

Н.Н. Константинова,
Н.Г. Павлова

Лаборатория физиологии
и патологической физиологии плода
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ УНИВЕРСАЛЬНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ МАТЬ—ПЛАЦЕНТА—ПЛОД

■ В статье обсуждаются развитие представлений о функциональной системе мать—плацента—плод и патогенетические механизмы гемодинамических реакций, развивающихся в ней на протяжении беременности.

■ **Ключевые слова:** функциональная система мать—плацента—плод; гемодинамика, адаптивные реакции

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН с момента своего основания занимал видное место не только в практике родовспоможения и лечения больных женщин, но и в организации и проведении научных исследований. Профессор Д.О. Отт большое внимание уделял организации экспериментальных исследований в области физиологии и сам принимал в них участие.

С момента создания Института в нем уже была организована экспериментальная лаборатория. С 1938 года лабораторией стала заведовать профессор Н.Л. Гармашева, и вскоре лаборатория была переименована сначала в лабораторию нормальной и патологической физиологии, а затем — физиологии и патологической физиологии плода.

С 1946 года отчетливо определились основные направления исследований, посвященных разработке как фундаментальных проблем, так и решению практических задач перинатологии. С 1946 года начато систематическое изучение физиологии и патологии беременности, а с начала 50-х годов — функциональных взаимоотношений организмов матери и плода. Были разработаны методы острых и хронических опытов, позволяющие одновременно регистрировать различные функции матери и плода. С 1950 года начала развиваться клиническая патофизиология. Это направление исследований определилось в связи с тем, что в лаборатории был сконструирован первый в мире фонокардиограф для матери и плода. С помощью этих исследований были заложены основы кардиологии плода и функциональной диагностики нарушений его жизнедеятельности. Одновременная кардиотокография и актография плода позволила изучать взаимодействие его сердечной деятельности и двигательной активности (моторно-кардиальный рефлекс), характеризующей способность головного мозга плода к интеграции процессов в единый функциональный комплекс, который, в последствии, был использован в зарубежных исследованиях и получил название «нестрессовый тест».

Оценка функционального состояния центральной нервной системы плода производится и по характеристике становления отдельных фаз цикла активность—покой (прообраза цикла бодрствование—сон), продолжительность и характер которых определяется гестационным возрастом плода и функциональным состоянием его ЦНС. Эти данные послужили основанием для начала исследований по одной из фундаментальных проблем перинатологии — неврологии плода [8, 13].

В 1978 году в лаборатории был организован кабинет ультразвуковой диагностики. В настоящее время он стал отделением, оснащенный современной ультразвуковой диагностической аппаратурой. Внедрение ультразвуковых приборов, позволяющих получить объективную информацию о нормальном развитии органов и систем плода, отклонении от нормы в их развитии, позволил расширить многие представления о патогенезе нарушений состояния плода, а также заложить основы новых

направлений в диагностике и лечении плода — фетотерапии и фетохирургии.

В лаборатории было создано оригинальное направление в изучении физиологических взаимосвязей в условиях нормы и патологии в функциональных системах мать—зародыш и мать—плацента—плод [3]. Одно из важных генетически обусловленных закономерностей пренатального развития получило название системогенез, т. е. формирование функциональных систем, каждая из которых состоит из периферической рабочей части и регулирующего ее деятельность отдела ЦНС и выполняет конкретную приспособительную функцию. Учение о системогенезе разработано П.К. Анохиным и его учениками [1]. Авторы изучали в основном пренатальное развитие функциональных систем, необходимых для выживания в критический период приспособления к новой внешней среде после рождения, но в которых во время развития нет жизненной необходимости. К таким системам относятся функциональная система дыхания, способность к акту сосания, у обезьян — рефлекс удержания позы (хватательный рефлекс) и другие. Авторы показали, что эти системы у плода развиваются ранее тех, которые не являются столь жизненно важными в первое время после рождения. К последним относятся, например, функциональные системы дистантной рецепции, зрелость скелетных мышц, не участвующих в упомянутых функциях, и целый ряд других.

