 1971.
- Голумб С. Б.* Активность окситоцидазы в крови при нормальной беременности и в родах. — «Вопр. охр. мат.», 1976, № 7, с. 70—72.
- Гречишкин Л. Л.* Влияние сигетина на гонадотропную функцию гипофиза. — В кн.: Сигетин. Л., 1971, с. 5—11.
- Давыдов М. С., Исеев А. Х., Лопатин В. А.* Чувствительность дыхательного центра к двуокиси углерода при беременности нормальной и осложненной поздним токсикозом. — «Физиол. человека», 1976, № 5, с. 776—778.
- Дильман В. М.* Гипофизарные ингибиторы. Влияние сигетина на развитие матки у неполовозрелых мышей. — «Бюлл. exper. биол.», 1959, № 8, с. 104—105.
- Дыбан А. П.* Очерки патологической эмбриологии человека. М., Медгиз, 1959.
- Дыхательная функция крови плода в акушерской клинике.* М., «Медицина», 1971. — Авт.: Л. С. Персианинов, И. В. Ильин, Р. А. Мейтина и др.
- Егорова Н. К.* Применение новых отечественных препаратов в акушерско-гинекологической практике. — В кн.: Вопросы нейрогуморальной регуляции физиологических и патологических процессов женской половой сферы. М., 1956, с. 89—105.

- Евсюкова И. И., Рейниш М. С.* К вопросу о генезе кровоизлияний в сетчатку глаза у новорожденных детей. — «Вопр. охр. мат.», 1969, № 5, с. 61—65.
- Елагина Л. В.* Внутривенное введение роженице сигетина с целью профилактики внутриутробной асфиксии плода. — «Вопр. охр. мат.», 1965, № 1, с. 58—59.
- The effect of folliculin and sigetin on the development of the embryo and placenta in rabbits with normal and impaired sympathetic innervation of the uterus.* — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1971, v. 111, p. 1083—1092. Авт.: (Н. Л. Гармашева, Н. Н. Константинова, З. Н. Жахова и др.) N. L. Garmasheva, N. N. Konstantinova, Z. N. Zhakhova, et al.
- Жахова З. Н., Голумб С. Б., Рейниш М. С.* Щелочная фосфатаза сыворотки крови беременных женщин. — «Вопр. охр. мат.», 1972, № 8, с. 55—58.
- Жемкова З. П.* Клинико-морфологическая диагностика недостаточности плаценты. Л., «Медицина», 1973.
- Змитрович Л. А.* Изменение венозного давления в процессе физиологически протекающей беременности. — «Акуш. и гин.», 1960, № 1, с. 49—52.
- Иванова Е. В.* К вопросу о влиянии сигетина на организм матери и плода. — «Акуш. и гин.», 1966, № 1, с. 18—19.
- Иванова Е. В., Бутенко Н. Д.* Усиление сократительной деятельности матки сигетином и фарадическим током. — В кн.: Современные проблемы охраны материнства и детства. Харьков, 1964, с. 37—38.
- Ильин И. В.* О фазовом анализе сердечной деятельности плода в клинической практике. — В кн.: Современные методы исследования и лечения в акушерстве и гинекологии. М., 1963, с. 69—78.
- Имнадзе Т. Е., Лопатин В. А.* О влиянии раздражения ретикулярной формации среднего мозга беременного животного на некоторые взаимосвязанные реакции материнского организма и плода. — «Физиол. ж. СССР», 1969, № 4, с. 508—515.
- Ионенко М. Х.* Влияние сигетина на переход глюкозы через плацентарный барьер. — В кн.: Теория и практика акушерства и гинекологии. Омск, 1966, с. 21—26.
- Исследование околоплодных вод при беременности с повышенным риском для плода.* — Тезисы докл. 13-го Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. М., 1976, с. 161—163. — Авт.: А. Ф. Добротина, Е. В. Третьякова, М. Г. Даровская и др.
- К патогенезу нарушений состояния плодов при острой кровопотере в конце беременности.* — «Вестн. АМН СССР», 1971, № 8, с. 62—69. — Авт.: И. М. Лебедева, Л. А. Змитрович, Н. Н. Константинова и др.
- Калашникова Е. П.* Морфология компенсаторных изменений плаценты при поздних токсикозах беременных. — Труды Ленинградского научного об-ва патологоанатомов. 1975, т. 16, с. 274—278.
- Кинтрая П. Я., Ломинадзе А. А., Дзамашвили А. Д.* ЭКГ- и РЭГ-показатели при краниocereбральной гипотермии плода в родах. — В кн.: Материалы 1-го съезда акушеров и гинекологов Грузинской ССР. Тбилиси, 1974, с. 161—163.
- Кислотно-щелочное равновесие крови плода в течение первого и второго периода родов.* — В кн.: Материалы Всесоюзной конференции акушеров-гинекологов по проблеме «Асфиксия плода и новорожденного». Минск, 1968, с. 79—83. — Авт.: Л. С. Персианинов, И. В. Ильин, Г. М. Савельева и др.
- Клиническое изучение действия сигетина при угрожающей асфиксии плода.* — В кн.: Акушерство и гинекология. Вып. 4. Киев, 1974, с. 105—110. — Авт.: З. Н. Кунарева, И. П. Грыжак, И. Д. Лановой и др.
- Клосовский Б. Н.* Циркуляция крови в мозгу. М., Медгиз, 1951.
- Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А.* Плод и внешняя среда. Л., «Медицина», 1973.
- Коган В. Е.* Влияние внутривенного введения сигетина на беременность

- крыс, перенесших острую кровопотерю, и на чувствительность их плодов к кислородному голоданию. — В кн.: Гипоксия плода и новорожденного. Под ред. М. А. Петрова-Маслакова, Н. Л. Гармашевой. Л., 1964, с. 45—50.
- Комплексное исследование роженицы и плода в первом периоде физиологических родов.* — «Акуш. и гин.», 1972, № 1, с. 33—35. — Авт.: К. В. Чачава, М. Г. Девдариани, Ю. Д. Жордания и др.
- Константинова Н. Н.* Методика однопольного отведения биотоков сердца беременного животного и плода. — «Физиол. ж. СССР», 1960, № 6, с. 750—751.
- Константинова Н. Н.* Механизм сосудистых реакций матки, отражающихся на сердечной деятельности плода. — «Физиол. ж. СССР», 1961, № 9, с. 1119—1125.
- Константинова Н. Н.* О природе некоторых изменений ритма сердечбиения плода. — В кн.: Гипоксия плода и новорожденного. Под ред. М. А. Петрова-Маслакова, Н. Л. Гармашевой. Л., 1964, с. 122—128.
- Константинова Н. Н., Кошелева Н. Г.* Лечение внутриутробной асфиксии плода внутривенным введением роженице сигетина. — «Акуш. и гин.», 1966, № 1, с. 20—22.
- Константинова Н. Н., Лопатин В. А.* Значение метода одновременной униполярной электрокардиографии беременной самки кролика и ее плодов для изучения их функциональной взаимосвязи в естественных условиях. — «Пат. физиол.», 1968, № 6, с. 75—77.
- Константинова Н. Н., Прохоров Б. В.* Актрография плодов и новорожденных мелких лабораторных животных. — В кн.: Патофизиология внутриутробного развития. Под ред. Н. Л. Гармашевой, Л., 1959, с. 184—189.
- Константинова Н. Н., Трипольская Н. А., Жахова З. Н.* Одна из функций желточного мешка в раннем эмбриогенезе кролика. — «Акуш. и гин.», 1977, № 6, с. 61—63.
- Корсак В. С.* Абдоминальная декомпрессия при лечении беременных женщин с поздним токсикозом. Дис. канд. Л., 1975.
- Кошелева Н. Г.* Влияние охлаждения беременных животных и введения им амияназина на течение беременности, родов и состояние потомства. — «Акуш. и гин.», 1958, № 5, с. 17—21.
- Кошелева Н. Г.* Беременность и роды у женщин после удаления легкого. — «Акуш. и гин.», 1960, № 1, с. 111—112.
- Кошелева Н. Г.* Применение сигетина в ранние сроки беременности (экспериментальное исследование). — «Вопр. охр. мат.», 1970, № 3, с. 72—74.
- Кошелева Н. Г.* Применение сигетина для профилактики перинатальной смертности и заболеваемости после осложненного течения первой половины беременности (экспериментальные и клинические данные). — «Акуш. и гин.», 1971, № 3, с. 40—43.
- Кошелева Н. Г., Трипольская Н. А.* Репарационные процессы после нарушения ранних стадий эмбриогенеза. — В кн.: Гипоксия плода и новорожденного. Под ред. М. А. Петрова-Маслакова, Н. Л. Гармашевой. Л., 1964, с. 21—28.
- Кошелева Н. Г., Трипольская Н. А., Щербаченко Г. А.* Действие сигетина при нарушениях эмбриогенеза в период плацентации (экспериментальное исследование). — «Акуш. и гин.», 1967, № 12, с. 7—10.
- Кречетов А. Б.* Клинико-физиологическая характеристика сердцебиения и двигательной активности плодов в конце нормальной беременности. — В кн.: Патофизиология внутриутробного развития. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1959, с. 275—291.
- Кречетов А. Б.* Сердцебиение и двигательная активность плода при некоторых формах патологии беременности. — В кн.: Патофизиология внутриутробного развития. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1959, с. 275—291.
- Кручинина О. Д.* Значение охранительного торможения в профилактике осложненной беременности и родов. — «Акуш. и гин.», 1957, № 4, с. 35—39.

