



© Н. Г. Павлова

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО- КЛИНИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ИЗУЧЕНИЮ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД

УДК: 618.2+618.29+618.36]-07

■ В статье обсуждается значение преемственных экспериментально-клинических исследований в изучении взаимодействий в функциональной системе мать–плацента–плод. Описаны основные методические подходы корректной интерпретации результатов обследования функционального состояния плода, экспериментальное моделирование клинических ситуационных задач, проводящееся в хроническом опыте у денаркотизированного животного, результаты которого используются в акушерской практике.

■ **Ключевые слова:** экспериментальные и клинические исследования в перинатологии; экспериментальные модели акушерской патологии.

Своим появлением в России перинатология обязана работам лауреата Государственной премии профессора Наталии Леонидовны Гармашевой, которая начала свои исследования в этой области в конце 50-х – начале 60-х годов XX века, когда это направление медицины еще не получило мирового признания. Оно произошло официально только в 1968 году на Европейском конгрессе по перинатальной медицине в Риме.

Наталья Леонидовна совместно с профессором Н. Н. Константиновой явились авторами первого в России монографического издания «Введение в перинатальную медицину», посвященного проблемам перинатологии и перинатальной медицины. Это издание, наряду с другой монографией этих же авторов «Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека», долгое время оставались единственными отечественными пособиями, посвященными проблемам этой новой области медицины. В них были обобщены данные литературы, накопленные к тому времени, а также результаты собственных исследований, проведенных коллективом лаборатории физиологии и патофизиологии плода Института акушерства и гинекологии АМН СССР (ныне НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН) [4, 6].

Безусловное новаторство работ Н. Л. Гармашевой и коллектива, который она в течение многих лет возглавляла, было достигнуто благодаря перенесению из общей физиологии принципов системного подхода к изучению взаимосвязей материнского и плодового организмов. Н. Л. Гармашева впервые предложила рассматривать с позиций системогенеза функциональную систему мать–плод как уникальный пример развивающейся функциональной системы, обеспеченной сложными механизмами регуляции, позволяющей осуществлять взаимодействие организмов матери и плода.

Поскольку в последние годы в литературе часто упоминается функциональная система мать–плацента–плод без уточнения того, что речь идет именно о «функциональной системе», позволю себе напомнить, почему так важно не забывать, что имела в виду Н. Л. Гармашева, внедряя это определение в акушерскую практику.

Основоположником учения о функциональных системах (системогенезе) П. К. Анохиным и его последователями были сформулированы основные признаки, характеризующие функциональную систему. Среди них: единство функций всех элементов системы, обеспечивающих их интеграцию; постоянное взаимодействие этих элементов, корректирующее выполнение функций и придающее им приспособительный характер; согласованность развития элементов в процессе онтогенеза; на-

личие механизмов регуляции, свойственных системе в целом и не свойственных ее частям [3].

Важно отметить, что пренатальные функциональные системы имеют особенности: они формируются не одним, а двумя организмами — матери и плода. Кроме того, как подчеркивала Н. Л. Гармашева, отличительной чертой функциональной системы мать–плод от других известных биологии форм совместного существования является то, что на протяжении беременности в организме матери наблюдаются многообразные процессы приспособления к плоду. И. И. Аршавским и его учениками была доказана большая роль центральной нервной системы в интеграции этих процессов, получившая название «адаптация к беременности» [4, 5].

Известно, что по мере появления жизненной необходимости в процессе онтогенеза созревают разные функциональные системы. Внутри этих систем формируются подсистемы. Примером такой подсистемы в функциональной системе мать–плод может служить функциональная гемодинамическая система мать–плацента–плод, которая образуется в онтогенезе человека первой и обеспечивает плоду внешнее дыхание. В ней одновременно формируются маточно-плацентарное и плодово-плацентарное кровообращение. Уже в раннем эмбриогенезе наблюдается быстрое развитие элементов этой системы. В нее входят сердце эмбриона, фетальная и материнская сосудистая сеть плаценты, интра- и экстраэмбриональные сосуды, постоянно возрастающий объем крови, содержащий форменные элементы, в т. ч. эритроциты, несущие фетальный гемоглобин. Регуляция в этой функциональной системе на протяжении беременности осуществляется, с одной стороны, гормонами яичников матери, плаценты и, на более поздних этапах, гормонами, синтезируемыми плодом. С другой стороны, в сопряженных реакциях адаптации друг к другу участвуют нервные системы матери и плода посредством системных гемодинамических реакций, отражающихся на плацентарном кровообращении. В экспериментальных исследованиях, проведенных в лаборатории физиологии и патофизиологии плода Института, было показано, что, хотя сама плацента является безнервным органом, плацентарное кровообращение является «посредником» между центральной нервной системой матери и плода [3].

