


В. В. Абрамченко

A circular inset image showing a silhouette of a fetus in a womb, with the hands of the fetus visible. The background of the cover is a deep blue with a large, light blue, wavy graphic element on the right side.

Фармакотерапия
преждевременных
родов

Том 1

В. В. Абрамченко

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ
РОДОВ**

В трех томах
Том 1



Москва «МедЭкспертПресс»
Петрозаводск
Издательство «ИнтелТек»
2003

УДК 615.2:618.5
ББК 52.817.5
А 16

Абрамченко, В. В.

А 16 Фармакотерапия преждевременных родов: В 3 т. / В. В. Абрамченко. М.: МедЭкспертПресс; Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – Т. 1. – 448 с.

ISBN 5-901430-21-2

В этой книге даны современные представления о течении преждевременных родов, клинике и ведении преждевременных родов, тактике ведения беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек.

Особое место занимают главы, посвященные психотерапевтической помощи, иммунофармакологии, медикаментозным и немедикаментозным методам лечения преждевременных родов, в частности системной энзимотерапии. Рассматривается использование антагонистов окситоцина, гестагенов для предупреждения преждевременных родов.

Монография предназначена для акушеров-гинекологов, перинатологов, клинических фармакологов, врачей общей практики.

УДК 615.2:618.5
ББК 52.817.5

ISBN 5-901430-21-2

© В. В. Абрамченко, 2003
© МедЭкспертПресс, 2003
© Издательство «ИнтелТек», 2003

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
Глава 1. Преждевременные роды	10
1.1. Патогенез преждевременных родов	21
1.2. Диагностика преждевременных родов	27
1.3. Биохимические маркеры преждевременных родов	36
1.4. Ультразвуковая диагностика состояния шейки матки	48
Глава 2. Клиника и ведение преждевременных родов	58
2.1. Ведение беременных с риском развития преждевременных родов	58
2.2. Ведение беременных с угрожающими или начавшимися преждевременными родами	66
Глава 3. Преждевременный разрыв плодных оболочек	106
3.1. Определение и характеристика	106
3.2. Осложнения у матери и плода, связанные с преждевременным разрывом плодных оболочек	107
3.3. Диагностика преждевременного разрыва плодных оболочек	110
3.4. Ведение беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек	117
3.5. Выжидательная тактика	127

Глава 4. Психотерапевтическая помощь беременным при преждевременных родах	144
4.1. Социально-экономические и этнические факторы	144
4.2. Возможные результаты воздействия психической травмы на беременную	154
4.3. Механизмы воздействия на плод психической травмы, полученной беременной	154
4.4. Психотерапевтическая помощь беременной при угрожающем прерывании беременности	169
Глава 5. Системная энзимотерапия	184
5.1. Препараты системной энзимотерапии	185
5.2. Основные фармакологические свойства комбинированных энзимных препаратов	190
5.3. Системная энзимотерапия в акушерстве	193
Глава 6. Свободнорадикальное окисление и преждевременные роды	203
6.1. Процессы свободнорадикального окисления в плаценте при преждевременных родах	222
Глава 7. Иммунофармакология преждевременных родов	229
7.1. Профилактическая иммунотерапия в группах высокого риска невынашивания беременности	237
7.2. Иммунотерапия	240
7.3. Антифосфолипидный синдром	248
7.4. Системная красная волчанка	252
7.5. Невынашивание беременности при отсутствии САФ	256
Глава 8. Гестагены	261
8.1. Прогестиновые рецепторы	262
8.2. Гестагены в первой половине беременности	265
8.3. Гестагены во второй половине беременности	269
8.4. Антигестагены	274
8.5. Влияние эндогенных и экзогенных гестагенов на плод и новорожденного ребенка	280
8.6. Гормоны как регуляторы сократительной функции матки	295

Глава 9. Прогестагены и преждевременные роды	323
9.1. Назначение гормонов для предупреждения самопроизвольного аборта	323
9.2. Прогестагены.	326
9.3. Физиологические функции	331
9.4. Лечение прогестагенами	334
9.5. К вопросу о тератогенном действии гормонотерапии в ранние сроки беременности	343
9.6. Лечение прогестагенами преждевременных родов	344
Глава 10. Медикаментозные и немедикаментозные методы профилактики и лечения преждевременных родов	372
10.1. Абдоминальная декомпрессия и преждевременные роды	372
10.2. Акупунктура	380
10.3. Антагонисты окситоцина	393
10.4. Диазоксид	397
10.5. у-Аминомасляная кислота.	404
10.6. Трипсин	406
10.7. Этанол	409
Список использованной литературы	417

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды остаются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Частота этого осложнения беременности остается стабильной и составляет 5–12% (Сидельникова В. М., 2002; Кошелева Н. Г., 1979–2000; Ариас Ф., 1989; Виктор В. Х., Вуд Э. К., 1991; Мурашко Л. Е., 2000; Iams J., 1998; Lamont R., 1998; Neuwirth S. et al., 1999; Gyetvai K. et al., 1999).

По данным D. Sanjin и соавт. (2001), во время военных действий в г. Сараево частота преждевременных родов возросла с 5,6 до 13,3% и достигала максимальных значений, равных 15,6%.

Механизмы возникновения и развития преждевременных родов остаются недостаточно изученными. В настоящее время установлено, что причины досрочного прерывания беременности в большинстве случаев являются сочетанными.

Выяснение новых аспектов патогенеза преждевременных родов является важным звеном профилактики недонашивания беременности. Согласно современным представлениям, неоспоримым является тот факт, что нарушения иммунных механизмов взаимоотношения материнского организма и плода могут приводить к досрочному прерыванию беременности. Из клеток иммунной системы наименее изученным компонентом являются макрофаги маточно-плацентарных тканей, количество которых возрастает при преждевременных ро-

дах (Ананьева В. В., 2000). В связи с этим можно полагать, что изучение роли секреторных продуктов плацентарных макрофагов, в том числе цитокинов и оксида азота, может открыть новые возможности регуляции сократительной активности матки при лечении угрожающих преждевременных родов.

Как известно, преждевременные роды заканчиваются рождением недоношенного ребенка. В связи с этим проблемы патогенеза, диагностики и лечения преждевременных родов не теряют актуальности и находятся в центре внимания исследователей и врачей. Недоношенность занимает первое место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности в США. Значительные успехи в медицине и фармакологии, достигнутые за последние 40 лет, почти не повлияли на распространенность преждевременных родов. Это в первую очередь связано с многообразием причин, лежащих в основе преждевременных родов, – пороки развития у матери и плода, инфекции, наркомания, травмы, недоедание, а также психологические и социальные факторы. Выжившие недоношенные дети имеют большой риск развития хронической психосоматической патологии (Хейл П., Уильямс М., 1999 и др.).

О. В. Шарапова (2000, 2002) при рассмотрении концепции охраны репродуктивного здоровья населения России на 2000–2004 годы считает ее приоритетной, имеющей важное социальное значение. В 1999 году из 77,9 млн женщин 38,8 млн были репродуктивного возраста (49,8%).

Суммарный показатель рождаемости (число родившихся на одну женщину в течение жизни) в России в 1998 году составил 1,23 против 2,14–2,15, необходимых для простого воспроизводства населения. Сложившийся уровень рождаемости (1999 год – 8,4 на 1000 родившихся) отражает существенное изменение числа женщин и семей, желающих иметь детей.

Материнская смертность как один из важнейших показателей, характеризующий состояние здоровья женщин, в Российской Федерации более чем в 2–2,5 раза превышает среднеевропейский показатель, и в 2000 году составила 42,6 на 100 000 родившихся живыми.

Из 10 беременностей 7 завершаются абортами, только 3 – родами.

Необходимым условием успешной работы по охране репродуктивного здоровья является широкое санитарное просвещение всех слоев населения, в том числе нравственное, гигиеническое воспитание детей и подростков, подготовка их к семейной жизни на основе психолого-педагогических методов обучения и воспитания.

О. В. Шарапова (2000, 2002) отмечает, что продолжает ухудшаться качество здоровья беременных женщин. За последние 10 лет заболеваемость беременных анемией выросла более чем в 6 раз, значительно возросло количество беременных с болезнями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Неблагоприятные тенденции отмечаются и в состоянии здоровья новорожденных детей. Каждый второй рожденный ребенок имеет отклонения в состоянии здоровья, отмечается высокий процент рождения недоношенных и незрелых детей, выхаживание которых обходится государству в 250–300 раз дороже, чем доношенных новорожденных (Шарапова О. В., 2000).

Следует отметить, что проявления угрозы прерывания беременности, независимо от причин, их вызывающих, имеют сходный характер. Это дает основание полагать, что в основе патогенеза лежат общие механизмы, включающиеся при воздействии различных факторов и приводящие в конечном итоге к прерыванию беременности. Все эти факторы способствуют вынесению проблемы недонашивания за рамки интересов врачей акушеров и неонатологов.

Серьезного внимания заслуживает невынашивание беременности, т. е. каждая 5-я беременность прерывается самопроизвольным выкидышем или преждевременными родами. Так, в 2001 году в РФ было 63,5 тыс. преждевременных родов, у 170 000 женщин произошел самопроизвольный аборт. Применение современных технологий позволяет сохранить беременность при привычном невынашивании и довести ее до родов у 95% женщин (Кулаков В. И., 2002).

Большинство работ посвящено патогенезу и принципам профилактики и лечения угрожающих преждевременных родов (Мартышин М. Я., 1970; Михайлов А. В., 1999 и др.). В то же время недостаточно изучены вопросы регуляции родовой деятельности при преждевременных родах (Чернуха Е. А., 1999 и др.).

Основная трудность диагностики преждевременных родов заключается в том, что роды развиваются незаметно. Маточная активность в течение беременности постепенно повышается с переходом от исходной фоновой к более регулярным и постоянным сокращениям в латентную фазу родов, переходящих в сильные схватки в активную фазу родов. Одной из самых трудных и при этом актуальнейших проблем в ведении преждевременных родов является знание точного времени начала родов (Лиу Д. Т. Й., Фейрузер Д. В. И., 1984). В этом плане большое значение в профилактике и регуляции родовой деятельности принадлежит наружной гистерографии.

По данным А. В. Михайлова (1999), перинатальная и неонатальная смертности, внутричерепная травма и другие осложнения у недоношенного ребенка чаще регистрировались при диагностировании дискоординированных маточных сокращений мышцы матки (99,8%). Сегментарные и тотальные шейечные дистонии диагностировались у 89,2% рожениц. В. Я. Голота, В. А. Бенюк (2000) аномалии родовой деятельности диагностировали в $39,63 \pm 5,49\%$ случаев. При каждом третьем стремительном роде состояние недоношенного новорожденного требовало интенсивной терапии.

Внедрение в акушерскую практику современных адренергических средств позволяет более эффективно осуществлять регуляцию родовой деятельности при преждевременных родах (Абрамченко В. В., Капленко О. В., 2000).

Рождение здорового, жизнеспособного ребенка в значительной степени зависит от правильного функционирования механизмов регуляции родовой деятельности при доношенной беременности, а в последующем механизмов, обеспечивающих самопроизвольное родоразрешение. Вследствие этого любой дефект в нормальной регуляции этих процессов приводит к преждевременному прерыванию беременности, повышая риск перинатальной заболеваемости.

Таким образом, изучение роли фармакологической регуляции сократительной активности миометрия медикаментозными средствами может открыть новые возможности регуляции сократительной активности матки при ведении преждевременных родов.

ГЛАВА 1. ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Преждевременные роды – серьезное акушерское осложнение, связанное с высоким риском перинатальной заболеваемости и смертности.

Невынашивание беременности – самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 нед., считая с первого дня последней менструации.

Самопроизвольный аборт (выкидыш) – прерывание беременности в сроки от зачатия до 22 нед. беременности.

Преждевременные роды – прерывание беременности в сроки 28–37 нед. беременности (259 дней).

Прерывание беременности в сроки 22–28 нед., согласно номенклатуре ВОЗ, относится к *очень ранним преждевременным родам*, и в большинстве развитых стран с этого срока гестации исчисляют перинатальную смертность. В нашей стране прерывание беременности при сроках 22–28 нед. относят к преждевременным родам, если новорожденный прожил 7 дней после рождения. Если его гибель произошла ранее 7 дней после рождения, то это считается поздним выкидышем. При этом гибель ребенка к перинатальной смертности не относят. Если ребенок прожил 7 дней после рождения и умер, то эту смерть относят к перинатальной; при этом следует производить патологоанатомическое исследование.

По рекомендации ВОЗ учет перинатальной смертности производится, начиная с 22 нед. беременности и при массе плода 500 г.

При диагностике преждевременных родов следует учитывать массу плода при рождении. Различают *низкую массу* (менее 2500 г), *очень низкую массу* (менее 1500 г) и *чрезвычайно низкую массу* (меньше 1000 г).

Что касается размеров плода, то выделяют плод, *соответствующий гестационному сроку, малый для гестационного срока и большой для гестационного срока.*

У плода, малого для гестационного срока, масса при рождении ниже 10-й перцентили. Используют и другой термин: *задержка роста плода*. Детей с массой при рождении выше 90-й перцентили относят к *большим для гестационного срока*, а при массе 10–90-й перцентилей – к *соответствующим гестационному сроку.*

Преждевременные роды заканчиваются рождением недоношенного ребенка. В США недоношенность занимает первое место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности. *Недоношенным* считают ребенка, масса которого при рождении составляет менее 2500 г. Для решения вопроса о том, какими были роды – срочными или преждевременными, нельзя использовать только один из показателей (сроки беременности или массу новорожденного), поскольку они не равнозначны. Так, вес плода 2500 г соответствует срокам беременности 35 нед., а на сроках беременности 37 нед. плод в среднем весит 2870 г. Окончательный диагноз ставят только после сопоставления акушерского срока беременности с весом и зрелостью новорожденного. Наиболее частые причины преждевременных родов – преждевременное начало родовой деятельности и преждевременное излитие околоплодных вод. И в том, и в другом случае есть множество причин, что затрудняет профилактику. Схватки могут появиться спустя несколько часов, суток и даже недель после излития вод, или, наоборот, воды изливаются через несколько часов и даже суток регулярной родовой деятельности.

Проблема патогенеза, диагностики и лечения преждевременных родов не теряет актуальности и находится в центре внимания исследователей и врачей.

Частота преждевременных родов колеблется от 6 до 12% и не имеет тенденции к снижению (Сидельникова В. М., 2001; Кочелева Н. Г., 2001 и др.) Среди детей, умерших в перинатальном периоде, удельный вес недоношенных составляет примерно 50–60%. Это обусловлено незрелостью организма новорожденного, неполноценностью его адаптационных возможностей и качеством оказания неонатологической помощи. В США риск преждевременных родов среди белых составляет 8%, среди негритянок – 17%. Кроме того, у негритянок чаще наблюдаются преждевременные роды на ранних сроках беременности.

Факторы риска.

1. Низкий социально-экономический уровень жизни.
2. Принадлежность к неграм или азиатам.
3. Возраст беременной (моложе 18 либо старше 40 лет).
4. Низкий вес тела до беременности.
5. Неоднократное прерывание беременности на поздних сроках.
6. Многоплодная беременность или многоводие.
7. Преждевременные роды в анамнезе.
8. Пороки развития матки.
9. Травма во время беременности.
10. Курение.
11. Наркомания.

Оценка степени риска. Несмотря на разработку балльных систем оценки риска преждевременных родов, у большинства женщин не удается выявить ни одного фактора риска вплоть до начала преждевременной родовой деятельности.

Причины рождения детей с малой массой тела.

1. Преждевременный разрыв плодных оболочек.
2. Преждевременные роды:
 - с установленной этиологией;
 - вторичные (инфекция мочевых путей, заболевания матери с высокой температурой тела, инфицирование амниотической жид-

кости при целых плодных оболочках, аномалии строения матки, травма, врожденные пороки развития плода, амниоцентез, патология плаценты).

3. Преждевременные роды, обусловленные заболеваниями матери или плода:
 - предлежание плаценты;
 - гипертоническая болезнь;
 - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
 - дистресс плода.
4. Недостаточность шейки матки.
5. Многоплодная беременность.
6. Слишком маленький плод для данного гестационного возраста.

Несмотря на существующие успехи, возможно и более эффективное снижение перинатальной смертности и заболеваемости при создании условий для сохранения беременности, пока масса плода не достигнет по меньшей мере 1400 г или гестационный возраст составит 32 нед.

Таким образом, необходимы профилактические меры и адекватное ведение беременности с преждевременным началом родовой деятельности, преждевременным разрывом плодных оболочек, а также с некоторыми осложнениями со стороны матери и/или плода (например, многоплодная беременность и поздний гестоз), представляющими важные этиологические факторы в подобных случаях.

Ниже представлены данные, свидетельствующие о частоте выживаемости недоношенных детей (табл. 1) и частоте тяжелых неврологических расстройств, наблюдаемых у них (табл. 2).

В противоположность благоприятному ближайшему прогнозу для матери влияние преждевременных родов на плод весьма неблагоприятно; неонатальная смертность довольно высока, а неонатальные заболевания являются частыми и тяжелейшими осложнениями.

Таблица 1

**Приблизительные показатели выживаемости недоношенных детей,
родившихся в центре третьего уровня**

Гестационный возраст при рождении, нед.	Масса тела при рождении, г	Выжившие, %
25–26	500–750	35
27–28	751–1 000	77
29–30	1 001–1 250	80
31–32	1 251–1 500	85
33–34	1 501–1 750	90
35–36	1 751–2 000	98

Таблица 2

**Приблизительная частота тяжелых
неврологических расстройств у недоношенных детей,
родившихся и выживших в центре третьего уровня**

Гестационный возраст при рождении, нед.	Масса тела при рождении, г	Тяжелые неврологические расстройства, %
25–27	500–1 000	25
28–32	1 001–1 500	15
32–34	1 501–1 750	8

Эпидемиология преждевременных родов. Начало преждевременных родов связано со многими факторами. Иногда эта связь настолько очевидна, что правомерно предположить существование причинно-следственных взаимоотношений. Однако в подавляющем большинстве случаев наличие такого рода причинной связи не доказано.

1. Социально-экономические и этнические факторы.

Существует тесная связь между рождением детей с малой массой тела и низким социально-экономическим уровнем жизни беременных.

2. Материнские факторы.

Важным фактором, обуславливающим рождение ребенка с массой тела менее 2500 г, может быть *масса тела матери до беременности*. У женщин, весивших до беременности 50,8 кг, по сравнению

с теми, у которых масса тела составляла 57 кг, рождение детей с малой массой тела наблюдается в 3 раза чаще.

Другим важным фактором, имеющим отношение к малой массе плода при рождении, является курение матери во время беременности: в 2 раза чаще наблюдается рождение детей с массой менее 2500 г по сравнению с некурящими. При этом среднее снижение массы тела плода колеблется от 150 до 250 г; причем уменьшение массы пропорционально числу выкуриваемых за день сигарет.

Менее четкая связь прослеживается между возрастом матери и массой тела плода при рождении. Наибольшая частота рождения маловесных детей (15,8%) наблюдается у женщин моложе 15 лет; к 45–49 годам рождение маловесных детей составляет 10% случаев.

Установить существование причинно-следственных связей между этими факторами и преждевременными родами довольно трудно. Все указанные факторы четко коррелируют с рождением детей с массой тела, меньшей для данных сроков беременности, а не с преждевременным началом родовой деятельности.

3. Акушерские факторы.

Наиболее важным фактором, способным оказывать влияние на массу тела ребенка при рождении, является *увеличение массы тела матери во время беременности*. При ее повышении примерно на 13,5 кг исход беременности благоприятен не только в отношении массы тела ребенка, но и в плане неонатальной смертности и заболеваемости. И напротив, недостаточная прибавка массы тела матери или даже ее уменьшение во время беременности – признак возможного рождения плода с массой, меньшей для данного гестационного возраста. Другая важная характеристика, имеющая значение только у многорожавших женщин, – *масса тела при рождении у предыдущего ребенка*. Действительно, если предыдущий ребенок родился с массой тела менее 2500 г, вероятность рождения такого ребенка при следующей беременности равна 25 против 6%, если у предыдущего ребенка масса тела превышала 2500 г.

Большое значение имеет *исход неонатального периода при предыдущей беременности*. В случае летального исхода вероятность рождения ребенка с малой массой тела при данной беременнос-

ти составляет 22%, при живом ребенке она не превышает 7%. Другие важные факторы, связанные с наличием в анамнезе преждевременных родов: *число предыдущих самопроизвольных аборт*ов, *число и особенности предыдущих медицинских аборт*ов, а также *число предыдущих преждевременных родов*. Повышение частоты рождения детей с малой массой тела в 2,5 раза чаще отмечается при наличии в анамнезе по меньшей мере одного выкидыша. Риск рождения ребенка с малой массой тела составляет 36,7% для женщин, в анамнезе которых отмечены преждевременные роды и один или более абортов, и 77% – для тех, у кого было не менее двух преждевременных родов.

Что касается связи между предыдущими абортами и преждевременными родами, то медики полагают, что различий в исходе беременности у женщин с прерыванием предыдущих беременностей и при отсутствии его в анамнезе не существует.

Некоторым исследователям удалось выявить связь между массой тела новорожденного и *числом родов*. В ряде работ зафиксирована высокая частота рождения детей с малой массой тела при первой беременности; затем прослеживается снижение данного показателя и новый подъем при шестой и последующих беременностях. В других исследованиях четкой связи между числом родов и массой тела новорожденного не установлено.

Наличие анатомических изменений шейки или тела матки служит причиной преждевременных родов в 1–3% случаев. Наиболее важное значение среди таких состояний имеет истмико-цервикальная недостаточность, а также двурогая матка или наличие перегородки в полости матки. Несмотря на редкость таких анатомических изменений, их своевременная диагностика очень важна. Выявление подобной патологии делает возможным проведение профилактических мероприятий во избежание в дальнейшем преждевременных родов и прерывания беременности.

Диагноз *истмико-цервикальной недостаточности* можно с уверенностью поставить только при раскрытии шейки матки и пролабировании плодного пузыря во влагалище при отсутствии симптомов родовой деятельности. В некоторых случаях подобное со-

стояние может быть причиной преждевременных родов у женщин, которым ранее производили инструментальное расширение шейки матки при искусственном прерывании беременности. Это осложнение развивается незаметно. Обычно первым признаком служит появление слизистой пробки в 16–20 нед. беременности при ее нормальном до этого момента течении. Вслед за слизисто-кровянистыми выделениями возникает ощущение неудобства или давления во влагалище. При обследовании можно видеть плодный пузырь, выступающий из матки через частично или полностью расширенный зев шейки и заполняющий влагалище. За этим обычно следуют разрыв плодных оболочек и роды.

Попытки коррекции истмико-цервикальной недостаточности с помощью наложения кругового шва при пролабировании плодного пузыря во влагалище редко приводят к желаемому результату. Однако есть сообщения о том, что в подобной ситуации приблизительно в 50% случаев беременность можно сохранить. Для этого перед проведением хирургического вмешательства на шейке матки при трансабдоминальном амниоцентезе удаляют необходимое количество амниотической жидкости, чтобы снизить в достаточной степени давление в плодном пузыре. Хотя истмико-цервикальную недостаточность обычно считают причиной поздних аборт, по-видимому, примерно у 50% женщин с этим осложнением симптомы появляются между 20-й и 26-й нед. беременности. Вероятно, такие случаи рассматриваются как преждевременный разрыв плодных оболочек или преждевременные роды. В связи с неправильным диагнозом истинное состояние остается нераспознанным, несмотря на несколько случаев невынашивания беременности.

Раннее прерывание беременности и преждевременные роды также имеют связь с такими аномалиями развития, как *двурогая матка* или наличие перегородки в полости матки. В таких случаях частота выкидышей составляет 27%, преждевременных родов (при сроках беременности более 20 нед.) – 16–20%. Заподозрить подобные врожденные дефекты можно при наличии в анамнезе повторных самопроизвольных абортов и преждевременных родов, а также в случае неправильного предлежания плода, в особенности при тазовом

предлежании или поперечном положении. Примерно у 50% женщин с аномалиями развития матки хороший результат дает хирургическое исправление дефекта, что позволяет вынашивать беременность до полного срока.

И наконец, одним из акушерских состояний, тесно связанных с высокой частотой преждевременных родов, является *многоплодная беременность*.

4. Инфекционные заболевания матери.

Инфекционные заболевания матери имеют связь как с досрочным началом родовой деятельности, так и с преждевременными родами. В результате острых инфекционных заболеваний, протекающих с повышением температуры (пневмония, пиелонефрит и др.), сокращения матки могут начаться раньше срока. Кроме того, есть сведения о том, что преждевременные роды часто происходят у беременных, больных туберкулезом или хроническим гепатитом. Большую роль при этом играет хориоамнионит, особенно в случаях преждевременных родов неясной этиологии. И действительно, амнионит может протекать без повышения температуры, лейкоцитоза, болезненности матки или других клинических симптомов, характеризующих тяжелую инфекцию беременной матки. Преждевременные роды (как правило, не поддающиеся обычной терапии) могут быть лишь симптомом, указывающим на наличие инфекционного процесса. Такое состояние, как *нераспознанный амнионит*, может являться причиной преждевременных родов неустановленной этиологии в 30% случаев (и даже более).

Наличие хориоамнионита можно заподозрить у женщин с преждевременными родами, которые трудно поддаются лечению большими дозами бета-адреномиметических средств. Необходимо исследование амниотической жидкости на инфекцию и гистологическое исследование плаценты и плодных оболочек – инфекция определяется у 27% женщин. Применение антибиотиков значительно снижает неонатальную смертность при амнионите.

Другим видом инфекционных заболеваний матери, имеющих тесную связь с преждевременными родами, являются инфекции мочевых путей. Относительно связи между бессимптомной бактериурией

и преждевременными родами имеющиеся данные противоречивы. Однако в целом факты свидетельствуют о том, что инфекция мочевых путей с бессимптомным течением может вызвать преждевременные роды. Преждевременная родовая деятельность при инфекции мочевых путей запускается механизмами, приводящими к разрушению лизосом плацентарных и децидуальных клеток с высвобождением ферментов, способных увеличивать местное образование простагландинов.

5. Другие заболевания матери.

Заболевания матери, свойственные только периоду беременности (гестоз, включая эклампсию) или не связанные с ней (хронические заболевания почек, гипертоническая болезнь), часто бывают причиной рождения детей с малой массой тела и в некоторых случаях – преждевременных родов.

Одно из наиболее частых осложнений, приводящее к рождению ребенка с малой массой тела, – артериальная гипертония у матери во время беременности. Показано, что 69% детей, у которых масса тела при рождении не превышала 2000 г, были рождены женщинами, больными тяжелой формой хронической гипертонии или позднего гестоза во время беременности.

6. Осложнения со стороны плода.

В случае преждевременного начала родовой деятельности следует подумать о возможности тяжелых врожденных пороков развития у плода. Последние часто обнаруживаются у доношенных детей с малой массой, не соответствующей гестационному возрасту, а также при разрыве плодных оболочек в ранние сроки беременности. Было установлено, что дефекты развития невральнoй трубки и врожденные нарушения обмена веществ являются врожденными аномалиями, связанными с преждевременным началом родовой деятельности. В каждом случае поступления в клинику беременной с преждевременной родовой деятельностью следует с помощью ультразвукового исследования исключить диагноз анэнцефалии плода. Синдром Поттера (агенезия почек и гипоплазия легких) является еще одним состоянием, при котором в большинстве случаев дети рождаются раньше срока в результате досрочного развития родовой деятельно-

сти. Об этом необходимо помнить при выявлении клинических признаков маловодия у беременных с преждевременно развившейся родовой деятельностью.

7. Плацентарные факторы.

Преждевременные роды часто связаны с нарушением морфологии, неправильным прикреплением или изменением функции плаценты, а также отклонением в анатомическом строении плаценты. К последним относятся краевое прикрепление пуповины, плацента, окруженная валиком, и краевая плацента. Это редкие осложнения. Например, плацента с краевым прикреплением пуповины встречается в 5 случаях на 1000 родов. Наиболее многочисленны осложнения, связанные с неправильным прикреплением плаценты. Частота предлежания плаценты составляет 1:100 родов.

У беременных с предлежанием плаценты, поступающих в клинику с первым эпизодом кровотечения, как правило, обнаруживаются симптомы преждевременных родов. В таких случаях остановка кровотечения по времени совпадает с прекращением сокращений матки. Такая связь вполне закономерна, поэтому возникает искушение допустить, что маточное кровотечение у беременных с предлежанием плаценты является результатом преждевременных родов. В большинстве случаев предлежания плаценты сокращения матки прекращаются при соблюдении постельного режима или назначении препаратов, снижающих сократительную активность матки (токолитические средства). Однако иногда сокращения матки и кровотечение продолжают, что делает необходимым досрочное родоразрешение для устранения осложнений.

У беременных с преждевременной *отслойкой* нормально расположенной *плаценты* обычно наблюдаются тетанические сокращения матки. Это приводит к значительному повышению внутриматочного давления вне схваток, о чем свидетельствуют результаты измерения давления с помощью кардиотокографии. Такое состояние усугубляется развитием ритмичных сокращений матки, и у большинства женщин в относительно короткий срок после появления указанных симптомов происходят роды. Однако неправильно считать предлежание или отслойку плаценты причиной начала преждевре-

менной родовой деятельности. Даже если допустить, что предлежание или отслойка плаценты вызывает родовую деятельность, то в подавляющем большинстве случаев преждевременные роды являются скорее результатом акушерского вмешательства, нежели преждевременной родовой деятельности.

Некоторые гистологические изменения (ускоренное созревание ворсин хориона, обширный фибриноидный некроз) чаще выявляются у женщин, родивших раньше положенного срока, по сравнению с женщинами контрольных групп. Нередко при преждевременных родах неясной этиологии обнаруживают плаценту небольших размеров с явлениями кальцификации и обширными участками фибриноидной дегенерации, плотно спаянной с маткой. Это обычно обуславливает затяжное течение третьего периода родов и задержку плацентарной ткани в матке.

8. Ятрогенные причины преждевременных родов.

Наибольшее число преждевременных родов – результат планового родовозбуждения или повторного кесарева сечения при неправильном определении сроков беременности. Такие случаи встречаются все реже благодаря доступности ультразвукового исследования и определения различных факторов амниотической жидкости для установления степени зрелости легких плода. В тех ситуациях, когда трудно установить точные сроки беременности, не следует вызывать роды, пока не будут получены доказательства достаточной зрелости легких плода.

9. Половое сношение.

Поскольку инфицирование амниотической жидкости при целых околоплодных оболочках часто бывает причиной преждевременных родов, оно может свидетельствовать о том, что половое сношение во время беременности (особенно в течение последнего месяца) является фактором, вызывающим преждевременную родовую деятельность.