- Крыжановская Е. Ф.* Электрофизиологическое исследование афферентной импульсации с рецепторов матки при действии препаратов гормонов яичника. — «Физиол. ж. СССР», 1964, № 1, с. 106—111.
- Крыжановская-Каплун Е. Ф.* Влияние изменения плацентарного кровообращения у кошек на афферентную и эфферентную импульсацию по подчревному нерву. — В кн.: Гипоксия плода и новорожденного. Под ред. М. А. Петрова-Маслакова, Н. Л. Гармашевой. Л., 1964, с. 31—36.
- Кучеренко Т. А.* Особенности течения родов у животных после задержки в матке мертвых плодов. — В кн.: Патологическая физиология внутриутробного развития. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1959, с. 44—52.
- Лебедева И. М.* Течение экспериментальной внутриутробной асфиксии плодов после острой кровопотери у животных в разные сроки последней трети беременности. — В кн.: Патологическая физиология внутриутробного развития. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1959, с. 189—199.
- Лебедева И. М.* К механизму патогенного действия на плоды острой кровопотери у беременного животного. — В кн.: Патологическая физиология внутриутробного развития. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1959, с. 199—204.
- Лебедева И. М.* Динамика эритропоэтической активности сыворотки крови беременных и родильниц под влиянием анемической и высококоротной гипоксии. — В кн.: Материалы 1-го съезда акушеров-гинекологов. Таджикистан. Т. I. Душанбе. 1970, с. 104—106.
- Лебедева И. М., Жахова З. Н.* Динамика веса и количества гемоглобина у плодов на разных стадиях развития в условиях постгеморрагической анемии у беременных крыс. — В кн.: Эволюция функций в онтогенезе. Под ред. Е. М. Крепса. Л., 1972, с. 66—70.
- Лебедева И. М., Трипольская Н. А.* Количественная характеристика кровонаполнения плаценты после острой кровопотери и при хронической анемии у беременных животных. — «Арх. анат.», 1973, № 12, с. 50—56.
- Лебединский А. В., Нахильницкая З. Н.* О регуляции проницаемости некоторых гисто-тканевых барьеров. — В кн.: Гисто-гематические барьеры. М., 1961, с. 17—27.
- Левина С. Е.* Уровни развития полового диморфизма в раннем онтогенезе человека и высших позвоночных. — В кн.: Гормональные факторы индивидуального развития. Под ред. Б. Л. Астаурова. М., 1974, с. 172—184.
- Левинсон Л. Л.* Методы оценки состояния плода во время беременности. Л., «Медицина», 1975.
- Лихницкая И. И.* Изменения кислородосвязывающих свойств крови в эмбриональном периоде. М., Изд-во АМН СССР, 1950.
- Лопатин В. А.* Изменения электрической активности некоторых мозговых структур беременного животного при перевязке пуповины. — «Физиол. ж. СССР», 1967, № 6, с. 642—649.
- Лопатин В. А.* Реакции некоторых функциональных систем головного мозга беременного животного при воздействии на плоды. — «Физиол. ж. СССР», 1968, № 4, с. 447—453.
- Лопатин В. А., Кошелева Н. Г.* Начальные проявления синдрома бронхиальной обструкции при нефропатии беременных. — «Акуш. и гин.», 1974, № 9, с. 23—25.
- Лопатин В. А., Исеев А. Х., Кошелева Н. Г.* Легочная и альвеолярная вентиляция, газообмен и диффузионная способность легких у женщин при нормальной и осложненной нефропатией беременности. — «Вестн. АМН СССР», 1975, № 6, с. 74—78.
- Лурье Г. А.* Количественная характеристика плацентарной трансфузии в последовом периоде родов. — «Вопр. охр. мат.», 1976, № 12, с. 65.
- Михедко В. П.* Внутривенное введение роженице сигетина и метод борьбы с внутриутробной асфиксией плода. — «Акуш. и гин.», 1959 (6), № 3, с. 70—74.
- Михедко В. П.* Влияние внутривенного введения беременным животным сигетина на сердцебиение плодов. — В кн.: Патологическая физиология внутриутробного развития. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1959 (а), с. 234.

- Мицкевич М. С. Некоторые проблемы развития эндокринных функций в раннем онтогенезе. — В кн.: Гормональные факторы индивидуального развития. Под ред. Б. А. Астаурова. М., 1974, с. 7—29.
- Могендович М. Р. Рефлекторное взаимодействие локомоторной и висцеральной систем. Л., Медгиз, 1957.
- Морфология плаценты человека как показатель особенностей материнско-плодовых взаимоотношений. — «Арх. анат.», 1976, № 5, с. 11—19. — Авт.: В. М. Субботин, М. Я. Субботин, С. И. Колесников и др.
- Никитин А. И., Николайчук М. П. О созревании и оплодотворении яйцеклетки человека вне организма. — «Арх. анат.», 1976, № 2, с. 14—18.
- Николаев А. П. Профилактика и терапия внутриутробной асфиксии плода. М., Изд.-во АМН СССР, 1952.
- Николаева А. М. Реогистерография и ее значение для оценки кровообращения в матке у беременных женщин. — «Акуш. и гин.», 1970, № 11, с. 23—27.
- Николаева А. М. К применению реогистерографии в акушерстве. Дис. канд. Л., 1972.
- Николаева А. М., Рындин В. А. Влияние сократительной активности матки на маточный кровоток, гемодинамику центральной нервной системы плода и его сердечную деятельность во время родов. — Тезисы докл. 7-го Международного конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 116—117.
- Новиков Ю. И. Характеристика биоэлектрической активности коры головного мозга по данным фоновых электроэнцефалограмм у женщин при нормальной беременности и после родов. — В кн.: Избранные вопросы акушерства и гинекологии (клинико-физиологические наблюдения). Под ред. Ю. И. Новикова, И. И. Семеновой. Л., 1972, с. 22—24.
- Новиков Ю. И. Токсикозы беременных. — В кн.: Токсикозы беременных. Под ред. Ю. И. Новикова. Л., 1973, с. 5—13.
- Овчинникова Г. А. Влияние экспериментальной ишемии матки в период развития маточно-плацентарного кровообращения на рост зародыша. — «Пат. физиол.», 1974, № 6, с. 54—57.
- Овчинникова Г. А., Пигина Т. В. Лечение сигетинном отставания в развитии плодов, вызванного у кролика ишемией матки. — «Акуш. и гин.», 1975, № 2, с. 58—60.
- Основы клинической кардиологии плода. М., «Медицина», 1967. — Авт.: Л. С. Персианинов, И. В. Ильин, В. Л. Карпман и др.
- Павлова Е. Б. Становление адеиногипофизарных функций в пренатальном периоде развития человека. — В кн.: Гормональные факторы индивидуального развития. Под ред. Б. Л. Астаурова. М., 1974, с. 109—126.
- (Паллади Г. А.) Palladi G. A. The role of the amniotic fluid in the maternal-fetal metabolism. — In: Recent progress in obstetrics and gynaecology. Eds. L. S. Persianinov, T. V. Chervakova, Amsterdam, 1974, p. 191—198.
- Персианинов Л. С. Асфиксия плода и новорожденного. М., «Медицина», 1967.
- Персианинов Л. С., Демидов В. Н. Масса циркулирующей крови при физиологически протекающей беременности. — «Акуш. и гин.», 1972, № 1, с. 9—12.
- Персианинов Л. С., Ильин И. В., Красин Б. А. Амниоскопия в акушерской практике. М., «Медицина», 1973.
- Персианинов Л. С., Ломова М. А., Леонов Б. В. Простагландины и сократительная деятельность матки. (Обзор литературы). — «Акуш. и гин.», 1971, № 4, с. 3—7.
- Пигарева З. Д. Биохимия развивающегося мозга. М., «Медицина», 1972.
- Полякова Г. П. О характере и механизме изменения сердцебиения плодов морских свинок при острых нарушениях плацентарного кровообращения. — В кн.: Рефлекторные реакции женского организма. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1952, с. 100—115.

- Попова Н. И.** Внутриутробные инфекционно-токсические поражения центральной нервной системы плодов, новорожденных и детей раннего возраста (патоморфологическое исследование). Дис. докт. Л., 1972.
- Преварский Б. П.** Состояние легочного дыхания при нормально протекающей беременности. — «Акуш. и гин.», 1966, № 4, с. 27—31.
- Применение гепарина при афибриногенном кровотечении у родильницы.** — «Вопр. охр. мат.», 1970, № 2, с. 72—75. — Авт.: М. А. Репина, Г. В. Базанова, О. И. Боброва и др.
- Применение гепарина у больных гипертонической болезнью.** — В кн.: Гепарин — физиология, биохимия, фармакология, клиническое применение. М., 1973, с. 122—123. — Авт.: Н. С. Заноздра, Д. Д. Дроздов, Р. М. Большакова и др.
- Применение кокарбосилазы при угрожающей и начавшейся внутриутробной асфиксии плода в процессе родов.** — «Акуш. и гин.», 1970, № 7, с. 44—46. — Авт.: К. В. Чачава, З. А. Эристави, А. С. Лоладзе и др.
- Principles and methods of experimental research in antenatal ontogenesis.** — In: Recent progress of obstetrics and gynaecology. Eds. L. S. Persiani-pov, T. V. Chervakova, Amsterdam, 1974, p. 174—183. Авт.: (Н. Л. Гармашева, Н. Н. Константинова, Н. Л. Василевская и др.) N. L. Garmasheva, N. N. Konstantinova, N. L. Vasilevskaia et al.
- Профилактика асфиксии плода и новорожденного при беременности повышенного риска.** — Тезисы докл. 13-го Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. М., 1976, с. 205—207. — Авт.: В. С. Артамонов, Л. И. Громова, Р. И. Малыгина и др.
- Пронина Т. С.** Соматотропная функция гипофиза в пренатальном развитии человека. — В кн.: Гормональные факторы индивидуального развития. Под ред. Б. Л. Астаурова. М., 1974, с. 152—162.
- Пророкова В. К.** Некоторые взаимосвязанные реакции материнского организма и плода при беременности, нормальной и осложненной нарушением сосудистого тонуса. — В кн.: Рефлекторные реакции во взаимоотношениях материнского организма и плода. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1954, с. 239—248.
- Пророкова В. К.** Клиническое значение определения суточных изменений двигательной активности плода. — В кн.: Патофизиология внутриутробного развития. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1959, с. 304—310.
- Пуговшишникова М. А.** Рефлекторная реакция сосудов матки у кошек на изменения внутриматочного давления. — В кн.: Патофизиология внутриутробного развития. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1959, с. 39—44.
- Пути изучения функционального состояния плаценты человека.** — «Вестн. АМН СССР», 1972, № 11, с. 30—37. — Авт.: Н. Л. Василевская, З. Н. Жахова, О. Г. Белокуров и др.
- Результаты экспериментальных и клинических исследований по применению гипотермии головного мозга плода в родах.** — В кн.: Материалы 1-го съезда акушеров и гинекологов Армении. Ереван, 1971, с. 217—221. — Авт.: К. В. Чачава, П. Я. Кизитрая, А. А. Ломинадзе и др.
- Рейнши М. С.** Активность фибринолиза в крови новорожденных детей. — «Вопр. охр. мат.», 1966, № 1, с. 11—15.
- Романова Е. П.** Антенатальная охрана плода при сахарном диабете у матери. — «Акуш. и гин.», 1970, № 11, с. 54—65.
- Рубин Б. Л.** Генеративная функция белых крыс, внутриутробное развитие и функциональное состояние их плодов в условиях низкогорья Киргизии. Дис. канд. Фрунзе, 1971.
- Руднев М. И.** Экспериментальное обоснование к применению антигипоксических средств при гипоксии плода. — «Пат. физиол.», 1976, № 3, с. 20—23.
- Савельева Г. М.** Дыхательная функция плода при перенашивании беременности и нефропатии. — В кн.: Материалы 13-й Научной отчетной конференции научно-исслед. ин-та акушерства и гинекологии МЗ СССР. М., 1965, с. 98—99.

