

УДК 618.29+616—053.31—001.8—092—08:615.3

М. Л. Тараховский

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Высокий удельный вес гипоксии плода и новорожденного среди причин перинатальной патологии и смертности, выраженное отрицательное влияние гипоксии на постнатальное развитие детей обуславливают необходимость дальнейшего углубленного изучения патогенеза гипоксических состояний. Имеется достаточно доказательств того, что кислородное голодание плода может быть обусловлено снижением насыщения кислородом материнской крови при различных формах гипоксии, возникающей на фоне врожденных и приобретенных пороков сердца, гипертонической болезни, поздних токсикозов, анемии беременных и ряда других заболеваний [13, 16, 18]. Подобная ситуация может наблюдаться при интоксикациях химическими веществами, воздействии физических факторов [10]. Причиной гипоксии плода могут быть гемодинамические нарушения при применении беременными гипотензивных препаратов — ганглио- и симпатолитиков.

Следует отметить, что состояние плода и новорожденного определяется не только степенью кислородной недостаточности, но и выраженностью компенсаторно-приспособительных реакций у беременных. Только при определенной степени гипоксии и выраженности кислородного долга происходит срыв компенсаторных механизмов, что приводит к развитию перинатальной патологии [8].

Важнейшим условием адекватного снабжения кислородом новорожденного при переходе ее на самостоятельное дыхание является, наряду с высокой функциональной активностью дыхательного центра и состоянием гемодинамики малого круга кровообращения, степень физиологической зрелости легкого, которая зависит, в первую очередь, от содержания в нем сурфактанта, препятствующего спонтанному спадению легочной ткани. Гипоксия и ацидоз, развивающиеся при ряде заболеваний беременной, приводят к нарушению биосинтеза сурфактанта, являясь одной из ведущих причин развития болезни гиалиновых мембран и респираторного дистресс-синдрома у новорожденных [15, 29]. В этом плане в последнее время с целью профилактики дистресс-синдрома применяются кортикостероиды, стимулирующие образование сурфактанта в ткани легкого [6]. Хроническое кислородное голодание плода может быть обусловлено морфо-функциональными изменениями в плаценте, возникающими на фоне акушерской или экстрагенитальной патологии [2, 25]. В этой связи необходимо подчеркнуть, что успехи современной физиологии позволяют рассматривать функциональную систему мать — плод как единый комплекс, в котором плацента является главным каналом двусторонней гуморальной связи между матерью и плодом [17]. Нарушения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровообращения играют существенную роль в патогенезе хронической гипоксии плода при поздних токсикозах, гипертонической болезни, перенашивании беременности [10, 17, 25, 27]. В настоящее время выделяется синдром плацентарной недостаточности, под которым понимают комплекс нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологий плода и новорожденного. Установлено, что в па-

тогенезе плацентарные расстройства, катехоламины, выражены прямо пропорционально времени при ряде заболеваний, что нарастает в два раза) в двух случаях) бодного окисления, что обусловлено целесообразностью — статочности — ных причин — плода. Необходимо как правило, генетических, сосудистого р — являемых ос — Это обуслов — щих процесс — лечения гипок

Хроническую кровяным надк — диаметра за 1 — сирования беремен — ность с проявл — хронической гип — ством дозировани — менности. Напри — определяли пол — беременности. В — что, по [1], поз — единицу массы — исследовали ск — SH-групп в кро — рического титро — лочной области — ническое раздра — без стеноза аор — сердечно-сосуди — но-сосудистой — кордина на пр — сосудистой нед — раз в сутки с 16

У беремен — статочность — плаценты и — по сравнени — менение инт — зателей (рис — применение — лического ан — и матке. Ме — щественно н — ническими н — комплексную — нормализова — окислительно