1.1. ПАТОГЕНЕЗ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Точно не установлен. Механизм сокращения клеток миометрия и обычных гладкомышечных клеток сходен. Центральное место

в этом механизме занимает фосфорилирование легких цепей миозина, которое активирует взаимодействие актина с миозином. Регуляция осуществляется с помощью киназы легких цепей миозина. Механизм действия веществ, влияющих на сократительную функцию миометрия, сводится к изменению активности киназы легких цепей миозина, концентрации циклического аденозинмонофосфата и ионов кальция в цитоплазме мышечных клеток. Сокращение матки может быть вызвано деполяризацией мембран мышечных клеток и повышением концентрации ионов кальция в их цитоплазме. Подавление этих реакций снижает сократимость миометрия. К веществам, стимулирующим сокращения матки, относятся окситоцин, простагландины, эстрогены и прогестерон. Подавляют сократительную функцию матки сульфат магния, антагонисты кальция, нестероидные противовоспалительные средства и бета-адреностимуляторы.

Предполагаемые пусковые механизмы, способствующие началу родов.

1. Повышенная секреция дегидроэпандростерона сульфата (ДГЭАС) – субстрата для продуцирования плацентарного эстрогена, секретируемого надпочечниками плода и матери.
2. Смещение баланса между степенью эстрогенного и прогестагенного воздействия на матку в сторону усиления влияния эстрогенов (локальное или системное изъятие прогестерона, или же повышенный синтез эстрогенов, или усиление их действия).
3. Увеличение высвобождения окситоцина (плодного и/или материнского).
4. Увеличение числа рецепторов окситоцина в миометрии и отпадающей оболочке матки.
5. Уменьшение продуцирования ингибиторов биосинтеза простагландинов.
6. Повышение биосинтеза простагландинов в матке.

По-видимому, существует общий для всех видов млекопитающих биохимический результат предродовых изменений в эндокринной системе, а именно, увеличение биосинтеза простагландинов. Все перечисленные выше предполагаемые пусковые механизмы в ко-

нечном счете приводят к увеличению биосинтеза простагландинов в матке (Райс Г. Э. и соавт., 1991).

Регуляция сократимости миометрия. В конечном счете как срочные, так и преждевременные роды включают в себя синхронизацию и стимуляцию активности миометрия, приводящие к изгнанию плода. Механизмы, имеющие отношение к возбуждению родов (и преждевременных родов), приводят к повышению биосинтеза простагландинов в матке. Gibb и соавт. (2001) считают, что повышение маточной контрактильности как при срочных, так и при преждевременных родах есть результат активации и затем стимуляции миометрия. Активация миометрия может быть вызвана механическим растяжением матки или эндокринным путем в результате повышения у плода активности гипофизарно-гипоталамо-адреналовой системы. У плодов овец повышение кортизола регулируется PGHS-2 экспрессией в плаценте, эстрогеннезависимым образом, в результате чего повышается уровень ПГЕ₂ в кровообращении плода. Позднее в матке матери повышается экспрессия PGHS-2, которая требует присутствия эстрогенов, что приводит к повышению концентрации ПГФ_{2α} в кровообращении матери. У беременных женщин кортизол в повышенном количестве распределяет простагландины в плодовой ткани через up-регуляцию PGHS-2 и down-регуляцию 15-ОН-ПГ-дегидрогеназу (PGDH). Эффект кортизола на экспрессию PGDH в хорионе обеспечивается тоническим стимулирующим эффектом прогестерона. Путем конкуренции с прогестероном происходит угнетение кортизола, а также повышается экспрессия плацентарного CRH. Другие агенты, такие как провоспалительные цитокины, обеспечивают схожую up-регуляцию PGHS-2 и снижают экспрессию PGDH, указывая на наличие нескольких механизмов начала срочных и преждевременных родов, что важно для развития стратегии ведения преждевременных родов.

Фазы родов. Ряд зарубежных авторов маточную активность во время беременности и родов подразделяют на различные фазы (Луе и соавт., 1998; Challis и соавт., 2000). Фаза 0 (соответствует беременности) – время относительного покоя матки. Фаза I (подготовки к ро-

дам) связана с активацией маточной функции; при этом механическое напряжение или маточнотрофное действие приводит к ир-регуляции ряда генов, требуемых для сокращения. Эти сокращения связаны с белками (САР) генов, включением Connexin-43 (Cx43) – главного белка «межуточных мостиков» (GAP junctions – агонист рецепторов и белков, кодирующий ионные каналы).

В фазе II родов матка может быть стимулирована утеротониками, включая простагландины, окситоцин и кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH).

Фаза III родов включает экспрессию плаценты и инволютивные процессы.

В фазе 0 расслабление миометрия достигается посредством процессов, зависимых от циклического АМФ и протеин-киназы С. Эндогенная арахидоновая кислота, высвобождаемая во время сокращения мышц, может быть метаболизирована в ПГ₂, который стимулирует образование цАМФ активированными рецепторами. Циклический АМФ активирует А-киназу, которая катализирует фосфорилированные киназы легких цепей миозина (КСЦМ) и фосфолипазы С (фосфодиэстераза, участвующая в метаболизме фосфотидилинозитола), ингибируя их активность. Циклический АМФ также стимулирует депонирование кальция в саркоплазматическую сеть и вытеснение кальция из клетки.

В ранние сроки беременности в результате воздействия таких факторов, как низкие концентрации эстрогенов в крови, низкая плотность рецепторов окситоцина и присутствие ингибиторов биосинтеза простагландинов (амниотических, децидуальных или миометральных), миометрий характеризуется пониженной чувствительностью к таким стимулирующим агонистам, как окситоцин. Способность к синтезу простагландинов как при преждевременных, так и при срочных родах также может быть пониженной, что будет вносить свой вклад в снижение чувствительности миометрия. Однако миометрий чувствителен к действию экзогенных простагландинов во время беременности. Введение простагландинов или их предшественника – арахидоновой кислоты позволяет обойти локальное подавление

ние биосинтеза простагландинов угнетающим действием фосфолипазы. Поэтому экзогенные простагландины могут найти доступ и стимулировать каскад внутриклеточных событий, приводящих к синхронизации и усилению сокращений миометрия.

Понимание характера внутриклеточных событий, вовлеченных в процесс сокращения миометрия и его регуляции, а также роли простагландинов в этих процессах важно при проведении обсуждения вопросов о предполагаемых причинах преждевременных родов и их эффективном клиническом ведении. Ранее были предложены модели гормональной регуляции активности миометрия и вовлеченности простагландинов в процесс, вызывающий сокращение миометрия. Имеют место 4 взаимосвязанных явления:

- взаимодействие сигнала (например, окситоцин, $\text{PGF}_{2\alpha}$) с мембранными рецепторами клетки миометрия или с электрической деполяризацией клеточной мембраны;
- стимулированное кальцием перетекание фосфотидилинозитола в пределах мембраны и высвобождение инозитола трифосфата (мощного внутриклеточного активатора) и арахидоновой кислоты;
- синтез простаноидов (PGE_2 и $\text{PGF}_{2\alpha}$) в миометрии, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации кальция и образованию точек соединения в межклеточных промежутках;
- зависимое от кальция фосфорилирование легкой цепи миозина и сокращение мышц (Райс Г. Э. и соавт., 1991).

Фаза I родов связана с активацией маточной функции.

Фаза II родов – матка может быть стимулирована окситотическими средствами.

Фаза III родов включает экспрессию плаценты и инволютивные процессы.

Существенно отметить, что активация функции миометрия (фаза I) действует через плодовой генотип двумя независимыми путями. Один включает активацию плодового гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового пути. Второй происходит за счет механического растяжения матки, что связано с ир-регуляцией белков.

Простагландины и роды. Сейчас точно установлено, что повышение выхода простагландинов из матки вызывает контрактильный ответ миометрия (фаза II) как при срочных, так и при преждевременных родах (Gibb и соавт., 2001). Опыты на овцах показали, что ПГЕ₂ прогрессивно повышается в кровообращении плода за последние 15–20 дней до предстоящих родов, что соответствует временному повышению в эти сроки в плазме плода уровня кортизола. ПГЕ₂ плода оказывает стимулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарную систему плода, а кортизол – на плацентарную PGHS-2 экспрессию генов.

ПГФ_{2a} повышается в материнском кровообращении только в последние дни беременности и совпадает с острым дородовым повышением у матери свободного эстрадиола (Guotorey и соавт., 2000). Предварительные исследования показали, что дородовое повышение кортизола увеличивает в плаценте экспрессию P450C17, в результате чего в плаценте повышается синтез эстрогенов. В свою очередь, эстрогены вызывают повышение выделения простагландинов. Однако было обнаружено, что плацентарный PGHS-2 mRNA и белок были определяемы и повышались еще до изменения уровня P450C17 в плаценте, а интрафетальная инфузия кортизола повышала плацентарный уровень PGHS-2, а также концентрацию ПГЕ₂ в плазме плода, даже при наличии ингибитора ароматазы (Whittle и соавт., 2000). С другой стороны, в это время у матери экспрессия маточной PGHS-2 и выход ПГФ_{2a} были конкурентно связаны с ингибитором ароматазы во время инфузии кортизола. Эти наблюдения показывают, что PGHS-2 осуществляется за счет up-регуляции в плаценте, трофобласте и может быть прямо стимулирован кортизолом. Однако регуляция PGHS-2 в матке беременной женщины требует повышения выхода эстрогенов даже во время инфузии кортизола. При этом P450C17 белок был повышен у животных при введении кортизола и сочетания кортизола и ингибиторов ароматазы. Итак, P450C17 повышается независимо от дородового повышения эстрогенов. Таким образом, кортизол осуществляет up-регуляцию плацентарной PGHS-2, а продукция ПГЕ₂ стимулирует образование плацентарного P450C17 белка. У женщин простагландины образуются в определен-

ных концентрациях в различных отделах ткани матки. ПГЕ₂ преимущественно образуется в амнионе и хорионе с локализацией ПГЕ-изомеразы. Их выход повышается во время родов и зависит, главным образом, от повышенной экспрессии PGHS-2. Наличие в хорионе энзима 15-гидрокси-простагландин-дегидрогеназы (PGDH) допускает метаболизм простагландиновой генерации в амнион и хорион. Таким образом, при нормальной беременности простагландины образуются в самой ткани матки и в децидуа. В ряде случаев при преждевременных родах активность PGDH в хорионе уменьшена, метаболический барьер снижен, и простагландины через амнион или хорион могут вызвать стимуляцию маточных сокращений.

Повышение экспрессии PGHS-2 может быть в ответ на различные факторы роста, включая эпидермальный фактор роста, цитокины и глюкокортикоиды. Клетки амниона человека в монослойной ткани культуры образуют повышенные количества ПГЕ₂ дозозависимым образом в ответ на введение глюкокортикоидов. Это обеспечивается за счет повышения экспрессии PGHS-2 рецепторнозависимым механизмом. Провоспалительные цитокины также повышают PGHS-2 экспрессию гена mRNA и уровни белка, а также выход простагландинов в культуре клеток амниона и хориона (Gibb и соавт., 2001).

1.2. ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Диагностика преждевременных родов включает: идентификацию беременных с высоким риском преждевременной родовой деятельности еще до появления признаков и симптомов, постановку диагноза после появления симптомов.

Выявление беременных с риском развития преждевременных родов. Наибольшую ценность в прогнозировании преждевременных родов представляет отягощенный акушерский анамнез, что делает затруднительным выявление факторов риска у *нерожавших* женщин. Это вызывает немалое сожаление, ибо более 40% женщин с преждевременным началом родовой деятельности составляют *нерожавшие*. В результате эффект профилактических мер будет далек от

оптимального, если эта большая группа беременных с высоким риском остается нераспознанной. Однако при более глубоком анализе факторов риска преждевременных родов выясняется, что большинство из них относятся как к нерожавшим, так и к многорожавшим женщинам. Поэтому вполне возможно, что наши неудачи при выявлении нерожавших беременных группы риска обусловлены, прежде всего, неумением определить у них наличие факторов риска. Ниже приведены факторы, связанные с преждевременной родовой деятельностью и родами, которые следует учитывать при ведении каждой беременной:

1. Возраст менее 20 лет.
2. Семейное положение (незамужняя женщина).
3. Масса тела (менее 50,8 кг).
4. Вредные привычки (курение, наркомания).
5. Недостаточное увеличение массы тела во время беременности. Уменьшение массы тела во время беременности.
6. Наличие в прошлом самопроизвольного или медицинского аборта, особенно во II триместре.
7. Инфекция мочеполовой системы во время беременности.
8. Многоплодная беременность.
9. Содержание гемоглобина ниже 90 г/л.
10. Раскрытие внутреннего зева шейки матки на один палец или больше при сроках беременности 30–32 нед.
11. Преждевременные роды в анамнезе.
12. Мертворождение или гибель ребенка в неонатальный период при прошлых беременностях.
13. Кровотечение из половых путей во время беременности.
14. Врожденные аномалии матки и плода.
15. Паритет.
16. Этническая принадлежность.
17. Экстракорпоральное оплодотворение.
18. Инфекционные заболевания, передаваемые половым путем.
19. Истмико-цервикальная недостаточность.
20. Стресс.

21. Патология плаценты и др. (Ариас Ф., 1989; Абрамченко В. В. и соавт., 2001; Papiernik E., 1986; Siiwerman, Wojtowycz, 1998 и др.).

Наличие одного или более указанных факторов автоматически способствует отнесению беременной к группе повышенного риска преждевременных родов, что требует осуществления ряда мероприятий.

В подавляющем большинстве случаев преждевременное начало родовой деятельности бывает неожиданным для врача-акушера. Однако совершенно нереально, чтобы какие-то признаки развивающегося осложнения не появились у беременной за несколько дней или недель до явных симптомов. Приводим некоторые из *продромальных признаков* развития преждевременных родов.

Повышенная активность матки. Наиболее частые жалобы у беременных с высоким риском преждевременных родов – повышенная активность матки за несколько дней до поступления в клинику. Нередко женщин беспокоят боли в спине, иррадиирующие в надлобковую область. Это неспецифические симптомы, и во многих случаях они имеют отношение к преждевременным родам. Однако они весьма важны и должны быть учтены во время каждого дородового визита женщины к врачу при сроках беременности 20–34 нед. На эти симптомы следует обратить внимание еще и потому, что многие нерожавшие женщины не относятся к ним серьезно, так как не умеют распознавать состояние повышенной активности матки. К сожалению, врачи нередко расценивают указанные симптомы как незначительные жалобы, относя их на счет часто наблюдаемой во время беременности болезненности в области круглых связок. В специальных исследованиях P. Bruns и соавт. (1957) было показано, что у женщин с преждевременными родами повышенная активность матки регистрируется уже за несколько недель до начала родовой деятельности.

Стандартное антенатальное ведение беременных должно включать их обучение распознаванию и определению степени повышенной сократительной активности матки. В случае подобного подо-

зрения при сроках беременности до 34 нед. следует произвести влагалищное исследование с целью выявления объективных признаков угрожающих преждевременных родов.

До сих пор диагностика преждевременных родов оставляет желать лучшего, и многие женщины поступают в стационар с запоздалой диагностикой. Отсутствие постоянной зависимости между определенными заболеваниями беременных и частотой преждевременных родов поколебало мнение многих акушеров о влиянии ряда заболеваний на прерывание беременности.

А. В. Михайлов полагает, что становится очевидной необходимость постоянного изучения характера этиологических факторов, индуцирующих нарушения сократительной способности матки, патогенез развития преждевременных родов и перинатальной патологии на клеточном, органном и системном уровнях в целях разработки патогенетически обоснованных принципов терапии патологии беременных, плодов и новорожденных, адаптированных к особенностям метаболических и функциональных сдвигов у конкретного контингента пациентов. А. В. Михайловым разработана клинко-гистерографическая классификация (1999) дискоординированных сокращений матки при угрожающих преждевременных родах. Установлена взаимосвязь между стадиями дискоординации маточных сокращений и тяжестью антенатальных повреждений плода.

В акушерском отделе Института акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта (СПб.) на протяжении последних 30 лет изучаются вопросы маточной активности при преждевременных родах (Мартыншин М. Я., 1970; Мартыншин М. Я., Абрамченко В. В., 1980; Абрамченко В. В., Панкратова В. В., 2000). На основании гистерографических исследований (трехканальная наружная гистерография) установлено, что сократительная активность матки не всегда выявляется во всех отделах. Проведенные клинко-гистерографические исследования показали, что сократительная функция матки при физиологическом течении беременности характеризуется двумя типами сокращений, отличающимися ритмом, частотой, характером амплитуды и другими особенностями. Анализ гистерограмм показал, что качественные и количественные параметры сократительной

деятельности матки при преждевременных родах отличаются от таковых при нормальном течении беременности. М. Я. Мартыншин, В. В. Абрамченко (1980) выделяют четыре стадии угрожающих преждевременных родов по данным гистерографии, тогда как А. В. Михайлов (1999) выявил три стадии дискоординированных маточных сокращений при угрожающих преждевременных родах, каждая из которых, в свою очередь, подразделяется на две фазы, имеющие характерные клиничко-гистерографические особенности. По нашим данным (Абрамченко В. В., Панкратова В. В., 2000), преждевременным родам предшествует скрытое для клинического наблюдения в течение определенного времени повышение сократительной активности матки.

Одной из самых трудных и при этом актуальнейших проблем в ведении преждевременных родов является точное знание времени начала родов. Неправильная диагностика начала родов вносит путаницу в концепцию терапевтического результата и объясняет большую эффективность приема плацебо в исследованиях с контрольной группой, которая заставила многих акушеров усомниться в целесообразности вмешательства в преждевременные роды.

Основная трудность диагностики заключается в том, что роды развиваются незаметно. Маточная активность в течение беременности постепенно повышается с переходом от исходной фоновой к более регулярным и упорным сокращениям в латентную фазу родов, переходящих в сильные схватки в активную фазу. Раскрытие шейки матки повторяет этот путь развития от незначительного в начале беременности и до полного созревания шейки матки – мягкой, с диаметром цервикального канала 2–3 см, которая легко раскрывается с началом регулярных схваток. Упорные, повторяющиеся болезненные схватки, по общему мнению, указывают на начало родов. Ошибки диагностики наблюдаются относительно 50% женщин, поступающих по поводу преждевременных родов, а акушеры ставят ошибочный диагноз более чем в 30% случаев. Чтобы снизить число ошибочных диагнозов, следует обратить более пристальное внимание на физиологические изменения, связанные с началом преждевременных родов, в особенности на характер маточных сокращений и степень раскрытия шейки матки.

Таким образом, наши клинико-гистерографические исследования показывают, что даже при так называемых «физиологических» преждевременных родах часто выявляются нарушения сократительной деятельности матки, проявляющиеся в ее активации. Преждевременным родам нередко в течение определенного времени предшествует скрытое для клинического наблюдения повышение сократительной активности матки.

По данным гистерографии установлено, что одним из кардинальных признаков начавшихся преждевременных родов является почти полное отсутствие маточных сокращений в области дна матки и, зачастую, в области тела матки – у 75% женщин. Второй особенностью является наличие маточных сокращений в области нижнего сегмента матки – у 68% женщин. По данным внутренней гистерографии (8 амплитудно-временных параметров) выявлено, что «нормальные» преждевременные роды, в отличие от нормальных срочных родов, протекают на фоне повышенного базального тонуса (14–16 мм рт. ст. против 8–12 мм рт. ст. в контроле). Согласно наблюдениям современной кардиотокографии, информативными показателями для начавшихся преждевременных родов являются следующие параметры: частота схваток – 2 и более за 10 мин, амплитуда маточных сокращений более 15 мм рт. ст. и продолжительность схватки более 30 с. В дальнейшем в процессе родов маточная активность может измениться и приобрести характер быстрых или дискоординированных маточных сокращений.

Показатели сократительной функции матки используются для диагностики угрожающих и начавшихся преждевременных родов, коррекции родовой деятельности и определения эффективности лечения (Абрамченко В. В., Панкратова В. В., 2001, 2002).

Давление в области влагалища, прямой кишки или промежности. Ощущение давления во влагалище, прямой кишке или в области промежности – еще один симптом, который необходимо учитывать при обследовании женщины в период 20–34 нед. беременности. Иногда беременные сами отмечают подобное явление, которое они описывают как «ношение ребенка слишком низко». В большин-

стве случаев этому симптому (как и повышенной активности матки) не придают значения, считая его несущественным. Однако данный симптом требует влагалищного исследования, так как его возникновение может быть обусловлено давлением предлежащей головки плода, что предшествует началу преждевременных родов.

Слизистые влагалищные выделения. Появление обильных слизистых влагалищных выделений – наименее надежный из симптомов, указывающих на начало преждевременных родов. Однако он приобретает определенное значение, если отмечается какой-либо из других симптомов (повышенная активность матки, давление во влагалище или прямой кишке). Появление обильных слизистых выделений связано с устранением слизистой пробки в шейке матки вследствие раннего ее сглаживания и раскрытия зева.

Развитие нижнего сегмента матки. При наличии любого из указанных симптомов (повышенная активность матки, ощущение давления во влагалище или прямой кишке, слизистые влагалищные выделения) или их сочетания врач-акушер должен произвести влагалищное исследование. Большое число беременных с угрозой преждевременных родов может быть выявлено при влагалищном исследовании еще до появления классических симптомов. Во время него акушер имеет возможность точно установить, насколько серьезны жалобы беременной. При влагалищном исследовании врач должен определить не только степень раскрытия зева или сглаживания шейки матки. Весьма важное значение имеет оценка стадии развития нижнего сегмента матки – наиболее раннего признака, указывающего на патологическую активность матки до начала преждевременных родов. Формирование нижнего сегмента начинается в 16 нед. беременности (Груздев В. С., 1922; Тарло Б. С., 1931).

При проведении исследования в период 20–34 нед. беременности у большинства нерожавших женщин шейка матки расположена кзади, ее длина составляет, по крайней мере, не менее 1 см, зев закрыт. При нормально протекающей беременности у многорожавших женщин степень раскрытия и сглаживания шейки может варь-

ировать. Однако независимо от числа родов у всех беременных за несколько дней происходит окончательное формирование нижнего сегмента матки. Профессор Г. Г. Хечинашкили (1974) обращает внимание на состояние нижнего сегмента матки (по данным пальпации через влагалищные своды) и толщину стенки влагалищной части шейки матки. При наличии признаков «зрелости» шейки удается отчетливо пальпировать через влагалищные своды подлежащую часть и определять на ней некоторые ориентиры (например, швы и роднички на головке), что связано с выраженным разрыхлением и истончением нижнего сегмента матки. Диагностическое значение имеет и прогрессирующее истончение стенки влагалищной части шейки матки. Начиная со второй половины беременности и вплоть до наступления полного размягчения, шейка представляется «мясистой», стенка ее имеет толщину до 15–20 мм. К концу же беременности, когда наступает полное размягчение шейки, стенка влагалищной части значительно истончается и имеет толщину около 4–5 мм.

При развернутом нижнем сегменте матки методом пальпации можно определить, что верхняя (а иногда и средняя) треть влагалища заполнена истонченным нижним сегментом, в котором располагается подлежащая часть плода и который находится между пальцами проводящего обследования и сводами влагалища. В большинстве случаев развертывание нижнего сегмента матки происходит одновременно с вставлением подлежащей части плода.

Выявление сформированного нижнего сегмента у беременной с жалобами на повышенную сократительную активность матки или чрезмерное давление во влагалище указывают на угрозу развития преждевременной родовой деятельности. В этом случае необходимо начать лечение, аналогичное проводимому при угрожающих преждевременных родах. Ниже представлена удобная балльная система оценки, используемая для количественной характеристики изменений шейки матки (табл. 3).

Диагностика угрожающих и начавшихся преждевременных родов. При угрожающих преждевременных родах активность матки возрастает до такой степени, что это заставляет беременных без

Таблица 3

Балльная система оценки беременных с повышенным риском развития преждевременных родов или с уже начавшимися преждевременными родами (Ариас Ф., 1989)

Характеристики шейки матки	Оценка изменений шейки матки, баллы		
	0	1	2
Нижний сегмент	Не сформирован	Начинает формироваться	Выбухает с вставлением предлежащей головки плода
Длина	> 1,0 см	0,5–1 см	< 0,5 см
Проподимость канала	Наружный зев закрыт	Наружный зев открыт, внутренний закрыт	Внутренний и наружный зевы открыты, пропускают один палец
Расположение	Кзади	Срединное	Кпереди
Консистенция	Плотная	Мягкая	Очень мягкая

промедления обратиться к врачу для уточнения диагноза и лечения. Различие между угрожающими и начавшимися преждевременными родами определяется тем действием, которое оказывает повышенная активность матки на состояние шейки. У беременных с угрожающими преждевременными родами матка сокращается каждые 3–5 мин, при влагалищном исследовании определяется развитый нижний сегмент матки. Но при этом не наблюдается прогрессивного сглаживания и раскрытия шейки матки, что происходит только при начавшихся преждевременных родах.

При угрожающих преждевременных родах затруднение вызывает их отличие от *ложных* родов. У значительного числа беременных, поступающих в клинику с преждевременно начавшимися сокращениями матки, отмечается некоординированная активность матки. Она не приводит к изменениям шейки и обычно стихает без специального лечения. Вопрос помогает разрешить влагалищное исследование. Обнаружение сформированного нижнего сегмента матки позволяет допустить, что у беременной угрожающие преждевременные роды, требующие проведения интенсивной терапии. Если же развернутого нижнего сегмента не выявлено и в течение 2–4 ч наблюдения

не происходит изменений шейки матки, то наиболее вероятным диагнозом являются *ложные* роды.

Диагностика *начавшихся* преждевременных родов обычно проста и основывается на выявлении изменений шейки (раскрытие и сглаживание) при наличии повышенной активности матки. Такой диагноз оставляет мало надежды на значительное продление беременности. Усилия акушера должны быть направлены на раннее распознавание осложнений (беременные группы риска и беременные с угрожающими преждевременными родами), когда врачебная помощь может принести наибольший успех. Ряд исследований показывает, что принятые меры по предупреждению этих осложнений приводят к существенному снижению частоты преждевременных родов.

1.3. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Как известно, преждевременные роды имеют гетерогенный патогенез, включая раннее начало повышенной маточной активности, психосоциальный и физиологический стрессы, плодовой стресс с истинным повреждением маточно-плацентарных сосудов, восходящей генитальной инфекцией, децидуальным кровотечением (т. е. отслойкой) и патологическим растяжением миометрия. Анамнез, клиника, гистерография не позволяют в достаточной степени улучшить диагностику за счет чувствительности и специфичности. Ультразвуковое измерение длины шейки матки – более чувствительный метод, чем традиционные методы, но он не позволяет достичь достаточной информативности при использовании у всех беременных.

Потенциальные маркеры включают:

1. Маркеры материнско-плодового стресса и/или физиологической инициации родов: показатели материнского стресса и/или маркеры материнско-плодовой дисфункции, включая определение в моче и плазме эстриола и дегидроэпиандростерона, инсулин-схожего фактора-1, связывающего белок, хорионический гонадотропин человека и кортикотропин-рилизинг-гормон, доплерометрия маточных сосудов (артерий).

Существенно отметить, что при первом визите беременной к врачу устанавливаются факторы риска преждевременных родов. Так, Verdenik, Novak-Antolič (2001) предлагают определять факторы риска в баллах:

- предшествующие преждевременные роды, сахарный диабет, конизация шейки матки (25 баллов);
- врожденные аномалии матки (20 баллов);
- первородящие старше 33 лет (15 баллов);
- возраст меньше 18 лет (10 баллов);
- повторнородящие старше 36 лет, курение свыше 10 дней, экстракорпоральное оплодотворение, операции на шейке матки, хронические заболевания почек (5 баллов);
- первородящие в возрасте от 19 до 32 лет, предшествующие спонтанные аборт (3 балла);
- образование меньше 8 классов, первый визит к врачу до 7 нед. беременности, курение меньше 10 дней (2 балла);
- образование 9–12 классов, искусственное прерывание беременности, первый визит к врачу после 19 нед. беременности (1 балл).

Существенно подчеркнуть, что беременные, которые не посещали врача во время беременности, имеют в *6 раз выше риск* преждевременных родов и в *13 раз выше риск* прерывания беременности на ранних сроках (после 22 нед. беременности).

Эстриол. Несмотря на спорные моменты в определении эстриола, необходимо отметить, что энтузиазм относительно исследования эстрогенов, который был особенно заметен в 1960-е и 1970-е годы, основывался на том, что уровень перинатальной смертности был в два раза выше у женщин с низкой экскрецией эстриола по сравнению с общей популяцией. Было показано, что не имеется доказательств какой-либо пользы от применения теста на эстриол в плане перинатальной смертности и уровня элективных родов (Энкин М. и соавт., 1999).

Эстриол-маркер преждевременных родов. По данным Robertson (1998), в первые 7–14 дней положительный тест на эстриол про-

является при его уровне, равном или выше 2,1 нг/мл, при уровне, меньше 2,1 нг/мл, тест отрицательный. Эти данные подтверждаются в обстоятельном исследовании McGregor (1998), который определял уровень эстриола у 993 беременных: при 24 нед. беременности положительный тест при концентрации уровня эстриола, равном или выше 2,1 нг/мл, предсказывает возможность пролонгирования беременности до 37 нед. ($p < 0,0003$), а если уровень его в слюне составляет меньше 2,1 нг/мл, то необходимо определение эстриола 1 раз в неделю, и роды могут наступить в ближайшие 2–3 нед. беременности.

Человеческий плацентарный лактоген. Подобно эстриолу, определение плацентарного лактогена человека было предпринято в надежде получить возможность прогнозирования и предупреждения различных неблагоприятных исходов беременности, что не было подтверждено рандомизированными исследованиями.

Уровни магния в плазме крови. Mund–Ноут и соавт. (1985) при определении уровня магния в плазме крови у здоровых беременных (220 определений) в различные сроки беременности установили, что наименьший уровень наблюдается приблизительно в 15 нед. беременности, и далее отмечается стабилизация уровня магния. Широкие колебания отмечены также внутриклеточно в эритроцитах. Напротив, низкие уровни магния получены при сахарном диабете, гестозе. Отметим, что уровни магния при диабете не связаны с уровнем глюкозы. Приводим уровни магния в плазме крови (табл. 4).

Таблица 4

Уровни магния в плазме крови, ммоль/л

Сроки беременности, нед.	Уровень магния в плазме
< 8–14	0,78 ± 0,05
15–18	0,78 ± 0,06
19–23	0,79 ± 0,06
24–27	0,78 ± 0,06
28–31	0,77 ± 0,06
32–35	0,77 ± 0,06
36–41	0,77 ± 0,06

В то же время Deichert и соавт. (1985) не выявили различий уровня магния в амниотической жидкости и в сыворотке крови в сроки беременности 16–19 нед. с гестозом и преждевременными родами. Средний уровень магния составил $0,54 \pm 0,08$ ммоль/л.

Человеческий хорионический гонадотропин (чХГ) в диагностике дородового отхождения вод при преждевременных родах.