В процессе изучения устойчивости функциональной системы мать–плацента–плод к воздействию повреждающих факторов в лаборатории были разработаны острые и хронические эксперименты, в т. ч. позволяющие проводить одновременную регистрацию различных функций матери

и плода. Среди них особое место занимает предложенная и внедренная Н. Л. Гармашевой экспериментальная модель создания плацентарной недостаточности, основанная на перевязке 1/3 преплацентарных сосудов в одном из двух рогов самки кролика в разные сроки беременности [2]. Следует отметить удачный выбор самого экспериментального животного. Прежде всего, самка кролика имеет гемохориальный тип плаценты, строение которой позволяет экстраполировать процессы, происходящие в ней, с таковыми, наблюдающимися в плаценте человека. Кроме того, матка крольчихи двуроговая. Следовательно, редуцируя хирургическим путем кровообращение в одном из рогов матки и оставляя интактным другой ее рог, можно изучать влияние на развитие и функциональное состояние плодов как самой перевязки, так и различных медикаментозных препаратов. Кроме того, на этой модели появилась возможность сопоставить реакции нормально развитых и отстающих в развитии плодов в едином организме матери. Более того, исследования проводятся на денаркотизированном животном, находящемся в естественном положении.

В процессе экспериментальных исследований, проведенных в лаборатории на этой модели, удалось показать, что задержка формирования структур и самих эмбрионов в целом, развивающаяся на фоне редуцированного плацентарного кровообращения, является своего рода универсальной адаптивно-приспособительной реакцией плода на внешние повреждающие влияния. Кроме того, на этой модели была выполнена целая серия исследований по изучению влияния на плацентарное кровообращение и состояние плодов препаратов, обладающих вазоактивным действием. В наши дни это направление было расширено в сторону изучения влияния на плацентарный кровоток и развитие плода препаратов метаболического типа, оказывающих комплексное действие (милдронат, трисан) [11, 12]. Так, было показано, что милдронат способен «тренировать» клетку к гипоксии, при этом оказывая прямой нейропротективный эффект на развивающийся мозг плода [12, 15].

Многолетние экспериментальные исследования, проведенные коллективом лаборатории, получили новое звучание после внедрения в клиническую практику ультразвуковой диагностики с доплерометрией плацентарного кровотока, позволившей сделать эти исследования комплексными экспериментально-клиническими, основанными на едином методологическом подходе к вопросам диагностики и лечения плацентарной недостаточности. Чрезвычайно важно еще раз обсудить его основные принципы. Прежде всего,

с одной стороны, нельзя лечить вазоактивными препаратами ненарушенный плацентарный кровоток, т. е. эта группа препаратов не может использоваться для профилактики плацентарной недостаточности. Игнорирование этого принципа, как было показано в исследованиях, выполненных в лаборатории, приводит к увеличению летальности нормально развитых плодов [6]. С другой стороны, обладая глубокими знаниями процессов взаимодействия в функциональной системе мать–плод и плацентарного кровообращения в частности, Н. Л. Гармашева считала, что синдром плацентарной недостаточности следует обязательно лечить при расстройствах плацентарной гемодинамики в целях пролонгирования беременности до жизнеспособного возраста плода и профилактики развития у него, прежде всего, неврологических нарушений. Этот подход абсолютно оправдан, поскольку морфологические нарушения в плаценте, наблюдающиеся при развитии синдрома, носят неравномерный характер. Эта «пестрота» нарушений дает основание рассчитывать на развитие гемодинамических и метаболических реакций в тех катиледонах плаценты, которые имеют резерв для их реализации.

Подобную стратегию и тактику при синдроме плацентарной недостаточности неоднократно пытались оспорить в зарубежной и в отечественной литературе. Альтернативой такому подходу авторы считали досрочное, порой очень раннее родоразрешение. Однако отдаленные результаты такого решения выявили его неоднозначность. Анализ отдаленных последствий рождения глубоко недоношенных и незрелых детей подтвердил правоту концепции Н. Л. Гармашевой. Он показал высокую частоту выявления у таких новорожденных неврологических и психосоматических заболеваний, приводящих к глубокой инвалидизации и социальной дезадаптации в виде детского церебрального паралича, слепоты и других [13]. Стало очевидным, что будущее перинатальной медицины все-таки будет неразрывно связано с поиском все новых подходов к лечению плацентарной дисфункции и задержки развития плода с целью рождения более зрелого ребенка.