Важной, генетически обусловленной закономерностью пренатального периода развития, является образование функциональных систем, обеспечивающих взаимоприспособительные реакции зародыша и матери [4]. Первой из них образуется гемодинамическая система, в которой одновременно формируется фетоплацентарное и маточно-плацентарное кровообращение, обеспечивающее все виды обмена веществ между ними, включая и бесперебойное поступление к плоду кислорода. Эта система хорошо адаптирована к непрерывно возрастающим потребностям плода и создает возможность его нормального развития в условиях относительно свободного поведения матери и довольно широкого спектра изменений окружающей ее внешней среды. Развитие этой системы, ее постепенные изменения в поддержании среднего высокого уровня функционирования обуславливают гормональные влияния, на фоне которых осуществляются подвижные гемодинамические реакции, обеспечивающие постоянную коррекцию объемной скорости плацентарного кровотока (материнского и фетального) в соответствии с состоянием плода в каждый данный момент и быструю регуляцию поступления кислорода в организм плода. Реализация генетического потенциала развития плода

может быть полноценной лишь при достаточно адекватном развитии функциональной гемодинамической системы, обеспечивающей быстрые реакции его приспособления к непосредственно окружающей его внешней среде, которой для плода является мать.

Самой частой причиной хронического неблагополучия зародыша и плода является алиментарное и/или кислородное голодание, которое возникает в связи с недостаточностью плацентарной функции. Оно может возникнуть на разных сроках беременности. В ранние сроки в механизме нарушений функций развивающейся плаценты имеют значение нарушения процессов имплантации и плацентации, в поздние сроки (при сформировавшейся плаценте) — нарушение маточно-плацентарного кровообращения. И в том, и в другом случаях нарушается кровообращение во всей функциональной системе и, как следствие этого, развивается хроническая гипоксия у плода. Плацентарная недостаточность может развиваться при различной акушерской и экстрагенитальной патологии. Чаще всего она развивается при осложнении беременности гестозом, а также при заболеваниях матери, в генезе которых имеются сосудистые нарушения, например, при гипертонической болезни, сахарном диабете, заболеваниях почек, а также при многоплодной беременности, при гемолитической болезни плода и при целом ряде разнообразных патогенных воздействий, в том числе повторных стрессорных, на мать и плод. Можно считать, что развитие недостаточности плаценты при различных воздействиях на материнский организм — ее универсальная реакция, одно из основных проявлений которой нарушение кровообращения — основной функции плаценты [10].

Плацентарная недостаточность сочетается обычно с отставанием плода в развитии. Оно сопутствует всем формам неблагополучия плода и является еще одной универсальной его реакцией. Отставание в развитии плода в связи с развивающейся плацентарной недостаточностью может происходить уже в ранние сроки беременности. Этот феномен рассматривается как адаптивная реакция, связанная с уменьшением интенсивности метаболических реакций при снижении поступления к плоду питательных веществ и кислорода [14]. Это подтверждается экспериментальными исследованиями. В хронических опытах на самках кролика и их плодах при термонеutralной температуре и нормальном положении самки было выявлено, что при отставании в развитии плодов в связи с экспериментально созданной плацентарной недостаточностью, температура их тела ниже, чем у плодов того же гестационного возраста, развитых нормально [7]. Подобная регуляция метаболических реакций плода может быть

связана с изменением продукции лептина — гормона, определяющего интенсивность этих реакций — в плаценте и у плода [11].

Совершенствование методов ультразвуковой диагностики позволило изучать кровообращение в функциональной системе мать—плацента—плод. Изучение характера процессов возврата крови к сердцу плода позволило лучше понять реакцию его сердечно-сосудистой системы на изменение условий внутриутробного существования. Было установлено, что на протяжении физиологической беременности кровотока в венозном протоке в течение всех фаз сердечного цикла плода направлен к сердцу, что обеспечивает непрерывное снабжение головного мозга плода наиболее оксигенированной кровью, а условия оттока крови из головного мозга по сравнению с туловищем являются приоритетными [9].

В процессе эволюции у некоторых видов млекопитающих выработаны типовые универсальные реакции, обусловленные экологическими или экстремальными (ныряние, охлаждение) (ныряние, охлаждение) факторами среды. К подобным реакциям относится централизация кровообращения, под которым понимают перераспределение кровотока в сторону «ядра» тела за счет ограничения кровоснабжения «плаща». Физиологический смысл этой реакции — защита жизненно важных органов, в первую очередь мозга, от повреждения. У плода также имеется подобная универсальная реакция, проявляющаяся при остром кислородном голодании, а также при хроническом кислородном голодании, степень которого зависит от степени нарушения кровообращения в функциональной системе мать—плацента—плод. У плодов происходит перераспределение сердечного выброса в пользу мозга и сердца, сочетающееся с брадикардией, подобно тому, как это наблюдается у ныряющих животных при погружении их в воду. Эта сосудистая реакция защищает мозг от ацидоза и способствует выживанию плодов в условиях гипоксии. Подобная же реакция перераспределения кровотока у плода наблюдается при стрессе, вызванном непосредственно кордоцентезом, и при извлечении крови у плода (8–12% общего фетоплацентарного объема) для диагностики наличия у него гемолитической болезни и степени ее тяжести. Сходная реакция перераспределения кровотока сохраняется и во взрослом состоянии, как, например, при массивной потере крови, при шоке и при других экстремальных состояниях [5].