El-Moghasy, Aref (2001) рекомендуют определять человеческий хорионический гонадотропин в цервико-вагинальном секрете при дородовом отхождении вод иммуноэнзиматическим методом. Средний уровень чХГ составляет $466,2 \pm 153,7$ миллиЕД/мл, что существенно выше, чем в группе сравнения – $11,04 \pm 11,3$ миллиЕД/мл ($p < 0,001$). При этом чувствительность, специфичность и уровень предсказания составили соответственно 100, 96,7, 97,2, 100 и 98,46% при пороге, равном 50 миллиЕД/мл.

2. Маркеры децидуально-хориоамниотического или плацентарного воспаления.

Антифосфолипидные антитела (АфАт) наблюдаются у беременных. Частота выявления антифосфолипидных антител с привычным невынашиванием составляет 35%. Угроза прерывания беременности при наличии антифосфолипидных антител отмечается в 100% случаев, плацентарная недостаточность – в 93,6%, гестоз – в 71,8%, гипотрофия плода – в 17,9%. Гемодинамические расстройства в системе мать – плацента – плод регистрируются у 57,6% беременных с наличием антифосфолипидных антител. У женщин, имеющих циркулирующие антифосфолипидные антитела, нарушение микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе отмечается в два раза чаще (Шаповалова Е. А., 2001).

Всем женщинам с привычным невынашиванием следует рекомендовать обследование на наличие антифосфолипидных антител как важного патогенетического фактора прерывания беременности.

Антифосфолипидный синдром (АФС) – один из факторов невынашивания беременности, связанный с отклонениями в иммунной системе материнского организма, характеризующийся появлением антител к фосфолипидам мембран. Новорожденные от матерей с АФС, рожденные нередко преждевременно, отличаются малой

жизнестойкостью, наличием различной патологии. Патогенез АФС до конца не изучен, но последствия его весьма очевидны.

В Институте акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта определение антифосфолипидных антител осуществляется методом иммуноферментного анализа. При этом определялись отдельно антикардиолипиновые антитела (АКЛ) и антифосфатидилсериновые антитела и их сочетание. Чаще всего имело место сочетание этих антител. Снижение частоты обнаружения антифосфолипидных антител в крови с прогрессированием беременности можно объяснить нарастанием физиологической иммунодепрессии с развитием плода.

Выявление антифосфолипидных антител является основанием для патогенетической терапии с включением препаратов, обладающих системным протеолитическим действием, снижающих патологические эффекты антифосфолипидных антител.

Цитокины. Преждевременному созреванию шейки матки соответствует ряд биохимических процессов. При этом раннее созревание шейки матки приводит к преждевременным родам, а незрелая шейка матки при доношенной беременности – к дисфункции миометрия. Созревание и раскрытие шейки матки соответствует морфологически общему ремоделированию и реорганизации соединительной ткани: повышению сосудистой проницаемости, миграции нейтрофилов, отчетливому снижению коллагена, изменению коллагеновых волокон, а также протеогликанов и гликозамингликанов. Во время дилатации шейки матки коллагеновая активность отчетливо повышена. Металлопротеиназа-8 образуется нейтрофилами, которые внедряются в ткань шейки матки и осуществляют деградацию коллагеновых волокон типа I и III. Эластаза также может играть важную роль в созревании шейки матки (Kanayama, Terao, 1989; Nunes и соавт., 2001).

Некоторые цитокины – интерлейкин 1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и TNF также играют важную роль в этих процессах. ИЛ-1 ускоряет образование коллагеназы, эластазы и ИЛ-8 (Gomes R. и соавт., 1988; Fittkav et al., 2001). ИЛ-8 вызывает созревание шейки матки как сильный хемотаксис, влияя на нейтрофилы, которые образуют и выделяют протеазы (Ito и соавт., 1995).

Эпинефрин-оксидаза-энзим обнаружен в нейтрофилах, и его активность можно использовать как маркер присутствия нейтрофилов.

Продемонстрировано на изолированных полосках миометрия, что добавление хорионического гонадотропина человека (чХГ) снижает амплитуду маточных сокращений (Slattery и соавт., 2001). Применение чХГ в экспериментах на животных вызывает сильное угнетение преждевременной родовой деятельности (Kurtzman и соавт., 1999).

М. Энкин (1999) приводит данные о трех небольших контролируемых исследованиях, в которых изучалось влияние хорионического гонадотропина человека на частоту самопроизвольного аборта у женщин с привычным выкидышем на ранних сроках беременности. Полученные данные свидетельствуют, что такое лечение может оказаться эффективным для профилактики самопроизвольного привычного аборта. Однако ряд методологических недоработок и небольшое количество наблюдений требуют повторных исследований в больших объемах, прежде чем можно будет сделать какие-либо рекомендации относительно использования хорионического гонадотропина в клинической практике.

В настоящее время оценка состояния шейки матки является важным маркером успеха индукции родов (Calder, Greer, 1992). С успехом используется ПГЕ₂ с целью созревания шейки матки (Arias F., 2000; Witter, 2000), однако интимные механизмы созревания шейки матки еще не ясны. Показано, что через 6 ч после введения 2 мг динопростона, по сравнению с плацебо, концентрация ИЛ-1в, ИЛ-8, эластазы, эпинефрин-оксидазы в слизистой шейки существенно повышалась. Средняя концентрация металлопротеазы-8 в цервикальных образцах также повышалась с 1582 ± 1537 нг/мг белка до 1886 ± 1762 нг/мг белка, и не выявлено существенных различий в плазме металлопротеазы-8, эластазы и хорионического гонадотропина человека. Существенно отметить, что выявлена корреляция. С одной стороны, ее участником выступают маркеры в цервикальной слизи между ИЛ-1в, ИЛ-6 и ИЛ-8, с другой – пинефрин-оксидаза, ИЛ-1в, ИЛ-6, ИЛ-8 и эластаза ($p < 0,001$). В то же время не выявлено корреляции между этими параметрами в цервикальной слизи

и плазме крови. Средняя концентрация ИЛ-1в, ИЛ-8, эпинефрина, эластазы и металлопротеазы-8 существенно повышается в связи с созреванием шейки матки и временем начала родов. Уровень хорионического гонадотропина человека был прямо связан со временем, прошедшим с начала родов (в течение 24 ч). Высокий уровень чХГ в слизистой шейки связан с низкой оценкой по Бишопу, и время родов наступает не ранее 24 ч. Так, если роды наступают в течение отрезка времени менее 24 ч, то уровень чХГ в плазме составляет $478,214 \pm 1197,450$. Если отрезок времени более 24 ч, уровень чХГ составляет $1819,804 \pm 2767,977$. Таким образом, концентрация ИЛ-1в, ИЛ-8, эпинефрин-оксидазы, эластазы и мателлпротеазы-8 в шейке матки повышается после применения ПГЕ₂. ПГЕ₂ способен расширять сосуды, а также миграцию лейкоцитов и вызывать воспалительный биохимический каскад процесса. Хемостатический эффект ИЛ-8 на нейтрофилы вызывает их дегрануляцию, потенцируемый стимулирующим воздействием ПГЕ₂ в синтезе адгезии молекул эндотелиальных лейкоцитов. Простагландины могут изменять связывание коллагенов и гидратацию тканей путем изменения состава комплекса протеогликанов (Winkler и соавт., 1997). ИЛ-8 в шейке и нижнем сегменте матки во время созревания шейки при доношенной беременности обусловлен еще и ИЛ-1в (Winkler и соавт., 1998). Таким образом, ИЛ-1в, ИЛ-8, эластаза и металлопротеаза-8 в слизистой шейки коррелируются с оценкой состояния шейки и временем начала родов, что демонстрирует прямое влияние этих субстанций на процесс созревания шейки матки (Sennstrom и соавт., 1997). Показано, что высокий уровень хорионического гонадотропина человека в слизистой цервикального канала и плазме связан с пролонгированными родами. Хорионический гонадотропин человека угнетает простагландинвызванные преждевременные роды в условиях целостного организма (Fateen и соавт., 2000). Это может быть связано с прямым ингибирующим эффектом ответа миометрия на утеротонический агент (например, эйкозаноиды) (Zuo и соавт., 1994). ИЛ-1в, ИЛ-8, эпинефрин-оксидаза и металлопротеаза-8 в слизистой шейки и в плазме крови являются хорошими маркерами созревания шейки и ответа миометрия на простагландины. Использование этих марке-

ров в ближайшем будущем может помогать предсказывать длительность и эффективность индуцированных родов и идентифицировать пациенток, для которых данная процедура безопасна. С помощью маркеров возможно также идентифицировать группы пациенток с риском преждевременных родов и определить эффективность лечения (Nunes и соавт., 2001).

Воспалительные цитокины в амниотической жидкости могут быть маркерами преждевременных родов (Ананьева В. В., 2000).

Воспалительные цитокины в цервикальном секрете также являются маркерами преждевременных родов: повышается ИЛ-1 ν , ИЛ-1-рецептор антагонистов (ИЛ-1-TNF α , ИЛ-6 и ИЛ-8) как с целым пузырем, так и при родовом излитии вод. Выявлена связь между их концентрацией в цервикальном секрете и в амниотической жидкости, что позволяет уменьшить количество амниоцентезов за счет образцов, взятых в слизистой шейке матки (Rizzo и соавт., 1998). Rizzo и соавт. (1997) выявили, что наибольшей диагностической ценностью является определение ИЛ-8. Ученые сравнили его концентрацию с уровнем фибронектина. Установлено, что ИЛ-8 является последним этапом в процессе преждевременных родов, независимо от этиологии. ИЛ-8 образуется в промежутке между децидуа и хорионом и, обладая сильными свойствами хемотаксиса, активирует нейтрофилы, что приводит, в свою очередь, к образованию протеолитических ферментов, приводящих к нарушению целостности в пространстве хорион-децидуа и выделению фибронектина в цервикальную слизь. Поэтому определение ИЛ-8 в цервикальном секрете может быть неинвазивным методом для определения степени риска преждевременных родов и наличия внутриматочной инфекции. Таким образом, наличие ИЛ-8 в цервикальном секрете и данные ультразвукового исследования могут улучшить раннюю диагностику угрозы преждевременных родов и внутриматочной инфекции (Rizzo и соавт., 1998, 2001; Abadi, 2001). Kurkinen-Rätty и соавт. (2001) предлагают для определения риска преждевременных родов сочетание определения ИЛ-6, ИЛ-8 и фосфорилированного инсулинсхожего фактора роста, связанного с белком-1, и трансвагинального ультразвуково-

вого исследования шейки. Это сочетание, по мнению авторов, является наилучшим маркером преждевременных родов. По мнению ряда авторов, ИЛ-8 и его повышение в сыворотке крови матери коррелируется с дородовым излитием околоплодных вод, а повышение ИЛ-8 при дородовом излитии вод при его определении в сыворотке крови матери может быть маркером развития внутриматочной инфекции.

В Институте акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта проведен ряд исследований, позволивших изучить роль иммунной системы в механизмах сохранения беременности. В частности, участие плацентарных макрофагов в инициации и регуляции родового акта как при преждевременных, так и срочных родах (Сельков С. А. и соавт., 2000; Ананьева В. В., 2000).

М. С. Шамугия (1999) показано, что при спонтанном прерывании беременности во II триместре наблюдается наиболее выраженная активация плацентарных макрофагов, которая в 1,5 раза выше, чем при физиологическом течении беременности соответствующего срока. Активация плацентарных макрофагов может явиться одним из важных факторов прерывания беременности.

У беременных женщин с невынашиванием спонтанная секреция ФНО-альфа-моноцитами периферической крови в 30 раз ниже, чем у беременных с физиологической беременностью, на протяжении всего срока беременности.

В. В. Ананьева (2000) выявила значительное возрастание содержания ИЛ-8 в околоплодных водах в связи с развитием родовой деятельности, что свидетельствует не только об активации иммунной системы в родах, но и может служить патогенетическим моментом в инициации всего каскада метаболических реакций, приводящих к прерыванию беременности.

3. Маркеры децидуального кровотечения (отслойки):

- наличие скрытой крови в вагинальном отделяемом;
- в плазме крови наличие тромбин-антитромбин III комплекса.

4. Маркеры перерастяжения матки:

- амниохорионит – наличие ИЛ-8 в цервикальном секрете.

5. Маркеры общего конечного патологического процесса (т. е. деградация плодовой мембраны и/или цервикального внеклеточного матрикса):

- цервикальная и/или вагинальная интерстициальная коллагеназа (ММР-1), 92-кД коллагеназа (ММР-9) и плодовый фибронектин.

Плодовый фибронектин. Современные исследования показывают, что определение плодового фибронектина в цервикально-вагинальном секрете позволяет избежать ненужной госпитализации и соблюдения постельного режима при наличии симптомов угрозы прерывания беременности. Grover, Christopher (1998) определили плодовый фибронектин у 763 беременных с преждевременными родами. При этом средний койкодень составляет в США 89 долларов. В среднем пребывание в стационаре составляет 3000 американских долларов (с колебаниями от 3900 до 4820 долларов). Самый короткий курс лечения составил 919 долларов. Longer и соавт. (1996) у 206 пациенток определяли фибронектин на сроках беременности 24–34 нед. свыше 50 нг/мл. Наличие плодового фибронектина в вагинально-цервикальном секрете является большим риском преждевременных родов. Эти данные находят подтверждение и в других исследованиях (Hodek и соавт., 2001; Pieta–Dolifiska и соавт., 2001; Garcia–Lozano и соавт., 2001).

Обычно используется чувствительный метод с определением моноклональных антител в секрете цервикального канала и влагалища, а также в амниотической жидкости и в плазме крови матери. Кроме того, были проведены иммуногистохимические исследования для определения распределения плодового фибронектина в плаценте, амнионе и хорионе. Наиболее обстоятельные исследования принадлежат Lockwood и соавт. (1991, 1992, 1994, 2001). Установлено, что при физиологическом течении беременности и срочных родах в сроки 21–27 нед. беременности плодовый фибронектин в концентрации не свыше 0,05 мкг/мл очень редко определяется в цервиковагинальном секрете (4%) и в вагинальном секрете (3%). Высокий

уровень плодового фибронектина определяется в амниотической жидкости, а также в цервико-вагинальном секрете у беременных с разрывом плодных оболочек (93,8%).

В плаценте и плодовой мембране также обнаружен плодовый фибронектин в местах контакта со стенкой матки. Таким образом, наличие плодового фибронектина во II и III триместрах беременности идентифицирует беременных, которые имеют высокий риск преждевременных родов. Этот феномен может быть объяснен рефлекторным отделением хориона из слоя децидуа матки с выделением интактного или распадающихся компонентов хориона внеклеточного матрикса в цервикальный канал и вагину.

Отметим, что ни 17-бета-эстрадиол, ни прогестерон в плазме крови, ни С-реактивный белок не являются маркерами преждевременных родов. Есть предположения, что плодовый фибронектин может выделяться в секрет шейки и вагины при наличии воспаления в области плодовой мембраны, которая при воспалении повреждается (McGregor и соавт., 1987).

Средняя концентрация плодового фибронектина в секрете цервикального канала составляет $0,26 \pm 0,22$ мкг/мл и во влагалище – $0,26$ мкг/мл $\pm 0,23$. Средние концентрации этого вещества в плазме крови матери – $1,3 \pm 0,7$ мкг/мл; $2,0 \pm 2,3$ мкг/мл и $3,5 \pm 2,2$ мкг/мл в I, II и III триместрах беременности. Существенно отметить, что при нахождении плодового фибронектина и дородовом излитии вод средний временной интервал между разрывом пузыря и преждевременными родами составил 2,1 дня, а при его отсутствии – 21 день.

При преждевременных родах средняя концентрация фибронектина в цервико-вагинальном секрете составляет $2,2 \pm 5,7$ и $2,3 \pm 5,7$ мкг/мл. Порог плодового фибронектина составляет $0,025-0,005$ мкг/мл.

Так как при преждевременных родах в нижнем сегменте матки происходит отделение хориона от децидуального слоя или имеет место воспаление в этой области, то фибронектин выделяется из внеклеточного матрикса хориона при активизации нейтрофилов (Sibille и соавт., 1986). Поэтому появление плодового фибронектина при доношенной беременности является маркером начала родов,

ибо как при срочных, так и при преждевременных родах имеются общие изменения – отделение хориона от децидуального слоя. В то же время наличие плодового фибронектина во II и III триместрах является маркером преждевременных родов. Иммуногистохимически показано, что плодовый фибронектин определяется во внеклеточном матриксе базальной децидуа и межворсинковом пространстве (Lockwood и соавт., 1991, 1998).

Другие специфические белки беременности. Выявлено, по крайней мере, 8 белков, продуцируемых плацентой, которые могут быть связаны с невынашиванием беременности. Установлена связь *гематокрита* с преждевременными родами – увеличение частоты невынашивания беременности бывает при гематокрите, равном или ниже 38%. При гематокрите менее 37% риск преждевременных родов увеличивается в 2 раза. Высокие уровни *коллагеназы* в сыворотке крови являются маркером преждевременных родов, так как ее происхождение идет в области нижнего сегмента и шейки матки.

Метод определения *миозина* в миометрии с помощью моноклональных антител и *трипсина* в амниотической жидкости и при наличии низкой концентрации v_1 -антитрипсина является причиной преждевременных родов.

Определение в плазме крови уровня концентрации метаболита простагландина F/13,14-дигидро, 15-кето-метаболита ПГФ_{2a}: при преждевременных родах его уровень был в два раза выше, чем при срочных родах ($65,9 \pm 9,7$ пг/мл).

Определение *активаторов и ингибиторов плазминогена* в амниотической жидкости, от уровня которых зависит преждевременный разрыв плодных оболочек.

Величины *хориального гонадотропина* и *окситоциназы* при применении метода моноклональных антител повышают точность оценки угрозы прерывания, функции плаценты и состояния плода.

Уровень СА 125 бывает существенно ниже при досрочном прерывании беременности.

Риск преждевременных родов повышается при уровне гемоглобина меньше 8 г/дл. (Zodan–Marin, Huch, 2001).

1.4. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

1. Определение объема амниотической жидкости, в частности, высоты «кармана» *свыше 5 см* угрожаема для дородового отхождения вод (Bivins, Harold, 1998), особенно в сочетании с повышенной активностью матки. Т. Kawarabayashi и соавт. (1989) обследовали 578 беременных сроками 20–42 нед. С помощью кардиотокографии авторы установили, что малые сокращения матки наблюдались в 7,5% случаев и отмечены в течение каждой последующей недели беременности, при этом градуально снижались по мере прогрессирования беременности. Малые маточные сокращения указывают на степень контрактильности матки и в общем являются угрозой прерывания беременности, но в то же время малые маточные сокращения не приводят в подавляющем большинстве наблюдений к плохому прогнозу при условии, если большие маточные сокращения можно устранить, например, применением бета-адреномиметиков.
2. Определение уровня ПГЕ₂ в моче ниже 2400 нг/г креатинина с 30 нед. беременности может быть важным маркером угрозы преждевременных родов (Arias F. и соавт., 2001). Данными исследователями предложен и другой метод определения экскреции с мочой ПГЕ₂ и ПГF_{2a}, начиная со второй половины беременности, при этом отмечено, что при физиологическом течении беременности их уровень постоянно повышается до родов, особенно начиная с 29 нед. беременности, и достигает максимума в 37 нед., а затем постепенно снижается, и в это время изменяется маточная активность, в моче снижается образование простагландинов серии E и F, что может быть маркером угрозы преждевременных родов.
3. Ультразвуковое определение дыхательных движений плода. При доношенной беременности, непосредственно перед родами за 24–36 ч, отмечается уменьшение или даже вовсе исчезновение дыхательных движений плода. Рекомендуется учитывать дыхательные движения плода для прогноза развития преждевременных родов: если дыхательные движения плода *отсутствуют*, то роды на-

ступают в ближайшие 48 ч. При наличии дыхательных движений плода при преждевременных родах, даже без лечения, роды наступают через неделю и более.

4. Ультразвуковая диагностика состояния шейки матки. Диагностика истмико-цервикальной недостаточности. Проводится ранняя диагностика недостаточности шейки матки, особенно у беременных при преждевременном ее созревании, которое, по нашим данным, отмечается у каждой второй беременной при преждевременных родах среди повторнородящих.

В. В. Абрамченко (1973) и другие авторы показали, что гестагенная недостаточность начинает проявляться в начале II триместра беременности (14–26 нед. беременности) при определении фракции эстрогенов (эстрон, эстрадиол, эстриол) и уровня прегнандиола. Поэтому при консервативном лечении истмико-цервикальной недостаточности важно различать три разновидности истмико-цервикальной недостаточности: врожденную, органическую и функциональную. Первая из них обычно сочетается с пороком развития матки или влагалища, вторая большей частью связана с такими этиологическими факторами, как искусственный аборт и травма шейки матки во время родов, особенно осложненных оперативными вмешательствами. Что же касается функциональной истмико-цервикальной недостаточности, то она обусловлена эндокринными нарушениями, и ее диагностика встречает значительные трудности, еще более усугубляющиеся во время беременности.

Использование ультразвука повышает диагностические возможности при своевременной диагностике и прогнозе преждевременных родов.

В современных исследованиях обращается особое внимание на то обстоятельство, что с целью наибольшей точности должен использоваться не трансабдоминальный или перинеальный подходы, а вагинальное введение датчика с целью точного определения состояния шейки матки.

Malhorta и соавт. (1998) считают, что трансвагинальное изучение состояния шейки матки в 100% случаев прогнозирует и диагностирует преждевременные роды при определении шейки в 20 нед.

беременности, когда ее длина составляет < 3 см; при аналогичном показателе > 3 см в 93,4% случаев родоразрешение происходит в срок.

При этом показаниями для интенсивного токолиза являются:

- длина шейки $\leq 2,5$ см.
- дилатация шейки матки в области внутреннего зева > 15 мм.

Fukami и соавт. (1998) предложили новую оценку степени риска преждевременных родов – изучение состояния цервикальных желез и определение длины шейки матки на сроках 22–23 нед. беременности (всего обследовано 180 беременных, в 29,3% случаев произошли преждевременные роды).

Маркеры преждевременных родов – короткая шейка матки ≤ 25 мм и отсутствие цервикальных желез. Эти два параметра приблизительно равны в оценке степени риска преждевременных родов. Однако определение состояния цервикальных желез, по мнению авторов, является более точным «предсказателем» преждевременных родов, чем длина шейки матки или комбинация этих параметров. Blaszczyk и соавт. (1998) на небольшом количестве примеров (17 случаев) установили, что в 89,5% случаев укорочение шейки матки является маркером угрозы преждевременных родов, при трансвагинальном использовании ультразвукового датчика. Lazanakis и соавт. (1998) с использованием трансвагинального датчика обследовали 142 беременных женщины на сроках беременности 18, 24, 28 и 32 нед.

Длина шейки (мм) составила соответственно: $43,3 \pm 9,2$; $39,0 \pm 7,6$; $33,9 \pm 5,8$; $34,4 \pm 8,4$. Толщина (ширина) шейки матки (мм) составила соответственно: $31,5 \pm 4,0$; $37,3 \pm 4,6$; $35,9 \pm 4,3$; $39,6 \pm 4,6$.

Не выявлено клинообразного расширения цервикального канала ни в одном случае. Средняя длина шейки была меньше при сроках 28 нед., по сравнению с 18 и 24 нед. Эти параметры можно использовать в практической деятельности акушера при оценке степени угрозы прерывания беременности.

Vimercati и соавт. (1998) также использовали трансвагинальное измерение шейки матки у 123 беременных и III триместре беременности (с 37 нед.).

Максимальная длина между наружным и внутренним зевами в позиции беременной, как при литотомии, изучалась 1 раз в нед. до 41 нед. беременности. За физиологическую норму установлена граница ≤ 35 мм в 38 нед. беременности.

Gaucherand и соавт. (1998) при оценке угрозы преждевременных родов определяли следующие параметры на сроках беременности 25–34 нед.:

- количество сокращений матки за 10 мин/порог = 3 сокращения за 10 мин;
- клинический параметр: укорочена шейка или не укорочена, внутренний зев: открыт или закрыт;
- ультразвук: длина шейки = 40 мм, внутренний зев = 5 мм.

Определение плодового фибронектина: есть или отсутствует. Эта комбинация, по мнению авторов, значительно точнее предсказывает угрозу прерывания, чем какой-либо один из этих параметров.

Ное-sli и соавт. (1998) полагают, что более информативные показатели получаются при использовании трехмерной алоки, по сравнению с двухмерной алокой. Авторы определяли длину шейки матки, начиная с 22 нед., каждые 4 нед. (до 36 нед. беременности). Установлено, что длина шейки матки существенно различалась между группами беременных низкого и высокого риска, но не по объему шейки матки. У беременных высокого риска объем шейки матки был ниже, хотя это различие не было достоверным.

В то же время, по мнению Rahman и соавт. (1998), одна динамика измерений шейки матки не является маркером преждевременных родов. Поэтому Lazanakis и соавт. (1998) рекомендуют комбинацию трансвагинального применения ультразвука, определение наличия бактериального вагиноза и определение плодового фибронектина. Niilesmaa, Taipale (1998) при применении ультразвука отметили его низкую чувствительность и низкий уровень прогноза преждевременных родов. В противоположность этим данным, Hassan и соавт. (1998) провели исследования в середине беременности (на сроках беременности 22–28 нед.) и в 12–25 нед. Авторы установили, что укорочение шейки матки во II триместре сильно коррелирует со степенью угрозы прерывания беременности, и этот риск повышает-

ся по мере укорочения шейки матки. Наложение циркулярного шва не снижает риска преждевременных родов с укороченной шейкой. У 248 беременных длина шейки составила < 30 мм, а на сроках 20,2 нед. – 21 мм. Cook, Ellwood (1998) подтверждают эти данные. При этом важно подчеркнуть, что, по данным Carvalho и соавт. (1998), до 16 нед. по материалам трансвагинального изучения шейки длина ее существенно не изменяется.

При изучении состояния шейки матки при многоплодной беременности показано, что на сроках беременности 18–22 нед. длина шейки составляет 41,2 мм в группе риска преждевременных родов и на сроках менее 32 нед. – 34 и 32 мм (García-Faura и соавт., 2001).

Carvalho и соавт. (2001) обследовали 585 беременных и установили, что определение трансвагинально длины шейки и наличия бактериального вагиноза является более точным маркером, чем измерение только длины шейки, которая на сроках 23–24 нед. бывает короче при преждевременных родах, чем при срочных родах.

Horovitz и соавт. (2001) рекомендуют одновременное использование определения длины шейки и плодового фибронектина. Podobnik и соавт. (2001) указывают, что трансвагинальное использование ультразвука важно в определении несостоятельности шейки, когда имеет место укорочение шейки со снижением толщины передней стенки нижнего сегмента матки, что впоследствии приводит к дилатации цервикального канала и указывает на сильную связь с возникновением истмико-цервикальной недостаточности и преждевременных родов.

Pietryga и соавт. (2001) при исследовании длины шейки матки на сроках 20–30 нед. беременности установили, что данный показатель является очень важным маркером преждевременных родов. При этом длина шейки матки при преждевременных родах составляет $18,1 \pm 4,9$ мм против $32,1 \pm 9,8$ мм при срочных родах. Winograd и соавт. (2001) также подтверждают, что длина шейки матки при обследовании 185 беременных является маркером преждевременных родов, если ее длина равна 30 мм, а при наличии дополнительных симптомов необходима госпитализация в стационар. На большом клиническом материале (1000 беременных со сроками 18–22 нед.)

Scazzocchio и соавт. (2001) показали, что длина шейки меньше 5-й перцентили представляет высокий риск преждевременных родов.

Люминесцентная кольпоцитология. Для люминесцентной микроскопии используются нативные препараты с нанесенным на них флюорохромом. Свечение вызывается узким ультрафиолетовым пучком света, направленным через зеркало микроскопа на препарат. Наиболее целесообразно использовать из большого количества флюорохромов акридин-оранжевый в разведении 1:30 000. Столь незначительная концентрация флюорохрома не изменяет структуры элементов влагалищного мазка, их расположения и осмотического внутриклеточного давления. Наиболее часто образуется зеленое свечение.

Техника приготовления влагалищного мазка. На чистое предметное стекло, обезжиренное спиртом или эфиром, тонким слоем наносится содержимое влагалища, которое берется шпателем или толстой стеклянной пипеткой с грушей на конце, из бокового свода влагалища.

После 2–3 мин высушивания препарат готов к исследованию. На него наносится 1 капля флюорохрома, препарат закрывается покровным стеклом и помещается на столик микроскопа. На взятие, приготовление и изучение препарата обычно уходит не более 5–7 мин.

Метод люминесцентной кольпоцитологии обладает рядом преимуществ, по сравнению с цитологией окрашенного мазка, особенно в акушерской практике.

1. На люминесцентное кольпоцитологическое исследование затрачивается значительно меньше времени, чем на исследование окрашенного мазка, что особенно существенно для акушерской практики.
2. При люминесцентном исследовании эритроциты не светятся, следовательно, исследование может быть произведено и при кровянистых выделениях.
3. При люминесцентном исследовании сохраняется нативность элементов влагалищного мазка, что повышает информативность исследования. Введение различных красителей в клетки влагалищного мазка меняет их складчатость и расположение друг от

носителем друга, а следовательно, мазок уже не является нативным.

4. При люминесцентной кольпоцитологии удастся выявить новый диагностический тест – дегенерации плоского эпителия, который свидетельствует о снижении уровня эстрогенов, что является очень существенным для диагностики угрозы прерывания беременности. При цитологии окрашенного мазка дегенерация плоского эпителия выявлена быть не может, т. к. краситель внутри клетки, высыхая, образует четкие контуры как ядра, так и цитоплазмы (Абрамченко В. В. и соавт., 1978, 1990).

Кольпоцитологические исследования при угрозе невынашивания беременности. Вопрос ранней диагностики угрозы прерывания беременности и контроля за проводимым лечением остается весьма актуальным.

Метод люминесцентной кольпоцитологии позволяет объективно отражать уровень половых гормонов в организме женщины и тем самым выявлять отклонения в балансе половых гормонов.

При исследовании влагалищных мазков у беременных с угрозой прерывания беременности нами выявлено два основных вида нарушений в балансе половых гормонов:

1. Повышение уровня эстрогенов относительно нормы для данных сроков беременности.
2. Снижение уровня эстрогенов относительно нормы для данного срока беременности.

Исходя из этих данных, нами предложена следующая классификация:

1. Гиперэстрогенный тип мазка.
2. Гипоэстрогенный тип мазка.

В зависимости от степени выраженности цитологических изменений во влагалищном мазке, в каждом типе выделяются три подтипа:

- цитологически признаки выражены «слабо»;
- цитологически признаки выражены «умеренно»;
- цитологически признаки выражены «резко».

Конечное заключение при данной классификации звучит следующим образом: «...умеренно выражены признаки прерывания беременности по гиперэстрогенному типу», «слабо выражены признаки прерывания беременности по гипозэстрогенному типу» и т. д.