Развитие ультразвуковых и особенно доплерометрических технологий, включающих цветное доплеровское картирование с объемной реконструкцией изображений, позволили вплотную подойти к изучению у человека внутриплацентарной гемодинамики. Исследование А. Закуриной (2010), проведенное в нашей лаборатории и опубликованное в этом номере журнала, доказывает, что подобный вид доплерометрического исследования с использованием программы Vocal объективно отражает морфометрию внутриплацен-

тарных сосудов. Следовательно, подобный метод можно и нужно шире внедрять для понимания степени морфологических расстройств, наблюдающихся в плаценте при развитии синдрома плацентарной недостаточности.

Нельзя не упомянуть еще об одном выдающемся открытии профессоров Н. Л. Гармашевой и Н. Н. Константиновой, сделанном ими при исследовании взаимодействий в функциональной системе мать–плацента–плод. Благодаря разработке на базе лаборатории первого в мире кардиотокографа удалось установить диагностическую роль моторно-кардиального рефлекса, впоследствии получившего название нестрессового теста, как одного из первых маркеров нарушения функционального состояния плода. Это открытие позволило уже в 70-е годы XX века широко внедрить в клиническую практику Института антенатальную и интранатальную кардиотокографию, которая начала выполняться в Институте на базе подразделения лаборатории-кабинета «клинической физиологии».

Хотя трудно переоценить сам факт этого открытия, хочу подчеркнуть, что внедрение этого метода в акушерскую практику в условиях единого экспериментально-клинического подразделения позволило с первых дней строго придерживаться методологии, обеспечивающей адекватный анализ результатов оценки функционального состояния плода по данным кардиотокографии, учитывающий патогенез его возможных нарушений. Непреклонными правилами этой методологии было предусмотрено оценивать антенатальные кардиотокограммы только в активированном состоянии плода. При обнаружении на ленте т. н. «сглаженной» кривой продолжительность регистрации сердечного ритма плода увеличивали до 1,5 часов, обеспечивая смену функциональных состояний в цикле активность–покой, или проводили функциональные пробы (степ-тест, звуковой тест), разработке и внедрению которых был посвящен целый ряд научных исследований [1, 12]. Кроме того, обязательно учитывали возможное развитие у матери гипотензивного синдрома, обусловленного ее положением во время исследования. Для того, чтобы избежать подобное осложнение, рекомендовали всегда укладывать беременную в начале обследования в положение бок/полубок. Традиции этой методологии поддерживаются в Институте и сегодня.

На протяжении последних десятилетий в акушерскую практику активно внедряли компьютерный анализ антенатальных кардиотокограмм. Такой, на наш взгляд, механистический подход практически сводит к нулю участие врача в проведении и анализе кардиотокограмм. Его привне-

сение в практику работы родовых клиник, как показал анализ отдаленных результатов, привел к увеличению до 50% числа ложноположительных результатов мониторинга [12, 14]. К счастью, неуклонное соблюдение принципов анализа кардиотокограмм, разработанных в лаборатории, позволил не допустить подобных ошибок в НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

Сегодня, продолжая традиции научных исследований, которые были заложены Н. Л. Гармашевой, коллектив лаборатории продолжает изучать взаимодействия в функциональной системе мать—плод как в условиях физиологической, так и осложненной беременности, а также в родах. Для осуществления последних была разработана и внедрена новая экспериментальная модель хронического опыта на самках кролика, позволяющая исследовать влияние индуцированной в конце беременности маточной активности на функциональное состояние плодов. Кроме того, на этой модели возможна доклиническая апробация влияния на маточную активность и функциональное состояние плодов различных методов и лекарственных средств, обладающих утеротоническим и утеролитическим действием. Первые результаты подобных исследований позволили внедрить в клиническую практику неотон, оптимизирующий и регулирующий сократительную активность матки в прелиминарном периоде.

Научные исследования, которые проводились и проводятся в лаборатории физиологии и патофизиологии плода с отделением ультразвуковой диагностики НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН традиционно носят фундаментально-прикладной комплексный характер. Хотя буквально перинатальным или окородовым периодом считают период с 28-й недели внутриутробного развития до 8-го дня жизни после рождения, однако термин «перинатальная медицина» уже давно используют и понимают более широко. В круг интересов перинатологов входит изучение не только медицинских, но и биологических материалов, в том числе на ранних этапах эмбриогенеза. Пионером подобного подхода по праву можно считать профессора Наталию Леонидовну Гармашеву. Ее взгляды ученого-патофизиолога на процессы, проходящие в функциональной системе мать—плацента—плод, предполагали обязательный анализ механизмов, обуславливающих патологию. Этот анализ был основан на глубоких знаниях физиологии взаимодействий в функциональной системе мать—плод. С появлением и совершенствованием ультразвуковых диагностических приборов этот взгляд был перенесен на клинические исследования, что выгодно отличало их от многих других, в том числе зарубежных.