тогенезе плацентарной недостаточности имеют значение микроциркуляторные расстройства, нарушения в плаценте метаболизма ряда гормонов, катехоламинов, серотонина, простагландинов [3, 30, 31]. Получены прямые доказательства наличия тканевой гипоксии в плаценте при ряде заболеваний беременных. Так, например, установлено, что нарастание декомпенсации кровообращения у беременных с ревматическими пороками сердца сопровождается значительным (более чем в два раза) подавлением окислительного фосфорилирования и свободного окисления в плаценте [27]. Накопленные факты обосновывают целесообразность выделения отдельной формы кислородной недостаточности — плацентарной гипоксии — в качестве одного из основных причинных факторов, обуславливающих кислородное голодание плода. Необходимо подчеркнуть, что плацентарная гипоксия носит, как правило, смешанный характер, отличаясь полиморфизмом патогенетических факторов. Тем не менее, микроциркуляторные изменения сосудистого русла плаценты являются одной из наиболее стабильно выявляемых особенностей при различных заболеваниях беременной [7]. Это обуславливает перспективность использования средств, улучшающих процессы микроциркуляции в плаценте, с целью профилактики и лечения гипоксических состояний плода.

Методика исследований

Хроническую сердечно-сосудистую недостаточность у крольчих создавали дозированным надклапанным сужением аорты [12] или легочной артерии на $1/2$ — $1/3$ ее диаметра за 1—1,5 мес до наступления беременности. Показано, что по мере прогрессирования беременности у этих животных нарастает сердечно-сосудистая недостаточность с проявлениями гипоксии [23, 24]. Во второй группе животных моделирование хронической гипоксии плода проводили по предложенному нами способу [20] посредством дозированного сужения основных венозных сосудов матки на 14—15 дни беременности. Напряжение кислорода в мышце бедра крольчих и новорожденных крольчат определяли полярографическим методом по [1]. Животных забивали на 29—30 дни беременности. В ткани матки, плаценты и сердца определяли содержание гемоглобина, что, по [1], позволяет косвенно судить о количестве функционирующих капилляров на единицу массы ткани. Для определения интенсивности кровотока в плаценте и матке исследовали скорость накопления красителя Т-1824 в этих органах. Содержание SH-групп в крови, мозгу и печени самок и крольчат исследовали методом амперометрического титрования. Регистрировали электроэнцефалограмму фронтальной и затылочной областей коры мозга новорожденных крольчат в ответ на дозированное механическое раздражение. Животных разделили на три группы: I — беременные крольчихи без стеноза аорты или легочной артерии; II — нелеченные беременные крольчихи с сердечно-сосудистой недостаточностью; III — леченные беременные крольчихи с сердечно-сосудистой недостаточностью. В нашей лаборатории исследовано влияние интенкордина на процессы микроциркуляции в плаценте и матке у животных с сердечно-сосудистой недостаточностью. Интенкордин в дозе 20 мг/кг вводили через рот один раз в сутки с 16 дня беременности до дня родов.

Результаты исследований и их обсуждение

У беременных животных с хронической сердечно-сосудистой недостаточностью выявлено снижение содержания гемоглобина в тканях плаценты и матки, уменьшение в ней скорости накопления красителя по сравнению с беременными крольчихами контрольной группы. Применение интенкордина приводило к нормализации исследуемых показателей (рис. 1, 2). Морфологическими исследованиями показано, что применение интенкордина способствовало образованию большого количества анастомозов, расширению просвета капилляров в плаценте и матке. Мертворождаемость в группе леченных животных была существенно ниже, чем у нелеченных (4,4 против 16,8 %, $p < 0,05$). Клиническими наблюдениями установлено, что включение интенкордина в комплексную терапию беременных с ревматическими пороками сердца нормализовало процессы микроциркуляции, эндогенное дыхание и окислительное фосфорилирование в плаценте, способствовало улучше-

нию показателей кислотно-основного состояния (КОС) крови новорожденных.

Исследованиями последних лет показано, что какова бы ни была форма хронической гипоксии плода, в ее патогенезе ведущую роль играют нарушения обменных процессов, характеризующиеся преобладанием анаэробного гликолиза над аэробным, накоплением недоокисленных продуктов обмена, развитием ацидоза, нарушением процесса переноса электронов по дыхательной цепи [14, 16]. Поэтому одним из