Морфологическая классификация влагалищного эпителия. По классификации Шмитта, весь влагалищный эпителий подразделяется на три слоя: базальный, промежуточный и поверхностный. В свою очередь, поверхностный слой эпителия подразделяется на верхние ряды поверхностного слоя и нижние ряды поверхностного слоя. Каждый слой получил условное, цифровое обозначение: реакция 1 – базальный слой, реакция 2 – промежуточный слой, реакция 3 – нижние ряды поверхностного слоя, реакция 4 – верхние ряды поверхностного слоя.

Во влагалищных мазках, как правило, находятся клетки двух соседних слоев, тогда на первое место ставится обозначение преобладающего слоя (например, 4–3, 3–4, 3–2, 2–3 и т. д.). Реакции 1 и 2 (1–2) свидетельствуют о резкой эстрогенной недостаточности. Реакции 2–1, 2–3 – подтверждают значительную эстрогенную недостаточность. Реакции 3–2 и 3 означают незначительную недостаточность эстрогенов или умеренное эстрогенное влияние. Реакции 3–4 и 4–3 несут информацию о значительной эстрогенной стимуляции.

При сроках беременности до 20 нед. нормой является реакция влагалищного мазка 2–3.

Гиперэстрогенный тип нарушений:

- цитологически признаки прерывания беременности выражены «слабо» – реакция мазка 3–2;
- цитологически признаки прерывания беременности выражены «умеренно» – реакция мазка 3;
- цитологически признаки прерывания беременности выражены «резко» – реакции мазка 3–4 или 4–3.

Гипозэстрогенный тип нарушений:

- цитологически признаки прерывания беременности выражены «слабо» – $\frac{1}{3}$ плоского эпителия поражена дегенеративными изменениями;

- цитологически признаки прерывания беременности выражены «умеренно» – $\frac{2}{3}$ плоского эпителия поражены дегенеративными изменениями;
- цитологически признаки прерывания беременности выражены «резко» – плоский эпителий дегенеративно изменен.

При сроках беременности 20–36 нед. нормой является реакция влагалищного мазка 2 или 2 – единичные 3.

Гиперэстрогенный тип нарушений:

- цитологически признаки прерывания беременности выражены «слабо» – реакция мазка 2–3;
- цитологически признаки прерывания беременности выражены «умеренно» – реакция мазка 3–2 или 3;
- цитологически признаки прерывания беременности выражены «резко» – реакции мазка 3–4 или 4–3.

Подразделение гипоэстрогенного типа такое же, как и при сроках беременности до 20 нед. (Абрамченко В. В., Фридман В. И., 1980).

При дегенеративных изменениях плоского эпителия отмечается «расплывчатость» контуров ядер и цитоплазмы, клетки, как правило, промежуточные, находятся в пластах. Часто имеется выход ядер за пределы клетки, так образуются безъядерные клетки чешуйки и голые ядра. Отмечается наличие в пластах клеток большого количества лейкоцитов на фоне I степени чистоты влагалищного мазка (много палочек Дедерлейна). Важно еще раз подчеркнуть, что подобные изменения могут трактоваться как результат гипоэстрогении только при полном отсутствии воспалительных изменений эпителия. Выход ядер за пределы клеток может быть связан с цитолизом, но при цитолизе контуры клеток и ядер остаются ровными и четкими. Цитолиз является физиологическим явлением, так как возникает в результате изменения осмотического внутриклеточного давления за счет изменения кислотности влагалищной среды. Изменение кислотности влагалищного содержимого происходит в результате жизнедеятельности большого количества палочек Дедерлейна. Таким образом, цитолиз наиболее часто наблюдается при I степени чистоты влагалища.

При угрожающих преждевременных родах было произведено люминесцентное колоцитологическое исследование у 9500 беременных женщин. Из них первородящих – 2631, первородящих повторнородящих – 2756, повторнородящих – 4063.

В возрасте до 20 лет было 536 женщин, от 21 до 25 лет – 3627, от 26 до 30 лет – 1066 женщин. У 73% повторнородящих и повторнородящих в анамнезе имело место невынашивание или угроза прерывания беременности при различных сроках беременности.

У 85% (8075) беременных были установлены 3-я и 4-я реакции влагалищного мазка, указывающие на повышенный уровень эстрогенов.

У 15% (1425) беременных были обнаружены симптомы дегенерации плоского эпителия, свидетельствующие о снижении уровня эстрогенов.

Среди 8075 беременных с угрозой по типу гиперэстрогении «слабая» степень выявлена в 62% случаев (5006), «умеренная» – в 27% случаев (2180) и «резкая» – в 11% случаев (889).

Среди 1425 беременных по типу угрозы с гипозэстрогенией «слабая» степень была в 78% случаев (1026), «умеренная» – в 16% случаев (228) и «резкая» – в 6% случаев (171).

Таким образом, у 15% беременных с угрозой прерывания беременности обнаруживаются дегенеративные изменения плоского эпителия как признак гипозэстрогении, отражающий фетоплацентарную недостаточность (Абрамченко В. В., Фридман В. И., 1984).

В заключение необходимо отметить, что изучение кольцитогамм люминесцентным методом при преждевременных родах позволяет предложить важный диагностический тест-дегенерацию плоского эпителия, свидетельствующий о снижении инкреторной функции плаценты и развитии фетоплацентарной недостаточности.

ГЛАВА 2. КЛИНИКА И ВЕДЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Ведение преждевременных родов зависит от клинической картины, наблюдаемой при выявлении этого осложнения. Наиболее часто врачу-акушеру приходится наблюдать группы беременных с высоким риском преждевременных родов и угрожающими или начавшимися преждевременными родами.

В. М. Сидельникова (1984), Е. А. Чернуха (1984, 1999) рекомендуют при преждевременных родах выделять *угрожающие, начинающиеся и начавшиеся* преждевременные роды.

2.1. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С РИСКом РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

В большинстве случаев беременных с потенциальной опасностью развития преждевременных родов вполне возможно выявить еще до возникновения у них каких-либо симптомов. Так, примерно у 60% поступающих в клинику с преждевременными родами отмечаются такие факторы риска, которые могут быть установлены еще в начале антенатального наблюдения. Более того, большинство беременных с риском преждевременных родов, у которых факторы риска определить трудно, можно выявить еще до появления клинических симптомов. Для этого необходимо систематическое внимательное

наблюдение ввиду возможного повышения активности матки, влияющей на развитие нижнего сегмента. К сожалению, в распоряжении врача не всегда имеются испытанные эффективные и безопасные профилактические методы. Для предупреждения развития преждевременных родов могут быть использованы только три доступных вида лечения (отдельно или в комбинации): постельный режим, бета-адреномиметические средства и прогестерон.

Необходимо более активно выявлять контингент беременных с высоким риском преждевременных родов, а также знать особенности течения и ведения преждевременных родов. При этом необходимо учитывать следующие моменты: в группе женщин с высоким риском преждевременных родов у каждой десятой отмечается наличие отеков беременных, у каждой пятой – резус-отрицательная кровь, у каждой четвертой – нефропатия. У половины женщин имеется несвоевременное излитие околоплодных вод, у каждой десятой женщины роды происходят в ягодичном или ножном предлежании.

Менее частыми осложнениями являются анемия беременных, аномалии прикрепления плаценты, многоводие, частичная отслойка нормально или низкорасположенной плаценты. Среди причинных факторов невынашивания беременности патологическое течение последней выявляется у половины женщин. Существенно отметить, что лишь $\frac{1}{3}$ беременных была взята на учет в женской консультации, имея сроки беременности до 12 нед., а $\frac{2}{3}$ были зарегистрированы позднее данных сроков. У большинства женщин в анамнезе имеют место привычное невынашивание, длительное бесплодие, искусственные аборты, миома матки, гинекологические операции, генитальный инфантилизм и др.

У каждой третьей женщины встречается сопутствующая экстрагенитальная патология. Среди хронических соматических заболеваний наиболее часто выявлялись пиелонефрит, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, аллергические заболевания и др.

Наступление преждевременных родов следует рассматривать как следствие многих причин, и порой трудно решить, какая из них является ведущей. Выяснение причины преждевременных родов важно не только для более обоснованного ведения преждевременных

родов и применения мероприятий в целях профилактики возможных осложнений для матери и плода, но и для предупреждения преждевременного прерывания беременности в последующем. При выяснении причины преждевременных родов акушер обычно сталкивается не с одним этиологическим фактором, а с их сочетанием, где одни являются предрасполагающими, а другие – разрешающими. Таким образом, врачу при преждевременных родах часто приходится наблюдать сочетанную, множественную патологию, которая нередко ведет к сложным и разнообразным осложнениям. Поэтому в этиологии преждевременных родов можно выделить следующие основные факторы: главную причину, второстепенные причины и, наконец, условия их действия.

Постельный режим. Постельный режим часто рекомендуют для предупреждения развития преждевременных родов. Теоретически постельный режим способствует увеличению притока крови к фетоплацентарному комплексу, влияя тем самым на повышенную сократительную способность матки. В практике соблюдения постельный режим (положение беременной на боку) обычно приводит к уменьшению сокращений матки.

Постельный режим обычно предписывается женщинам с целым рядом осложняющих состояний, включая привычный аборт в анамнезе или кровянистые выделения на ранних сроках беременности. Женщинам при этом может быть рекомендован постельный режим дома или поступление в стационар с целью обеспечения фактического постельного режима и возможности исследований на месте в целях сохранения беременности. Однако тактика рекомендации постельного режима не всегда уменьшает риск самопроизвольного аборта после появления кровянистых выделений на ранних сроках беременности. Постельный режим иногда назначается в течение продолжительного времени при продолжающихся кровянистых выделениях или кровомазании. В значительной доле таких беременностей наблюдаются неразвивающаяся беременность и гибель плода. Даже при жизнеспособном эмбрионе нет достаточных оснований для назначения постельного режима. Поэтому окончательное реше-

ние следует предоставить самой женщине, должна ли она лечь в постель или нет. Некоторые, возможно, чувствуют, что они хотят отдохнуть. Кроме того, женщин с кровянистыми выделениями на ранних сроках беременности не следует понуждать к постельному режиму дома или в больнице вопреки их собственному решению. В равной степени это относится к больничному постельному режиму при подозрении на нарушение развития плода. Постельный режим использовался для предупреждения преждевременных родов преимущественно при многоплодной беременности. При этом не удалось показать его влияния на сроки родов. Эти противоречия можно объяснить тем, что беременные с преждевременными родами представляют собой гетерогенную группу, требующую различных подходов в лечении в соответствии с теми или иными этиологическими факторами. В данной области необходимо проведение еще многих исследований.

Бета-адреномиметические средства. Данные специальной литературы о предупреждении развития преждевременных родов путем назначения бета-адреномиметических средств противоречивы. Изучение дуплодной беременности показало, что эти средства более эффективны в предупреждении развития преждевременных родов, чем соблюдение постельного режима в условиях клиники. В исследованиях других авторов не было установлено их благоприятного действия. М. Энкин и соавт. (1999) указывают, что многие клиницисты назначают бета-миметики для того, чтобы предотвратить маточные сокращения у женщин, которые по различным причинам относятся к группе повышенного риска. В клинических испытаниях с профилактическим назначением бета-миметиков как при многоплодной, так и одноплодной беременностях с предполагаемым высоким риском преждевременных родов, не удалось выявить какого-либо прогресса по критериям числа преждевременных родов, низкой массы тела или перинатальной смертности.

Как упоминалось ранее, этиологическая гетерогенность случаев преждевременных родов требует введения строгих критериев отбора беременных. Это необходимо при проведении исследований, цель

которых – изучение и подтверждение эффективности любого метода или лекарственного средства, применяемого для предупреждения (или лечения) преждевременных родов.

Прогестерон. О влиянии прогестерона на сократительную способность матки написано множество работ. В эксперименте на животных установлена ключевая роль этого гормона в развитии беременности и начале родовой деятельности. К сожалению, механизм начала родов у человека не следует по пути, установленному в экспериментах на овцах.

Прогестерон всегда применялся и продолжает использоваться для профилактики (и лечения) преждевременных родов. В. В. Абрамченко (1973), Johnson и соавт. (1975) представили обстоятельные доказательства целесообразности применения данного гормона с целью профилактики преждевременных родов. Авторам удалось выявить значительные различия в частоте преждевременных родов, средней продолжительности беременности, средней величине массы тела новорожденного и уровне перинатальной смертности у женщин, подвергавшихся и не подвергавшихся лечению. Женщинам вводили 17-альфа-оксипрогестерона капронат в дозе 250 мг внутримышечно еженедельно с момента их поступления под наблюдение до 37 нед. беременности или до родов, если они происходили раньше.

Единственная отрицательная сторона профилактического применения прогестерона – его потенциальная тератогенность для плода. Это не является доказанным фактом, но существуют данные о повышении частоты аномалий развития сердца и больших сосудов у детей, матери которых получали прогестерон в ранние сроки беременности (Heiopen и соавт., 1977). Не доказано, но представляется вполне вероятным, что отсрочка профилактического применения прогестерона до времени завершения онтогенеза у плода может свести к минимуму отрицательное воздействие прогестеронов.

В современной работе Fouseca и соавт. (2001) у 128 беременных был применен вагинально натуральный прогестерон в дозе 100 мг 1 раз/день или плацебо на 20–34-й нед. беременности. Изучалась маточная активность 1 раз в нед. в течение 60 мин на сроках между 24-й и 34-й нед. беременности. Преждевременные роды были

отмечены у 21,9% (28/128) беременных; в группах с плацебо и прогестероном эти цифры были соответственно 28,5% (20/70) и 13,8% (8/58, $p < 0,05$). Средняя частота маточных сокращений была меньше в группе беременных, получавших прогестерон, чем в группе с плацебо. Таким образом, использование натурального прогестерона вагинально в дозе 10 мг 1 раз/день вызывает более низкую частоту маточных сокращений и преждевременных родов.

В заключение следует отметить, что женщины должны быть осведомлены о положительном воздействии прогестерона при угрозе преждевременных родов и о возможном риске, связанном с его применением во время беременности. Если с их стороны получено согласие на лечение, препарат вводят в соответствии с указанной схемой (250 мг оксипрогестерона капроната внутримышечно каждую неделю). Лечение начинают не ранее 16 нед. беременности и продолжают до 36 нед. или до родов.

Угрожающие преждевременные роды характеризуются наличием болей в пояснице и нижней части живота. Возбудимость и тонус матки повышены, что может быть подтверждено данными гистерографии.

При влагалищном исследовании шейка матки сохранена, наружный зев матки закрыт, у повторнородящей он может пропускать кончик пальца. Нередко отмечается подтекание околоплодных вод, повышенная двигательная активность плода.

При начинающихся преждевременных родах обычно имеются выраженные схваткообразные боли внизу живота или регулярные схватки, что подтверждается данными современной гистерографии. При влагалищном исследовании отмечают изменения со стороны шейки матки – укорочение, нередко сглаженность, часто наблюдается преждевременное излитие околоплодных вод.

Для начавшихся преждевременных родов характерно наличие регулярной родовой деятельности и динамика раскрытия шейки матки (более 2–4 см), что свидетельствует о далеко зашедшем патологическом процессе и его необратимости. Предлежащая часть расположена низко или прижата ко входу в малый таз, часто имеются сукровичные выделения из половых путей.

Для определения степени угрозы прерывания беременности можно использовать измененный нами индекс *Баумгартена*, который включает следующие признаки: сокращения матки регулярные – 2 балла, нерегулярные – 1 балл; повышенная возбудимость матки, сопровождающаяся ноющими болями внизу живота и в пояснице – 0,5 балла; кровянистые выделения из половых путей: скудные – 1 балл, более обильные – 2 балла. Изменения со стороны шейки матки: укорочение шейки матки до 1,5–2 см и проходимость цервикального канала для 1 пальца – 0,5 балла; укорочение шейки матки до 1 см при проходимости цервикального канала для 1 $\frac{1}{2}$ поперечных пальцев, сглаживание шейки матки и раскрытие шейки матки на 1 см – 1 балл, на 2 см – 2 балла, на 3 см – 3 балла и т. д.

Кроме того, для количественного определения степени угрозы прерывания беременности рекомендуется использовать *модифицированный индекс Цана–Троцинского*. Он включает:

1. Наблюдения за сокращениями матки:

- сокращения отмечаются до 6 раз в день – 0 баллов;
- от 7 до 20 раз в день – 1 балл;
- от 1 до 4 схваток в час – 2 балла;
- схватки происходят через 10 мин и чаще – 3 балла.

2. Результат влагалищного исследования:

- шейка по консистенции плотная – 0 баллов;
- размягчена по периферии – 1 балл;
- размягчена полностью – 2 балла;
- влагалищная часть шейки сохранена частично (1 см) – 2 балла;
- шейка полностью сглажена (0 см) – 3 балла;
- наружный зев закрыт – 0 баллов;
- раскрыт на 1 см – 1 балл;
- на 2 см – 2 балла;
- на 3 см – 3 балла;
- внутренний зев закрыт – 0 баллов;
- раскрыт на 1 см – 1 балл;
- на 2 см – 2 балла;
- на 3 см – 3 балла.
- наличие сукровичных выделений – 1 балл.

Беременные женщины должны быть инструктированы врачом относительно ранних признаков угрозы прерывания беременности: наличия сокращений матки при самопальпации утром и вечером, домашнего мониторинга маточной активности, легких болей внизу живота, иногда напряжений матки, напоминающих менструально-подобные, приводящих к чувству дискомфорта, легких болей в области лона и появления незначительных выделений из половых путей.

Рекомендуется также для профилактики и своевременной диагностики преждевременных родов у беременных высокого риска по невынашиванию беременности 1 раз в неделю ультразвуковое исследование состояния шейки матки и области внутреннего зева и наличия маточных сокращений или повышенного тонуса передней и задней стенок матки, а также обычное влагалищное исследование каждую неделю в сроки беременности 26–34 нед., т. е. в ранние сроки III триместра беременности.

У большинства беременных преждевременные роды чаще наблюдаются при наличии 3 признаков:

- раскрытие внутреннего зева на 1 см;
- длина цервикального канала менее 1 см;
- наличие болезненных маточных сокращений.

Течение преждевременных родов. Характеризуется рядом особенностей (Сидельникова В. М., Чернуха Е. А., 1984; Чернуха Е. А., 1999):

- частым преждевременным излитием околоплодных вод (до 40%);
- довольно частым развитием аномалий родовой деятельности (слабость, дискоординация);
- быстрыми или стремительными родами при истмико-цервикальной недостаточности или затяжными, вследствие незрелости шейки матки, неподготовленности нейрогуморальных и нейроэндокринных механизмов регуляции родовых сил;
- повышенной частотой гипоксии плода;
- довольно часто возникающими кровотечениями в результате отслойки плаценты, кровотечениями в последовом и раннем

послеродовом периодах вследствие нарушения механизма отслойки плаценты и задержки ее частей;

- частыми инфекционными осложнениями в родах (хориоамнионит) и послеродовом периоде (эндометрит, флебит и др.).

2.2. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЖАЮЩИМИ ИЛИ НАЧАВШИМИСЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

Если женщина поступает в клинику раньше 34 нед. беременности с регулярными сокращениями матки (каждые 3–4 мин), которые, судя по данным влагалищного исследования, привели к изменениям шейки, то пациентку следует вести в соответствии с определенной схемой последовательно принимаемых решений. Первый вопрос, требующий ответа в рамках ведения беременной, таков: *имеются ли какие-либо осложнения у матери или плода, делающие нежелательным продление беременности?*

Для правильного ответа на этот вопрос необходимо получить исчерпывающие анамнестические данные и провести полное физикальное обследование беременной с угрожающими преждевременными родами. Наличие у матери гипертиреоза, хронической артериальной гипертензии, позднего гестоза, хронических заболеваний почек, системной красной волчанки, болезни сердечно-сосудистой системы (сердца) с умеренными или тяжелыми нарушениями ее функции, а также серповидно-клеточной анемии делает нежелательным продление беременности.

В этих условиях плод развивается с задержкой внутриутробного развития, поэтому начало родовой деятельности – это естественный путь повышения шансов для выживания плода. При наличии хронических заболеваний у матери преждевременная родовая деятельность отражает ограниченные функциональные возможности материнского организма.

В ряде акушерских ситуаций, несмотря на имеющиеся у матери заболевания, необходимо остановить развитие преждевременной родовой деятельности и начать лечение, направленное на быстрое

образование сурфактанта; это все более часто встречающиеся случаи исключения из общего правила. Такие беременные должны наблюдаться в специальных перинатальных центрах (за рубежом – третьего уровня), имеющих опытных специалистов и соответствующее оборудование, что позволяет обеспечить точный мониторинг контроль состояния матери, плода и новорожденного ребенка.

Необходимо также учитывать возможные осложнения со стороны плода, при которых продление беременности нежелательно. Обычно акушеры не препятствуют развитию родовой деятельности при преждевременных родах в случае обнаружения у плода серьезных врожденных пороков (микроцефалия, анэнцефалия, гидроцефалия, поликистоз почек, миеломенингоцеле, омфалоцеле и др.). Однако это правило нельзя отнести ко всем случаям врожденных аномалий у плода, ибо в некоторых ситуациях (диафрагмальная грыжа, омфалоцеле) они могут быть успешно устранены в неонатальном периоде. Поэтому в таких случаях мероприятия, направленные на прекращение родовой деятельности и продление беременности, могут способствовать улучшению общего состояния новорожденного.

Если при клинических и лабораторных исследованиях у матери или плода определяются какие-либо противопоказания для дальнейшего продолжения беременности женщины, то никаких мер, препятствующих родовой деятельности, не предпринимают. Необходимо предупредить неонатолога о предстоящем рождении недоношенного ребенка, а врач-акушер должен быть готов к лечению возможной интранатальной гипоксии.

При отсутствии осложнений у матери и плода, которые делали бы нежелательным продление беременности, очередной вопрос будет таким: *превышает ли масса тела плода 2000 г, или гестационный возраст составляет более 34 нед.?*

Большое значение придается ультразвуковому исследованию. Для определения массы тела плода и гестационного возраста, вопрос о таком исследовании должен быть решен перед началом лечения.

Весьма часто меры, направленные на прекращение родовой деятельности и довольно часто являющиеся причиной материнской заболеваемости, предпринимаются вследствие неправильной оценки

массы тела плода и гестационного возраста. В настоящее время, благодаря достижениям в области неонатальной помощи, представляется невозможной потеря детей с массой тела более 2000 г или родившихся после 34 нед. беременности. Поэтому в подобных случаях усилия по прекращению родовой деятельности не должны быть слишком энергичными, дабы не причинить явного вреда здоровью матери. Если же масса тела плода менее 2000 г и гестационный возраст не достиг 34 нед., то следующий вопрос, требующий ответа, будет таким: *имеются ли абсолютные противопоказания к применению бета-адреномиметических средств?*

При обнаружении на фоне регулярных схваток раскрытия шейки матки более чем на 2 см либо ее укорочения более чем на 80%, особенно если сроки беременности менее 32 нед., показана неотложная токолитическая терапия. Риск рождения недоношенного ребенка в этом случае превышает риск побочного действия токолитических средств. После 34 нед. беременности токолитические средства не назначают, поскольку дети рождаются жизнеспособными, а риск осложнений токолитической терапии значительно превосходит пользу от ее применения. Кроме того, если вероятность сохранения беременности невелика и высок риск рождения глубоко недоношенного ребенка, назначают препараты, ускоряющие созревание легких плода. Есть сообщения о том, что эффективность токолитической терапии повышается при проведении эмпирической антимикробной терапии (Morales и соавт., 1988).

Токолитические средства. Это группа препаратов с разным механизмом действия, подавляющих сократительную активность матки. К ним относятся бета-адреностимуляторы, сульфат магния, нестероидные противовоспалительные средства (угнетают синтез простагландинов) антагонисты кальция и антагонисты окситоцина. Из всех препаратов только бета-адреностимулятор ритодрин одобрен Комитетом по пищевым продуктам и лекарствам (США) в качестве токолитического средства. Тем не менее в США, помимо ритодрина, широко применяют сульфат магния и тербуталин. Также имеются сообщения об использовании в качестве токолитических средств

индометацина и нифедипина, однако опыт их применения в акушерстве невелик.

Токолитические средства в большинстве случаев назначают в режиме монотерапии. Необходимо остановить или значительно снизить сократительную деятельность матки.

Бета-адреномиметические средства являются препаратами выбора при лечении угрожающих или начавшихся преждевременных родов. М. Я. Мартышин, В. В. Абрамченко (1980) при изучении клиники преждевременных родов обращают внимание, что наличие сокращений матки, по крайней мере, каждые 10–15 мин, прогрессирующее укорочение и сглаживание шейки матки (в течение 4–6 ч) и опускание предлежащей части плода при недоношенной беременности являются основанием для постановки диагноза преждевременных родов. Диагностика начальных проявлений преждевременных родов часто бывает запоздалой и, по нашим данным, за последние 20 лет нет заметного прогресса в этой области знаний. Так, из 534 женщин, направленных в Институт акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта в связи с преждевременными родами, 79 пациенток поступили в начале периода изгнания, у 74 женщин выявлено раскрытие маточного зева на 6–9 см, а у 208 беременных при влагалищном исследовании обнаружено раскрытие зева на 2–5 см. Эти данные свидетельствуют о том, что в диагностике особенностей течения преждевременных родов, наряду с анализом схваток, необходимы сведения о структурных изменениях шейки матки. При влагалищном исследовании, которое иногда приходится повторять каждый час, необходимо соблюдать особую осторожность при пальпации швов и родничков, учитывая мягкость и податливость костей черепа у недоношенных плодов.

Преждевременные роды характеризуются частыми акушерскими осложнениями: преждевременным излитием вод, неправильным положением плода, тазовым предлежанием, предлежанием и низким прикреплением плаценты, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, многоплодием, последовыми и ранними послеродовыми кровотечениями (Белошапко П. А., 1952; Константинов В. И., 1968).

Бета-адреностимуляторы. Для токолитической терапии используют ритодрин, тербуталин, гексопореналин (гинипрал), изоксуприн и сальбутамол. Бета-адреностимуляторы вызывают повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата с последующим снижением концентрации ионов кальция в цитоплазме. В результате снижается активность киназы легких цепей миозина, а также сократимость миометрия. Бета-адреномиметические (адреностимуляторы) являются сильнодействующими препаратами. Поэтому они могут вызывать *побочные действия* – тахикардию, одышку, боль в груди, а также гипергликемию и гипокалиемию.

Имеется ряд относительных и абсолютных противопоказаний для применения адреностимуляторов при некоторых состояниях.

Противопоказания – ИБС и другие болезни сердца, которые могут обостриться на фоне тахикардии, тиреотоксикоз, артериальная гипертония. Относительное противопоказание – сахарный диабет. Применение бета-адреностимуляторов при этом заболевании допускается только при тщательном контроле уровня глюкозы плазмы. При гипергликемии повышают дозу инсулина.

При хронических заболеваниях сердца увеличение частоты сердечных сокращений и ее снижение после нагрузки под влиянием бета-миметиков могут оказаться достаточным поводом для ускорения развития застойной сердечной недостаточности. У беременных даже без видимых изменений со стороны сердца может развиваться отек легких. Бета-миметики противопоказаны также беременным с высоким минутным объемом сердца, наблюдаемым при гипертиреозе или серповидно-клеточной анемии.

Еще одним противопоказанием является выраженное наружное или внутреннее кровотечение, поскольку сосудорасширяющее препаратов действие может усилить кровотечение (например, при преждевременной отслойке плаценты). Однако при предлежании плаценты допускается назначение бета-миметиков, если врачи считают, что наблюдаемое незначительное или умеренное кровотечение является следствием усиления сокращений матки. При обильном кровотечении эти препараты не должны применяться.

Другую группу женщин с высоким риском развития осложнений при лечении бета-адреномиметическими средствами представляют беременные, получающие инсулин по поводу *сахарного диабета*. При лечении бета-адреномиметическими средствами, особенно при их внутривенном применении, у беременных с диабетом развиваются гипергликемия, глюкозурия и кетонурия, что требует значительного увеличения дозы и частоты введения инсулина. Использование бета-адреномиметических средств для лечения преждевременных родов с *гестационным диабетом* вызывает необходимость подкожного введения инсулина, тогда как беременным с инсулинзависимым диабетом при тех же условиях обычно требуется длительное внутривенное введение инсулина. Это объясняется выраженным влиянием препарата на углеводный обмен (гликогенолиз, избыточное образование молочной кислоты) и обмен жирных кислот (расщепление жира, кетонемия, кетонурия). Назначение бета-адреномиметиков противопоказано также беременным с лабильным диабетом. Применение этих средств при стойких формах заболевания требует постоянного контроля за содержанием сахара и калия в крови и активного лечения препаратами инсулина во избежание их серьезного побочного действия на плод и организм матери.

Бета-адреномиметики противопоказаны также при преждевременных родах у беременных с *хориоамнионитом*. Клинические доказательства или серьезные подозрения на наличие внутриутробной инфекции определяют в настоящее время абсолютное противопоказание для применения любых фармакологических средств с целью продления беременности.

И наконец, следует помнить о том, что у беременных, получающих *ингибиторы моноаминоксидазы* по поводу нервно-психических заболеваний, адекватный распад бета-адреномиметических препаратов может быть затруднен. У пациенток, уже получающих бета-адреномиметики для лечения *астмы*, при повышении дозировки препарата может развиваться тахифилаксия.

Если ответ на вопрос о наличии противопоказаний для применения бета-адреномиметических препаратов будет положительным,

то в качестве основного вида лечения следует выбрать иные средства. Заменой могут быть диазоксид, ингибиторы синтеза простагландинов, серноокислый магний, этиловый спирт, прогестерон и другие препараты.

Диазоксид. Широко применяемый для лечения тяжелой артериальной гипертензии диазоксид является мощным ингибитором сократительной способности матки как *in vivo*, так и *in vitro*. Диазоксид проникает через плаценту, и его длительное применение может нарушать гомеостаз глюкозы у новорожденного. При назначении во время родов он может влиять на тонус матки и задерживать наступление родов, пока не назначается окситоцин.

У младенцев диазоксид применяется для лечения гипогликемии, развивающейся при гиперинсулинизме. Гиперинсулинизм новорожденных иногда разрешается в течение 1–2 дней (например у детей от матерей, страдающих сахарным диабетом), и в этих случаях в применении препарата нет необходимости. У других детей гиперинсулинизм может длиться в течение 2–4 нед. (обычно при задержке внутриутробного развития или перинатальной асфиксии), в этих случаях назначение диазоксида может оказаться полезным.