- Савицкий Г. А.* Реакция плода на инсулин, вводимый беременной женщине, страдающей диабетом, как клинический функциональный тест. — В кн.: Гипоксия плода и новорожденного. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1964, с. 103—108.
- Светлов П. Г., Корсакова Г. Ф.* Влияние нарушений иннервации матки на протекание имплантации у крыс. — «Бюлл. exper. биол.», 1957, № 1, с. 78—81.
- Сиротини Н. Н.* Влияние гипер- и гипоксии на резистентность организма к *Cl. Welchii*. — «Арх. пат.», 1947, № 3, с. 44—47.
- Скворцова А. А.* Физиологическая характеристика сердечно-сосудистой системы, газообмена и дыхания у женщин во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Дис. канд. Свердловск, 1944.
- Сопоставление* противоопухолевой активности экстрактов эпифиза, гипоталамуса, мелатонина и сигетина у мышей с перевивным раком молочной железы. — «Вопр. онкол.», 1973, № 10, с. 99—101. — Авт.: В. Н. Анисимов, В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон и др.
- Сорока А. Б.* Многоканальная установка для синхронной регистрации различных физиологических функций новорожденных в клинике. — В кн.: Материалы 3-й Конференции по изобретательству и рационализации в медицине. Л., 1972, с. 116—122.
- Степанова Н. А., Кошелева Н. Г.* Содержание плацентарного лактогенного гормона в крови у женщин при нормальной беременности и осложненной поздним токсикозом или недонашиванием. — «Акуш. и гин.», 1974, № 9, с. 15—17.
- Струков В. А., Елешина Л. Б., Кальченко А. П.* Беременность и роды после пневмоэктомии и лобэктомии. — «Акуш. и гин.», 1973, № 3, с. 60—61.
- Таболин В. А.* Билирубиновый обмен и желтуха новорожденных. М., «Медицина», 1967.
- Татаринюв Ю. С.* Новые данные об эмбриоспецифических антигенных компонентах сыворотки крови человека. — «Вопр. мед. химии», 1964, № 6, с. 584—589.
- Теоретические* предпосылки к применению сигетина в акушерской клинике. — «Акуш. и гин.», 1966, № 1, с. 12—18. — Авт.: Н. Л. Гармашева, М. Е. Василенко, М. Х. Ионенко и др.
- Торф С. Ф., Хромов-Борисов Н. В.* Синтез сигетина (дикалиевой соли, *p*-дисульфо-мето-3,4-дифенилгексана). — «Мед. пром. СССР», 1961, № 3, с. 13—14.
- Трипольская Н. А.* Влияние эстрадиол-дипропионата и сигетина на переход уранина от матери к плоду. — «Акуш. и гин.», 1972, № 5, с. 71—72.
- Туманская З. М., Федорова З. Д.* Лечение акушерских коагулопатических кровотечений гепарином в сочетании с ингибиторами протенина широкого спектра действия. — В кн.: Гемофилия и кровотечения, вызванные нарушением свертывания крови. Под ред. А. Д. Белякова, А. Н. Филатова научные труды Лен. НИИ гематологии и переливания крови. Л., 1973, с. 108—111.
- Тылькиджи Ю. А.* Влияние плацентарной трансфузии на динамику веса и некоторые показатели функции почек у новорожденных детей. — «Вопр. охр. мат.», 1971, № 3, с. 47—51.
- Уллубиева Д. М.* О лечебном и профилактическом применении сигетина при внутриутробной асфиксии плода. — «Вопр. охр. мат.», 1966, № 7, с. 73—77.
- Утегенова К. Д.* Изменения состояния плода при термических воздействиях на материнский организм. — В кн.: Рефлекторные реакции во взаимоотношениях материнского организма и плода. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1954, с. 123—135.
- Финкель М. Л.* Влияние условий нормально протекающей и осложненной поздним токсикозом беременности на становление функций внешнего дыхания у новорожденных детей. Дис. канд. Л., 1975.

- Фой А. М., Эйбер Н. С.** О клиническом значении некоторых эндокринных тестов для контроля за состоянием плода. — «Акуш. и гин.», 1972, № 1, с. 35—38.
- Фукс М. А.** Применение ультразвука для диагностики в акушерстве (обзор литературы). — «Мед. реф. журн.», 1976, разд. 10, № 9, с. 1—8.
- Халецкая Ф. М.** Испытание новых синтетических эстрогенных веществ на возможность их канцерогенного действия. — «Бюлл. экспер. биол.», 1951, № 5, с. 365—369.
- Хвиливицкая М. И., Богомазова В. П.** К вопросу о беременности после удаления легкого. — «Клин. мед.», 1957, № 11, с. 56—60.
- Хечинашвили Г. Г.** Рефлекторные изменения кровообращения в матке кошки при вдыхании кислорода, карбогена и амниака. — В кн.: Рефлекторные реакции женского организма. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1952, с. 126—131.
- Хмелевский В. Н.** Усиление родовой деятельности глюкозой и кальцием по методу автора. — «Акуш. и гин.», 1945, № 4, с. 20—25.
- Хрусталева Г. Ф.** Изменение электроэнцефалограммы у самки кролика под влиянием прогестерона, фолликулина и после кастрации. — «Бюлл. экспер. биол.», 1957, т. 43 (приложение к журн. № 1), с. 126—129.
- Цвелев Ю. В., Баскаков В. П., Поляк А. Я.** Профилактика и лечение кислородного голодания плода и депрессии новорожденного антигипоксантами. — В кн.: Тезисы докл. 13-го Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. М., 1976, с. 252—253.
- Червакова Т. В.** Реакция сердечной деятельности плода на влагалищное исследование. — «Акуш. и гин.», 1963, № 6, с. 38—42.
- Черемных А. А.** Изменения капиллярного русла печени у плодов и новорожденных белых крыс при асфиксии. — «Арх. пат.», 1963, № 7, с. 53—61.
- Черемных А. А.** Некоторые морфологические особенности печени плодов и новорожденных детей, погибших в перинатальном периоде при явлениях внутриутробной или постнатальной асфиксии. — В кн.: Гипоксия плода и новорожденного. Под ред. Н. Л. Гармашевой. Л., 1964, с. 83—89.
- Черемных А. А.** Некоторые механизмы патогенеза перинатальной асфиксии в эксперименте. — Труды Ленинградского Ин-та усовершенствования врачей им. С. М. Кирова. 1971, т. 100, с. 241—249.
- Чернух А. М., Александров П. Н.** О тератогенном действии химических веществ. М., «Медицина», 1969.
- Черный В. Н.** Влияние сигетина на сократительную деятельность матки. — «Вопр. охр. мат.», 1967, № 10, с. 56—59.
- Шария Р. П., Кинтрая П. Я.** Ближайшие результаты применения краниоцеребральной гипотермии плода в родах. — В кн.: Материалы 1-го съезда акушеров и гинекологов Грузинской ССР. Тбилиси, 1974, с. 135—137.
- Шванг Л. И., Кудряшов Г. Ф., Трофимов В. И.** Объективная регистрация тонов сердца внутриутробного плода. — Тезисы докл. Отчетной научной сессии ин-та акушерства и гинекологии за 1955 г. Л., 1955, с. 38—39.
- Шванг Л. И., Кудряшов Г. Ф., Трофимов В. И.** Объективная регистрация тонов сердца внутриутробного плода. — «Физиол. ж. СССР», 1956, № 1, с. 117—119.
- Шурин С. П.** О роли гепарина в обменно-ферментативных процессах в клетке. — В кн.: Вопросы физиологии и патологии гепарина. Под ред. В. П. Казанчеева. Новосибирск, 1965, с. 13—16.
- Шутова Н. Т., Черникова Е. Д.** Патологическая физиология развивающегося организма. Л., «Медицина», 1974.
- Щербаченко Г. А.** Влияние сигетина на сердцебиение плодов в условиях кровопотери беременного животного. — «Бюлл. экспер. биол.», 1967, № 4, с. 65—67.
- Энцефалэктомия** зародышей млекопитающих (крыса, кролик, морская свинка). — «Онтогенез», 1970, № 6, с. 631—635. — Авт.: М. С. Мицкевич, О. Н. Румянцева, Е. В. Прошлякова и др.

- Acid** base status of the fetus during normal labor. — In: Respiratory gas exchange and blood in the placenta. Eds. L. D. Longo, H. Bartels, Bethesda, Maryland, 1972, p. 477—486. — Aut.: G. Rooth, L. Jacobson, J. Heinrich et al.
- Adamson K.** The selection of indicators of fetal circumstance. — In: Prenatal life. Ed. H. C. Mack. Detroit, 1970, p. 235—241.
- Adaptation** of pregnant ewes and their fetuses to high altitude. In: Symposium on the high altitude. Interlaken, 1962, p. 115—129. — Aut.: D. H. Barron, J. Metcalfe, J. Meschia et al.
- Alexander G.** Studies on the placenta of the sheep (*Ovis Aries L.*). Effect of surgical reduction in the number of caruncles. — «J. Reprod. Fertil.», 1964, v. 7, p. 307—322.
- Alexander G.** Body temperature control in mammalian young. — «Brit. med. Bull.», 1975, v. 31, p. 62—68.
- Altman P., Kucera H., Spona J.** The serum—amniotic liquor ratio of HPL. A means of estimating fetal risk. — In: 5th—European congress of Perinatal Medicine. Abstracts. Stockholm, 1976, N 169.
- Alveolar** PCO<sub>2</sub> and PO<sub>2</sub> in pregnant and nonpregnant women at high altitude. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1961, v. 82, p. 241—245. — Aut.: A. Hellengers, J. Metcalfe, W. E. Huckabee et al.
- Amino-acid** intra—amniotic injections. — In: Recent progress in obstetrics and gynecology. Eds. L. S. Persianinov, T. V. Chervakova, Amsterdam, 1974, p. 234—256. — Aut.: R. Renaud, L. Kirschtetter, C. Koehl et al.
- Ammann A. J.** Disorders of the immunological mechanisms. — In: Pathophysiology of gestation. Ed. N. S. Assali. V. 3. New York, 1972, p. 305—314.
- Aortocaval** compression by the uterus in late human pregnancy. — «Amer. J. Obstet. Gynec.», 1969, v. 103, p. 19—31. — Aut.: J. Beniarz, T. Joshida, G. Romerosalinas et al.
- Assali N. S., Rauzamo L., Peltonen T.** Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1960, v. 79, p. 86—98.
- Avery M. E.** Disorders of respiration. — In: Pathophysiology of gestation. Ed. N. S. Assali. V. 3, New York, 1972, p. 73—104.
- Babuna C., Yenen E., Deniz Y.** Определение окситоциказы в сыворотке крови при поздних токсикозах беременных и прогноз для плода. — В кн.: Тезисы 7-го Международного конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 167.
- Barnes A. C., Kumar D., Goodno J. A.** Studies in human myometrium during pregnancy. V. Myometrial tissue progesterone analyses by gas-liquid phase chromatography. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1962, v. 84, p. 1207—1212.
- Bartels H.** Chemical factors affecting oxygen carriage and transfer from maternal to foetal blood. — In: Oxygen supply to the human foetus. Eds. J. Walker, A. Turnbull. Oxford, 1959, p. 29—41.
- Bartels H.** Prenatal respiration. Amsterdam, 1970.
- Beeinflussung** der fetalen Blutgase durch eine Euphyllin medication sub partu. — «Arch. Gynäk», 1973, Bd 214, S. 188—191. — Aut.: P. Kopecky, H. P. Closs, B. Liedtke et al.
- Behavioural** state cycles of normal newborn infants. A comparison of the effect of early and late cord clamping. — «Developm. Med. Child. Neurol.», 1973, v. 15, p. 597—605. — Aut.: K. Theorell. H. F. Prechtl. A. W. Blair et al.
- Benirschke K.** Pathologische Erscheinungsformen der menschlichen Placenta. — «Triangel-Sandez-Zschr. Med. Wissenschaft.», 1967, Bd 8, S. 143—149.
- Berg D., Saling E.** The oxygen partial pressures in the human fetus during labor and delivery. — In: Respiratory gas exchange and blood flow in the placenta. Eds. L. P. Longo, H. Bartels. Maryland, 1972, p. 441—457.
- Bernstine R. L.** Foetal electrocardiography and electroencephalography. New York, 1961.
- Bert P.** La Pression barometrique (recherche de physiologie experimentale). Paris, 1878.