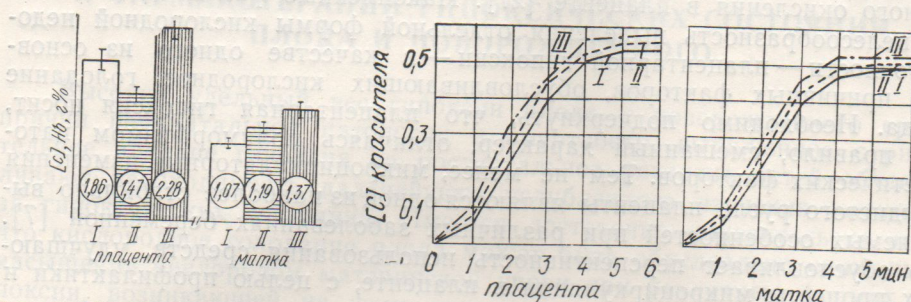


Рис. 1. Влияние интенкордина на концентрацию гемоглобина (по вертикали) в ткани плаценты и матки у животных различных (I, II, III) групп (по горизонтали).

Рис. 2. Влияние интенкордина на скорость накопления красителя в ткани плаценты и матки у животных различных (I, II, III) групп.

По вертикали — концентрация красителя. По горизонтали — время в минутах после введения красителя.

основных патогенетических подходов к восстановлению нарушенных функций плода при гипоксическом синдроме является регуляция метаболических процессов в клетке. В этом аспекте реальным путем является снижение потребности тканей в кислороде. Способом для достижения этой цели является применение гутимина, при действии которого снижается потребление организмом кислорода и одновременно увеличивается скорость утилизации лактата в тканях, что позволяет предположить, что гутимин направляет поток лактата по пути синтеза глюкозы, которая вновь может быть вовлечена в реакцию гликолиза.

На моделях циркуляторной и гипоксической гипоксии установлено prolongation жизни новорожденных после введения гутимина беременным животным [4, 5]. Особенности влияния препарата на метаболические процессы определяют возможности его применения при гипоксических состояниях плода и новорожденного. Оксibuтират натрия, стимулирующий клеточное дыхание и скорость фосфорилирования, с успехом применяется при острой асфиксии новорожденных и неэффективен при хронической гипоксии плода [21], при которой уровень гомеостаза поддерживается преимущественно за счет интенсификации процессов анаэробного гликолиза.

Принципиальная возможность направленного регулирования обменных процессов в клетках плода при гипоксии была установлена в нашей лаборатории [19—22] на примере двух препаратов метаболического типа действия — унитиола и этимизола.

Выбор унитиола был продиктован свойством донаторов SH-групп способствовать накоплению интрагранулярных катехоламинов, роль которых в регулировании процессов внутриклеточного метаболизма при гипоксии установлена [28].

В механизме противогипоксического эффекта унитиола может иметь значение повышение активности одного из узловых ферментов гликолиза — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы [18].

Этимизол — препарат из группы антифеинов, усиливающий окислительное фосфорилирование и процессы анаэробного гликолиза, обес-

печивающий
ях длительн

У берем
развитию се
судить по в
плекса. Суп
крови. Так,
тавляло 598
жением дуг
напряжение
венно $34,8 \pm$

У новор
хроническую
те, капилляр
ной ткани (с
удлинялось
ния PO_2 в тк
лорода, что
порта кисло
в мышце в
ты получен
диффузии и
несших хрон
судить на ос
нее выражен
ной аорты, з
вую минуту
внутриутроб
и фосфорили
сов, о чем м
контроля и с

Изменения ингала

Исходное напря
мм рт. ст.
кПа

Латентный пери
кислорода (с)

Уровень максим
ляции кислород

мм рт. ст.
кПа

Время достижен
ляции кислород

Латентный пери
аорты (с)

Снижение PO_2 за
мм рт. ст.
кПа

Максимальное с
аорты

мм рт. ст.
кПа

печивающий восполнение энергетических ресурсов в тканях в условиях длительного чрезвычайного воздействия на организм [9].

У беременных крольчих надклапанное сужение аорты приводило к развитию сердечно-сосудистой недостаточности. Об этом можно было судить по выраженной тахикардии, характерным изменениям ЭКГ комплекса. Существенно снижалось содержание свободных SH-групп в крови. Так, на 20 день беременности у здоровых крольчих оно составляло $598,7 \pm 43,4$ мкг/мл, тогда как у животных с дозированным сужением дуги аорты — $450,0 \pm 33,1$ ($p < 0,05$). В те же сроки снижалось напряжение кислорода в мышце бедра — 4,63 и 4,02 кПа (соответственно $34,8 \pm 1,1$ и $30,2 \pm 1,2$ мм рт. ст., $p < 0,05$).