При извлечении крови во время кордоцентеза у плодов в ранние сроки беременности (с 18 по 22 неделю) его объем является значимым для функционального состояния плода. При этом наблюдались реакция снижения сопротивления кровотоку в сосудах его головного

мозга (как вариант *brain-sparing effect*). В конце II триместра беременности изменений фетоплацентарной гемодинамики при этих процессах не наблюдалось. Различие гемодинамических реакций плодов разного гестационного возраста связаны с различием величины относительной кровопотери у него при извлечении одинакового объема крови. Пункция сосудов пуповины и извлечение крови у плодов сопровождается комплексом универсальных адаптивных реакций как рефлекторных, так и гуморальных, направленных на поддержание гемодинамики в условиях стресса [6].

Приспособительные универсальные реакции самого плода при хроническом недостатке кислорода в непосредственно окружающей его внешней среде в основном такие же, как и во взрослом организме — усиление гемопоэза и стимуляция внешнего дыхания. Последнее у плода заключается в увеличении интенсивности кровотока через плаценту. В этом процессе имеет большое значение усиление у плода его двигательной активности [2]. Эти данные подтверждены в клинических условиях при обездвиживании плода введением ему миорелаксанта ардуана (пипекурония бромид) перед проведением внутрисосудистого внутриматочного переливания ему донорской крови при лечении гемолитической болезни. При введении плоду пипекурония в дозе 0,1 мг/кг его массы наступает миорелаксация продолжительностью 50 минут. При этом у него не было выявлено изменений частоты сердцебиения, однако изменялись его адаптивные реакции в условиях острого стресса и относительной кровопотери, связанной с диагностическим кордоцентезом и извлечением крови. При кордоцентезе на фоне миорелаксации отсутствовало компенсаторное снижение сосудистого сопротивления в плаценте, а гемодинамические изменения в мозгу у плода были выражены в большей степени по сравнению с таковыми при кордоцентезе на фоне сохраняющейся двигательной активности плода. Еще более четкая зависимость интенсивности плацентарного кровообращения и двигательной активности плода на фоне введения ардуана была показана в хронических опытах на самках кролика. Внутриматочное введение ардуана через введенный подкожно плодам катетер приводило к полному их обездвиживанию через 15 минут после инъекции. Обездвиживание плодов сопровождалось повышением их ректальной температуры, в то время как ректальная температура самки не изменялась. Величина градиента между ректальными температурами плодов и самки возрастала, что является показателем нарушения гемодинамики в функциональной системе мать—плацента—плод. Повышение температуры у плодов в этих опытах связано с изменением у них условий

теплоотдачи из-за снижения интенсивности кровообращения в плаценте. У плодов возникала тахикардия, что является обычной реакцией плодов на повышение температуры их тела и на нарушение кровообращения в плаценте [12].

Плацента также обладает универсальной генетически закодированной реакцией, защищающей плод при гипоксии и изменении гемодинамики в функциональной системе мать—плацента—плод. Она заключается в разрастании фетальной плаценты, что сопровождается увеличением объема ее материнской части. В результате в плаценте увеличиваются потоки как фетальной, так и материнской крови. Гемодинамические реакции, развивающиеся в плаценте при гипоксии у матери, наиболее интенсивны в начале беременности.