Зарубежные и большая часть отечественных исследований, посвященных вопросам перинатологии, носят либо чисто экспериментальный, либо чисто клинический характер. Последние в большинстве случаев посвящены пренатальной диагностике нарушений внутриутробного развития. Не умаляя их важность, следует отметить, что не менее значимыми и необходимыми являются клинические исследования с применением ультразвуковых диагностических технологий, которые направлены на выявление механизмов этих нарушений, в том числе плацентарной гемодинамики. Фундаментальные клинические исследования, проведенные методами ультразвуковой диагностики, подтвержденные результатами эксперимента, основанного на хроническом опыте, максимально приближенного к клинической ситуации, позволяющие разработать патогенетически обоснованную терапию нарушений развития плода, — это направление, которому многие годы служила профессор Н. Л. Гармашева. Задача коллектива, который она много лет возглавляла, не утратить традиций и следовать в научной и лечебной деятельности патогенетическим принципам изучения патологических процессов, сохраняя преемственность экспериментально-клинических исследований.

Литература

1. Айламазян Э. К. Новые подходы к диагностике и лечению хронической гипоксии плода при позднем токсикозе беременных: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — Л., 1984. — 32 с.
2. Вартамова М. М. Патогенез и профилактика синдрома отставания плода при плацентарной недостаточности и его отдаленные результаты: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — Л., 1984. — 48 с.
3. Гармашева Н. Л. Функциональная система мать—плод // Вестник АМН СССР. — 1977. — № 4. — С. 67–74.
4. Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. Введение в перинатальную медицину. — М.: Медицина, 1978. — 296 с.
5. Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. Основные этапы развития перинатологии в СССР // Акуш. и гин. — 1982. — № 7. — С. 7–10.
6. Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека. — Л.: Медицина, 1985. — 160 с.
7. Гипоксия плода и новорожденного (патогенез и диагностика) / ред. М. А. Петров-Маслаков, Н. Л. Гармашева. — Л.: Медицина, 1964. — 151 с.
8. Кардиотокография: учебно-методическое пособие / Н. Г. Павлова, И. Ю. Коган, Н. Н. Константинова; ред. Э. К. Айламазян. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 28 с.
9. Константинова Н. Н., Павлова Н. Г. Развитие представлений об универсальных гесодинамических реакциях в функциональной системе мать—плацента—плод // Журнал

- акушерства и женских болезней. — 2004. — Т. LIII, № 1. — С. 27–30.
10. Павлова Н. Г. Антенатальная диагностика, профилактика и лечение функциональных нарушений развития ЦНС плода: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — Л., 2000. — 36 с.
11. Павлова Н. Г., Кривцова Е. И., Константинова Н. Н. Применение препарата милдронат в акушерстве // Журнал акушерства и женских болезней. — 2001. — № 4. — С. 29–33.
12. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие / Н. Г. Павлова, О. Н. Аржанова, М. С. Зайнулина, А. В. Колобов; ред. Э. К. Айламазян. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. — 32 с.
13. Hetcher K. From the fetus at risk to intelligence, educational attainment and psychological distress in the young adult / Hetcher K. // *Ultrasound Obstet. Gyn.* — 2007. — Vol. 29. — P. 612–613.
14. Menihan C. A., Kopel E. Electronic fetal monitoring: concepts and application. — 2-nd ed. — N. Y., 2008. — 282 p.
15. Pavlova N. G., Konstantinova N. N., Arutjunyan A. V. Functional and biochemical criteria for investigation of brain development disorders // *Int. J. of Devl. Neuroscience.* — 1999. — Vol. 17, N8. — P. 839–848.

THE VALUE OF THE EXPERIMENTALLY-CLINICAL APPROACH TO STUDYING OF INTERACTIONS IN THE MOTHER-PLACENTA-FETUS FUNCTIONAL SYSTEM

Pavlova N. G.

■ **Summary:** In the article the value of successive experimentally-clinical researches to studying of interactions in mother-placenta-fetus functional system are discussed. The experimental modeling of clinical situational problems spent in chronic experience at animal without anesthesia which results are used in obstetric practice are described.

■ **Key words:** experimental and clinical investigations in perinatology; experimental models of obstetrical pathology.

■ Адреса авторов для переписки

Павлова Наталья Григорьевна — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории физиологии и патофизиологии плода с отделением ультразвуковой диагностики.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: ngp05@yandex.ru

Pavlova Natalia Grigorievna — MD, professor, the principal of laboratory of physiology and a pathophysiology of a fetus with unit of ultrasonic diagnostics.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: ngp05@yandex.ru