У новорожденных крольчат, перенесших в антенатальном периоде хроническую гипоксию, отмечали существенные изменения в транспорте, капиллярно-тканевой диффузии и утилизации кислорода в мышечной ткани (см. таблицу). Судя по данным, представленным в таблице, удлинялось время от начала ингаляции кислорода до начала повышения P_{O_2} в ткани и время достижения максимального напряжения кислорода в ткани, уменьшался прирост P_{O_2} в ткани при ингаляции кислорода, что может быть расценено как нарушение механизмов транспорта кислорода. При исследовании изменений напряжения кислорода в мышце в условиях ингаляции кислорода и пережатия брюшной аорты получены данные о нарушении процессов капиллярно-тканевой диффузии и утилизации кислорода в мышечной ткани крольчат, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. Об этом можно было судить на основании удлинения латентного периода снижения P_{O_2} , менее выраженного максимального снижения P_{O_2} при пережатии брюшной аорты, а также резкого снижения величины падения P_{O_2} за первую минуту пережатия. У новорожденных крольчат, перенесших внутриутробную гипоксию, отмечали торможение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях печени, разобщение этих процессов, о чем можно было судить по уменьшению величин дыхательного контроля и отношения АДФ/О [26].

Изменения напряжения кислорода (P_{O_2}) в мышце новорожденных крольчат при ингаляции кислорода и «гипоксической» пробе (с пережатием аорты)

Показатель	Крольчата контрольной группы	Крольчата, перенесшие хроническую внутриутробную гипоксию	p
Исходное напряжение кислорода мм рт. ст. кПа	$34,0 \pm 0,62$ $4,52 \pm 0,08$	$31,6 \pm 0,44$ $4,2 \pm 0,06$	$< 0,01$
Латентный период роста P_{O_2} при ингаляции кислорода (с)	$21,0 \pm 0,98$	$39,5 \pm 1,13$	$< 0,001$
Уровень максимального прироста P_{O_2} при ингаляции кислорода мм рт. ст. кПа	$73,7 \pm 1,15$ $9,8 \pm 0,15$	$60,1 \pm 1,39$ $7,99 \pm 0,18$	$< 0,001$
Время достижения максимального P_{O_2} при ингаляции кислорода (с)	$218,7 \pm 5,35$	$248,4 \pm 3,7$	$< 0,001$
Латентный период снижения P_{O_2} при пережатии аорты (с)	$24,6 \pm 2,0$	$38,25 \pm 1,0$	$< 0,001$
Снижение P_{O_2} за первую мин пережатия аорты мм рт. ст. кПа	$16,2 \pm 1,22$ $2,15 \pm 0,16$	$5,8 \pm 0,26$ $0,77 \pm 0,05$	$< 0,001$
Максимальное снижение P_{O_2} при пережатии аорты мм рт. ст. кПа	$3,2 \pm 0,2$ $0,43 \pm 0,03$	$4,0 \pm 0,16$ $0,53 \pm 0,02$	$< 0,01$

Установлены существенные различия в характере реакций центральной нервной системы на механическое раздражение В то время как у новорожденных крольчат контрольной группы регистрировали увеличение частоты быстрых β -волн, у крольчат, перенесших гипоксию, отмечали преимущественное возрастание частоты медленных Δ -ритмов.

Введение беременным самкам на протяжении последней трети беременности (21—30 дни) унитиола (25 мг/кг под кожу два раза в сутки) или этимизола (5 мг/кг через рот два раза в сутки) восстанавливало до контрольных величин напряжение кислорода в мышце беременных крольчих и их новорожденных, способствовало нормализации метаболических процессов, показателей КОС у крольчат, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию [20—22].

Представленные данные обосновывают целесообразность антенатальной медикаментозной регуляции метаболических процессов как действенного способа профилактики постгипоксических повреждений при хронической кислородной недостаточности плода.