В кардиологии диазоксид применяется для лечения гипертонических кризов (Сидоренко Б. А. и соавт., 2002). Диазоксид (гиперстат) назначается в дозе 50–100 мг в виде повторных внутривенно вводимых болюсов или 15–30 мг/мин в виде внутривенной инфузии; начало действия через 2–4 мин, длительность действия составляет 6–12 ч. Побочные эффекты (гипотония может развиваться при парентеральном введении всех антигипертензивных препаратов): тошнота, приливы крови к лицу, тахикардия, боль в груди, провоцирование стенокардии, гипергликемия при повторном введении. Б. А. Сидоренко и соавт. (2002) указывают, что в последние годы диазоксид используется редко при лечении гипертонических кризов.

Для прекращения сокращения матки препарат назначается в дозе 0,005 г/кг массы тела беременной (схема 1).

Приготовление препарата. Развести 0,3 г (1 ампула) диазоксид в 250 мл 0,5 Na раствора NaCl; готовый раствор содержит приблизительно 0,0011 г диазоксид в 1 мл.

Начальная доза. Диазоксид вводят со скоростью 6–7 мл/мин беременным с массой тела 60 кг (0,125 мг/кг в 1 мин) с помощью инфузионного насоса (помпы) для дозированного внутривенного введения лекарственных средств.

Повторная доза. Следующую дозу вводят не менее чем через 6 ч после первой дозы. Не следует вводить более 4 доз в течение 24 ч.

Схема 1. Применение диазоксид при преждевременных родах (Ариас Ф., 1989)

Препарат следует вводить в виде внутривенных инфузий со скоростью 0,125 мг/кг в 1 мин (содержимое 1 ампулы – 0,3 г диазоксид – растворяют в 250 мл 0,5 Na раствора NaCl и вводят со скоростью 6 мл/мин на 60 кг массы тела беременной). При медленном внутривенном введении диазоксид почти не влияет на артериальное давление матери и маточно-плацентарный кровоток. Однако для лечения преждевременных родов препарат широко не применялся, а его возможные побочные действия еще плохо изучены. Одним из них считают развитие гипергликемии у матери, что может привести к стимуляции образования инсулина в организме плода и к последующей гипогликемии у новорожденного. Другим потенциально неблагоприятным действием препарата является увеличение внутрисосудистого объема. На фоне применения диазоксид может также возникнуть гипотензия. Поэтому использование данного лекарственного средства должно быть ограничено исследовательскими целями (Ариас Ф., 1989).

Этиловый спирт. Большинство экспериментальных данных, свидетельствующих об определенном влиянии этанола на развитие преждевременной родовой деятельности, представлено в работах F. Fuchs (1976). Однако при тщательном анализе представленных материалов (как и данных других исследователей) не удалось выявить четкого отличия результатов применения этилового спирта и плацебо в условиях преждевременных родов. По мнению М. Энкина и соавт. (1999), этанол, который в течение длительного времени являлся главным препаратом для подавления родовой деятельности, в наши дни представляет лишь исторический интерес. Он менее эффективен по сравнению

с другими средствами и вызывает серьезные побочные осложнения как у матери, так и у ребенка. Поэтому в списке лекарств для лечения преждевременных родов нет сейчас места ни для этанола, ни для прогестерона. Введение беременным женщинам этилового спирта вызывает существенные побочные явления. Так, при внутривенном введении данного препарата у женщин наблюдаются тошнота, рвота, аспирация желудочного содержимого и тяжелый молочно-кислый ацидоз. У недоношенных детей, родившихся от матерей, которым внутривенно вводили этиловый спирт, часто отмечаются алкогольная интоксикация и угнетение дыхания. По мнению Ф. Ариас (1989), сопоставление степени риска и пользы такого лечения убедительно свидетельствует против рутинного применения этилового спирта при преждевременных родах. К нему *можно прибегнуть тогда, когда противопоказано применение бета-адреномиметиков*. Обычно смешивают 100 мл 100% этилового спирта с 900 мл раствора декстрозы в воде. Начальная доза, составляющая 7,5 мл/кг в час, вводится в течение 2 ч, далее дозу снижают до 1,5 мл/кг в 1 ч. Продолжительность лечения не должна превышать 12 ч (схема 2).

Приготовление раствора. Добавить 100 мл 100% этилового спирта к 900 мл раствора декстрозы в воде или добавить 50 мл 100% этилового спирта к 900 мл 5% этилового спирта в Д₅В.

Нагрузочная доза. В первые 2 ч ввести раствор из расчета 15 мл/кг; для беременной с массой тела 60 кг это составит 450 мл/ч в течение 2 ч.

Поддерживающая доза. Вводить 1,5 мл/кг в 1 ч; при массе тела 60 кг это составит 90 мл/ч; введение раствора следует продолжить в течение 6 ч после прекращения сокращений матки; общая продолжительность лечения не должна превышать 12 ч.

Повторение нагрузочной дозы. При возобновлении сокращений матки в пределах 10 ч после прекращения введения этилового спирта повторная начальная доза должна составлять 10% нагрузочной дозы, умноженной на количество часов, прошедших после прекращения введения этилового спирта:

$$\frac{\text{Нагрузочная доза}}{10} \times \text{количество часов без введения раствора.}$$

Поддерживающая доза и продолжительность терапии прежние.

Схема 2. Применение этилового спирта при преждевременных родах (Ариас Ф., 1989)

Прогестерон. Хотя существуют данные о том, что введение прогестерона может принести определенную пользу в *предупреждении* преждевременных родов, его эффективность при *терапии* этого состояния не доказана. Однако прогестерон продолжают широко применять в качестве лечебного средства при преждевременных родах, несмотря на недостаток сведений о его благоприятном действии. По-видимому, невысокая эффективность лечения скорее связана с недостаточным насыщением окончаний рецепторов миометрия, нежели с отсутствием активности самого препарата. В то же время М. Энкин и соавт. (1999) указывают, что систематические инъекции 17-альфа-гидроксипрогестерона капроната приводят к уменьшению случаев преждевременных родов и родоразрешения у женщин в группе высокого риска преждевременных родов, но при этом не отмечено снижения перинатальной смертности или заболеваемости. Полученные данные можно считать обнадеживающими и дающими основание для продолжения исследований с предпочтительным использованием менее инвазивных форм назначаемого прогестерона.

По мнению Ф. Ариас (1989), заменой бета-адреномиметических препаратов являются только этиловый спирт, серноокислый магний и диазоксид. Они представляют собой сильнодействующие вещества, способные оказывать серьезные побочные действия и, возможно, не обладающие эффективностью бета-адреномиметиков. В будущем приемлемой заменой последних могут стать антагонисты кальция.

Если при выяснении наличия противопоказаний для применения бета-адреномиметических средств будет дан отрицательный ответ, то очередной вопрос будет таким: *какова степень изменений шейки матки (сглаживание и раскрытие)?*

Удобная система оценки изменений шейки матки дана в таблице 3.

При наличии более шести показателей балльной оценки, указывающих на прогрессивные изменения шейки, следует провести длительную внутривенную инфузию бета-адреномиметических препаратов. Если же преждевременная родовая деятельность не сопровождается выраженными изменениями шейки, то эти препараты назначают внутрь или подкожно.

Дозы и применение. При лечении бета-адреностимуляторами может развиваться респираторный дистресс-синдром взрослых. Причины, вероятнее всего, связаны с инфекцией, а не с самими токолитическими средствами. Тем не менее на время токолитической терапии потребление жидкости ограничивают до 100 мл/ч. Есть сообщения о том, что для профилактики респираторного дистресс-синдрома взрослых следует использовать гипотонические растворы.

Среди бета-миметиков первым веществом был *изопреналин*, описанный в 1940 году Konzett. Буфенин (дилатол) для угнетения преждевременных родов был малоэффективным препаратом, так как недостаточно влиял на β_2 -адренорецепторы. Это касается также изоксуприна (Weidinger H., 1986). Далее стали применять ритодрин и тербуталин, а также гекспреналин и внутрь кленбутерол.

Для усиления токолиза и уменьшения побочных эффектов рекомендовалось применение бета-адреноблокатора – метпролола и назначения магния аспартата. Была также показана достаточная эффективность применения сулиндака в дозе 100 мг внутрь и внутримышечно при сроках до 34 нед. беременности. Лечение проводилось каждую неделю и затем с интервалом в 7 дней (Bartfield и соавт., 1998).

Приводим схему лечения № 3 различными бета-миметиками угрожающих преждевременных родов (табл. 5).

Однако и до настоящего времени в современной медицинской литературе приводятся данные об эффективном использовании изоксуприна при лечении преждевременных родов. Так, Bezegga и соавт. (2001) использовали изоксуприн при лечении 163 пациенток в комплексной терапии угрожающих преждевременных родов: абсолютный покой, гидратация с быстрым внутривенным введением 1000 мл физиологического раствора и, если маточные сокращения продолжают существовать, введение изоксуприна в дозе от 50 до 200 мкг/мл в 500 мл 5% раствора глюкозы.

Беременным с незначительными изменениями шейки матки можно назначить тербуталин в дозе 250 мкг подкожно каждые 4 ч или ритодрин в дозе 0,02 г внутрь каждые 2–4 ч как минимум в течение 24 ч. К концу этого периода лечения, если сокращения матки пре-

Таблица 5

**Лечение угрожающих преждевременных родов
бета-миметиками (Weidinger H., 1986)**

<i>Бета-миметики</i>	<i>Дозы</i>	
	<i>внутрь/сут.</i>	<i>внутривенно мкг/мл</i>
Dilatol–Buphenin nylidrin	4–8 × 6 мг	150–250
Duvadilan–Isoxsuprine	4–8 × 10 мг	50–200
Partusisten–Fenoterol	4–6 × 5 мг	1–5
Pre–Par–Ritodrine	4–8 × 10 мг	150–250
Sultanol–Salbutamol	2–4 × 4 мг	20–50
Bryicanyl–Terbutaline	3 × 5 мг	10–20
Gynipral–Hexoprenaline	6–8 × 5 мг	0,075–0,3
Spiropenzl–Clenbuterol	2–4 × 0,02 мг	–

кратились, назначают таблетки тербуталина по 0,002–0,005 г каждые 6 ч или ритодрина в дозе 0,01–0,02 г каждые 4 ч. При применении тербуталина подкожно или внутрь и ритодрина перорально частота и тяжесть побочных влияний невелики. Наиболее часто беременные жалуются на повышенную раздражительность и тремор. Иногда наблюдаются незначительная гипергликемия, глюкозурия и кетонурия. Эти состояния не требуют лечения инсулином; исключение составляют беременные с диабетом. В большинстве случаев пероральное применение бета-адреномиметических средств можно продолжать вплоть до 34 нед. беременности. Если выявлено поддающееся лечению заболевание, обусловившее преждевременные роды (например, инфекция мочеполовых путей), и лечение проходит успешно, можно прекратить введение адреномиметиков еще раньше.

По экспериментальным данным, длительное применение бета-адреномиметических средств может вызвать десенситизацию окончаний бета-рецепторов, вызвать потерю чувствительности к этим препаратам (десенситизация).

В другом исследовании показано, что прогестерон может способствовать более быстрому образованию бета-рецепторов миометрия. В связи с этим всем беременным, получающим бета-адреномиметики по поводу преждевременных родов, вероятно, следует назна-

чать прогестерон (оксипрогестерона капронат в дозе 0,25 г внутримышечно еженедельно).

При развернутом нижнем сегменте матки, сглаживании шейки на 80% или больше и раскрытии зева на 2 см или более беременной назначают бета-адреномиметические средства (длительные внутривенные инфузии). Лечение лучше начинать с низких доз (5–10 мгк/мин тербуталина или 50–100 мгк/мин ритодрина), постепенно повышая количество препарата, пока не будет найдена адекватная доза для прекращения сокращений матки. Детали, касающиеся введения тербуталина и ритодрина, суммированы в схемах 3, 4.

Приготовление раствора. Растворить 0,005 г (5 ампул) тербуталина в 500 мл раствора Рингера (с добавлением молочной кислоты). Готовый раствор содержит 10 мгк тербуталина в 1 мл.

Длительное внутривенное введение. С помощью инфузионного насоса (помпы) начинают внутривенную инфузию со скоростью 5 мгк/мин/0,5 мл/мин; 30 мл/ч. Увеличивают ее каждые 10 мин по 5 мгк/мин/0,17 мл/мин; 90 мл/ч до достижения скорости введения 15 мгк/мин/1,5 мл/мин; 90 мл/ч. Если при таких дозах препарата сокращения матки не прекратятся, следует приготовить раствор вдвое более насыщенный (0,005 г в 250 мл раствора Рингера с лактатом) во избежание избыточного внутривенного введения жидкости. Концентрацию раствора увеличивают до тех пор, пока не исчезнут сокращения матки или не появятся признаки интоксикации, или частота пульса матери не превысит 120 уд/мин, или не будет достигнута скорость введения, равная 30 мгк/мин. Как только будет подобрана соответствующая доза, необходимо продолжить ее поддерживающее введение еще в течение 12 ч после прекращения сокращений матки. Не следует внезапно прекращать внутривенное введение, предварительно не переведя беременную на подкожное или пероральное применение препарата.

Подкожное введение препарата. Прекратить внутривенную инфузию тербуталина и спустя 15 мин ввести подкожно 250 мгк препарата. Продолжить введение этой дозы каждые 3–4 ч, что необходимо для поддержания частоты пульса 100–120 уд/мин.

Назначение препарата внутрь. Дать беременной таблетку (0,005 г) тербуталина и через 30 мин прекратить внутривенное или подкожное введение препарата. Препарат в этой дозе принимать каждые 4 ч в течение первых 24 ч до тех пор, пока пульс не превысит 120 уд/мин. Затем дозу повысить до 0,0025–0,005 г каждые 3–6 ч, в зависимости от реакции беременной на лечение.

Схема 3. Применение тербуталина при лечении преждевременных родов

Приготовление раствора. Растворить 0,15 г (3 ампулы) ритодрина в 500 мл раствора Рингера (с добавлением молочной кислоты). Готовый раствор содержит 300 мкг ритодрина в 1 мл.

Длительное внутривенное введение препарата. С помощью помпы начать внутривенную инфузию со скоростью 100 мкг/мин/10,33 мл/мин; 20 мл/ч. Каждые 10 мин повышать ее на 50 мкг/мин/0,17 мл/мин; 10,2 мл/ч, пока не прекратятся сокращения матки или частота пульса не превысит 120 уд/мин, или не появятся признаки интоксикации, или не будет достигнута максимальная скорость введения препарата 350 мкг/мин/1,17 мл/мин; 102 мл/ч. При достижении адекватной дозы следует продолжить ее поддерживающее введение в течение 12 ч после прекращения сокращений матки. Не прекращать внутривенной терапии до тех пор, пока препарат не будет назначен перорально.

Назначение препарата внутрь. Дать беременной 2 таблетки ритодрина (0,02 г) и через 30 мин прекратить внутривенное введение препарата. Затем в течение первых 24 ч назначать по 2 таблетки каждые 2 ч до тех пор, пока частота пульса не превысит 120 уд/мин. Следует подобрать адекватную дозу и давать 0,01–0,02 г препарата каждые 2–4 ч в соответствии с клинической картиной.

Схема 4. Применение ритодрина при лечении преждевременных родов (Ариас Ф., 1989)

Лучшим средством контроля за содержанием бета-адреномиметических препаратов в крови матери является учет частоты ее пульса. Он должен поддерживаться на уровне 100–120 уд/мин. Дозы, не вызывающие учащения пульса до 100 уд/мин (или более), обычно оказываются неэффективными. Применение доз, приводящих к значительной тахикардии (более 120 уд/мин), опасно, поскольку может быть повышена нагрузка на сердечно-сосудистую систему беременной.

До лечения необходимо определить *базальный уровень калия в сыворотке крови*; исследование повторяют каждые 6 ч в период внутривенного введения препарата. Уровень калия в сыворотке обычно снижается с 0,5 до 1 ммоль/л в первые несколько часов лечения, затем остается без изменений или продолжает снижаться, но не больше 0,5 ммоль/л в последующие 24 ч. По-видимому, такое падение уровня калия не соответствует истинной потере ионов. Данные медицинской литературы по этому поводу противоречивы. У беременных, у которых под влиянием такого лечения развился отек легких,

был зарегистрирован низкий уровень калия в крови. Желательно поддерживать концентрацию калия близко к нормальным величинам. Если она падает ниже 3,0 ммоль/л, следует добавить в одну из капельниц 40–80 ммоль калия.

Определение *гемоглобина и гематокрита* у женщин с преждевременными родами должно проводиться до начала лечения бета-адреномиметическими средствами, а затем через каждые 6 ч. При анемии (гемоглобин ниже 100 г/л, гематокрит менее 30%) необходимо, по мнению Ф. Ариас (1989), переливать кровь, поскольку при этом состоянии снижается вязкость крови, что является фактором, способствующим развитию сердечной недостаточности с высоким минутным выбросом при лечении бета-адреномиметическими средствами. Кроме того, в процессе терапевтических мероприятий при преждевременных родах происходит задержка жидкости и электролитов; этот процесс может значительно прогрессировать при внутривенном введении большого количества жидкости. Следует очень серьезно относиться к тем случаям, когда при лечении бета-адреномиметиками наблюдается существенное снижение содержания гемоглобина и величины гематокрита. Обычно это указывает на значительную внутрисосудистую задержку жидкости, что может предшествовать развитию отека легких и требует проведения терапии диуретиками.

До начала лечения бета-адреномиметическими средствами и затем каждые 4 ч следует определять концентрацию сахара в крови или плазме. Благодаря своим липолитическим и гликолитическим свойствам, бета-адреномиметические препараты быстро оказывают выраженное влияние на содержание сахара в крови, усиливая склонность к кетоацидозу и резистентность к инсулину. Небольшое повышение (менее 2 г/л) уровня сахара в крови является почти постоянной реакцией у беременных, которым внутривенно вводят бета-адреномиметики при лечении преждевременных родов. Такое повышение бывает гораздо более выраженным у женщин с гестационным и инсулинзависимым диабетом.

Таким образом, тербуталин применяют как для лечения, так и для профилактики преждевременных родов. С профилактической целью

тербуталин обычно назначают внутрь, а для остановки родовой деятельности – внутривенно. Следует подчеркнуть, что для остановки родовой деятельности тербуталин менее эффективен, чем ритодрин. Некоторые авторы рекомендуют подкожное введение тербуталина с помощью инфузионного насоса по 0,25 мг каждый час до прекращения схваток. Затем препарат назначают внутрь в дозе 2,5–5,0 мг каждые 4–6 ч. Во время лечения следят, чтобы ЧСС у беременной не превышала 130 мин⁻¹. Ряд авторов рекомендуют подбирать дозу тербуталина так, чтобы ЧСС превышала исходную не более чем на 20–25%.

Ритодрин вводят внутрь или внутривенно. Для быстрого прекращения схваток рекомендуется внутривенное введение. Внутривенно ритодрин вводят в 5% глюкозе со скоростью 0,05–0,1 мг/мин. Скорость введения увеличивают каждые 15–30 мин на 0,05 мг/мин до прекращения схваток. После прекращения схваток лечение продолжают еще в течение 12–24 ч. Скорость введения не должна превышать 0,35 мг/мин. При появлении побочного действия препарата ее снижают. При возникновении боли в груди введение препарата приостанавливают и проводят ЭКГ. Если ЧСС превышает 130 мин⁻¹, дозу ритодрина снижают. Внутрь ритодрин вначале назначают в дозе 10 мг каждые 2 ч, а затем – по 10–20 мг каждые 4–6 ч (Абрамченко В. В., 1978).

В современных работах по этой теме также показана высокая эффективность ритодрина. Loghis и соавт. (1998) у 57 беременных применили ритодрин при сроках беременности менее 34 нед. в дозе 200 мкг/мин внутривенно, и каждые 30 мин доза ритодрина повышалась на 50 мкг до прекращения схваток. У 37 беременных начальная доза ритодрина составила 50 мкг/мин внутривенно и повышалась на 50 мкг/мин каждые 15 мин. В первой группе при использовании более высоких доз в 12 случаях наблюдалась тахикардия (ЧСС 160–200 уд/мин) и аритмии. Seoane и соавт. (2001) показали, что при длительном применении ритодрина для лечения преждевременных родов не выявлено отрицательного влияния на состояние плода по данным эхокардиографии. Эти данные представляются важными, так как при длительной угрозе преждевременных родов,

повышенном тонеусе матки нередко нарушается маточно-плацентарное кровообращение, вследствие чего могут развиваться фетоплацентарная недостаточность и хроническая гипоксия плода. Поэтому с целью лечения угрожающего невынашивания и внутриутробной задержки плода может применяться с успехом солкосерил (10 мл в 25% растворе глюкозы внутривенно/сутки). Эффективность составляет 80%, и не выявлено ни одного случая внутриутробной задержки плода (Khaury и соавт., 1985). При наличии внутриутробной задержки плода в III триместре беременности назначается 25 мл солкосерила в 500 мл 5% раствора глюкозы или физиологического раствора. Курс лечения составляет 10–30 дней. Отмечено улучшение маточно-плацентарного кровообращения и синтеза эндогенных простагландинов (Kalamaras и соавт., 1985).

Показана также высокая эффективность в терапии угрожающих преждевременных родов партусистена/фенотерола при его внутривенном введении на сроках 28–32 нед. беременности (Graczyk и соавт., 2001), а также сочетания напроксена и фенотерола. Rios–Afies и соавт. (2001) применили на сроках беременности 31–36 нед. внутривенно фенотерол/партусистен и в дальнейшем препарат назначали внутрь. Относительно второй группы беременных применялось сочетание партусистена и напроксена; при этом авторами установлено, что напроксен улучшает эффективность бета-адреномиметиков при лечении преждевременных родов.

В. В. Абрамченко и соавт. (1978, 1984) было разработано экспериментальное и клиническое обоснование применения бета-миметических средств в комплексной и монотерапии невынашивания беременности. При слабо выраженной угрозе (клиника, ультразвуковое исследование состояния шейки матки, гистерография) применяется амбулаторно гескопреналин сульфат (гинипрал) внутрь в дозе 0,5 мг (1 таблетка) через 4–6 ч. Иногда при плохой переносимости препарата назначается интравагинальное введение гинипрала в той же дозе 4 раза/сутки. Подобная форма применение препарата дает достаточную концентрацию вещества в крови и достаточный терапевтический эффект.

При недостаточной результативности рекомендуется сочетанное применение гинипрала в половинной дозе – 0,25 мг ($1/2$ таблетки) в сочетании с верапамилом в дозе 0,02 г или $1/2$ таблетки одновременно с гинипралом до 4 раз/сутки.

В равной степени применение гинипрала является высокоэффективным и при дородовом излитии вод при недоношенной беременности. На протяжении последних 20 лет мы придерживаемся выжидательной тактики ведения беременных при дородовом излитии вод. Применение гинипрала позволяет пролонгировать беременность до 6–7 суток. Отечественные ученые Н. Н. Николаев, П. В. Козлов (2001) выявили также высокую эффективность гинипрала при угрожающих преждевременных родах, по сравнению с применением сульфата магния. М. Энкин и соавт. (1999) считают, что место магния сульфата при начавшихся преждевременных родах еще не определено. Кроме того, могут наблюдаться серьезные побочные эффекты. Наряду с работами, в которых не выявлено различий в частоте интенсивной терапии у глубоко недоношенных детей (500–1000 г), чьи матери получали токолиз магния сульфатом (Gonzalez–Quintero и соавт., 2001), существует ряд исследований, авторы которых полагают, что нужны дальнейшие разработки в данной области. Alvares и соавт. (2001) при вызывании в эксперименте у овец гипоксии путем клеммирования пуповины изучили эффект магния сульфата на церебральный кровоток и поглощение кислорода при недоношенной беременности. Экспериментальная модель гипоксии состояла в снижении $pH < 7,10$ и $PaO_2 < 20$ мм рт. ст. Установлено, что магния сульфат потенциально должен оказывать нейропротективный эффект при гипоксии.

Как известно, магния сульфат используют для лечения преэклампсии и эклампсии у беременных и гипокальциемии, гипомагниемии у новорожденных. Применение препарата в других целях (преэклампсия, защита мозга новорожденного от перинатальных инсультов и легочная гипертензия новорожденных) находится в стадии активного изучения. Магnezия также используется (хотя эффект ее не доказан) для предотвращения преждевременного наступ-

ления родов. Такое лечение повышает концентрацию магния в крови плода (так же, как и матери), что проявляется гипотонией, снижением двигательной активности желудочно-кишечного тракта и умеренным угнетением дыхания. Исследования, авторы которых пытаются ответить на вопрос, снижает ли назначение магния сульфата риск поражения головного мозга у выживших новорожденных, проводятся в настоящее время в Австралии и США. Считается, что высокие концентрации магния в некоторой степени снижают выраженность повреждений, развивающихся в результате повышенного притока кальция в мозг после любого тяжелого асфиктического инсульта.

В США магния сульфат широко используется для токолиза при преждевременных родах. Нет данных, что его использование уменьшает неонатальную смертность и заболеваемость. Концентрация магния сульфата в плодовых компартментах достигается такая же, как и в крови матери. Это приводит к нейромышечной трансмиссии, ибо плод выделяет меньше ацетилхолина, чем взрослый организм из нейромышечных соединений. Родоразрешение плодов с нейромышечной блокадой приводит к необходимости интубации и вентиляции легких. К этому надо добавить низкую экскрецию магнезии почками, особенно у недоношенных детей. Отмечается угнетение двигательных и дыхательных движений у плода. Santiago и соавт. (2001) назначали пациенткам при преждевременных родах на сроках 24–32 нед. беременности нагрузочную дозу магния сульфата 6 г и в последующем поддерживающую дозу 2 г/ч в течение 30 ч. Несмотря на это, маточные сокращения продолжались, ЧСС плода потеряло реактивность (сглаженность кривой). У пациенток было отмечено укорочение дыхательного цикла, снижение коленных рефлексов при концентрации магния сульфата в крови, равной 8,3 мэкв/л и развитие отека легких, что потребовало применения диуретика фуросемида. Авторы указывают на ограниченную эффективность магнезии как токолитика с серьезными неблагоприятными эффектами у матери и плода.

Высокая эффективность гинипрала была продемонстрирована при лечении преждевременных родов на большом клиническом материале (3000 пациенток) в работе Dzikov, Tanturevski (1998) на спо-

ках беременности 20–34 нед. Препарат назначался в дозе 20–30 мкг с повышением концентрации на 0,005 мкг/мин. Пролонгирование беременности свыше 7 дней отмечено на разных сроках беременности от (45–80% случаев). Известный итальянский исследователь Cosmi и соавт. (1998) изучили влияние дыхательных движений плода на плодовое кровообращение в условиях применения гексопреналина. Матери вводили 240 мг аминофиллина с последующей дозой 0,2 мг/кг в мин внутривенно с целью вызывания дыхательных движений с частотой до 88 в мин.

Внутривенное введение гексопреналина при преждевременных родах способно вызывать дыхательные движения и движение амниотической жидкости. При этом инфузия гексопреналина сульфата в дозе 0,3 мкг/мин повышает в маточной артерии кровоток. Конъюгированные эстрогены, вводимые матери в виде болюса, увеличивают плодовые дыхательные движения за счет увеличения кровотока в маточной артерии. Таким образом, плодовое кровообращение оказывает влияние на поведенческий статус плода, особенно его дыхательные движения, которые, в свою очередь, воздействуют на сердечно-сосудистую функцию плода, включая АД и вариабельность кривой ЧСС. Ответная реакция главных сосудов – пупочной артерии и средней мозговой артерии – проявляется в виде улучшения кровотока, что не повреждает плод в условиях преждевременных родов. Поэтому, вероятно, эффект гинипрала проявляется не только за счет его релаксирующего действия на миометрий при преждевременных родах, но и в силу того, что гексопреналин (гинипрал) способен вызывать дыхательные движения плода. Последние за счет изменения метаболизма простагландинов, особенно группы E, могут тормозить родовую деятельность.

После выбора основного вида терапии необходимо без промедления перейти к следующему этапу. На этом этапе среди женщин с угрожающими или начавшимися преждевременными родами выявляют кандидатов для проведения глюкокортикоидной терапии с целью обеспечения более быстрого созревания легких плода. Следовательно, очередной вопрос будет таким: *определяются ли противопоказания для применения глюкокортикоидов?*

Респираторный дистресс-синдром (РДС). Респираторный дистресс новорожденных – клиническое состояние, при котором наблюдаются такие характерные симптомы, как ворчащий звук при дыхании, втяжение межреберных промежутков, раздувание крыльев носа, цианотичное окрашивание кожных покровов при комнатной температуре. При РДС необходима оксигенотерапия для поддержания адекватного уровня кислорода в артериальной крови. Причины развития РДС разнообразны. К ним относятся:

- преходящее тахипноэ новорожденных, вызванное попаданием жидкости в легкие или преходящей интранатальной асфиксией;
- врожденная пневмония как результат внутриутробной инфекции;
- врожденные пороки развития, например, диафрагмальная грыжа и синдром Поттера.

Однако наиболее важный этиологический фактор – болезнь гиалиновых мембран (БГМ). Весьма ценным диагностическим методом при дифференцировании БГМ и других причин РДС является рентгенография грудной клетки.

БГМ обусловлена недостаточным образованием у новорожденного легочного сурфактанта альвеолярными клетками типа II. Сурфактант представляет собой смесь липидов и белков, в которой преобладающим компонентом является фосфолипид дипальмитоилфосфатидилхолин. Сурфактант, распределяясь по поверхности раздела легочная ткань – воздух предупреждает полное спадение альвеол во время выдоха и дает им возможность легко расправиться при следующем вдохе.

Наиболее часто определяемым и важным противопоказанием для применения глюкокортикоидов является наличие микробной или вирусной инфекции. Под влиянием данных препаратов изменяется реакция организма на воспаление, а также его резистентность к инфекции. Особенно важно помнить о таком противопоказании при обнаружении у беременной туберкулеза или опоясывающего лишая. В этих случаях введение глюкокортикоидов может значительно утяжелить течение заболевания.

Противопоказано также назначение глюкокортикоидов беременным с пептической язвой. Всем женщинам, получающим стероидную терапию для ускоренного созревания легких плода, необходимо проводить гваяковую пробу с калом и назначать препараты, снижающие кислотность желудочного сока.

Если противопоказаний к назначению глюкокортикоидов нет, возникает следующий вопрос: *смогут ли глюкокортикоиды в данном случае обеспечить оптимальный результат?*

Целесообразно разделять беременных, получавших стероидную терапию с целью обеспечения ускоренного созревания легких плода, на 3 группы в соответствии с результатом лечения:

- неэффективное лечение;
- лечение с минимальным терапевтическим эффектом;
- лечение с максимальным эффектом.

Такой анализ имеет важное значение и должен проводиться во всех случаях лечения беременных с преждевременными родами. Глюкокортикоиды следует назначать лишь тем беременным, у которых ожидается максимальный эффект лечения.