- Betamimetic** drugs for tokilysis and its effects on the fetal myocardium. — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 25. — Aut.: H. Weidinger, W. Wiest, A. Schleich et al.
- Beta-receptor** stimulation, perfusion of the intervillous space and oxygenation of the fetus. — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 52. — Aut.: I. Joelsson, N. O. Lunell, E. Elnas, et al.
- Biochemical** and morphological investigations of placental vascular insufficiency. — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 292. — Aut.: D. Heinrich, J. Metz, F. Kubli, et al.
- Биология** человека. Под ред. В. В. Бунака. М., «Мир», 1968. — Авт.: (G. A. Harrison, J. S. Weiner, J. M. Tanner et al.) Дж. Харрисон, Д. Уайнер, Дж. Таннер и др.
- Bisanti L., Cavallotti C.** Hormonal regulation of rat brain development. — In: Progress in brain research. Eds. J. A. Kappers, J. P. Schade. v. 38, Amsterdam, 1972, p. 69—83.
- Boba A., Linkie D. M., Plotz E. J.** Fetal responses to maternal oxygen inhalation during hemorrhagic stress. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1967, v. 97, p. 919—924.
- Boddy K., Dawes G. S., Robinson J. S.** A 24-hours rhythm in the foetus. — In: Foetal and neonatal physiology. Eds. K. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes et al. Cambridge, 1973, p. 63—66.
- Bøe F.** Studies on the vascularization of the human placenta. — «Acta obstet. gynec. scand.», 1953, v. 32, Suppl. 5, p. 9—92.
- Boer K., Boer G. J., Swaab D. F.** Does the hypothalamo—neurohypophyseal system play a role in gestation length or the course of parturition? — In: Progress in brain research. Eds. D. F. Swaab, J. P. Schade, v. 41, Amsterdam, 1974, p. 307—319.
- Bognar Z., Bognar E.** Hitzebeständige alkalische Phosphatase (HSAP) und fetaler Reifegrad. — «Zbl. Gynak», 1975, Bd 97, S. 271—275.
- Böving B. O.** Endocrine influences on implantation. — «Rec. progr. endocr. Rep.», 1959, v. 19, p. 205—226.
- (Boyd I. D) Бойд Дж.** Морфология и физиология маточно-плацентарного кровообращения. Пер. с англ. Л., Медгиз, 1960.
- Brasel J. A., Winick M.** Regulation of nucleic acid synthesis in fetus and placenta during normal growth and malnutrition. — In: Birth defects and fetal development. Ed. K. S. Moghissi, New York, 1974, p. 5—22.
- Brewer T.** Consequences of malnutrition in human pregnancy. — In: Perinatal medicine. Basel, 1975, p. 5—6.
- Brökelmann J., Nuppeney R., Lang N.** Relations between FHR-patterns and dysmaturity. — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 230.
- Brotanek V., Hendricks C. H., Yoshida T.** Importance of changes in uterine blood flow in initiation of labor. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1969, v. 105, p. 535—546.
- Brown J., Veall N.** The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. — «J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.», 1953, v. 60, p. 141—147.
- Brück K.** Heat production and temperature regulation. — In: Physiology of the perinatal period. Ed. U. Stave. v. 1, New York, 1970, p. 493—557.
- Burchell R. C., Mengert R. C.** Etiology of premature separation of the normally implanted placenta. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1969, v. 104, p. 795—798.
- Caldeyro-Barcia R.** Diagnostic and prognostic significance of intrapartum fetal tachycardia and type II dips. — In: Prenatal life. Ed. H. C. Mack. Detroit, 1970, p. 129—153.
- Cardiomegaly** in neonatal hypoglycaemia. — In: Perinatal medicine Bern, 1973, p. 295. — Aut.: F. Rohner, A. Olafsson, F. Wyler, et al.
- Challis J. R., Thorburn G. P.** Prenatal endocrine function and the initiation of parturition. — «Brit. med. Bull.», 1975, v. 31, p. 57—61.

- Changes of amniotic fluid lecithin sphingomyelin ration following maternal dexamethason administration.* — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1975, v. 122, p. 327—331. — Aut.: E. Caspi, P. Schreyer, Z. Weinraub, et al.
- Chard T.* The role of the posterior pituitaries of mother and foetus in spontaneous parturition. — In: Foetal and neonatal physiology. Eds. K. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes, et al., Cambridge, 1973, p. 579—583.
- Children of chronic alcoholic mothers — an investigation of 15 families.* — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 139. — Aut.: R. Olegard, K. G. Sabel, M. Kyllerman, et al.
- Christie G. B., Gudmore D. N.* The oxytocine test. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1974, v. 118, p. 327—330.
- Clements J. A., King R. J.* Pulmonary surfactant and its assay. — In: Foetal and neonatal physiology. — Eds. K. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes et al. Cambridge, 1973, p. 618—622.
- Computerized on-line analysis and data reduction of intrapartum CTG.* — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 42. — Aut.: W. Grothe, H. Biesel, H. Rüttgers, et al.
- Continuous transcutaneous monitoring of oxygen tension in newborn infants.* — In: Perinatal medicine. Eds Z. K. Stembera, K. Polacek, V. Šabata. Prague, 1975, p. 227—235. — Aut.: R. Huch, A. Huch, S. Swanstron et al.
- Control of human fetal heart during labor.* — In: The heart and circulation in the newborn and infant. New York, 1966, p. 36—48. — Aut.: R. Caldeyro-Barcia, C. Mendez-Bauer, J. J. Poseiro, et al.
- Csapo A.* The asymmetrical uterus and the mechanism of parturition. — In: Physiology of prematurity. Ed. M. Kowlessa. New York, 1961, p. 139—189.
- Dadze S., Kaiser E.* 17 $\beta$ -hydrosteroïdoxydoreductase enzyme activity. A new enzymatic method for the assessment of placental functions. — In: 2nd European congress of perinatal medicine. London, 1971, p. 100—102.
- Dassler C.-G., Kyank H.-R.* Erfahrungen mit dem Dehydroepiandrosteronsulfat Test am Ende der Schwangerschaft. — «Zbl. Gynäk.», 1975, Bd 97, S. 918—923.
- Davies P. A., Stewart A. L.* Low-birth-weight infants: neurological sequelae and later intelligence. — «Brit. med. Bull.», 1975, v. 31, p. 85—91.
- Dawes G. S.* Foetal and neonatal physiology. Chicago, 1969.
- Dawes G. S.* Gas exchange between mother and foetus and placenta design. — In: Physiology and pathology in the perinatal period. Eds. K. H. Gevers, J. H. Ruys. New York, 1971, p. 3—12.
- Dawes G. S.* PCO<sub>2</sub> gradient between mother and fetus. — In: Physiological biochemistry of the fetus. Eds. A. A. Hodari, F. Mariona. Springfield, 1972, p. 180—187.
- Dawes G. S.* Animal physiology and perinatal medicine. — In: Perinatal medicine, Bern, 1973 p. 3—12.
- Dawes G. S., Mott J. C., Shelley H. J.* The importance of cardiac glycogen for the maintenance of life in foetal lambs and newborn animals during anoxia. — «J. Physiol. (Lond.)», 1959, v. 146, p. 516—538.
- Deceleration areas computation: prediction of Apgar score and neonatal pH.* — In: Perinatal medicine. Eds. Z. K. Stembera, K. Polacek, V. Šabata. Prague, 1975, p. 80—83. — Aut.: G. Sturbois, M. Tournaire, A. Ripoche, et al.
- Density of red blood cells as a possible index of previous hypoxia — methodological considerations.* — In: Abstracts 5th European congress perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 40. — Aut.: E. L. Grauel, M. Bottcher, A. Michel, et al.
- Diagnosis of the respiratory distress syndroms by amniocentesis.* — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1971, v. 109, p. 440—445. — Aut.: L. Gluck, M. V. Kulovich, R. C. Borer et al.
- Диагностическое и прогностическое значение тахикардии плода и кратковременного урежения частоты его сердцебиения во время родов.* — В кн.: Атенатальная охрана плода. М., 1968, с. 67—77. Aut.: R. Cal-

- deyro-Barcia, A. Ibarra-Polo, L. Gulin, et al. (P. Кальдейро-Барсиа, А. Ибарра-Поло, Л. Гулин и др.).
- The difference between the fetal and maternal temperatures during delivery.* — In Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, № 333. — Aut.: R. Peltonen, G. Rooth, A. Huch, et al.
- Diszfalusy E., Mancuso S.* Oestrogen metabolism in pregnancy. — In: Foetus and placenta. Eds. A. Klopper, E. Diszfalusy. Oxford, 1969, p. 191—248.
- Dixon H. G., Robertson W. B.* The growth of the conceptus and its blood supply. — In: Foetus and placenta. Eds. A. Klopper, E. Diszfalusy. Oxford, 1969, p. 1—32.
- Dobbing J., Smart J. L.* Vulnerability of developing brain and behaviour. — «Brit. med. Bull.», 1974, v. 30, p. 164—168.
- Dobbing J., Sands J.* Quantitative growth and development of human brain. — «Arch. dis. Childh.», 1973, v. 48, p. 757—763.
- Dodion J.* Intensive care units for the newborn. — In: Perinatal medicine. Basel, 1975, p. 3—4.
- Donovan B. T., Peddie M. J.* The adrenal glands, estrogen and the control of parturition in the guinea pig. — In: Progress in brain research. Eds. Swaab D. F., Schade J. P. v. 41, Amsterdam, 1974, p. 281—288.
- Dörner G.* Environment dependent brain organization and neuroendocrine, neurovegetative and neuronal behavioural functions. — In: Progress in brain research. Ed. D. F. Swaab, J. P. Schade. v. 41, Amsterdam, 1974, p. 221—237.
- Duffus G. M., MacGillivray J., Dennis K. J.* The relationship between baby weight and changes in maternal weight, total baby water, plasma volume, electrolytes and proteins and urinary estriol excretion. — «J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.», 1971, v. 78, p. 97—104.
- EEG—Befunde bei elektronisch überwachten Risikogeburten.* — «Zbl. Gynäk.», 1975, Bd 97, S. 966—972. — Aut.: W. Krause, K. H. Daute, E. Klust, et al.
- Effective uterine blood-flow during exercise in normal and preeclamptic pregnancies.* — «Lancet», 1956, v. 8, p. 481—484. — Aut.: N. Morris, S. Osborn, H. Wright, A. Hart.
- The effect of metabolic acidosis on fetal brain function and metabolism.* — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1971, v. 111, p. 353—359. — Aut.: L. J. Mann, G. Solomon, A. Carmichael et al.
- The effect of glucose in the prenatal treatment of small-for-date fetuses.* — «Biol. Neonat.», 1973, v. 22, p. 78—86. — Aut.: V. Šabata, K. Znamenaček, H. Pribylova, et al.
- The effect of oxygen ventilation and vasodilator on uterine perfusion, fetal oxygen and acid base balance. I. A study in abnormal gravidae.* — «Acta obstet. gynec. scand.», 1973, v. 52, p. 309—315. — Aut.: L. Tervilä, E. Vartinen, I. Kivalo, et al.
- The effect of The 1165a upon the reactivity of placental vessels in vitro.* — «J. Perinat. Med.», 1974, v. 2, p. 88—91. — Aut.: C. Jungmanova, Z. K. Stembera, J. Zidovsky et al.
- Effects of maternal hypoxia on fetal cardiovascular hemodynamics.* — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1970, v. 108, p. 288—301. — Aut.: C. R. Brinkman, P. Weston, T. H. Kirschbaum et al.
- Effects of standing position on spontaneous uterine contractility and other aspects of labor.* — «J. Perinat. Med.», 1975, v. 3, p. 89—100. — Aut.: C. Mendez-Bauer, J. Arroyo, C. Garcia-Ramos et al.
- Einfluss der elektronischen fetalen Überwachung auf die Operationsfrequenz und den Zustand der Neugeborenen.* — «Zbl. Gynäk.», 1976, Bd 98, S. 17—22. — Aut.: R. Bollmann, H. P. Issel, H. Halle et al.
- Electroencephalogramme foetal au cours du travail.* — «Rev. franc. Gynec.», 1975, v. 70, p. 236—239. — Aut.: M. J. Challamel, M. Reval, A. Bremond, et al.
- Estimation of a pregnancy specific globulin (SP<sub>1</sub>) during normal pregnancy and observations in pathological cases.* — In: Abstracts of 5th European

- congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 184. — Aut. E. Daume, P. Aumuller, J. Hackeler et al.
- Etude de quelques facteurs influençant la croissance du fœtus «in utero».* — «Rev. franc. Obstet.», 1971, v. 3, p. 159—168. — Aut.: M. Dumont, J. M. Thoulon, S. Nelken et al.
- Ewerbeck H.* Symposion Zerebralschäden des Kindes durch intrauterine und postnatale Unter- und Fehlernährung. — «Geburtsh. Frauenheilk.», 1974, Bd 4, S. 233—256.
- Fetal respiration and amniotic fluid surfactant.* — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 29, — Aut.: G. Boog, J. Messer, G. Marzolf, et al.
- Fischer W. M.* Symposion Zerebralschäden des Kindes durch intrauterine und postnatale Unter- und Fehlernährung. — «Geburtsh. Frauenheilk.», 1974, Bd 4, S. 242—243.
- Fischer W. M., Stude I., Brandt H.* Ein Vorschlag zur Beurteilung des antepartualen Kardiotokogramms. — «Z. Geburtsh. Perinat.», 1976, Bd 180, S. 117—123.
- Franke H.* Feinstruktur der Plazenta. Jena, 1969.
- Frazier T. M.* Cigarette smoking and birth weight. — In: Proceedings conference on research methodology and needs in perinatal studies. Springfield, 1966, p. 70—87.
- Gamissans O., Esteban — Altirriba J., Calaf J.* The treatment of intrapartum fetal acidosis by intravenous infusion of  $\beta$ -adrenergic drugs to the mother. — In: 2nd European congress of perinatal medicine, London, 1971, 152—160.
- Gartner L. M., Hollander M.* Disorders of bilirubin metabolism. — In: Pathophysiology of gestation. Ed. N. S. Assali. v. 3, New York, 1972, p. 455—503.
- Gelli M. G.* Prolongation of foetal heart activity during anoxia by glucose infusion in the mother animal before delivery. (An experimental study in the rabbit). — «Acta obstet. gynec. scand.», 1968, v. 47, Suppl. 2.
- Gerner R., Halberstadt E.* Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der optimalen Synthesestimulierung des Lezithins in der fetalen Lunge durch Glukokortikoide. — «Z. Geburtsh. Perinat.», 1976, Bd 180, S. 189—193.
- Gluck L., Kulovich M. V.* Surfactant production and foetal maturation. — In: Foetal and neonatal physiology. Eds. K. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes et al., Cambridge, 1973, p. 638—642.
- Greiss F. C.* Uterine vascular response to hemorrhage during pregnancy. — «Obstet. and Gynec.», 1966, v. 27, p. 549—554.
- Greiss F. C., Wilkes D.* Effects of sympathomimetic drugs and angiotensin on the uterine vascular bed. — «Obstet. and Gynec.», 1964, v. 23, p. 925—930.
- Gruenwald P.* Intrauterine growth. — In: Physiology of the perinatal period. Ed. U. Stave. V. 1, New York, 1970, p. 3—27.
- Hammacher K.* Elektronische Geburtsüberwachung. — «Med. Klin.», 1969, Bd 64, S. 1846—1851.
- Hämodynamische Prophylaxe der drohenden intrauterinen Hypoxie.* — «Zbl. Gynäk.», 1973, Bd 95, S. 273—280. — Aut.: R. Schwarz, U. Retzke, K. D. Schwarz et al.
- Harned H. S.* Respiration and the respiratory system. — In: Physiology of the perinatal period. Ed. U. Stave. V. 1, New York, 1970, p. 43—107.
- Heidenreich J., Erdmann W., Kunke S.* Simultaneous measurements of fetal scalp oxygen tension and heart rate during maternal inhalation of air and 12% oxygen. In: Respiratory gas exchange and blood flow in the placenta. Eds. L. P. Longo, H. Bartels. Washington, 1972, p. 467—471.
- Hendricks Ch. H.* The physiologic response to uterine contractions. — In: Prenatal life. Ed. H. C. Mack. Detroit, 1970, p. 55—74.
- Herschkwitz N.* Symposion. — «Zerebralschäden des Kindes durch intrauterine und postnatale Unter- und Fehlernährung. — «Geburtsh. Frauenheilk.», 1974, Bd 4, S. 233—256.

- Hess O. W., Hon E. H. The electronic evaluation of fetal heart rate. III. The effect of an oxytocic agent used for the induction of labor. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1960, v. 80, p. 558—568.
- Himwich W. A. Physiology of the neonatal central nervous system. — In: Physiology of the perinatal period. Ed. U. Stave. v. 2, New York, 1970, p. 717—750.
- Hodgkinson C. P. Physiology of the ovarian veins during pregnancy. — «Obstet. and Gynec.», 1953, v. 1, p. 26—37.
- Hon E. H. Observations on «pathologic» fetal bradycardia. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1959, v. 77, p. 1084—1099.
- Hon E. H. Computer aids in evaluating fetal distress. In: Computers in biomedical research. Eds. E. W. Stacy, B. Waxman. New York, 1965, p. 409—437.
- Hon E. H. The diagnosis and treatment of fetal distress. — In: Prenatal life. Ed. H. C. Mack. Detroit, 1970, p. 91—108.
- Hon E. H., Wohlgemuth R. The electronic evaluation of fetal heart rate. IV. The effect of maternal exercise. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1961, v. 81, p. 361—371.
- Hon E. H., Bradfield A., Hess O. W. The electronic evaluation of fetal heart rate. V. The vagal factor in fetal bradycardia. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1961, v. 82, p. 291—300.
- Horska S., Hord J., Brotanek V. The mechanism of action of exogenous ATP for the treatment of fetal hypoxia during delivery. — «J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.», 1970, v. 77, p. 994—997.
- Horska S., Stembera Z. K., Vondraček J. — «The effect of ATP on the fetus in danger during labour. — «Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.», 1970, v. 77, p. 998—1002.
- Howard W. F., Hunter Ch. A., Huber C. P. Intervillous blood oxygen studies. — «Surg. Gynec. Obstet.», 1961, v. 112, p. 435—438.
- Hüter J. Clinical significance of perinatal pharmacology. — In: Perinatal medicine Bern, 1973, p. 78—82.
- Hyttén F. E. Physiological changes in early pregnancy. — «J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.», 1968, v. 75, p. 1193—1197.
- Hyttén F. E., Leitch I. The physiology of human pregnancy. London, 1971.
- Hyttén F. E., Taggart N., Thomson A. M. Total body water in normal pregnancy. — «J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.», 1966, v. 73, p. 553—561.
- Изменения активности ферментов и уровня продуктов метаболизма после введения аминокислот в околоплодную жидкость. — Тезисы докл. 7-го Международного конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 239. — Авт.: R. Gerner, L. Römer, L. Heller, et. al.
- The influence of fenoterol on the utero-placental perfusion studied by indium<sup>113m</sup> sequential scintigraphy. — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm. 1976, N 49. — Aut.: N. Lang, S. Mund — Hoym, B. Hunermann et al.
- Jao A. C., Hirkensalo M., Lind J. Placental transfusion rate and uterine contraction. — «Lancet», 1968, v. 1, p. 380—383.
- Jilek L., Travníková E., Trojan S. Characteristic metabolic and functional responses to oxygen deficiency in the central nervous system. — In: Physiology of the perinatal period. Ed. U. Stave. V. 1. New York, 1970, p. 987—1041.
- Jost A. Does the foetal hypophyseal-adrenal system participate in delivery in rats and in rabbits. — In: Foetal and neonatal physiology. Eds. K. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes et al. Cambridge, 1973, p. 589—593.
- (Jost A.) Жост А. Эндокринология плода и развитие нормального организма. — В кн.: Гормональные факторы индивидуального развития. Под ред. Б. Л. Астаурова. М., 1974, с. 19—29.