Обширная информация о плоде и о его связи с процессами, происходящими в материнском организме, дала возможность не только уточнить патогенез многих нарушений развития плода, но и разработать некоторые методы лечебной коррекции нарушенных взаимосвязей между матерью и плодом с использованием фармакологических средств, регулирующих кровообращение в функциональной системе мать—плацента—плод. Лечение и реабилитация плода должна проводиться с учетом явлений, происходящих не только в организме самого плода, но и в плаценте, и в материнском организме. Для реабилитации плода при плацентарной недостаточности используют главным образом препараты, стимулирующие маточно-плацентарный кровоток. Однако для их применения необходимы соответствующие показания, а именно данные о наличии нарушений кровообращения в функциональной системе мать—плацента—плод. В противном случае эти препараты могут быть либо неэффективны, либо вызывать ятрогенное нарушение гемодинамики в плаценте в связи с переполнением ее кровью, а следовательно, и нарушение функционального состояния плода. Поскольку плацентарная недостаточность нередко развивается при различных осложнениях беременности и заболеваниях матери, сопровождающихся сосудистыми нарушениями, выбор вазоактивных препаратов и длительность терапии ими должны определяться в каждом отдельном случае в зависимости от степени нарушений гемодинамики в функциональной системе мать—плацента—плод.

Большая научно-исследовательская работа, проводимая в течение 50 лет в лаборатории физиологии и патофизиологии плода под руководством талантливого ученого Н.Л. Гармашевой, явилась основой для формирования нового направления медицинской науки — перинатологии. Ею создана школа, обеспечивающая знаниями и методологией исследования в этом научном направлении акушеров-гинекологов

и перинатологов не только в различных городах нашей страны, но и за рубежом.

Литература

1. Анохин П.К. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса // Бюлл. эксперим. биол. мед.— 1948.— Т. 26, № 8.— С. 81–89.
2. Ариавский И.А. Физиология кровообращения во внутриутробном развитии.— М.: Медгиз, 1960.
3. Гармашева Н.Л. Функциональная система мать—плод // Вестник АМН СССР.— 1977.— № 7.— С. 67–74.
4. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Патологические основы охраны внутриутробного развития человека. Л.: Медицина, 1985.
5. Мазуркевич Г.С., Крецер И.В., Тюкавин А.И. О некоторых аспектах централизации кровообращения при шоке // Вопросы скорой мед. помощи.— 1981.— С. 60–68.
6. Михайлов А.В., Шелаева Е.В. Адаптивные реакции плода на извлечение его крови при проведении диагностического кордоцентеза под ультразвуковым контролем // Ультразвук. диагност. акуш., гинек. и педиатр.— 1994.— № 4.— С. 48–54.
7. Назарова Л.А., Петрова О.П. Особенности терморегуляторных реакций плодов кролика, развивавшихся в условиях уменьшенного маточно-плацентарного кровообращения // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.— 1999.— Т. 85, № 8.— С. 1070–1074.
8. Павлова Н.Г., Константинова Н.Н. Неврология плода — возможности и перспективы исследования // Журнал акуш. и женских болезней.— 2003.— Т. LII.— Вып. 2.— С. 86–94.
9. Полянин А.А., Коган И.Ю. Венозное кровообращение плода при нормально протекающей и осложненной беременности // СПб.: ООО «Петровский фонд», 2002.
10. Прохорова В.С., Павлова Н.Г., Козлов В.В. Гипотрофия плодов при многоплодной беременности: антропометрические и гемодинамические критерии ранней антенатальной диагностики. // Журн. акуш. и женских болезней.— 2002.— № 2.— С. 50–55.
11. Jaguet D., Leger J., Lev-Marchal C. et al. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 1998.— Vol. 83, N 4.— P. 1243–1246.
12. Mikhailov A.V., Nazarova L.A. Fetal hemodynamics and thermoregulation adaptation reactions during its myorelaxation — clinical and experimental study // Perinat. Neonat. Med.— 1996.— Vol. 1, S 1.— P. 104.
13. Pavlova N.G., Konstantinova N.N., Arutjunyan A.V. Functional and Biochemical Criteria for Investigation of Brain Development Disorders // The Int. J. of Dev. Neuroscience.— 1999.— Vol. 17, N 8.— P. 839–848.
14. Richardson B.S. Fetal adaptive responses to asphyxia // Clin. Perinatol.— 1989.— Vol. 16, N 3.— P. 595–611.

DEVELOPMENT OF THE CONCEPTION ABOUT UNIVERSE HEMODYNAMIC REACTIONS IN THE FUNCTIONAL SYSTEM: MOTHER—PLACENTA—FETUS

Konstantinova N.N., Pavlova N.G.

■ **The resume:** In this article, one discusses the development of conceptions concerning the functional system mother—placenta—fetus and the pathogenic mechanisms of hemodynamic reactions happening in it during pregnancy.

■ **Key words:** functional system: mother—placenta—fetus, hemodynamics, adaptive reactions