Обычно стероидная терапия неэффективна у беременных, имеющих противопоказания для ее применения: при достаточной зрелости легких плода или когда роды происходят менее чем через 24 ч или более чем через 7 дней после лечения. Минимальный эффект наблюдается при сроках беременности больше 34 нед. и при неустановленной степени зрелости легких плода. И, наконец, максимальные результаты отмечаются у женщин в тех случаях, когда сроки беременности не превышают 34 нед., установлена недостаточная зрелость легких плода или ребенок рождается более чем через 24 ч после начала лечения и не позднее 7 дней после его проведения.

Например, Дерр и соавт. (1980) исключили из числа кандидатов для стероидной терапии 84,7% женщин с риском преждевременных родов при сроках беременности 28–33 нед. и 94,3% при сроках 34–37 нед. Чаще всего причиной такого решения были сроки ожидаемых родов – менее 24 ч и более 7 дней после стероидной терапии. В большинстве случаев сроки родов были установлены пра-

вильно. Только 10,9% беременных оказались идеальными кандидатами для лечения глюкокортикоидами.

При положительном решении вопроса о возможном максимальном эффекте лечения беременной вводят внутримышечно дважды с 12-часовым перерывом смесь 0,006 г фосфата бетаметазона и 0,006 г ацетата бетаметазона (схема 5). Другие современные исследователи предпочитают применять дексаметазон, оказывающий сходное с бетаметазоном действие на легкие плода, но его влияние на организм матери более кратковременное и он оказывает меньше побочных влияний на плод.

Начальная доза. Дексаметазон или целостон (коммерческий препарат, содержащий 0,006 г фосфата бетаметазона и 0,006 г ацетата бетаметазона в 1 мл) ввести в двух последовательных инъекциях внутримышечно в дозе 0,012 г в течение 24 ч.

Повторная доза. Дексаметазон или целостон в дозе 0,012 г внутримышечно еженедельно после первого курса лечения.

Схема 5. Применение глюкокортикоидов для ускоренного образования сурфактанта в легких плода при преждевременных родах (Ариас Ф., 1989)

Ввиду непродолжительности влияния глюкокортикоидов на легкие плода, возможно, целесообразным будет еженедельное назначение «усилителя» тем беременным, у которых роды не наступили в течение 7 дней после стероидной терапии. Для этой цели могут быть использованы бетаметазон (0,012 г внутримышечно) или дексаметазон (0,012 г внутримышечно).

Вопрос о проведении амниоцентеза для оценки степени зрелости легких плода при преждевременных родах должен всякий раз решаться индивидуально. В большинстве случаев при сроках беременности менее 32 нед. легкие плода еще не образуют сурфактанта и, по-видимому, нет необходимости в определении величины лецитин/сфиногомиелин (Л/С). Однако чем ближе сроки беременности к 34-й нед., тем вероятнее, что легкие плода окажутся достаточно зрелыми. Для уточнения степени зрелости плода в таких случаях оправдано проведение амниоцентеза. Показание к проведению амниоцентеза после глюкокортикоидной терапии вызывает сомнение. Ф. Ариас и соавт. (1979, 1989) показали, что глюкокортикоиды мало

вливают на величину Л/С; поэтому данный тест не является показательным при оценке реакции плода на лечение.

При терапии преждевременных родов бета-адреномиметиками и глюкокортикоидами необходим тщательный мониторинг за уровнем сахара в крови. Такое сочетание лекарственных препаратов приводит к глубоким изменениям в обмене углеводов и жиров, особенно у беременных с сахарным диабетом. Кроме того, все глюкокортикоиды, применяемые для ускоренного созревания легких плода, вызывают задержку жидкости в организме. Такими свойствами особенно отличается гидрокортизона сукцинат. Задержка жидкости может быть очень резко выраженной и явиться важным фактором развития отека легких. Поэтому должен проводиться постоянный контроль за ежедневным изменением массы тела, приемом и выделением жидкости у беременных, получающих глюкокортикоиды и бета-адреномиметические средства при лечении преждевременных родов.

Первым надежным методом оценки биохимической зрелости легких плода оказалось определение в амниотической жидкости величины отношения лецитина к сфингомиелину. Выявление в амниотической жидкости «зрелого» отношения Л/С (2:1 или больше) прогностически благоприятно и указывает на невозможность развития респираторного дистресс-синдрома (РДС); этот прогноз бывает точным в 95% случаев. Остальные 5% случаев неверного прогнозирования приходится на детей, родившихся у матерей, больных диабетом, или детей, перенесших выраженную интранатальную асфиксию. Однако величина Л/С является неточным показателем РДС, когда она указывает на недостаточную зрелость легких плода (Л/С меньше 2:1). В таких случаях только у 54% новорожденных развивается РДС. Достаточно высокая частота ложных прогнозов незрелости легких плода является серьезным недостатком данного метода, поскольку на основании величины Л/С стараются продлить беременность, когда в этом нет острой необходимости или, даже наоборот, желательнее более раннее начало родов. Этот тест также не является показательным, если в амниотической жидкости имеется примесь крови или мекония. Можно внести коррекцию с определе-

нием фосфатидилглицерина (ФГ): когда отношение Л/С 2:1 или выше и присутствует ФГ, то РДС у ребенка не разовьется, даже если имелись такие осложнения, как диабет или интранатальная асфиксия. Появление в околоплодной жидкости ФГ (обычно это происходит после 36 нед. беременности) служит показателем *окончательной* или *поздней* биохимической зрелости легких плода. Примесь крови или меконий не повышают надежности метода. Каков механизм действия ФГ, неизвестно, хотя было высказано предположение, что он может играть роль стабилизации сурфактантного комплекса.

Вместо определения величины Л/С могут быть использованы некоторые другие методы. Один из них легко выполнить и при положительных значениях (указывающих на зрелость легких плода) является надежным почти в 100% случаев. Этот метод носит название «*проба со встряхиванием*» и состоит в качественной оценке стабильности пузырьков, образующихся после встряхивания смеси амниотической жидкости с этиловым спиртом: наличие непрерывного кольца пузырьков по всему мениску пробирки считается положительным результатом пробы. Любые результаты при неполном кольце пузырьков считаются отрицательными. Положительная проба означает, что вероятность адекватного созревания легочной ткани плода составляет почти 100%. Отрицательная проба не считается достоверной ввиду большого числа ложноотрицательных результатов (ошибочное предсказание незрелости). В этом случае необходимо определение в околоплодной жидкости величины Л/С, ФГ.

Нередко задаются вопросы, касающиеся применения глюкокортикоидов и созревания легких плода. Первый вопрос – о минимальной продолжительности времени от начала применения препарата до проявления его защитного влияния на плод. Во-видимому, сутки – минимальный срок, необходимый для достижения достаточного эффекта. Если роды произошли менее чем через 24 ч после начала лечения, разницы в частоте РДС нет.

Другой важный вопрос касается продолжительности действия лекарственного средства на легкие плода. Терапевтическое действие глюкокортикоидов продолжается вплоть до 7 дней после лечения. Частота рождения детей с РДС в период между 7-м и 21-м дня-

ми после лечения была выше (у каждого пятого), чем в контроле (7%). Это свидетельствует о кратковременности действия глюкокортикоидов на легкие плода. Если роды задерживаются более чем на 7 дней после начала лечения, глюкокортикоиды можно назначить повторно.

Еще один вопрос, часто вызывающий дискуссию среди врачей-акушеров, каков наиболее подходящий для глюкокортикоидной терапии гестационный возраст? Эффект такой терапии наиболее ярко проявляется между 30-й и 32-й нед. беременности. Отмечено также существенное снижение частоты РДС у детей до 30-й нед. и между 32-й и 34-й нед. беременности. Поэтому глюкокортикоиды следует назначать в любой ситуации, когда необходимо достичь зрелости легких плода в период с 24-й по 34-ю нед. беременности. После 34-й нед. глюкокортикоиды не оказывают существенного влияния на легкие новорожденного.

Вопрос о возможном вредном влиянии на плод назначаемых матери глюкокортикоидов остается до определенной степени нерешенным.

Наиболее частыми осложнениями у новорожденных в результате глюкокортикоидной терапии, согласно разработкам Burchhardt-Kroll и соавт. (2001), является гипергликемия (29,6%) и фунгиальная инфекция (20,4%). Кроме того, Luerti и соавт. (1985) применили бетаметазон и амброксол (ambroxol) в дозе 3 г для профилактики РДС. Частота РДС в группе с бетаметазоном составила 31,3% и в группе с амброксолом – 13,2%. Однако бетаметазон у новорожденных вызывает неонатальную инфекцию – у очень недоношенных детей за счет уменьшения фагоцитоза, хемотаксиса и потери функциональной способности полиморфнонуклеарных лейкоцитов.

В ряде современных работ, при сравнении 4 методов определения степени зрелости легких, указывается, что соотношение Л/С $> 1,7$ и наличие фосфатглицерола в амниотической жидкости свидетельствуют о зрелости легких в 88% (Bertini A. и соавт., 1999; Tabora и соавт., 1999). Valic (1999) разработал новую классификацию степени зрелости плаценты, которая позволяет предсказать степень зрелости легких плода. Кроме того, Ф. Ариас (1989) ука-

зывает, что дипальмитоил-фосфатидилхолин, известный также под названием дипальмитоил-лецитин (ДПЛ), является основным компонентом легочного сурфактанта. После его образования в альвеолярных клетках типа II ДПЛ аккумулируется в осмиофильных структурах, называемых *ламеллярными тельцами*. Они состоят из множественных плотно упакованных сдвоенных слоев фосфолипидов. Ламеллярные тельца высвобождаются из клеток в альвеолярную жидкость, а оттуда попадают в околоплодные воды; поэтому о биохимической зрелости плода можно судить на основании определения фосфолипидов в амниотической жидкости. Поэтому Anceschi и соавт. (1999) усовершенствовали данный метод, полагая, что определение ламеллярных телец является начальным тестом зрелости легких плода, а при пограничных состояниях необходимо находить соотношение ламеллярных телец и Л/С.

Представляет существенный интерес определение в раннем neonatalном периоде уровня магнезии у детей, родившихся в асфиксии при преждевременных родах. Пис и соавт. (1999) определили уровень магния у женщин на сроках беременности 28–37 нед. и у новорожденных массой 900–2450 г. Он составил 0,41–1,686 ммоль/л, тогда как средний уровень равен 0,876 ммоль/л. При этом из 71 ребенка у 41 новорожденного (57,7%) уровень магния был нормальным, у 20 (28,3%) – низким и у 10 (14%) – высоким. Выявлена положительная корреляция между массой новорожденного и его зрелостью. Высокий уровень магния коррелировал с асфиксией новорожденного. Средний уровень магния составил 0,995 ммоль/л.

Новые подходы к глюкокортикоидной терапии РДС. Известный итальянский ученый Cosmi и соавт. (1998, 2001) и венгерские ученые Szabo и соавт. (1999, 2001), Ljubic (1998) разработали методику введения дексаметазона внутримышечно непосредственно плоду в дозе 2–4 мг/кг массы плода под контролем УЗИ за 48 ч до предполагаемых родов. Как известно, ряд авторов предлагали различные лекарственные средства для ускоренного созревания легких плода с различными результатами, однако наибольший успех достигается при антенатальном введении кортикостероидов с эффектив-

ностью до 90%. На эффективность и отсрочку созревания легких плода влияют ряд патофизиологических механизмов – недостаточная экскурсия грудной клетки и проблема с потерей эффективности глюкокортикоидов вследствие их ограниченного перехода через плаценту как результат инактивации активного компонента плацентарной II-бетаол-гидростероидной дегидрогеназы в неактивную (плодовая концентрация бетаметазона составляет около 33% от циркулирующей в крови матери). Наконец, кортикостероиды могут вызывать материнские и плодовые осложнения, например, акцелерация дифференциации клеток и их мультимпликация.

Бетаметазон. Cosmi, а также Szabo и соавт. (1998, 1999, 2001) осуществили и описали введение бетаметазона внутримышечно плоду в случаях умеренного дистресса плода в сочетании с преждевременными родами. После введения бетаметазона обнаружили, что повышается кровоток в маточной и пупочной артериях и улучшается вариабельность базальной ЧСС плода, что одновременно сопровождается индукцией или увеличением количества дыхательных движений плода, без изменения кровотока в средней мозговой артерии. Cosmi и соавт. (1998) были первыми внедрившими и описавшими методику внедрения дополнительно сурфактанта в плодовый компартмент в случаях тяжелого дистресса плода с угрозой преждевременных родов или преждевременными родами после предварительной индукции дыхательных движений плода внутривенной инъекцией аминофиллина матери для того, чтобы сурфактант распределялся равномерно в легких плода. Роль дыхательных движений плода в распределении внутриматочного сурфактанта была показана в экспериментальных условиях на беременных кроликах, где одна половина плодов была парализована панкуронием, а другой вводился физиологический раствор (Galan и соавт., 1997). Cosmi и соавт. (1998) в 11 случаях тяжелого дистресса плода подвели сурфактант (на сроках беременности 24–33 нед.) прямо ко рту плода и воздухоносным путям под контролем УЗИ. Аминофиллин матери вводился в виде болюса в дозе 240 мг внутривенно в течение свыше 10 мин. Дыхательные движения плода повышались с 10–

12/мин до 88/мин, и после установления этого ритма вводили натуральный сурфактант в дозе 80–120 мг в 1 мл (Curosurf). Сурфактант вводили через иглу для амниоцентеза. Клинические исходы были хорошими у 7 детей, два случая – родоразрешение операцией кесарева сечения. В результате этих исследований Cosmi и соавт. (2001) разработали новый метод диагностики зрелости легкого плода на основании анализа дыхательных движений плода и прохождения через носоглотку амниотической жидкости с анализом глубины и частоты дыхательных движений по данным УЗИ и доплерометрии.

Szabo и соавт. (1999, 2001) также осуществляли прямое введение бетаметазона плоду в 87 случаях. Установлено, что введение стероидов снижает частоту тяжелых РДС и внутрижелудочковых кровоизлияний. Возникновение многих поражений головного мозга связывают с комплексным осложнением: преждевременные роды – РДС – перинатальная асфиксия. Все компоненты этой цепочки приводят к общему знаменателю – развитию кровоизлияния или некроза. Наиболее частым, по-видимому, является кровоизлияние под субэпендимальный зародышевый матрикс. Кровотечение в этой области мозга происходит в большинстве случаев практически при полном отсутствии фибрина, что связано со значительным содержанием активатора плазминогена в зародышевой ткани. Это может быть причиной продолжительности кровотечения, которое часто длится до тех пор, пока кровь не заполнит систему желудочков новорожденного. Однако не всякое субэпендимальное кровоизлияние прорывается в систему желудочков, в 40% случаев оно ограничивается той областью, откуда произошло. Наиболее частыми причинами внутрижелудочкового и субарахноидального кровоизлияний у недоношенных детей являются интранатальная гипоксия и перепады артериального давления, нежели родовая травма. Гипоксия может привести к повреждению сосудистого эндотелия необычайно тонких и хрупких вен у недоношенного ребенка. Это, в свою очередь, усиливает венозный застой, также обусловленный гипоксией, что может привести к разрыву сосуда. Врач-акушер может сыграть важную роль в предупреждении внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных детей, не допуская развития интранатальной

гипоксии или проводя интенсивную терапию в уже осложненных случаях.

Дозы бетаметазона, непосредственно вводимые в ткани плода под контролем УЗИ, составляют 0,5 мг/кг определяемого веса плода для профилактики РДС. Таковы же дозы, назначаемые беременным с дородовым излитием вод и недоношенной беременностью, преэклампсией, гипотрофией плода и сахарным диабетом, когда ожидаются роды в ближайшие 48 ч. Глюкокортикоиды оказываются эффективными, если роды после введения первой дозы кортикостероидов начинаются не ранее 24–48 ч (Crowley, 1995). Антенатальное введение глюкокортикоидов приводит к транзиторным изменениям ЧСС и вариабельности базальной кривой кардиотокограммы. Короткие по времени изменения вариабельности кривой на кардиотокограмме наблюдаются после введения матери дексаметазона в тот же день. Напротив, уменьшение вариабельности кривой базальной ЧСС плода отмечаются более длительно – в течение 3 дней после введения матери бетаметазона и возвращаются к базальному уровню только на 4-й день (Dawes и соавт., 1994; Derks и соавт., 1995).

Компьютерный анализ цветного доплеровского картирования отмечает повышение кровотока в легких плода (перфузии легких) в течение 4 дней после введения матери кортикостероидов (Dubiel и соавт., 1997).

Однократная прямая инъекция плоду бетаметазона улучшает вентиляционную и сердечно-сосудистую функцию у плода и приводит к благоприятным постнатальным метаболическим адаптивным процессам у животных, родоразрешенных преждевременно (Polk и соавт., 1995; Padbury и соавт., 1995). Основываясь на этих исследованиях, Szabo и соавт. (1999, 2001) под контролем УЗИ вводили внутримышечно плоду инъекцию бетаметазона для созревания легких плода у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод, преэклампсией, внутриутробной задержкой плода, сахарным диабетом, когда роды ожидалось в ближайшие 48 ч после применения кортикостероидов (Szabo и соавт., 1998).

Исключение составляли хориоамнионит, пороки развития плода, отклонения на кардиотокограмме. В этих случаях вводили 0,25 мг

тербуталина подкожно для токолиза матки и бетаметазон (Celestone) внутримышечно. Более оперативные изменения наблюдались при введении бетаметазона непосредственно плоду, по сравнению с введением его матери. Причина заключалась в отсутствии трансплацентарного перехода и метаболизма бетаметазона.

Значительное повышение перфузии легких плода может быть объяснено частично прямым эффектом внутримышечного введения бетаметазона на сосудистый тонус легочных вен и артерий. Существенно отметить: в экспериментах на животных показано, что антенатальное введение бетаметазона *потенцирует* эффекты изопротеренола и ПГЕ₂, а также оксид азота – опосредованную релаксацию этих сосудов (Zhou и соавт., 1996; Gao и соавт., 1997, 1998). На сроках беременности меньше 32 нед., $28 \pm 0,4$ нед. и $29,7 \pm \pm 0,4$ нед., масса новорожденных составляла соответственно $1209 \pm \pm 96$ г и 1277 ± 105 г, внутрижелудочковые кровоизлияния уменьшились с 24 до 7,4%. Szabo и соавт. (2001) указывают, что приблизительно рождается около 13 миллионов детей недоношенными в год. При этом 20% детей рождаются в сроки до 32 нед. беременности и около 10% – менее чем 28 нед. беременности. Прямое введение глюкокортикоидов позволяет значительно улучшить перинатальные исходы.

При изучении влияния бетаметазона на дыхательные движения плода и плодовое кровообращение Cosmi и соавт. (1998) установили, что при болюсном введении матери 4 мг бетаметазона последний вызывает дыхательные движения плода и повышает в пупочной артерии кровоток. При многоплодной беременности введение внутривенно бетаметазона в дозе 0,5 мг/кг массы тела плоду в пупочную вену и внутримышечно в дозе 0,5 мг/кг другому плоду также способствует увеличению количества дыхательных движений обоих плодов, повышается кровоток в пупочной артерии на протяжении 30 мин на фоне брадикардии плодов. Кровоток в средней мозговой артерии не изменяется. Схожие результаты получены и при внутримышечном введении бетаметазона непосредственно в ткани плода. Таким образом, плодовое кровообращение оказывает влияние на по-

веденческий статус плода, особенно на его дыхательные движения, которые, в свою очередь, стимулируют сердечно-сосудистую функцию плода, включая артериальное давление и вариабельность ЧСС плода, а также вызывают ответную реакцию главных сосудов пупочной и средней мозговой артерий, не повреждая плод.

В рангломизированном исследовании Senat и соавт. (1998) было изучено влияние дексаметазона и бетаметазона на вариабельность ЧСС плода при преждевременных родах у 82 беременных (97 плодов) с преждевременными родами. 42 беременные получали бетаметазон и 40 беременных – дексаметазон. Проводилась кардиотокография до, во время и после лечения глюкокортикоидами. В результате проведенных исследований было показано, что снижение вариабельности ЧСС плода отмечено при применении бетаметазона, но существенно изменялось при применении дексаметазона. При этом вариабельность возвращалась к норме через неделю после прекращения лечения. Однако неонатальные исходы были схожими в обеих группах. По мнению авторов, применение дексаметазона является более предпочтительным, так как имеет место меньшее снижение вариабельности ЧСС плода.

Visser и соавт. (1998) также было показано, что глюкокортикоиды, несмотря на их высокую эффективность в терапии зрелости легких плода, оказывают побочные эффекты на состояние плода, в частности, на вариабельность кривой ЧСС плода и поведенческий статус плода. При этом бетаметазон оказывает более выраженное воздействие, по сравнению с дексаметазоном, на вариабельность кривой ЧСС плода. Дексаметазон оказывает временное уменьшение вариабельности ЧСС плода в среднем на 20%, а двигательной активности плода и его дыхательных движений – соответственно на 50 и 85%. Максимальный эффект от воздействия бетаметазона проявляется на 2-й день и показатели возвращаются к норме на 4-й день. Маточно-плацентарное кровообращение, по данным доплерометрии, остается без изменений.

В то же время дексаметазон существенно повышает вариабельность базальной частоты сердцебиения плода (25%) на 1-й день с од-

новременным снижением частоты сердцебиения плода, без изменений в двигательной активности плода. С учетом вариабельности ЧСС и биофизического профиля плода необходимо учитывать, что означенные изменения осуществляются через глюкокортикоидные рецепторы и опосредуют эти процессы в мозге плода. Различие в действии этих двух препаратов можно объяснить высокой аффинностью глюкокортикоидных рецепторов и большим периодом полужизни в плазме крови бетаметазона. В экспериментах на животных и на человеке отмечены и другие побочные эффекты антенатального введения глюкокортикоидов: повышение АД у плодов овец; новорожденных (человека) и взрослых крыс. Обзор всех проведенных исследований, выполненных в 1989 году, привел к выводу, что антенатальное применение 24 мг бетаметазона или дексаметазона сопровождается 40–60% снижением частоты развития респираторного дистресса новорожденных, независимо от пола ребенка. Более того, преимущества применения бетаметазона отмечаются у детей, рожденных в любом гестационном возрасте, когда возможно развитие респираторного дистресса. Хотя наибольшие преимущества применения дексаметазона наблюдаются у детей, рожденных более чем через 24 ч и менее чем через 7 дней от начала терапии, преимущества такой терапии наблюдаются и у детей, рожденных раньше или позже оптимального периода. Снижение риска развития респираторного дистресса сочетается со снижением частоты развития перивентрикулярных кровоизлияний и некротизирующего энтероколита. Согласно данным Yu (2001), Caplan, Jilling (2001), Demestre (2001), у новорожденных массой < 1500 г и/или сроками < 32 нед. частота некротизирующего энтероколита колеблется от 3 до 10%, в Австралии за последние 3 года отмечено уменьшение данного показателя с 8 до 3%. Несмотря на это, некротизирующий энтероколит является наиболее частой причиной экстренных хирургических вмешательств (Ein, 2001). Он представляет собой мультифакториальное заболевание. В результате обзора данных 100 клиник Англии установлено, что частота некротизирующего энтероколита составляет 0,3/1000 живорожденных (Palmer и соавт., 1989). Частота данного осложнения колеблется от 9,5/1000 новорожденных с массой < 1000 г

до 0,2/1000 новорожденных массой > 2000 г, т. е. имеется связь с низкой массой новорожденного ребенка. Использование этих данных на практике приводит к снижению смертности, уменьшению стоимости лечения, сокращению длительности сроков помощи новорожденным. Трудно объяснить, почему эта стратегия игнорировалась так долго.

Противопоказания. Хотя из большинства первых исследований были исключены беременные женщины с гипертензией, задержкой развития плода и резус-иммунизацией, нет доказательств того, что относительно рожденных ими детей лечение бетаметазоном можно считать неэффективным. Не показано, что разрыв плодных оболочек до начала родовой деятельности с возможным развитием восходящей инфекции подвергает ребенка (или мать) достоверно большому риску развития инфекции после родов. Однако раннее исследование подтвердило, что стероиды могут повышать риск мертворождения при тяжелой преэклампсии, но даже в этом случае баланс в настоящее время смещается в сторону применения бетаметазона до тех пор, пока это не противоречит необходимости экстренного родоразрешения. Отек легких наблюдался у матерей, принимавших на фоне стероидной терапии ритодрин, но и это осложнение встречается редко при правильно и тщательно соблюдаемом балансе жидкости. Эффективность и безопасность применения стероидов у матерей с диабетом точно не установлена, лечение может привести к нарушению контроля над диабетом.

Профилактика. Назначают 12 мг бетаметазона внутримышечно, повторную дозу вводят однократно через 24 ч. Многие центры предпочитают использовать дексаметазон. Внутримышечный путь введения использован в большинстве исследований, но пероральное назначение 6 мг бетаметазона дважды в день, возможно, так же эффективно. Обычно считается, что лечение должно быть повторено через 7 дней в случае, если роды не наступили, а риск для ребенка сохраняется, но мало исследований подтверждают это положение, и некоторые данные, полученные на животных, заставляют думать, что повторные курсы могут нарушить развитие головного мозга плода.

Ампулы бетаметазона содержат 4 мг препарата в 1 мл.

Дексаметазон.

Применение. Дексаметазон ускоряет образование сурфактанта в легких плода, снижает длительность ИВЛ у зависимых от ИВЛ и снижает вызванный ИВЛ фиброз легких.

Фармакология при беременности. Дексаметазон – мощный глюкокортикоидный стероид, хорошо всасываемый при приеме внутрь, был разработан в 1958 году. Он проникает через плаценту, период полужизни составляет около 3 ч. Он так же эффективен, как и бетаметазон (препарат, впервые использованный с этой целью), ускоряет образование сурфактанта легкими недоношенного плода, снижает риск смерти от респираторного дистресса. Его также используют для снижения степени виругизации степени плода при врожденной гиперплазии коры надпочечников. Прием стероидов матерью изменяет частоту сердечных сокращений плода и их вариабельностью. Неизвестно, насколько прием препарата матерью во время кормления грудью воздействует на ребенка, но лечение *преднизолоном* безопасно.

Для созревания легких плода беременной при риске наступления преждевременных родов назначается 12 мг чистого дексаметазона внутримышечно, и введение повторяется однократно через 24 ч. Также эффективно введение по 6 мг внутрь с 12-часовыми интервалами.

Токолитические средства при лечении преждевременных родов. Токолитические средства в большинстве случаев назначают в режиме монотерапии. После 34 нед. беременности токолитические средства не назначают, поскольку дети рождаются жизнеспособными, а риск осложнений токолитической терапии значительно превосходит пользу от ее применения.

Помимо бета-адреномиметиков для лечения преждевременных родов применяют и другие токолитики.

Сульфат магния.

Механизм токолитического действия точно не установлен. Известно, что сульфат магния снижает возбудимость и сократимость мио-

метрия за счет уменьшения концентрации ионов кальция в цитоплазме мышечных клеток.

Противопоказания включают нарушения внутрисердечной проводимости, миастению, тяжелую сердечную недостаточность. Относительное противопоказание – хроническая почечная недостаточность (ХПН), поскольку препарат выводится преимущественно почками. При лечении сульфатом магния возможно угнетение дыхания – во время лечения тщательно следят за дыханием беременной. Это особенно важно при одновременном назначении наркотических анальгетиков, седативных и других лекарственных средств, угнетающих дыхание.

Введение препарата. 4–6 г сульфата магния растворяют в 100 мл физиологического раствора и вводят внутривенно в течение 30–45 мин, после чего переходят на непрерывное внутривенное введение со скоростью 2–4 г/ч до прекращения или значительного урежения схваток. Иногда после прекращения родовой деятельности незначительные сокращения матки продолжают. В этом случае регулярно проводят влагалищное исследование. Если раскрытие шейки матки продолжается, дозу увеличивают или назначают другое токолитическое средство.

Терапевтическая концентрация препарата в сыворотке составляет 5,5–7,5 мг%. Для ее достижения в большинстве случаев достаточно вводить сульфат магния со скоростью 3–4 г/ч. Признаки передозировки – угнетение сухожильных рефлексов и дыхания. Угнетение сухожильных рефлексов возникает при концентрации магния в сыворотке 7–10 мг%, угнетение дыхания – при концентрации выше 12 мг%.

Если лечение неэффективно или требуются высокие дозы сульфата магния, определяют концентрацию магния в сыворотке. Когда она ниже терапевтической (вследствие быстрого выведения магния почками), допустимо повышение дозы. Если при терапевтической концентрации магния в сыворотке эффекта не наблюдается, назначают другой препарат (одновременно с сульфатом магния или вместо него).

При наличии у беременной ХПН дозу сульфата магния снижают. Во время лечения тщательно следят за уровнем магния сыворотки.

Побочное действие наблюдается реже, чем при лечении другими токолитическими средствами. Возможны приливы (обычно в начале лечения), сердцебиение, головная боль и сухость во рту. Иногда наблюдается диплопия и нарушение аккомодации. При назначении сульфата магния после массивной инфузионной терапии или бета-адреностимуляторов (бета-адреномиметиков) возможен отек легких.

Передозировка сульфата магния встречается довольно часто. Она проявляется угнетением дыхания и падением мышечного тонуса. Для устранения симптомов вводят глюконат кальция внутривенно медленно. При значительном угнетении дыхания может потребоваться ИВЛ.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) считаются эффективными токолитическими препаратами. Они могут вызвать преходящее маловодие, но в течение 1–2 суток после отмены препарата объем околоплодных вод нормализуется. Также сообщалось, что НПВС вызывают сужение артериального протока у плода. Риск этого осложнения наиболее высок при приеме препарата до 32-й нед. беременности. Через 24 ч после отмены препарата проходимость артериального протока полностью восстанавливается.

Выбор препарата. НПВС применяют при неэффективности или противопоказаниях к использованию других токолитических средств. Перед началом лечения беременную предупреждают о риске сужения артериального протока у плода и обсуждают возможность других методов лечения.

Противопоказания включают аллергию к салицилатам, аспириновую и бронхиальную астмы, нарушения гемостаза, а также тяжелую ХПН и печеночную недостаточность. Относительное противопоказание – язвенная болезнь.

Индометацин. Хорошо всасывается при приеме внутрь и ректальном введении. В связи с тем, что при регулярной родовой деятельно-

сти эвакуация содержимого желудка замедлена, индометацин лучше вводить ректально. Вначале вводят 100 мг, а затем по 50 мг каждые 8 ч в течение 48 ч. Поскольку визуализация артериального протока с помощью УЗИ затруднена, для ранней диагностики его сужения у плода проводят непрерывную КТГ. Ежедневно определяют объем околоплодных вод. При подозрении на маловодие индометацин отменяют.

Побочное действие наблюдается редко. Есть сообщения о том, что НПВС повышают риск послеродового кровотечения. В связи с этим на сроках беременности более 32 нед. НПВС противопоказаны.