- Jost A., Dupouy J. P., Rieutort M.* The ontogenetic development of hypothalamo-hypophyseal relations. — In: Progress in brain research. Eds. D. F. Swaab, J. P. Schade. V. 41, Amsterdam, 1974, p. 209—219.
- Joung M.* Three topics in placenta transport. — In: Foetus and placenta. Eds. A. Klopper, E. Diczfalusy. Oxford. 1969, p. 139—189.
- Kaplan S.* Disorders of the endocrine system. — In: Pathophysiology of gestation. Ed. N. S. Assali. V. 3, New York, 1972, p. 105—151.
- Kardiokographie, geburtsmedizinische Entscheidung und perinatalogische Ergebnisse.* — «Zbl. Gynäk.», 1975, Bd 97, S. 257—270. — Aut.: J. Heinrich, G. Seidenchur, H. Hopp et al.
- Karjalainen O., Steman U., Widholm O.* Urinary oestriol and serum activities of human placental lactogen and heat stable alkaline phosphatase as indicators of fetoplacental function. — «Ann. chir. gynaec. Fenn.», 1975, v. 64, p. 50—54.
- (Kiss C., Bagdany S., Venya T.) Куш Ч., Богдань Ш., Бёне Т.* Лечение климактерических расстройств препаратом сигетин. — «Акуш. и гин.», 1975, № 10, с. 61—62.
- Klöck F. K., Chantraine H.* Möglichkeiten und Grenzen der intrauterinen Reanimation. — «Z. Geburtsh. Perinat.», 1975, Bd 179, S. 401—419.
- Klopper A.* The assesment of placental function in clinical practice. — In: Foetus and placenta. Eds. A. Klopper, E. Diczfalusy. Oxford, 1969, p. 471—555.
- Klopper A.* Oestriol in amniotic fluid. — In: Recent progress in obstetrics and gynecology. Eds. L. S. Persianinov, T. V. Chervakova, I. Presl. Amsterdam, 1974, p. 161—169.
- Kratochwil A.* The state of ultrasound diagnosis in perinatal medicine. — «J. Perinat. med.», 1975, v. 3, p. 75—88.
- Krause W.* Pufferbehandlung bei Risikoschwangerschaften. — In: Der intrauterine Patient. Eds. K. Tosetti, W. Krause, Dresden, 1972, p. 195—218.
- Krause W.* Antenatale Diagnostik (Hormon- und Fermentanalysen). — «Zbl. Gynäk.», 1974, Bd 96, S. 289—302.
- Krause W., Bohm W., Moller U.* Probleme der Heparinbehandlung bei Verdacht zur intrauterine Retardierung. — «Zbl. Gynäk.», 1975, Bd 97, S. 982—991.
- Krause W., Thieme G., Volkmer H.* Untersuchungen zur rechenautomatisierten Auswertung gasanalytisch und elektronisch gewonnener Parameter sub partu. — «Z. Geburtsh. Perinat.», 1973, Bd 177, S. 129—141.
- Kretovicz J.* Badania nad wplywen siarczanu atropiny na czestosc i miarowosc czynnosc serea plodu. — «Ginek. pol.», 1966, v. 10, p. 1069—1075.
- Kubli F.* Measurement of placental function. — In: 2-nd European. congress of perinatal medicine, London, 1971, p. 28—40.
- Kubli F., Rüttgers H.* Yatrogenic fetal hypoxia. — In: Physiology and pathology in the perinatal period. Eds. K. H. Gevers, J. H. Ruys. New York, 1971, p. 57—75.
- Kullander S., Kallen B.* — A prospective study of smoking and pregnancy. — «Acta obstet. gynec. scand.», 1971, v. 50, p. 83—94.
- Künzel W., Wulf H., Busse A.* Der Einfluss der materalen Ventilation auf die actuellen Blutgase und Säure-Base-Status des Feten. — «Z. Geburtsh. Gynäk.», 1970, Bd 172, S. 1—24.
- Kyank H., Herre D. H., Plesse R.* Klinik der chronischen Plazentainsuffizienz. — «Zbl. Gynäk.», 1973, Bd 95, S. 65—77.
- Kynast G., Saling E.* Simple, rapid routine test for specific determination of fetal lung maturity. — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm. 1976, N 16.
- Lawn L., Mills I. H., Prior D. C.* The effect of maternal hypercapnia on the oxygenation of foetal blood in the pig. — «J. Physiol. (Lond.)», 1970, v. 207, p. 76—77.

- de Leeuw W. P.* The incidence and treatment of hypoglycemia in the newborn. — In: Physiology and pathology in the perinatal period. Eds. K. H. Gevers, J. H. Ruys. New York, 1971, p. 115—125.
- Lehmann V.* Dispnea in pregnancy. — «J. Perinat. Med.», 1975, v. 3, p. 154—160.
- Liggins G. C.* Premature parturition after infusion of corticotrophin or cortisol into foetal lambs. — «J. Endocr.», 1969, v. 42, p. 323—329.
- Liggins G. C.* Foetal participation in the physiological controlling mechanism of parturition. — In: Foetal and neonatal physiology. Eds. K. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes et al. Cambridge, 1973, p. 562—578.
- Liggins G. C., Howie R. N.* A controlled trial of antepartum glucocortical treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. — «Pediatrics», 1972, v. 50, p. 515—534.
- Lindback T.* Amniotic fluid palmitic acid concentrations and prediction of fetal lung maturity. — In: Abstract of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 156.
- Longo L. D.* Disorders of placental transfer. — In: Pathophysiology of gestation. Ed. N. S. Assali. V. 2. New York, 1972, p. 2—76.
- MacRay D. J., Mohamedally S. M.* The use of intermittent abdominal decompression and oestrial monitoring in the treatment of fetoplacental insufficiency. — In: Therapy of foeto-placental insufficiency. Ed. B. Salvadori. New York, 1975, p. 260—264.
- A magzati acidozisnak es a szivmukodes frekvenciavaltozasanak kapesolata szules alatt.* — «Orv. Hetil.», 1968, v. 109, p. 449—452. — Aut.: B. Komáromy, J. Caal, G. Mihály et al.
- Maternal serum alpha-fetoprotein levels and prenatal diagnosis of neural tube defects.* — «Lancet.», 1974, v. 1, p. 428—429. — Aut.: M. I. Seller, J. D. Singer, T. M. Coltart et al.
- May R.* Thrombosebehandlung in der Gravidität. — «Med. Welt. (Stuttg.)» 1975, Bd 26, S. 1037—1039.
- Meconium during delivery: a sign of compensated fetal distress.* — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1974, v. 118, p. 251—255. — Aut.: H. Abramovici, J. M. Brandes, K. Fuchs, et al.
- Menkes J. H.* Symposion Zerebralschäden des Kindes durch intrauterine und postnatale Unter- und Fehlernährung. — «Geburtsh. Frauenheilk.», 1974, Bd 4, S. 233—256.
- Metcalfe J.* Measurement of total uterine blood flow. — In: Oxygen supply to the human foetus. Eds. J. Walker, A. Turnbull. Oxford, 1959, p. 83—98.
- Metcalfe J., Bartels H., Moll W.* Gas exchange in the pregnant uterus. — «Physiol. Rev.», 1967, v. 47, p. 782—838.
- Meyers R. E., Panigel M.* Experimental placental detachment in the rhesus monkey: changes in villous structure. — «J. med. Primat.», 1973, v. 2, p. 170—189.
- Michel C. F., Heckeroth V.* Untersuchungen zur der medikamentösen Therapie der intrauterinen Asphyxie. — «Z. Geburtsh. Perinat.», 1972, Bd 176, S. 453—460.
- Muller-Tyl E., Lempert J.* The prediction of fetal lung maturity from the surface tension characteristics of amniotic fluid. — «J. Perinat. Med.», 1975, v. 3, p. 47—52.
- Myers J. L., Harrell M. J., Hill F. L.* Fetal maturity: biochemical analysis of amniotic fluid. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1975, v. 121, p. 961—967.
- Neerhout R. C., Sturgeon P.* Disorders of hematopoiesis. — In: Pathophysiology of gestation. Ed. N. S. Assali. V. 3. London, 1972, p. 335—453.
- Netter K. J.* Drug distribution and metabolism during pregnancy. — In: Perinatal medicine, Bern, 1973, p. 42—51.
- Noble A. D.* The effect of posture on the blood pressure of pregnant women with hypertension. — «J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth.», 1971, v. 78, y. 110—112.

- Novy M. J., Thomas C. L., Lees M. H.* Uterine contractility and regional blood flow responses to oxytocin and prostoglandin E<sub>2</sub> in pregnant rhesus monkeys. — «Am. J. Obstet. Gynaec.», 1975, v. 122, p. 419—433.
- Noyes R. W.* Disorders of gamete transport and implantation. — In: Pathophysiology of gestation. Eds. N. S. Assali. V. 1. London, 1972, p. 63—143.
- Nyka W. M.* Cerebral lesions of mature newborn due to perinatar hypoxia. — «Z. Geburtsh. Perinat.», 1976, v. 180, p. 290—294.
- Olver R. E., Reynolds E. O., Strong L. B.* Foetal lung liquid. — In: Foetal and neonatal physiology. Eds. K. S. Comline, K. W. Cross, C. S. Dawes et al. Cambridge, 1973, p. 183—207.
- Onsrud M.* Seasonal variation in mean birth weight in a developing country. — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 3.
- The oxygen consumption of the placenta and foetal membranes in the sheep.* — «J. Physiol. (Lond.)», 1966, v. 182, p. 439—464. — Aut.: A. G. Campbell, G. S. Dawes, A. P. Fishman et al.
- Oxytocin challenge test in the high-risk pregnancy.* — «Obstet. and Gynec.», 1976, v. 47, p. 159—168. — Aut.: G. Farahani, K. Vasudeva, R. Petrie et al.
- Page E. W.* On the pathogenesis of preeclampsia and eclampsia. — «J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.», 1972, v. 79, p. 883—894.
- Panigel M.* Placental perfusion experiments. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1962, v. 84, p. 1664—1683.
- Pathophysiological changes in the foetal lamb with growth retardation.* — In: Foetal and neonatal physiology. Eds. K. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes et al. Cambridge, 1973, p. 398—402. — Aut.: R. K. Creasy, M. De Swiet, K. W. Kahanpaa et al.
- Paul R. H., Hon E. H.* Clinical fetal monitoring. V. Effect on perinatal outcome. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1974, v. 118, p. 529—533.
- Philipp K., Janisch H., Leodolter S.* The utero-placental bloodinflow phase as a parameter of placental function. — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 293.
- Placental transport of heparin.* — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1965, v. 93, p. 570—573. — Aut.: H. C. Flessa, A. B. Kapstrom, H. J. Glueck, et al.
- Popescu D. T.* The influence of anaesthetic drugs on the fetus and newborn. — In: Physiology and pathology in perinatal period. Eds. K. H. Gevers, J. H. Rujs. New York, 1971, p. 76—89.
- The postnatal development of babies born «light-for-dates».* — In: Perinatal medicine. Eds. Z. K. Stembera, K. Polaček, V. Šabata, Prague, 1975, p. 487—488. — Aut.: S. Williamson, R. W. Taylor, M. G. Brush et al.
- Prevention of hyaline membrane disease by prenatal steroid treatment.* — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 378. — Aut.: V. Loewenich E. Halberstadt, H. Eckert et al.
- The prevention of light for dates births.* — In: Perinatal medicine. Eds. Z. K. Stembera, K. Polaček, V. Šabata. Prague, 1975, p. 479—482. — Aut.: R. W. Taylor, J. McFadyen, M. G. Brush et al.
- Probleme der Heparinbehandlung bei Verdacht auf intrauterine Retardierung.* — «Zbr. Gynäk.», 1973, Bd 95, S. 1111—1121. — Aut.: W. Krause, W. Böhm, U. Möller et al.
- Probleme der kontinuierlichen fetalen Überwachung.* — «Zbl. Gynäk.», 1973, Bd 95, S. 1111—1121. — Aut.: W. Krause, H. Volkmer, K. Ipach et al.
- Le probleme du rythme cardiaque foetal.* — «Gynec. et Obstet.», 1970, v. 69, p. 259—286. — Aut.: C. Sureau, J. Channie, B. Michelin et al.
- Prod'hom L. S.* The pediatric aspect of fetal asphyxia: the postasphyxia syndrome. In: 2nd European congress of perinatal medicine. London, 1971, p. 131—144.
- A proposal for a new method of CTG-evaluation.* — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 228. — Aut.: W. Meyer-Menk, H. Rüttgers, R. Boos et al.