При остро наступающих нарушениях кислородного снабжения плода и новорожденного в период родов вследствие нарушений маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровообращения (аномалии родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты и др.) принципиальное значение имеет сохранение жизненно важных функций, в первую очередь дыхания и кровообращения.

С этой целью используются аналептики, оказывающие прямое стимулирующее влияние на дыхательный центр. При асфиксии новорожденных применяется этимизол, выгодно отличающийся от других аналептиков наличием седативного эффекта, стимулирующим влиянием на систему гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников.

В целом же в последние годы определилось критическое отношение к аналептикам, которые в тяжелых случаях гипоксии способствуют развитию дыхательного алкалоза, что снижает кислородпереносящую функцию крови в результате нарушения диссоциации оксигемоглобина в тканях [11].

Представленные данные обосновывают перспективность применения патофизиологических подходов при выборе адекватных фармакологических препаратов для лечения гипоксических состояний плода и новорожденного. Уяснение патогенетических механизмов, обуславливающих нарушение процессов поступления, транспорта и утилизации кислорода в организме плода и новорожденного, должно явиться основой для изыскания направленной патогенетической профилактики и терапии перинатальных повреждений при акушерской и экстрагениальной патологии беременных.

Список литературы

1. Березовский В. А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека.— Киев: Наук. думка, 1976.—279 с.
2. Брусиловский А. И. Функциональная морфология плацентарного барьера.— Киев: Здоров'я, 1976.—135 с.
3. Венцовский Б. М., Чернокульский С. Т., Ковалева Н. В., Гуриевская И. В. Нарушения микроциркуляции маточно-плацентарного комплекса в патогенезе гипоксии плода.— В кн.: VII съезд акушеров-гинекологов УССР. (Тез. докл.), Донецк, 1981, с. 66—69.
4. Виноградов В. М. Фармакологические средства для профилактики и лечения гипоксии (состояние проблемы).— В кн.: Кислородный гомеостазис и кислородная недостаточность. Киев: Наук. думка, 1978, с. 183—192.
5. Виноградов В. М., Руднев М. И. Влияние некоторых антигипоксических средств на ряд показателей углеводного обмена плода при экспериментальной гипоксии.— В кн.: Материалы II съезда фармакологов УССР. Киев: Здоров'я, 1972, с. 35—36.
6. Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. Введение в перинатальную медицину.— М.: Медицина, 1978.—296 с.
7. Грищенко В. И., Яковцова А. Ф. Антенатальная смерть плода.— М.: Медицина, 1978.—280 с.,

8. Гутман Л. Приспособленность тактики в системах.— М.: Здоров'я, 1976.
9. Заводская Л. Ксикология, 216 с.
10. Кирюченко Л. 216 с.
11. Коралев Л. 197.
12. Меерсон Ф. 197.
13. Пап А. Г., равновесия и некоторые 234.
14. Персианини 234.
15. Полуяхтов 234.
16. Савельева 234.
17. Савченков 234.
18. Степанков 234.
19. Тараховский 234.
20. Тараховский 234.
21. Тараховский 234.
22. Тараховский 234.
23. Тараховский 234.
24. Тараховский 234.
25. Цирельник 234.
26. Цыпкун А. 234.
27. Штанова 234.
28. Лабора А. 234.
29. Nagy G., bran-syndr 234.
30. Rankin I. flows.— P 234.
31. Still I. G., ces on ut 234.