Антагонисты кальция. Антагонисты кальция нарушают проникновение ионов кальция в клетку, снижая таким образом сократимость клеток миометрия. Перспективные исследования антагониста кальция нифедипина показали, что он не оказывает неблагоприятного влияния на плод и по эффективности приближается к ритодрину. Препарат назначают в дозе 10 мг, обычно под язык. Нифедипин принимают повторно в той же дозе каждые 15–20 мин до прекращения схваток (не более 3 доз). После прекращения схваток назначают по 10 мг каждые 6 ч в течение нескольких суток.

Дополнительные рекомендации. Несмотря на широкое применение разных токолитических средств, распространенность преждевременных родов в странах Запада не изменилась. Причина этого, вероятно, заключается в поздней диагностике преждевременных родов.

Монотерапия. Рекомендуется следующий порядок назначения препаратов. Лечение начинают с бета-адреностимуляторов или сульфата магния. Если ни то, ни другое не эффективно, назначают НПВС или антагонисты кальция. Несмотря на сообщения об эффективности токолитических средств перечисленных групп, ни одно из них не изучено настолько, чтобы стать препаратом выбора.

Комбинированная терапия токолитическими средствами показана только в самых крайних случаях, например, на сроках беременности 28–30 нед. при неэффективности монотерапии и раскрытии шейки матки более чем на 2–3 см. Продление беременности хотя бы на 2 суток в этом случае позволяет ускорить созревание легких

плода и значительно снизить риск гибели новорожденного. Показано, что каждый дополнительный день внутриутробного пребывания на сроках беременности 25–28 нед. значительно повышает жизнеспособность новорожденного. При одновременном назначении нескольких токолитических средств женщине подробно разъясняют вероятные последствия, а также возможность других методов лечения.

Неэффективность токолитических средств часто обусловлена инфекцией. *При хориоамнионите токолитическая терапия противопоказана.* При других инфекциях, например, остром пиелонефрите, токолитическая терапия допустима, однако при этом повышается риск респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). Для профилактики РДСВ ограничивают прием и введение жидкостей (до 100 мл/ч). При лечении кортикостероидами в течение 24–36 ч может наблюдаться лейкоцитоз до 30 000 мкл⁻¹ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. При уровне лейкоцитов более 30 000 мкл⁻¹ исключают инфекцию.

Идеальной комбинации токолитических средств не существует. Наиболее эффективно сочетание индометацина с сульфатом магния или ритодрином. Также сообщалось о применении ритодрина в сочетании с сульфатом магния, однако эффективность этой схемы практически не отличалась от таковой при использовании каждого препарата в отдельности. Не рекомендуется сочетать антагонисты кальция с другими препаратами.

Одновременное назначение трех токолитических средств также нецелесообразно, поскольку это значительно увеличивает риск осложнений, не повышая эффективности лечения.

РДСВ – частое осложнение токолитической терапии. Ранее считалось, что он обусловлен применением кортикостероидов для ускорения созревания легких плода, но исследования показали, что основная причина РДСВ при преждевременных родах – инфекция. Профилактика включает ограничение жидкости. Общее потребление жидкости (внутри и внутривенно) не должно превышать 100–125 мл/ч или примерно 2,0–2,5 л/сутки. При лечении токолитическими средствами для инфузионной терапии используют 5% глюкозу или изотонический раствор натрия хлорида.

Особенности клинического течения и ведения преждевременных родов. При ведении преждевременных родов необходимо учитывать массу внутриутробного плода, степень недоношенности, сроки беременности, установленные на основании анамнестических данных и результатах объективного клинического обследования, ультразвуковой диагностики и др. Эти сведения важны для проведения комплекса профилактических мероприятий, так как хорошо изучена связь перинатальной смертности и массы недоношенных детей.

При ведении преждевременных родов следует учитывать акцелерацию плода при недоношенной беременности, под которой следует понимать ускоренное развитие внутриутробного плода, не обусловленное проявлениями какого-либо заболевания. Отмечается увеличение роста и массы новорожденных недоношенных (Мартыншин М. Я., Абрамченко В. В., 1980; Новиков Ю. И., Абрамченко В. В. и др., 1981). При анализе преждевременных родов у 1799 женщин сроками до 36 нед. беременности в 40,3% случаев родились новорожденные, масса которых превышала 2500 г, рост – 47 см. У данного контингента женщин наблюдалось меньшее число осложненных родов и оперативных вмешательств, меньшая частота перинатальной смертности, чем при тех же сроках беременности, но без явлений акцелерации.

ГЛАВА 3. ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

3.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) встречается в 2,7–17% случаев. Преждевременным называют излитие околоплодных вод при разрыве плодных оболочек до начала родов *независимо от сроков беременности*. Если околоплодные воды излились вскоре после начала родов, но до полного или почти полного раскрытия шейки матки, говорят о раннем излитии околоплодных вод.

При физиологическом течении родов плодный пузырь разрывается, когда маточный зев раскрыт полностью или почти полностью. При таком *своевременном разрыве плодных оболочек* безводный промежуток продолжается столько же времени (или несколько больше), сколько и период изгнания.

Несвоевременный разрыв плодных оболочек наблюдается, когда воды отходят еще до начала родов, в начале родов, или, наоборот, с опозданием – в периоде изгнания. Время между разрывом плодных оболочек и появлением схваток называется латентным периодом, а между разрывом плодных оболочек и рождением плода – безводным промежутком.

Преждевременным излитием околоплодных вод сопровождается до 30–40% случаев преждевременных родов (Cararach V. и соавт., 2001; Szabo и соавт., 2001 и др.).

Чаще всего это осложнение развивается спонтанно и не имеет видимых причин.

При доношенной или почти доношенной беременности в первые 24 ч после ПРПО начинает спонтанно развиваться родовая деятельность, которая находится в прямой зависимости от сроков беременности ко времени разрыва оболочек.

Роль ПРПО (до 37 нед. беременности) в общей проблеме преждевременных родов до сих пор неясна, так как во многих исследованиях не проводится разграничения между беременными с преждевременными родами и преждевременным разрывом плодных оболочек.

Этиология.

1. Инфекция (амнионит, цервицит, вагинит стрептококковой или иной этиологии).
2. Перерастяжение матки (многоводие и многоплодная беременность).
3. Половой акт.
4. Пороки развития плода.
5. Низкое социально-экономическое положение беременной.
6. Наследственные болезни у беременной.
7. Структурные изменения тканей вследствие недостаточного потребления аскорбиновой кислоты и микроэлементов, в частности, меди.
8. Травма.
9. Наркомания.

3.2. ОСЛОЖНЕНИЯ У МАТЕРИ И ПЛОДА, СВЯЗАННЫЕ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Инфекция. Возможность инфицирования полости матки является наиболее важной особенностью, позволяющей провести различие между ПРПО и преждевременными родами. В самом деле, инфекция у матери и плода наблюдается чаще при ПРПО, чем при

преждевременных родах и целых плодных оболочках. Риск инфицирования оказывает решающее влияние на ведение беременных с ПРПО.

Складывается впечатление, что присоединение инфекции при ПРПО происходит чаще у беременных с низким социально-экономическим уровнем жизни, что может быть связано со сниженной антимикробной активностью амниотической жидкости у матерей с неполноценным питанием. Риск инфицирования матери при ПРПО меньше, чем риск инфицирования плода.

Инфекция и безводный промежуток. По-видимому, частота присоединения инфекции после ПРПО зависит от длительности безводного промежутка (время между разрывом плодных оболочек и рождением плода). Гистологические критерии инфекционного процесса не обязательно совпадают с наличием инфекции у матери, например хориоамнионита, если принять за показатель инфицирования нейтрофильную инфильтрацию хориальной стороны плаценты или новорожденного, подтвержденную результатами культуральных исследований. В ряде современных исследований не отмечается увеличения частоты инфицирования при возрастании длительности безводного промежутка; в других работах фиксируется улучшение исхода беременности как для матери, так и для плода, несмотря на наличие хориоамнионита.

Инфекция и гестационный возраст. Риск присоединения инфекции после ПРПО находится в обратной зависимости от гестационного возраста к моменту разрыва плодных оболочек.

Более высокая частота хориоамнионита и неонатальной инфекции при ПРПО в ранние сроки беременности может быть следствием сниженной антимикробной активности амниотической жидкости; последняя невелика в ранние сроки и возрастает по мере прогрессирования беременности. Другим фактором является ослабленная сопротивляемость недоношенного ребенка. Недоношенные плоды и новорожденные склонны к инфекции, т. к. они не могут получать достаточного количества предохраняющих антител от матери, ибо

большинство антител переходит через плаценту в последние 4–6 нед. беременности.

Респираторный дистресс-синдром. В случае ПРПО при недоношенной беременности наибольшую угрозу для плода представляет возможное развитие РДС. Неонатальная смертность составляет свыше 30% при сроках беременности до 32 нед. (Alfirevic и соавт., 1996). Важно знать, что не инфекция (вплоть до сепсиса у детей), а, скорее, РДС является ведущей причиной неонатальной смертности и заболеваемости при разрыве плодных оболочек в случае недоношенной беременности, хотя эта информация не совпадает с традиционной концепцией, согласно которой сепсис у матери и плода – главное осложнение, и его развитие следует предупреждать посредством прерывания беременности.

Однако существуют данные, ставящие под сомнение то положение, что прерывание беременности в случае ПРПО является лучшим методом. Они свидетельствуют о том, что продление безводного промежутка способствует созреванию легких плода.

Для тех женщин, у которых разрыв плодного пузыря до начала преждевременных родов не сопровождается сокращениями матки, инфекцией, признаками дистресса плода или какой-либо другой патологией со стороны матери или плода, очевидно, сохранение беременности может принести больше пользы, чем вреда. Профилактическое назначение антибиотиков женщинам с разрывом плодного пузыря до начала преждевременных родов способствует отсрочке родоразрешения и уменьшает материнскую и неонатальную инфекционную заболеваемость. При этом до сих пор не удалось еще повлиять и на перинатальную смертность. Женщины с выявленным носительством стрептококка группы В должны подвергаться обязательному лечению антибиотиками по стандартной схеме.

Рутинное использование мероприятий по ускорению родоразрешения без специальных показаний при разрыве плодного пузыря до начала преждевременных родов может принести больше вреда, чем пользы. Нет никаких доказательств, что при этом тактика индуцированных родов уменьшает инфекционную заболеваемость.

V. Cararach и соавт. (2001), оценивая испанский опыт ведения преждевременных родов при разрыве плодного пузыря, применили выжидательную тактику в течение 48 ч против активного ведения преждевременных родов с индукцией ПГФ₂-геля (максимально 3 дозы) или когда оценка шейки по Бишопу составила 5 баллов (или индукция родов вызывалась окситоцином в течение 12 ± 3 ч). Как известно, преждевременный разрыв плодного пузыря наиболее часто наблюдается на сроках беременности 23–34 нед. Авторы считают, что выжидательное ведение беременности при разрыве пузыря до 32 нед. беременности с контролем инфекции приводит к хорошим перинатальным исходам. Однако, если налицо признаки внутриматочной инфекции, тогда следует назначать антибиотики и индуцировать роды. Опытный неонатолог должен присутствовать при таких родах.

Женщины с разрывом плодного пузыря до начала родов при гестационном возрасте 34 нед. и более должны быть осведомлены о том, что риск кесарева сечения выше, если осуществляется стимуляция родов окситоцином, по сравнению с выжидательной тактикой ведения таких беременных. М. Энкин и соавт. (1999) указывают, что до сих пор отсутствуют достоверные доказательства того, способствует ли тактика индуцирования родов снижению риска неонатальной инфекции. Дальнейшие исследования, проводимые в настоящее время, дадут ответы на эти вопросы.

Врожденные аномалии развития плода. При разработке плана ведения беременных с ПРПО следует учитывать, что у детей, родившихся задолго до окончания срока беременности, часто выявляются тяжелые врожденные аномалии развития.

3.3. ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Своевременное выявление ПРПО представляет особую важность в тех случаях, когда излитие вод происходит задолго до окончания срока беременности. Преждевременное излитие околоплодных вод существенно влияет на исход и тактику ведения беременности. В свя-

зи с этим при подозрении на излитие или снижение объема околоплодных вод (при УЗИ) показано тщательное обследование.

1. Определение наличия амниотической жидкости во влагалище. Для обнаружения во влагалище амниотической жидкости необходимо создать хорошее освещение и поместить под беременную подкладное судно, для чего беременная перед осмотром должна 20–30 мин полежать на спине. Шейку матки и влагалище осматривают с помощью зеркала и наблюдают за вытекание жидкости. Вначале осматривают задний свод влагалища. Амниотическая жидкость обычно бесцветная, ближе к 40 нед. беременности она содержит примесь белых хлопьев (первородная смазка). Околоплодная жидкость часто бывает желтоватой при недоношенной беременности, коричневатой при попадании мекония и красновато-коричневой при гибели плода. Если околоплодных вод нет, беременную просят потужиться или покашлять. При разрыве плодных оболочек в момент кашля или натуживания из наружного зева вытекают околоплодные воды. Влагалищное исследование не проводят. Кроме того, может наблюдаться вытекание жидкости из шейки матки при надавливании рукой на живот в области дна матки. Выявление скопления амниотической жидкости во влагалище или ее непосредственное вытекание из шейки позволяет поставить диагноз ПРПО.

2. Исследование влагалищного содержимого. Материал для исследования берут из заднего свода влагалища или из канала шейки матки. Для обнаружения околоплодных вод во влагалищном содержимом проводят микроскопию сухого остатка и определяют рН выделений с помощью тест-полоски.

Метод определения реакции амниотической жидкости состоит в следующем. В качестве индикатора используют нитразиновую бумагу. Смачивают ватный тампон в жидкости, находящейся во влагалище, затем прикладывают его к нитразиновой бумаге и для выяснения рН сравнивают изменившийся цвет бумаги со стандартной таблицей цветов. В нормальных условиях рН влагалища составляет 4,5–5,5, в то время как величина рН амниотической жидкости равна 7,0–7,5. Возможно, целостность оболочек сохранена, если цвет

бумаги остается желтым или становится оливково-желтым (рН 5,0–5,5). При изменении цвета на голубой (рН 7,0 или больше) можно предполагать разрыв оболочек. Применение антисептических растворов, попадание мочи, крови или присоединение влагалищной инфекции могут привести к изменению рН влагалища и, следовательно, к неправильной трактовке теста.

В. В. Абрамченко, В. И. Фридман и соавт. (1978) провели *люминесцентно-кольпоцитологическое исследование* для диагностики отхождения околоплодных вод по влагалищному мазку. При цитологическом исследовании мазка можно обнаружить чешуйки эпидермиса плода и капельки жира. Как известно, большое количество исследований, посвященных вопросу диагностики отхождения вод, свидетельствует об отсутствии точного и легко выполнимого диагностического теста, достоверно указывающего на отхождение околоплодных вод.

Для обнаружения элементов околоплодных вод во влагалищном содержимом необходимо использовать мазки из заднего свода влагалища, нанесенные тонким слоем на предметное стекло деревянным шпателем или толстой стеклянной пипеткой с грушей на конце. Кроме того, на это же предметное стекло наносится толстая капля влагалищного содержимого для обнаружения фигур кристаллизации. Мазки высушиваются на воздухе 3–4 мин, после чего исследуются под люминесцентным устройством при увеличении стократ. Для образования флюоресценции используется флюорохром акридин-оранжевый в разведении 1:30 000. Исследования на люминесцентном микроскопе для обнаружения фигур кристаллизации околоплодных вод проводятся без сине-фиолетового фильтра, но при наличии желтого запирающего фильтра при опущенном конденсаторе микроскопа. Фигуры кристаллизации отчетливо видны на желтом фоне.

При исследовании влагалищного мазка на фоне плоского эпителия матери, лейкоцитов, слизи и влагалищной флоры обнаруживаются безъядерные клетки – чешуйки плода, которые являются несомненным признаком наличия во влагалищном содержимом околоплодных вод. Клетки-чешуйки плода располагаются в мазке как

одиночно, так и группами среди материнского плоского эпителия. Чешуйки плода в 1,5–2 раза меньше размеров плоского эпителия матери, светятся нежно-зеленым или слегка розовым цветом. Интенсивность свечения меньшая, чем других элементов влагалищного мазка. Форма клеток овальная или полигональная. При наличии небольшого количества клеток-чешуек плода во влагалищном содержимом, они, в основном, располагаются по периферии мазка.

Проба на кристаллизацию околоплодных вод представляется менее надежной, чем обнаружение плодных клеток-чешуек, в значительной степени зависящей от количества околоплодных вод и длительности безводного промежутка. При длительном безводном промежутке (более 6 ч) диагностическая ценность обнаружения фигур кристаллизации резко падает. В отличие от кристаллизации шейечной слизи, которая образует фигуры листов папоротника, кристаллизация околоплодных вод проявляется в виде снежинок и звездочек. Располагаясь рядом друг с другом, эти фигуры создают впечатление тонкой ажурной вышивки.

Таким образом, наиболее надежным тестом отхождения околоплодных вод является метод люминесцентной кольпоцитологии с нахождением клеток-чешуек плода, при котором в 98% случаев возможно получение достоверных результатов. Надежность данного метода не зависит от количества отходящих околоплодных вод и продолжительности безводного промежутка.

При *биохимическом исследовании* присутствие околоплодных вод во влагалищном содержимом подтверждается наличием фибронектина плода, пролактина, альфа-фетопротеина и плацентарного лактогена.

3. Тест с образованием папоротникообразного или древовидного рисунка. Материал из заднего свода или наружного зева тонким слоем наносят на предметное чистое стекло, после чего препарат высушивают на воздухе. Обнаружение кристаллизации в форме ветки папоротника или древовидной структуры подтверждает наличие околоплодных вод. Ложноположительные результаты возникают при прикосновении к препарату пальцем или попадании на стекло физиологического раствора. Такие кристал-

лы образуются при высыхании солей, содержащихся в амниотической жидкости, и их рисунок может меняться при попадании в жидкость крови или мекония. *Тест может давать большое число ложноположительных результатов, если проба получена из шейки матки, а не из влагалища.* Слизистое отделяемое из шейки образует грубые и широкие разветвления в рисунке, которые неопытным специалистом могут быть использованы для подтверждения диагноза ПРПО. Тест с определением pH менее точен, чем исследование кристаллов. Нитразиновый тест дает 12,7% ложноотрицательных и 16,2% ложноположительных результатов, тогда как исследование кристаллов – 4,8 и 4,4% соответственно. Достоверность диагноза ПРПО близка к 100%, если при обнаружении во влагалище жидкости оба теста (pH и исследование кристаллов) дают положительный ответ.

4. Объем околоплодных вод при ультразвуковом исследовании. Если при исследовании влагалищного отделяемого околоплодные воды не обнаружены, а амнистические и клинические данные указывают на их преждевременное излитие, показано дальнейшее обследование. Проводят УЗИ для определения объема околоплодных вод. Даже при состоявшемся их излитии в амниотической полости могут обнаруживаться свободные участки размером более 3 × 3 см. *При обнаружении выраженного маловодия, независимо от того, подтвержден диагноз излития околоплодных вод или нет, тщательно обследуют почки и мочевой пузырь плода, поскольку одной из причин маловодия может быть агенезия почек плода.* Несмотря на сходство внешних проявлений, тактика ведения беременности в этих случаях значительно отличается. Если в таких случаях с помощью ультразвука будет установлено, что амниотическая жидкость в полости матки отсутствует или имеется в небольшом количестве, следует предположить разрыв плодных оболочек. И наоборот, при сомнительных клинических симптомах и выявлении нормального количества амниотической жидкости в полости матки диагноз ПРПО маловероятен. Однако возможна как ложноположительная ультразвуковая диагностика при маловодии, так и ложноотрицательная –

при подтекании околоплодных вод. Этот метод следует использовать только как дополнительный в сомнительных случаях, а не как основной для постановки данного диагноза.

5. Введение флюоресцеина в полость амниона. В редких случаях зарубежные акушеры используют для постановки диагноза ПРПО введение флюоресцеина в полость амниона. После установления с помощью ультразвука локализации плаценты в полость амниона вводят 1–2 мл стерильного 5% раствора флюоресцеина натрия. Спустя 15 мин после инъекции обследуют шейку матки и влагалище с помощью длинноволнового ультрафиолетового света. Выявление флюоресцирующего вещества равноценно постановке диагноза ПРПО. Однако нередко в подобных случаях излитие вод является результатом высокого разрыва плодного пузыря.

Термин «высокий разрыв плодного пузыря» используется для определения излития амниотической жидкости, вызванного разрывом оболочек над нижним сегментом матки. Такой разрыв, как правило, закрывается самостоятельно. При высоком разрыве плодного пузыря обычно не наблюдается тех осложнений со стороны матери и плода, которые возникают при локализации разрыва оболочек в непосредственной близости от зева шейки матки. У большинства женщин при высоком разрыве плодного пузыря отмечается небольшая потеря амниотической жидкости, которая обычно, постепенно уменьшаясь, вскоре прекращается.

Встречается и такое редкое состояние, когда при неоспоримых доказательствах существования ПРПО в родах обнаруживаются неповрежденные плодные оболочки.

Случаи, когда разрыв плодного пузыря происходит дважды, объясняют накоплением жидкости между амнионом и хорионом («хориальная киста»). При этом первый раз излитие вод связано с разрывом только амниотической оболочки, и через несколько дней подтекания околоплодной жидкости не обнаруживается, а ее количество при УЗИ оказывается нормальным. Такое состояние не является опасным, поскольку истинный амниотический мешок остается неповрежденным. Однако во многих случаях разрыв между амнио-

ном и хорионом принимают за ПРПО, на основании чего предпринимаются ошибочные меры.

Амниоцентез. Если результаты всех перечисленных выше исследований сомнительны, интраамниально вводят 1–2 мл стерильного красителя, после чего тампонируют влагалище. В течение 30–40 мин беременная лежит на спине, затем тампон удаляют. Окрашивание тампона подтверждает излитие околоплодных вод. Необходимо помнить, что в дальнейшем, независимо от состояния плодных оболочек, краситель начинает выделяться с мочой.

Противопоказанием к проведению амниоцентеза служит выраженное маловодие, поскольку в этом случае за скопление околоплодных вод можно принять петли пуповины и ранить их. Если во время операции возникли технические трудности, в течение некоторого времени после нее проводят непрерывную КТГ.

Из красителей лучше всего использовать индигокармин или синьку Эванса. Индигокармин вводят строго интраамниально, поскольку внутривенное его введение сопровождается побочным действием. Метиленовый синий уже не используют, так как введение больших доз этого красителя может вызвать у плода гемолитическую болезнь, гипербилирубинемия, метгемоглобинемия и окрашивание кожи.

6. Амниоскопия. Для проведения амниоскопии необходимо наличие мягкой и растяжимой шейки матки. Метод состоит из введения металлического эндоскопического прибора (узкая коническая трубка) через канал шейки матки для непосредственного осмотра плодных оболочек и амниотической жидкости. Амниоскопия может также оказаться полезной при постановке диагноза высокого разрыва плодного пузыря.
7. Тест с диаминооксидазой. Диаминооксидаза является ферментом, вырабатываемым децидуальными клетками плаценты и поступающим в амниотическую жидкость. Он отсутствует во влагалище. Определение диаминооксидазы посредством введения индикаторных бумажных полосок во влагалище – довольно точный способ диагностики ПРПО. Однако выполнение теста тре-

бует тщательной лабораторной обработки, что затрудняет его применение в повседневной клинической практике.

3.4. ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

В акушерской практике почти не встречается таких ситуаций, при которых индивидуальный подход к ведению беременной имел бы столь важное значение, как при ПРПО.

Прежде всего необходимо решить вопрос: *имеются ли у беременной признаки или симптомы, свидетельствующие о наличии внутриутробной инфекции?*

При положительном ответе на данный вопрос действия врача должны быть направлены на быстрое прерывание беременности, независимо от гестационного возраста плода. В этой ситуации показано также проведение активной терапии антибиотиками. Классические симптомы развивающегося или уже имеющегося хориоамнионита: тахикардия (> 100 уд/мин и повышение температуры тела $> 37,5$ °С у матери, болезненность матки, тахикардия у плода > 180 уд/мин), зловонная, с гнойным характером амниотическая жидкость, а также лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. При наличии одного или более указанных признаков у беременной, у которой за несколько часов до поступления в клинику произошел разрыв плодных оболочек, можно с большей уверенностью подозревать развитие у нее хориоамнионита. Следует отметить, что получение положительных результатов культуральных исследований крови или амниотической жидкости для подтверждения предварительного диагноза хориоамнионита не обязательно и что этот диагноз предполагает начало активных действий, направленных на прерывание беременности. В некоторых неблагоприятных случаях беременные могут попадать в клинику после хориоамнионита, вызвавшего внутриутробную гибель плода, диссеминированную инфекцию и септический шок у матери.

При тяжелой инфекции и отсутствии симптомов угрожающих родов необходимо начать терапию антибиотиками после получения результатов исследования крови и посева содержимого цервикального канала, взятого с помощью тампонов, для выявления аэробной и анаэробной флоры. Необходимо применять комплексное лечение тремя антибиотиками. К ним относятся водорастворимый кристаллический пенициллин (4 млн ЕД, внутривенное введение каждые 4 ч, гентамицин 0,003 г/кг ежедневно, препараты разделены на 3 равные дозы и вводятся внутривенно каждые 8 ч; клиндамицин 0,3 г для внутривенного введения каждые 4 ч). Применяя данную схему лечения антибиотиками, мы предполагаем воздействовать как на грамотрицательные, так и на грамположительные бактерии, которые являются преобладающей флорой при хориоамнионите. Пенициллин в такой высокой дозе активен также по отношению к анаэробным возбудителям, кроме *Bacteroides fragilis*, на которые оказывает действие клиндамицин.

При отсутствии противопоказаний для влагалищного родоразрешения, а также признаков родовой деятельности у беременной с хориоамнионитом следует начать родовозбуждение путем внутривенного введения разведенного окситоцина. При наличии противопоказаний для влагалищных родов (поперечное положение плода, несоответствие размеров головки плода размерам таза женщины, тазовое предлежание и др.) вводят нагрузочную дозу антибиотиков по меньшей мере за час до операции кесарева сечения. С этой целью обычно внутривенно назначают 4 млн ЕД пенициллина, 0,001 г/кг гентамицина или 0,3 г клиндамицина. Цель дооперационного введения антибиотиков – достичь определенного их уровня в тканях, позволяющего предупредить возможную колонизацию микробами в результате манипуляций на инфицированной матке.

Если при родовозбуждении окситоцином через 12 ч не наблюдается изменений в шейке матки и не происходят влагалищные роды, то родоразрешение следует произвести с помощью кесарева сечения. В тех случаях, когда во время оперативного вмешательства при малой кровоточивости матки обнаруживаются тромбированные вены и абсцессы миометрия, хирург обязан выполнить гистерэкто-

мию. В процессе операции необходимо взять материал для посева с обеих поверхностей плаценты и повторить посев крови после извлечения плода.

Посевы представляют большую ценность для идентификации возбудителя данного инфекционного поражения матки и определения его чувствительности к антибиотикам.

При нетяжелом течении инфекции и предполагаемом сроке родов в пределах 4 ч после выяснения диагноза хориоамнионита начало лечения антибиотиками можно отложить до момента пережата пуповины. В таких случаях педиатр может взять материал плода для посева, начать антибиотикотерапию и прекратить ее через 3 дня, если результаты окажутся отрицательными. Если мать получала антибиотики до пережата пуповины, результаты посева у плода будут измененными. Поэтому большинство педиатров прибегают к 10-дневному курсу терапии антибиотиками.

Когда симптомов внутриутробной инфекции не выявлено, необходимо ответить на следующий вопрос: *имеется ли у матери необычно высокий риск развития инфекции?*

Для этого необходимо тщательно проанализировать состояние здоровья матери (анамнестические данные и настоящее здоровье) с целью выявления факторов, делающих ее особенно чувствительной к инфекции, или выяснения обстоятельств, при которых развитие инфекции представляет для нее чрезвычайную опасность. Этими факторами и обстоятельствами являются следующие:

1. Прием иммунодепрессивных средств (глюкокортикоидов, противоопухолевых препаратов и др.).
2. Ревматические заболевания сердца в анамнезе.
3. Инсулинзависимый диабет в анамнезе.
4. Серповидно-клеточная анемия в анамнезе.
5. Имплантация искусственного клапана сердца после открытой операции на сердце.
6. Присутствие контрацептивной спирали в полости матки на протяжении данной беременности.
7. Наличие инфицированного шва по Shirodkar или McDonald.
8. Проведение нескольких влагалищных исследований после ПРПО.

При возможности отнесения беременной к одной из перечисленных групп наиболее адекватным методом ее ведения можно считать прерывание беременности. После пережатия пуповины следует начать *профилактическое лечение* антибиотиками, используя для этой цели цефокситин в дозе 1 г каждые 6 ч в виде внутривенных инъекций (на курс 4 дозы).

При положительном результате посева у матери антибиотикотерапию следует продолжить в течение 5–10 дней. При этом необходимо произвести замену антибиотика в зависимости от выявленной чувствительности возбудителя. При отрицательном результате посева введение антибиотиков прекращают. Их профилактическое назначение беременным с ПРПО не влияет на показатели перинатальной смертности. Однако антибиотики снижают у матери частоту заболеваний с повышенной температурой тела.

Антибиотики, назначаемые во время родов, уменьшают частоту заражения ребенка стрептококком группы В.

Представляется целесообразным получение беременными женщинами антибиотиков в случае преждевременных родов, а также при возникновении лихорадки в период родов или наличии длительного периода до родов после разрыва плодного пузыря, если срочный анализ на стрептококк оказался положительным.

Опасность развития инфекции. Любая женщина с разрывом плодного пузыря до начала родов должна подвергнуться обследованию по поводу присутствия внутриматочной инфекции. Симптомы инфекции – лихорадка у матери и тахикардия у плода. Если любой из этих симптомов сопровождается напряжением матки и выделениями с гнилостным запахом, диагноз не вызывает сомнений. Между тем напряжение матки и выделения с запахом являются поздними признаками инфекции.

К ранним признакам внутриамниотической инфекции относятся тахикардия плода и небольшое повышение температуры тела матери, однако оба эти симптома не являются патогномичными. Ранее полагали, что определение С-реактивного белка позволит ставить диагноз внутриматочной инфекции, но эти надежды не оправдались.

Несмотря на то что внутриматочная инфекция случайно может и предшествовать разрыву пузыря, все-таки главная опасность заключается в восходящей инфекции из влагалища в полость матки. В связи с этим могут оказаться полезными данные относительно наличия во влагалище патогенных микроорганизмов, особенно ответственных за возникновение большинства инфекций плода, таких как стрептококк группы В, *Escherichia coli* и *Bacteroides*. Антибиотики, назначаемые в процессе родов у женщины-носительницы стрептококка группы В, уменьшают случаи сепсиса и неонатальной смерти от инфекций. Бактерии не всегда выявляются у всех женщин с клиническими признаками интраамниотической инфекции и не всегда отсутствуют у женщин без всяких признаков инфекции. Однако назначение антибиотиков необходимо осуществить как можно скорее после постановки клинического диагноза внутриматочной инфекции. Как известно, разрыв плодного пузыря до начала срочных родов у большинства женщин приводит к развитию родовой деятельности. Почти у 70% таких женщин родоразрешение наблюдается в течение 24 ч и почти у 90% – в течение 48 ч. С поразительным постоянством у 2–5% таких женщин роды не начинаются и через 72 ч, и почти у такой же части беременных роды не наступают и через 7 дней.