- Prowse C. M., Gaensler E. A.* Respiratory and acid-base changes during pregnancy. — «Anesthesiology», 1965, v. 26, p. 381—392.
- Prystowsky H.* Fetal blood studies. — «Bull. John Hopkins Hosp.», 1957, v. 101, p. 48—56.
- Ramsey E. M.* The placental circulation. — In: The placenta and fetal membranes. Ed. Cl. Villee. New York, 1960, p. 38—62.
- Reynold E.* — Beobachtungen fetaler Bewegungsabläufe mittels Ultraschall. — «Electromedica», 1971, v. 2, p. 1—2.
- Robertson W. B., Dixon H. G.* Utero-placental pathology. — In: Foetus and placenta. Eds. A. Klopfer, E. Diczfalussy. Oxford, 1969, p. 33—60.
- Rooth G.* Early detection and prevention of foetal acidosis. — «Lancet», 1964, v. 1, p. 290—293.
- Rooth G.* Acid-base and electrolyte balance. Chicago, 1974.
- Rooth G., McBride R., Ivy B. J.* Fetal and maternal pH measurements. — «Acta obstet. gynec. scand.», 1973, v. 52, p. 47—50.
- Rosa F. W., Turshen M.* (Попа Ф. В., Туршен М.) Питание плода. — «Бюлл. ВОЗ», 1971, т. 43, с. 828—838.
- Rovinsky J. J., Jaffin H.* Cardiovascular hemodynamics in pregnancy. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1965, v. 93, p. 1—15.
- Rowson L. E.* Embryo transfer. — «J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlt.», 1968, v. 75, p. 1191.
- Rudolph A. M., Heymann M. A.* Circulation and breathing. — In: Foetal and neonatal physiology. Eds. K. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes, et al. Cambridge, 1973, p. 89—111.
- Ruckhäberle K.-E., Ruckhäberle B.* Das Verhalten des Chorionepithels menschlicher Plazenten nach Gabe von  $\beta$ -Sympathomimetica. — «Z. Geburtsh. Perinat.», 1976, Bd 180, S. 67—74.
- Rüttgers H., Kubli F.* Effect of labour on foeto maternal exchange. — In: 2-nd European congress of perinatal medicine. London, 1971, p. 48—57.
- Šabata V.* Carbohydrate and lipid metabolism of the human fetus. Praha, 1973.
- Šabata V., Štembera Z. K.* The effect of glucose infusion on the DHEAS tet values in pregnant women with small for date fetuses. — «Proc. Csl. physiol. Soc.», 1974, v. 3—5, p. 86—87.
- Saling E.* Neues Vorgehen zur Untersuchung des Kind unter Geburt. — «Arch. Gynäk.», 1962, Bd 197, S. 108—122.
- Saling E.* Die Wirkung einer O<sub>2</sub> Atmung der Mutter auf die Blutgase und den Säure-Basen Haushalt des Feten. — «Geburtsh. u. Frauenheilk.», 1963, Bd 23, S. 528—538.
- Saling E.* The measurement of fetal heart rate and acid base balance. — In: 2-nd European congress of perinatal medicine, London, 1971, p. 13—22.
- Saling E.* Advantage of combined supervision of the fetus during labor. — In: Physiological biochemistry of the fetus. Eds. A. A. Hodari, F. Mariona. New York, 1972, p. 213—228.
- Saling E.* The most important methods of supervision of the high risk fetus. Experiences and first results. — In: Perinatal medicine. Eds. Z. K. Štembera, K. Polaček, V. Šabata. Prague, 1975, p. 49—53.
- Saling E., Dudenhausen, J. W., Kynast G.* Basic investigations about intra-amniotic compensatory nutrition of the malnourished fetus. — In: Recent progress in obstetrics and gynecology. Eds. L. S. Persianinov, T. V. Chervakova, J. Presl. Amsterdam, 1974, p. 227—233.
- Saugstad O. D.* The increase of plasma hypoxanthine during hypoxia. — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 34.
- Saunders N. R.* Development of the blood-brain barrier in the fetus. — In: Perinatal medicine. Bern, 1973, p. 54—62.
- Schifrin B. S., Doctor G. S., Lapidus M.* Evaluation of oxytocin challenge test. — «Obstet. and Gynec.», 1974, v. 43, p. 617.

- Schmidt J.* Die Schwangerschaftüberwachung bei plazeranterer Dysfunktion. — «Z. Geburtsh. Perinat.», 1976, Bd 180, S. 21—24.
- Schneider J.* Der Fetus ein Allograft. — In: Zur perinatalen Medizin. Basel., 1975, S. 2—3.
- Scholander P. F.* Experimental studies on asphyxia in animals. — In: Oxygen supply of the human fetus. Eds. J. Walker, A. Turnbull. Oxford, 1959, p. 267—274.
- Schultze F. J., Jurgens U.* Apnoen bei reifen und unreifen Neugeborenen. — «Msch. Kinderheilk.», 1969, Bd 117, S. 595—601.
- Schwarz R., Schwarz K. D.* Das Blutvolumen beim Spätgestosen. — «Geburtsh. u. Frauenheilk.», 1971, Bd 31, S. 825—836.
- Seidenschnur G., Heinrich J.* Methoden und Ergebnisse der intranatalen Intensivüberwachung (1). — «Zbl. Gynäk.», 1973, Bd 95, S. 1101—1110.
- Seidenschnur G., Heinrich J.* Perinatale Zustanddiagnostik mit RFT Fetalmontor. Berlin, 1975.
- Selzer M. E., Myers R. E., Holstein S. B.* Prolonged partial asphyxia. — «Neurology», 1972, v. 22, p. 732—737.
- Selye H. J., Collip B., Thomson D. L.* Endocrine interrelations during pregnancy. — «Endocrinology», 1935, v. 19, p. 151—200.
- Seppälä M., Rouslahti E.* Alpha-fetoprotein in amniotic fluid. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1972, v. 114, p. 595—598.
- Seppälä M., Rouslahti E.* Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein: application to the study of normal and pathological pregnancies. — In: Recent progress in obstetrics and gynecology. Eds. L. S. Persianinov, T. V. Chervakova, Amsterdam, 1974, p. 449—462.
- Shelley H. J.* The metabolic response of the foetus to hypoxia. — «J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwllth.», 1969, v. 76, p. 1—15.
- Shelley H. J.* Glucose metabolism in the foetus in physiological and pathological circumstances. — In: Physiology and pathology in the perinatal period. Eds. K. H. Gevers, J. H. Ruys. New York, 1971, p. 13—27.
- Shelley H. J.* The use of chronically catheterized foetal lambs for the study of foetal metabolism. — In: Foetal and neonatal physiology. Eds. K. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes et al. Cambridge, 1973, p. 360—381.
- Shelley T., Tipton R. H.* Dip area: a quantitative measure of fetal heart rate patterns. — «J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwllth.», 1971, v. 78, p. 694—706.
- Silent fetal heart rate: prognosis and pathophysiology.* — In: Perinatal medicine. Eds. Z. K. Štembera, K. Polaček, V. Šabata. Prague, 1975, p. 56—57. — Aut.: H. Hajeri, L. Schneider, F. Dauphin, et al.
- Sisson T. R.* Blood volume. — In: Physiology of the perinatal period. Ed. U. Stave. v. 1, New York, 1970, p. 209—228.
- Содержание лактогена плаценты человека при нормальной беременности и плацентарной недостаточности.* — Тезисы докл. 7-го Международного конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 160. — Aut.: P. Panayotou, A. Vrettos, C. Constantinidis, et al.
- Soiva K., Gummerus M.* Prevention of premature delivery with beta-sympathicomimetics. — In: Perinatal Medicine. 4th Europ. Congr. Eds. Z. K. Štembera, K. Polaček, V. Šabata. Prague, 1975, p. 363—364.
- Soiva K., Salmi A.* Phonocardiographic studies of the foetal heart rate. — «Ann. Chir. gynec. Fenn.», 1959, v. 48, p. 287—298.
- Speert H.* Swallowing and gastrointestinal activity in the fetal monkey. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1943, v. 45, p. 69—83.
- Spellacy W. N., Buhi W. C., Birk S. A.* The effectiveness of human placental lactogen measurements as an adjunct in decreasing perinatal death. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1975, v. 121, p. 835—843.
- Stave U.* Enzyme development in the liver. — In: Physiology of the perinatal period. Ed. U. Stave. V. 1, New York, 1970, p. 559—594.
- Stave U.* Maturation, adaptation and birth tolerance. — In: Physiology of the perinatal period. Ed. U. Stave. V. 1. New York, 1970, p. 29—40.

- Štembera Z. K.* Einfluss des von der Gebärenden inhalieren Sauerstoffes auf die Frucht. II. Mitteilung. «Sauerstofftest» ein neues diagnostisches Zeichen der fetalen Hypoxia. — «Arch. Gynäk.», 1956, Bd 187, S. 609—620.
- Štembera Z. K.* Hypoxie plodu. Praha, 1967.
- Štembera Z. K., Hoodr J., Janda J.* Umbilical blood flow in newborn infants who suffered intrauterine hypoxia. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1968, v. 101, p. 546—553.
- Stevenson R. E.* The fetus and newly born infant. New York, 1973.
- Stoffwechseleränderungen* während Infusion von Th 1165a. — «Z. Geburtsh. Perinat.», 1974, Bd 178, S. 118—127. — Aut.: V. Unbehau, A. Conradd, C. M. Schlotter et al.
- A study of fetal heart decelerations areas: I. Preliminary exploration.* — «Obstet. and Gynec.», 1973, v. 42, p. 711—717. — Aut.: M. Tournaire, S. Y. Jeh, A. Forsythe et al.
- A study of fetal heart rate deceleration.* — «Obstet. and Gynec.», 1975, v. 45, p. 292—298. — Aut.: F. Begun, S.-Y. Jeh, A. Forsythe et al.
- Sureau C.* The clinical use of computers in fetal rate monitoring. — In: Perinatal medicine. Eds. Z. K. Štembera, K. Polaček, V. Šabata. Prague, 1975, p. 44—48.
- Teramo K., Houvinon K.* Acid—base changes of twins during the second stage of labor. — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 349.
- Thomson A. M.* Physiological determinants of birth weight. — In: 2-nd European congress of perinatal medicine. London, 1971, p. 174—180.
- Towell M. E.* The influence of labor on the fetus and the newborn. — «Pediat. Clin. N. Amer.», 1966, v. 13, p. 575—598.
- Ueland K., Hansen J. M.* Maternal cardiovascular dynamics. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1969, v. 103, p. 1—7.
- Urban J., Wisniewski J.* Badania nadzastosowaniem eufilyn w porodzie. — «Ginek pol.», 1973, v. 44, p. 641—647.
- The use of amniotic fluid bubble stability L/S ration and creatinin concentration in the assessment of fetal maturity.* — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1975, v. 122, p. 755—760. — Aut.: E. B. Olson, J. V. Hartline, J. M. Schneider et al.
- Usher R., Shephard M., Lind J.* The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. — «Acta paediat. scand.», 1963, v. 52, p. 497—512.
- Value of electronically evaluated parameters of the CTG in an intensive care delivieri unit.* — In: Perinatal medicine. Eds. Z. K. Štembera, K. Polaček, V. Šabata. Prague, 1975, p. 75—76. — Aut.: A. Seidl, R. Geier, K. Baumgarten et al.
- Van Marthens E., Harel S., Zamenhof S.* Experimental intrauterine growth retardation. — «Biol. Neonat.», 1975, v. 26, p. 221—231.
- Van Slyke D. D.* General principles of oxygen transfer. — In: Oxygen supply to the human foetus. Eds. J. Warker, A. Turnbull. Oxford, 1959, p. 5—28.
- Vasomotor responses in the hind limb of foetal and newborn lambs to asphyxia and aortic chemoreceptor stimulation.* — «J. Physiol. (Lond.)», 1968, v. 195, p. 55—81. — Aut.: G. S. Dawes, B. V. Lewis, J. E. Willigan, et al.
- Vernadakis A., Timiras P. S.* Disorders of the nervous system. — In: Pathophysiology of gestation. Ed. N. S. Assali. New York—London, 1972, p. 233—304.
- Villee C. A.* Metabolism of the placenta. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1962, v. 84, p. 1683—1694.
- Vorherr H.* Disorders of uterine functions during pregnancy, labor and puerperium. — In: Pathophysiology of gestation. Ed. N. S. Assali, v. 1, London, 1972, p. 145—268.
- Walker J.* Prognostic value of antenatal screening. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1976, v. 124, p. 30—38.
- Wallenburg H. C., Mazer J., Hutchinson D. L.* Effects of a beta-adrenergic agent (metaproterenol) on uteroplacental circulation. An angiographic