Киевский инс
гинекологии и

8. Гутман Л. Б., Кузьменко З. П., Дашкевич В. Е. и др. Изменение компенсаторно-приспособительных реакций организма матери и плода и их значение для выбора тактики ведения беременности и родов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.— В кн.: VI съезд акушеров-гинекологов УССР (Тез. докл.). Киев: Здоров'я, 1976, с. 88—90.
9. Заводская И. С. Молекулярные основы действий этимизола.— Фармакология и токсикология, 1982, 45, № 2, с. 5—9.
10. Кирющенко А. П. Влияние вредных факторов на плод.— М.: Медицина, 1978.— 216 с.
11. Кораблев Н. В., Лукиенко П. И. Противогипоксические средства.— Минск: Беларусь, 1976.— 128 с.
12. Меерсон Ф. З. О методике экспериментального стеноза аорты.— Бюл. exper. биологии и медицины, 1955, 39, № 5, с. 50—53.
13. Пап А. Г., Тараховский М. Л., Гутман Л. Б. и др. Состояние кислотно-щелочного равновесия крови беременной, плода и новорожденного в норме и при гипоксии и некоторые аспекты его регуляции.— Укр. биохим. журн., 1980, 52, № 2, с. 229—234.
14. Персианов Л. С., Ильин И. В., Мейтина Р. А. и др. Дыхательная функция крови плода в акушерской клинике.— М.: Медицина, 1971.— 240 с.
15. Полуяхтова М. В. Роль нарушений сурфактантной системы легких в патогенезе синдрома дыхательной недостаточности у недоношенных детей.— Вопр. охраны материнства и детства, 1980, 25, № 6, с. 22—27.
16. Савельева Г. М. Асфиксия новорожденных и ее лечение.— Акушерство и гинекология, 1975, № 2, с. 3—6.
17. Савченков Ю. И., Лобынцев К. С. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать—плод.— М.: Медицина, 1981.— 254 с.
18. Степанковская Г. К., Венцовский Б. М., Лявинец А. С. Гипоксические состояния в акушерской практике.— Киев: Здоров'я, 1978.— 200 с.
19. Тараховский М. Л., Стальненко Е. С., Руднев М. И., Хвиль А. М. Влияние этимизола на состояние новорожденных животных, родившихся в асфиксии.— Акушерство и гинекология, 1974, вып. 4, с. 110—113.
20. Тараховский М. Л., Бондаревский Л. А., Цыпкун А. Г. Влияние этимизола на адаптационные возможности организма новорожденных крольчат, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию.— Физиол. журн., 1975, 21, № 6, с. 795—799.
21. Тараховский М. Л., Задорожная Т. Д., Тищенко В. К., Цыпкун А. Г. Влияние этимизола и оксипутирата натрия на компенсаторно-приспособительные возможности новорожденных при хронической гипоксии.— Фармакология и токсикология, 1978, 41, № 6, с. 686—690.
22. Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., Шмутер Г. М. Влияние I-ДОФА и унитиола на функциональное состояние центральной нервной системы у крольчат, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию.— Физиол. журн., 1978, 24, № 2, с. 202—206.
23. Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., Охрончук Б. В. и др. Состояние матери, плода и новорожденного при экспериментальной сердечно-сосудистой недостаточности.— В кн.: Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний. Киев: Наук. думка, 1979, ч. 2, с. 182—186.
24. Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., Охрончук Б. В. и др. Компенсаторно-приспособительные реакции при экспериментальной хронической гипоксии матери, плода и новорожденного.— В кн.: Актуальные вопросы современной патофизиологии. Киев: Наук. думка, 1981, с. 343—344.
25. Цирельников Н. И. Гистофизиология плаценты человека.— Новосибирск: Наука, 1980.— 184 с.
26. Цыпкун А. Г. Влияние фенobarбитала на механизмы адаптации новорожденных кроликов к гипоксии.— Физиол. журн., 1979, 25, № 4, с. 353—358.
27. Штанова Е. Ф., Малюк В. И., Иващенко Л. В., Медвинская Н. А. Окислительное фосфорилирование в митохондриях плаценты женщин, страдающих ревматическими пороками сердца.— Вопр. охраны материнства и детства, 1973, 18, № 5, с. 69—72.
28. Лабори А. Регуляция обменных процессов.— М.: Медицина, 1970.— 380 с.
29. Nagy G., Kardos Z., Dvoracek E. Untersuchungen zur Aethyologie des Hyalinmembran-syndroms.— Zbl. Gynäkol., 1979, 10, N 4, S. 884—892.
30. Rankin I. H. A role for prostaglandins in the regulation of the placental blood flows.— Prostaglandins, 1976, 11, N 2, p. 343—354.
31. Still I. G., Greiss F. C. The effect of prostaglandins and other vasoactive substances on uterine blood flow and myometrial activity.— Amer. J. Obstet. Gynecol., 1978, 130, N 1, p. 1—8.

Киевский институт педиатрии,
гинекологии и акушерства

Поступила в редакцию
4.V 1982 г.