- study in the pregnant rhesus monkey. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1974, v. 117, p. 1067—1075.
- Walsh S. Z., Lind J.* The dynamics of the fetal heart and circulation and its alteration at birth. — In: Physiology of the perinatal period. Ed. U. Stave. V. 1, New York, 1970, p. 141—208.
- Walther Ch.* Antikoagulation und Fibrinolytica in der Schwangerschaft. — «Zbl. Gynäk», 1976, Bd 98, S. 465—467.
- Wauer R. R., Grauel E. L., Hengst P.* Erste Ergebnisse zur Prophylaxe des neonatalen idiopathischen Atemnotsyndroms durch Prednisolgabe in der Fetalperiode. — «Dtsch. Gesundh. — Wes.», 1975, Bd 30, S. 1662—1664.
- Weber H., Heller S.* Changes of beta<sub>1</sub>-SP<sub>1</sub> levels in EPH-gestosis. — In: Abstracts of 5th European congress of perinatal medicine. Stockholm, 1976, N 179.
- Weidinger H., Wiest W.* Die Auswirkungen langdauernder Wehenhemmung mit Th 1165a und Isoptin auf Herz-, Kreislauf-, Organ- und Stoffwechselformer der Mutter. — «Z. Geburtsh. Perinat.», 1973, Bd 177, S. 238—244.
- WHO Public Health papers No 42.* — The prevention of perinatal morbidity and mortality. Geneva, 1972.
- WHO Report No 457.* The prevention of perinatal mortality and morbidity. Geneva, 1970.
- WHO Report No 471.* Endocrine regulation of human gestation. Geneva, 1971.
- WHO Report No. 540.* Maturation of fetal body systems. Geneva, 1974.
- WHO Report No. 569.* Evaluation of family planning in health services. Geneva, 1975.
- Wigglesworth J. S.* Experimental growth retardation in the foetar rat. — «J. path. Bact.», 1964, v. 88, p. 1—13.
- Wilkin P., Bursztein M.* Etude quantitative de l'évolution au cours de la grossesse, de la superficie de la membrane de échange du placenta humain. — In: J. Snoeck. Le placenta humain. Paris, 1958, p. 211—248.
- Winick N.* Malnutrition and brain development. New York, 1976.
- Wladimiroff J. W., Campbell S., Harrison R. F.* Fetal urine production in relation to fetal growth retardation and amniotic fluid volume. — In: Perinatal medicine. Eds. Z. K. Stembera, K. Polaček, V. Sabata. Prague, 1975, p. 161—162.
- Wood C., Lumley J., Walker A.* Oxygen and glucose measurement in the human fetus. — In: Physiological biochemistry of the fetus. Eds. A. Godari, F. Mariona. New York, 1972, p. 152—179.
- Wulf K. H.* Perinatal pharmacology. — In: Perinatal medicine. Bern, 1973, p. 39—43.
- Young M.* The fetal and neonatal circulation. — In: Handbook of physiology. V. 2. Circulation. Washington, 1963, p. 1619—1650.
- Židovský J.* Posvova cytodiagnostika v tchotenstve. Bratislava, 1964.
- Židovský J., Hodr J.* Wspozalznosc rozmazow pochwowych i kardioltokogramow we wczesnej diagnostyce przedpor odowego zagrozenia podu. — «Ginek. pol.», 1974, v. 45, p. 1003—1007.

**Introduction into Perinatal Medicine.** N. L. GARMASHEVA, N. N. KONSTANTINOVA. M., «Meditsina», 296 pp., ill.

The principal data of world literature and experience gained by the authors during many years of work in a new field of medical knowledge — the perinatal medicine, that came into existence about two decades ago, are synthesized in this book. The main object of the book is to present data pertaining to theoretical and clinicophysiological questions of general perinatology, which, until now, remained unnified and insufficiently systematized, and which may be found useful for clinicists and theorists to replenish their knowledge of perinatal medicine. Much attention is devoted to questions of pathogenesis and diagnosis of disturbances occurring during intrauterine development as well as prospects of treating the fetus as a patient.

The book is intended principally for obstetricians and pediatricians (neonatologists in particular), as well as for theorists in different fields of medical science (pathophysiologicals, embryologists and others) studying antenatal ontogenesis and its complications.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Глава 1. <i>Перинатальная медицина: понятие, объект исследования</i>	5
Понятие «перинатальная медицина» . . . . .	5
Особенности плода как пациента . . . . .	7
Глава 2. <i>Физиологические взаимосвязи между плодом и материнским организмом</i> . . . . .	13
Функциональная система мать—плод . . . . .	13
Начальные этапы взаимодействия между зародышем и материнским организмом . . . . .	16
Механизмы интеграции функциональной системы мать—плацента — плод. Среда, окружающая плод . . . . .	21
Границы внешней среды, окружающей плод . . . . .	21
Роль эндокринных органов и нервных систем матери и плода в интеграции функциональной системы мать—плод . . . . .	24
Глава 3. <i>Адаптация к беременности</i> . . . . .	33
Глава 4. <i>Адаптация плода к суточным колебаниям физиологического состояния матери</i> . . . . .	41
Глава 5. <i>Взаимодействие между плодом и материнским организмом в процессе наступления и течения родов</i> . . . . .	50
Роль плода в наступлении родов . . . . .	50
Влияние плода на течение родов . . . . .	54
Глава 6. <i>Переход к внеутробной жизни</i> . . . . .	59
Начало легочного дыхания . . . . .	59
Гемодинамическая адаптация к внеутробной жизни . . . . .	63
Прекращение плацентарного кровотока. Плацентарная трансфузия . . . . .	63
Изменение кровотока через печень и венозный проток . . . . .	67
Изменения кровообращения в сердце, легких и аортальном протоке . . . . .	69
Метаболическая и терморегуляционная адаптация к внеутробной жизни . . . . .	71
Глава 7. <i>Патогенез хронических нарушений внутриутробного развития</i> . . . . .	75
Плацентарная недостаточность и отставание в развитии плода . . . . .	75
Роль нарушений кислородного режима матери в патогенезе отставания в развитии плода . . . . .	82
Газообмен зародыша и плода . . . . .	82
Влияние на плод некоторых хронических гипоксических состояний матери . . . . .	88
Влияние на плод недостаточного питания матери . . . . .	93
Отставание в развитии близнецов . . . . .	96
Влияние позднего токсикоза беременных на развитие плода . . . . .	98
Влияние курения матери на плод . . . . .	105
Имунологические взаимоотношения матери и плода . . . . .	106
Патогенез нарушений развития мозга плода . . . . .	109
Системное развитие нейроэндокринных структур и патогенез его нарушений . . . . .	117

Глава 8. Диагностика хронических нарушений развития плода	128
Диагностика отставания в развитии плода и плацентарной недостаточности	128
Физиологические методы диагностики хронических нарушений состояния плода	142
Кардиографические исследования плода	142
Диагностические комплексы	145
Функциональные пробы	151
Глава 9. Некоторые способы улучшения условий жизни плода	161
Глава 10. Патогенез острых нарушений состояния плода	186
Особенности патогенеза внутриутробной асфиксии	186
Влияние на плод постуральных изменений кровообращения в матке	199
Кровотечения во время беременности	203
Кровопотеря у плода	206
Стресс во время рождения	207
Глава 11. Диагностика острых нарушений жизнедеятельности плода	210
Электрофизиологические исследования состояния плода	210
Биохимические исследования крови плода	221
Исследования околоплодной жидкости	225
Интенсивное наблюдение за плодом во время родов	226
Глава 12. Некоторые направления в лечении внутриутробной асфиксии	231
Лечение кислородом	231
Лечение глюкозой	235
Лечение сигетином	237
Лечение другими препаратами, улучшающими маточно-плацентарный кровоток	240
Лечение введением щелочей	243
Глава 13. Некоторые последствия повреждения мозга в перинатальном периоде	245
Последствия отставания в развитии плода и недоношенности	245
Последствия перинатальной асфиксии	248
Патогенез и последствия гипербилирубинемии	250
Условия, способствующие уменьшению последствий повреждающего влияния перинатальных осложнений на мозг	252
Глава 14. Некоторые особенности «перинатальной фармакологии»	255
Заключение	263
Литература	269

ИБ № 1066

**Наталья Леонидовна Гармашева**  
**Наталья Николаевна Константинова**

**ВВЕДЕНИЕ В ПЕРИНАТАЛЬНУЮ МЕДИЦИНУ**

Редактор *В. М. Мазурова*  
Художественный редактор *Н. И. Снякова*  
Технический редактор *В. П. Зинина*  
Корректор *Л. П. Тарарина*  
Переплет художника *В. В. Кортовича*

Сдано в набор 25.04.78. Подписано к печати 23.08.78. Т-13460. Формат бумаги 60X90<sup>1/16</sup>. Бум. тип. № 2. Лит. гарн. Печать высокая. Усл. печ. л. 18,50. Уч.-изд. л. 19,85. Тираж 50.000 экз. Заказ № 548.  
Цена 1 р. 50 к.

Издательство «Медицина», Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская ул., д. 1.

## К СВЕДЕНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Из плана выпуска литературы издательства «Медицина» на 1979 год:

**КОШЕЛЕВА Н. Г. Профилактика перинатальной заболеваемости и смертности.** М., «Медицина», 1979 (1 кв.), 8 л. ил., 20 000 экз., 70 к.

В монографии представлены данные литературы и собственные наблюдения автора, согласно которым в перинатальной заболеваемости и смертности большую роль играют повреждения внутриутробного плода (зародыша) в ранний период эмбриогенеза. Экспериментально установлена возможность спонтанной репарации поврежденного плода в процессе дальнейшего его развития. Доказано, что применение в эксперименте на животных комплекса лечебных воздействий на материнский организм способствует восстановлению нарушенного состояния плода и уменьшает в 2—3 раза частоту аномалий развития, гибели плода, заболеваемость и смертность новорожденных. Показаны ближайшие и отдаленные результаты лечения угрожающего выкидыша.

Книга предназначена для акушеров-гинекологов, педиатров. План 1979 г.

**Книги издательства «Медицина» поступают для продажи в специальные книжные магазины и магазины, имеющие отделы медицинской литературы.**