Возможно, у последней группы женщин имеется недостаток продукции простагландинов или несостоятельность биосинтеза простагландинов.

Главные неприятности, возникающие при разрыве плодного пузыря до начала срочных родов, связаны с материнской и неонатальной инфекциями, а также с увеличением числа кесаревых сечений.

Инфекция (как материнская, так и неонатальная) является главным осложнением, весьма беспокоящим акушеров. Однако надо подчеркнуть, что прогноз при разрыве плодного пузыря до начала срочных родов существенно изменился, по сравнению с аналогичным прогнозом 50-х годов XX столетия и даже двадцатилетней давности. Поэтому прошлые наработки не должны использоваться в приложении к современной акушерской практике. В настоящее время при разрыве плодного пузыря до начала срочных родов материнская

смертность почти не встречается, перинатальная смертность вследствие инфекции также становится редкостью.

Если у беременной нет слишком высокого риска развития инфекции, приступают к рассмотрению следующего вопроса: *есть ли у плода аномалии развития?*

В каждом случае беременности с ПРПО необходимо тщательное ультразвуковое исследование. Важно подчеркнуть, что УЗИ, кроме того, позволяет, во избежание инфекционных осложнений, воздержаться от влагалищного исследования. Производят посев отделяемого из шейки матки на *Streptococcus agalactiae*. В группах высокого риска показаны также посевы на *Chlamydia spp.* и *Neisseria gonorrhoeae*.

При УЗИ могут быть обнаружены такие аномалии, как микроцефалия, гидроцефалия и анэнцефалия. Однако ультразвуковое и рентгенологическое исследования не позволяют распознать некоторые тяжелые врожденные дефекты, хромосомные аномалии и врожденные нарушения обмена веществ.

Дальнейшее ведение зависит от многих факторов. Принимают во внимание сроки беременности, состояние плода, его предлежание и степень зрелости легких, наличие или отсутствие инфекции, схваток и степень раскрытия шейки матки. В настоящее время при преждевременном излитии околоплодных вод применяют *медикаментозное лечение, направленное на ускорение созревания легких плода, профилактическую антимикробную терапию и токолитическую терапию.*

При наличии пороков развития у плода нет смысла продолжать беременность после ПРПО.

При отсутствии врожденных пороков развития у плода необходимо ответить на следующий вопрос: *сроки беременности больше 34 нед. и/или масса тела плода более 2000 г?*

Для получения правильного ответа оценивают клинические данные, необходимые для определения сроков беременности (дата последней менструации, данные влагалищного исследования в ранние сроки беременности, срок выявления беременности, дата первого шевеления плода, результаты ультразвукового исследования, дата

первого прослушивания сердечных тонов плода с помощью акушерского стетоскопа и др.), а также используют данные УЗИ. Несмотря на недостаточность точности ультразвуковых данных при установлении сроков беременности в III триместре, все же следует положиться на эту информацию при условии отсутствия гипотрофичного плода.

Во многих случаях ПРПО оценка массы тела плода с помощью ультразвука становится затруднительной, так как недостаток жидкости снижает разрешающую способность аппаратуры и точность проводимых измерений.

При положительном ответе (сроки беременности 34 нед. или масса тела плода более 2000 г) не следует препятствовать развитию родовой деятельности. Нет смысла подвергать риску инфекции мать и плод, если вероятность неонатального выживания с благоприятным неврологическим исходом превышает 97%.

В таких случаях при отсутствии признаков или симптомов инфекции можно выждать 24–48 ч после ПРПО, прежде чем начать родовозбуждение. В это время у большинства беременных (около 80%) начинает спонтанно развиваться родовая деятельность. Исключением могут быть женщины со сроками беременности ближе к 34 нед., чем к 37 нед.; у них не наблюдается самопроизвольных сокращений матки в течение указанного выше периода выжидания. В этих случаях, при отсутствии признаков инфекции, время выжидания можно продлить на несколько дней, пока у беременной не начнется родовая деятельность или не появятся ранние симптомы инфекции. Важно подчеркнуть, что заболеваемость матери и плода при длительном и повторном родовозбуждении гораздо выше, чем при сохранении беременности и тщательном контроле за появлением ранних признаков инфекционного процесса.

При отрицательном ответе на вопрос о гестационном возрасте и массе тела плода применяется выжидательная тактика ведения беременных. Иногда у некоторых женщин производится амниоцентез с исследованием амниотической жидкости.

Амниоцентез был рекомендован для определения опасности инфекции, особенно в периоде беременности. Однако поскольку глав-

ную опасность представляет восходящая инфекция, то амниоцентез с целью получения данных посева на культуру непосредственно из внутриматочной полости представляется бесполезным мероприятием. Дополнительные, сопутствующие амниоцентезу осложнения заключаются в неудачах получения амниональной жидкости в значительной доле обследованных, инвазивностью и опасностью самой процедуры, и, что наиболее важно, в слабой корреляции между результатами анализа жидкости и развитием инфекции у плода. Бактерии выявляются далеко не у всех женщин с клиническими признаками интраамниотической инфекции и не всегда отсутствуют у женщин без всяких признаков инфекции.

Сохранение беременности повышает риск преждевременной отслойки плаценты, прижатия пуповины, гипоплазии легких плода, инфекции и сдавления плода в матке. Кроме того, обсуждается риск инфекции и других осложнений, которые могут повлиять на фертильность женщины.

Получение околоплодной жидкости дает возможность оценить зрелость легких плода и выявить инфекционных возбудителей. С этой целью определяют величину отношения лецитин/сфингомиелин (Л/С) в амниотической жидкости и производят ее посев. При амниоцентезе 10–20% случаев посев оказывается положительным. В связи с тем, что амниоцентез – инвазивное вмешательство, необходимо тщательно взвешивать его пользу и риск осложнений. Перед вмешательством определяют наличие свободных участков околоплодных вод, а также близость плаценты, петель пуповины и жизненно важных органов плода к участку плодных оболочек, где планируется произвести прокол.

Преждевременное излитие околоплодных вод способствует ускоренному созреванию легких плода даже в отсутствие лечения. Это одна из причин многообразия мнений по поводу профилактики болезни гиалиновых мембран у новорожденных. При обследовании женщин, у которых преждевременное излитие околоплодных вод произошло до 34-й нед. беременности, было обнаружено, что только у каждого десятого ребенка были незрелые легкие.

Определение у беременных с неинфицированным ПРПО задолго до срока доношенной беременности величины Л/С, характерной для зрелых легких, еще не является показанием к обязательному окончанию беременности. Иногда имеет смысл продлить внутриутробную жизнь плода в *ожидании самопроизвольных родов и созревания шейки матки*. В некоторых случаях это более целесообразно, чем длительное повторное родовозбуждение, иногда приводящее к осложнениям и повышению частоты кесарева сечения.

Медикаментозное лечение.

Ускорение созревания легких плода. Кортикостероиды. Несмотря на многочисленные исследования, мнения о назначении кортикостероидов для ускорения созревания легких плода при преждевременном излитии околоплодных вод остаются противоречивыми. Согласно рекомендациям Национального института здоровья США (1994), кортикостероиды назначают в отсутствие хориоамнионита и не позже 34-й нед. беременности. Применяют бетаметазон или дексаметазон. Сообщалось, что прием кортикостероидов при преждевременном излитии околоплодных вод повышает *риск инфекционных осложнений* (в частности, послеродового эндометрита) у матери, не влияя на риск инфекционных осложнений у новорожденного. Также было отмечено, что назначение антибиотиков снижает риск хориоамнионита на фоне лечения кортикостероидами.

Антимикробная терапия. Эмпирическая антимикробная терапия. Известно, что преждевременное излитие околоплодных вод нередко связано с инфекцией. Однако вопрос об эффективности профилактического назначения антибиотиков при этой патологии окончательно не решен.

Тактика лечения.

1. Эмпирическую антимикробную терапию следует начинать сразу же после взятия материала для посева из шейки матки или путем амниоцентеза, не дожидаясь результатов посева.
2. Необходимо воздержаться от лечения до получения результатов исследований (наличие бактерий или большого количества лей-

коцитов в околоплодных водах при микроскопии или положительные результаты посева материала из шейки матки или околоплодных вод, или большое количество лейкоцитов в мазке, отделяемом из шейки матки, окрашенном по Граму).

3. Следует отказаться от лечения до появления клинических проявлений хориоамнионита.

Схемы лечения. Единого подхода не разработано. Решение о назначении антимикробной терапии зависит от наличия предшествующей инфекции и риска инфекционных осложнений у плода и беременной. При обнаружении возбудителей, передающихся половым путем: *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* – подбирают соответствующие препараты. Исследования показали, что эмпирическое лечение ампициллином, начатое до получения результатов посева, существенно снижает риск инфекционных осложнений у носительниц *Streptococcus agalactiae*. Ампициллин назначают в дозе 1–2 г внутривенно каждые 6 ч. При аллергии к пенициллинам применяют эритромицин внутрь или цефалотин внутривенно. Если результаты посева отрицательны, антимикробную терапию прекращают. При обнаружении в посевах *Streptococcus agalactiae* и *Neisseria gonorrhoeae* антимикробную терапию назначают с учетом чувствительности возбудителя и проводят, по крайней мере, в течение 7 суток. После лечения инфекций, вызванных *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, а также бактериального вагиноза производят повторные исследования.

Профилактика послеоперационных осложнений. Если проводится оперативное родоразрешение, то сразу после пересечения пуповины начинают профилактическую антимикробную терапию.

Острая инфекция. Хориоамнионит. Диагноз обычно ставят на основании клинической картины: тахикардии у матери и плода, болезненности матки при пальпации и лихорадки. Кроме этого, характерен лейкоцитоз (при лечении кортикостероидами уровень лейкоцитов может оставаться в пределах нормы). В сыворотке появляется С-реактивный белок (неспецифический признак воспаления). Диагноз хориоамнионита не служит показанием к операции кесарева сечения. С одной стороны, хирургическое вмешательство повышает

риск инфекционных осложнений у матери, с другой – не снижает риск осложнений у плода.

Лечение хориоамнионита включает неотложную антимикробную терапию и родоразрешение. Препарат и схему лечения выбирают совместно с неонатологом. Большинство авторов рекомендуют начинать профилактику перинатальных инфекционных осложнений сразу же после того, как диагностировано преждевременное излитие околоплодных вод. К наиболее распространенным возбудителям относятся *Bacteroides* spp. (25%), *Escherichia coli* (10%), *Streptococcus agalactiae* (12%) и другие аэробные стрептококки (13%). Часто наблюдается смешанная инфекция. Назначают ампициллин (2 г внутривенно каждые 6 ч) в комбинации с гентамицином. Насыщающая доза гентамицина составляет 1,5–2,0 мг/кг, поддерживающая – 1 мг/кг внутривенно каждые 8 ч. Можно использовать также пенициллин широкого спектра действия и цефалоспорины. В отличие от аминогликозидов, они не обладают ото- и нефротоксическим действием. Если планируется кесарево сечение, дополнительно назначают клиндамицин или другие антибиотики, активные в отношении анаэробов.

3.5. ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА

Целью выжидательной тактики ведения беременных с ПРПО, происшедшим задолго до сроков доношенной беременности, является уменьшение перинатальной смертности и заболеваемости без возможных вредных последствий для матери. Такой подход обоснован, ибо все большее число данных свидетельствует о снижении частоты РДС у женщин с более длительным безводным промежутком при недоношенной беременности. Основной риск консервативного ведения состоит в том, что с увеличением времени после разрыва плодных оболочек возрастает вероятность присоединения внутриутробной инфекции. Единственным путем уменьшения риска развития сепсиса во время мероприятий, направленных на предупреждение РДС, является внимательный контроль за появлением признаков и симптомов инфекции как у матери, так и у плода.

Самопроизвольные роды не служат противопоказанием для осуществления консервативной терапии. Если у беременной к моменту принятия решения о проведении выжидательной тактики наблюдаются регулярные сокращения матки, ей следует назначить лечение бета-адреномиметическими средствами. Однако не стоит предпринимать героических усилий для того, чтобы остановить развитие родов. Не рекомендуется использовать с этой целью большие дозы токолитиков для внутривенного введения.

Во время выжидательного периода лучше не проводить влагалищных исследований, так как они увеличивают риск возникновения септических осложнений у матери и плода и не являются необходимыми в данной стадии осложненной беременности. Если же начинается активная стадия родов, следует произвести влагалищные исследования для контроля за течением родов, но их число должно быть сведено к минимуму.

При поступлении к стационар во время исследований с помощью влагалищного зеркала, проводимых с диагностической целью, необходимо сделать посев содержимого цервикального канала для выявления обычной флоры и гонококка. После этого беременной назначают лечение ампициллином (по 0,5 г внутрь 4 раза в сутки) до получения результатов посева. В этом случае применение ампициллина оправданно, поскольку у беременных с ПРПО отмечается очень высокая частота инфицирования бета-стрептококком. Кроме того, тяжесть инфекции у новорожденных связана с данным возбудителем. При отрицательном результате посева (возбудители не обнаружены) прием ампициллина прекращают. Наличие же роста патогенных микроорганизмов служит показанием к профилактической антибиотикотерапии. Если в культуре вырастает более 100 000 колоний альфа- или бета-гемолитических стрептококков, применение ампициллина следует продолжить. При выявлении гонококка ампициллин отменяют. В этом случае беременной через 30 мин после приема 1 г пробенецида внутримышечно вводят 4,8 млн ЕД водорастворимого прокаина пенициллина G. Если в культуре наблюдается рост смешанной микробной флоры с преобладанием кишечной палочки, ампициллин отменяют и назначают гентамицин в дозе

0,003 г/кг в день (3 внутримышечные инъекции каждые 8 ч). В случае выявления другой патогенной флоры показано лечение теми антибиотиками, к которым чувствительны данные возбудители и которые можно применять во время беременности.

При выжидательной тактике каждые 4 ч у беременной измеряют температуру тела, определяют частоту пульса, а каждые 12 ч – содержание лейкоцитов. Исследование формулы крови проводят при числе лейкоцитов, превышающем $5,0 \times 10^9/\text{л}$. Каждые 12 ч беременную расспрашивают о наличии сокращений матки, чувства озноба, количестве вытекающей из влагалища жидкости, движениях плода. В это же время осуществляется прослушивание и определение частоты сердечных сокращений плода, устанавливается присутствие (или отсутствие) влагалищных выделений с неприятным запахом, а также болезненности матки. Женщины соблюдают постельный режим. Влагалищных исследований не производят. Беременных инструктируют о том, что они не должны принимать душ или ванну.

Приводим план выжидательной тактики ведения беременных с ПРПО.

1. Взять с помощью тампона пробы из цервикального канала для посева на гонококк и обычную флору.
2. До получения результатов посева начать лечение ампициллином по 0,5 г 4 раза в сутки.
3. Не производить влагалищного исследования, если нет необходимости определения степени раскрытия шейки матки.
4. Назначить постельный режим.
5. Назначить полноценную диету.
6. Обсудить план лечения бета-адреносимпатическими средствами: вводить подкожно или внутрь в зависимости от характера родов; через 24 ч следует прекратить введение препаратов, останавливающих развитие родовой деятельности (через 72 ч, если беременная получает глюкокортикоиды).
7. Проводить следующий контроль:
 - а) измерять температуру тела матери и определять частоту ее пульса, а также частоту сердцебиения плода каждые 4 ч;

- б) определять содержание лейкоцитов каждые 12 ч, при выявлении лейкоцитоза ($5,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше) установить лейкоцитарную формулу крови;
 - в) каждые 12 ч проверять, имеются ли болезненность матки, выделения из влагалища с неприятным запахом, определять объем вытекающей жидкости, а также наличие движений плода;
 - г) осуществлять мониторинговое наблюдение за плодом с помощью электронного оборудования каждые 12 ч в случае тазового предлежания плода.
8. Провести лечение бетаметазоном или дексаметазоном в тех случаях, когда масса тела плода менее 1000 г или сроки беременности меньше 28 нед.
 9. Решить вопрос о необходимости антибиотикотерапии и выборе антибиотика после получения результатов посева содержимого цервикального канала.

Ведение беременности зависит от сроков беременности. Приводимые ниже рекомендации можно использовать в качестве основы для составления индивидуального плана ведения беременности.

Среди общих рекомендаций и выбора тактики ведения преимущества того или иного метода лечения в каждом случае сравнивают с риском осложнений для матери и плода. При назначении лечения необходимо быть уверенным в точной диагностике преждевременного излития околоплодных вод. План ведения беременности может быть окончательно принят только после обсуждения с беременной и ее родственниками. Если высок риск рождения глубоко недоношенного ребенка, в составлении плана ведения беременности принимает участие неонатолог. Необходимо обсудить с женщиной ряд вопросов.

Жизнеспособность плода прогнозируют на основании статистических данных клиники, в зависимости от гестационного возраста и предполагаемого веса плода. Предупреждают о наиболее опасных осложнениях недоношенности – болезни гиалиновых мембран, внутривentricular кровоизлиянии и некротическом энтероколите. Выживание недоношенных детей в специализированных отделениях с ис-

пользованием современных методов лечения значительно увеличивает их шансы выжить.

Риск осложнений. Сохранение беременности повышает риск преждевременной отслойки плаценты, прижатия пуповины, гипоплазии легких плода, инфекции и сдавления плода в матке. Обсуждают риск инфекции и других осложнений, которые могут повлиять на фертильность женщины.

Антимикробная терапия и применение кортикостероидов. Обсуждают риск осложнений для матери и плода. Приблизительно рассчитывают, сколько времени потребуется на лечение.

Необходимость госпитализации. В некоторых клиниках беременных с преждевременным излитием околоплодных вод после кратковременного наблюдения продолжают лечить амбулаторно. Такой подход допустим только при затылочном предлежании плода, в отсутствие указаний на недавние кровянистые выделения из половых путей. Другие авторы рекомендуют госпитализацию и строгий постельный режим. Важнейшее условие рождения жизнеспособного ребенка при преждевременном излитии околоплодных вод, особенно на сроках беременности менее 30 нед., перевод беременной в специализированное отделение.

Ниже приведено описание более индивидуализированных методов ведения беременности у женщин 4 подгрупп при запланированной выжидательной тактике.

Сроки беременности 30–34-й нед. У этих беременных масса тела плода при рождении составляет 1200–2000 г. Выживаемость детей при данных сроках беременности и показателях массы тела составляет при соответствующем уходе 85–90%. В последующих наблюдениях установлен такой же процент выживаемости (85–90%) детей без каких-либо серьезных осложнений, включая поражения центральной нервной системы. Значительное снижение этих показателей отмечается в учреждениях, не располагающих необходимым оборудованием для адекватного ухода за новорожденными. Необходим перевод этих детей в специализированные центры.

При массе тела плода 1200–2000 г его легкие почти достигают физиологической зрелости в условиях внутриутробного развития. Поэтому, возможно, некоторое продление безводного промежутка позволит снизить вероятность респираторных осложнений в неонатальный период. Следовательно, в первые 24 ч после ПРПО показано введение бета-миметиков для остановки родов и пролонгирования беременности. По окончании этого периода прекращают введение препаратов, тормозящих развитие родовой деятельности, но воздерживаются от каких-либо активных вмешательств (родовозбуждение) до появления признаков инфекции. У большинства женщин данной группы вскоре после отмены бета-миметиков спонтанно развивается родовая деятельность.

Сроки беременности менее 30 нед. В этой группе наблюдаемых масса тела плода при рождении составляет менее 1200 г. В последнее время прогноз у таких детей значительно улучшился. Например, Minekawa и соавт. (2001) при изучении у 240 беременных выбора метода родоразрешения и длительном наблюдении за детьми, рожденными после преждевременного разрыва плодных оболочек, рекомендуют в течение 24 ч после разрыва плодных оболочек на сроках беременности 24–25 нед. производить операцию кесарева сечения, а свыше 26 нед. – селективные вагинальные роды.

Средняя перинатальная выживаемость у таких детей достигает 75% при условии наблюдения в отделении интенсивного ухода за новорожденными. При динамическом наблюдении почти у 70% из них не обнаруживается никаких неврологических осложнений. Транспортировка еще не родивших женщин этой группы в специализированный центр имеет решающее значение для перинатального исхода. Действительно, при таких сроках беременности шансы на выживание новорожденного вне отделения интенсивного ухода весьма невелики.

На сроках беременности менее 30 нед. при планировании ведения беременности учитывается, что гестационный возраст плода далек от того срока, когда наблюдается физиологическая зрелость легких. Поэтому вопрос о продлении безводного промежутка, как

и фармакологическом воздействии с целью ускорения созревания легких, решается однозначно. Глюкокортикоиды приносят пользу при глубокой недоношенности (масса тела при рождении менее 1000 г) и не дают эффекта у более старших детей. Поэтому кортикостероиды назначают *только в тех случаях, когда масса тела плода не превышает 1000 г* и имеется согласие беременной на их применение (Ариас Ф., 1989). В таких ситуациях в течение 72 ч назначают внутрь или подкожно бета-миметики и на этом фоне проводят лечение бетаметазоном или дексаметазоном. Однако при применении кортикостероидной терапии важно учитывать два момента, которые могут иметь отношение к беременным с ПРПО.

Во-первых, применение глюкокортикоидов вызывает выраженное изменение количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови. Под действием глюкокортикоидов число лейкоцитов в среднем возрастает на 4000 с легким сдвигом формулы влево и уменьшением количества моноцитов и лимфоцитов.

Такие изменения легко можно принять за один из показателей наличия инфекции. Вообще при присоединении инфекции число лейкоцитов увеличивается более чем на 4000, а сдвиг формулы влево выражен более резко с появлением значительного количества нейтрофилов.

Во-вторых, глюкокортикоиды подавляют иммунный ответ и изменяют резистентность организма матери к инфекции. Это влияние бывает достаточно выраженным, и присоединение инфекции у матери с ПРПО при терапии глюкокортикоидами может наблюдаться чаще. Однако высокий риск неонатальных осложнений, связанных с развитием РДС у детей с массой тела менее 1000 г, оправдывает применение кортикостероидных препаратов в данной ситуации.

Беременные с тазовым предлежанием или поперечным положением плода. Особую проблему представляет ведение беременности у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при наличии у них тазового предлежания или поперечного положения плода. В таких случаях большая опасность сопряжена с выпадением пуповины и родоразрешением. Действительно, явное или

скрытое выпадение пуповины в подобных случаях часто происходит в течение безводного промежутка. Поэтому плод должен находиться под постоянным мониторингом наблюдением, осуществляемым с помощью электронного оборудования в первые 24 ч после ПРПО. Далее такой контроль проводится по меньшей мере в течение 1 ч ежедневно на протяжении всего выжидательного периода. Выявление переменных децелераций может указывать на сдавление пуповины.

Рождение недоношенных детей при тазовом предлежании или поперечном положении через естественные родовые пути связано с чрезвычайно высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью. В большинстве случаев родоразрешение должно проводиться путем кесарева сечения с продольным разрезом матки в нижних отделах, что, однако, сопровождается высокой материнской заболеваемостью. И, наконец, напомним, что частота врожденных пороков развития выше у плодов, находящихся не в головном предлежании, поэтому необходимо более внимательно оценивать возможность их наличия у плода.

Пролонгирование беременности, осложненной ПРПО, на несколько недель. Иногда врач-акушер сталкивается с такими случаями, когда беременность с ПРПО продолжается в течение нескольких недель без признаков инфицирования и при полном отсутствии или сохранении небольшого количества амниотической жидкости в полости матки. Возникает вопрос о том, как долго в подобных случаях может продолжаться беременность. Имеются два фактора, определяющих показания к родоразрешению. Во-первых, выявление нарушений состояния плода (дистресс). В этом случае мониторинг (нестрессовый тест) должен проводиться по меньшей мере каждую неделю. При появлении спонтанных или переменных децелераций, указывающих на сдавление пуповины, беременность должна быть закончена.

Вторым фактором является развитие у плода костно-мышечных деформаций. По-видимому, вторичные (по отношению к ПРПО)

аномалии не развиваются раньше 4 нед. пребывания плода в матке с недостаточным количеством амниотической жидкости. Поэтому, если беременность с ПРПО продолжается более 4 нед. и при повторном ультразвуковом исследовании в матке не обнаруживается околоплодной жидкости, беременность следует прервать. Это необходимо сделать во избежание образования амниотических тяжей и развития у плода костно-мышечных деформаций. При наличии ПРПО в амниотической жидкости целесообразно определять наличие альфа₁-антитрипсина ($8,4 \pm 6,8$ мг/дл), что существенно ниже, чем при целом плодном пузыре ($27,4 \pm 23,8$ мг/дл), а также концентрацию ингибитора мочевого трипсина, который при разрыве плодных оболочек составляет $6,1 \pm 4,7$ ед/мл против $21,2 \pm 23,8$ ед/мл при целом плодном пузыре (Капуата и соавт., 1989).

Истмико-цервикальная недостаточность и возможность развития хориоамнионита. Современные исследования показывают, что раннее применение операции наложения кругового шва на шейку матки эффективно по специальным показаниям в ранние сроки беременности, когда шейка матки еще не дилатирована (Humme, 1998). Althuisius и соавт. (1998) показали взаимосвязь истмико-цервикальной недостаточности и хориоамнионита. Шейка матки, особенно цервикальная слизь, которая содержит IgA, является первой линией защиты против болезнетворных микроорганизмов. При недостаточности шейки она укорачивается, плодовая мембрана внедряется в цервикальный канал, и расстояние между наружным зевом и плодными оболочками укорачивается, что приводит к потере цервикальной слизи и микроорганизмы восходящим путем приводит к хориоамниониту и/или внутриматочной инфекции. Положительные посеы высеваются более чем у половины беременных (14–24 нед.), и поэтому их необходимо родоразрешать в течение недели (Romero R. и соавт., 1992). Шов по McDonald позволяет увеличить длину шейки матки, что показано при применении трансвагинального ультразвукового датчика (Althuisius и соавт., 1997); это может ограничивать или даже предохранять от инфекции. Поэтому профи-

лактика восходящей инфекции путем наложения терапевтического шва способствует сохранению слизи шейки матки, что влияет на перинатальные исходы больше, нежели чисто механическая поддержка в сохранении беременности.

Тиреотропин-релизинг гормон. В рандомизированном контролируемом исследовании Alfirévic и соавт. (1996) был использован тиреотропин-релизинг гормон при лечении беременных с угрозой преждевременных родов. Его применение с кортикостероидами влияет на частоту неонатальной смертности и респираторные заболевания до 32 нед. беременности. Как известно, неонатальная смертность до 32 нед. составляет $> 30\%$. В большинстве клинических испытаний тиреотропин-релизинг гормон применяли внутривенно по 400 мкг в течение более 20 мин, вводя 4 раза через 8 ч. Лечение назначалось только матерям, получающим профилактически бета-метазон.

Перспективным следует считать применение *трансдермального нитроглицерина*, которое даже позволяет улучшить состояние маточно-плацентарного кровообращения, в частности, при отсутствии конечно-диастолического кровотока в пупочной артерии (Bartha и соавт., 1996).

Амниоинфузия. Ряд современных авторов рекомендуют применять при ПРПО на сроках беременности 24–32 нед. беременности трансвагинально или трансабдоминально амниоинфузию вместо индукции преждевременных родов (Gonsales и соавт., 2001; Szabo и соавт., 2001; Te-Yao-Hsu и соавт., 2001). Так, Szabo (2001) при введении трансвагинально у 32 беременных или трансабдоминально у 35 беременных отметил, что неонатальные исходы были лучше и продолжительность безводного промежутка с амниоинфузией составила 10,5 дня при трансвагинальном введении жидкости и 8,5 дня – при трансабдоминальном введении жидкости против 5,8 дня – в контроле. Амниоинфузия не оказывает отрицательного влияния на организм матери или плода и показана при амниотичес-

ком индексе меньше 4 см, пролонгирует беременность. Те-Yao-Hsu и соавт. (2001) провели амниоинфузию 17 беременным с маловодием (амниотический индекс меньше 5 см) во II и III триместрах беременности. Отмечено улучшение пупочного кровотока и венозного кровообращения у плода. В настоящее время при определении венозного кровообращения плода, которое должно осуществляться с учетом гестационного возраста плода, в частности, в сроки 28–36 нед. беременности, рекомендуется исследование спектра кровотока и величины пульсационного индекса (ПИВ) в венозном кровотоке (Полянин А. А., 2002; Новикова А. В., 2002; Francisco et al., 2001; Murta et al., 2001; Tarre et al., 2001; Echevarria et al., 2001). Echevarria и соавт. (2001) на огромном клиническом материале (5454 беременных) на сроках 10–16 нед. рассматривают определение венозного кровообращения как маркера перинатальных исходов у плодов.

Таким образом, *на сроках беременности менее 24 нед.*, после подтверждения диагноза преждевременного излития околоплодных вод показано следующее:

1. Проводят посевы мочи и отделяемого из половых путей. При положительных результатах посева определяют чувствительность возбудителя к антибиотикам. Также проводят токсикологическое обследование.
2. Проводят УЗИ для выявления пороков развития у плода, определяют объем околоплодных вод, предлежание плода, локализацию плаценты, предполагаемый вес плода и сроки беременности.
3. При внутриутробной инфекции показано родовозбуждение и внутривенное введение антибиотиков.
4. Если выраженное маловодие сохраняется в течение нескольких суток, показано родовозбуждение, поскольку выжидательная тактика снижает вероятность благоприятного исхода. Если подтекание вод прекратилось и нет выраженного маловодия, показано наблюдение. После амниоцентеза подтекание околоплодных вод (даже в течение нескольких недель) обычно прекращается самостоятельно.

5. Применение токолитических средств и кортикостероидов на сроках беременности менее 24 нед. не показано.
6. Антимикробную терапию начинают до получения результатов посева. Если женщина настаивает на сохранении беременности, в отсутствие инфекции ее можно выписать домой под амбулаторное наблюдение.
7. При обнаружении инфекции, неправильного положения или предлежания плода, выраженного маловодия, а также при схватках, кровянистых выделениях из половых путей и нарушениях сердечного ритма плода беременную госпитализируют.
8. По мере увеличения веса плода риск осложнений снижается и расширяются показания к выжидательной тактике ведения. При весе плода около 500 г и сроках беременности 24 нед. показана госпитализация в специализированный центр, оснащенный всем необходимым для выхаживания глубоко недоношенных детей.

Сроки беременности 24–34 нед. После подтверждения диагноза преждевременного излития околоплодных вод показано следующее:

1. Проводят посевы отделяемого из половых путей, мочи и токсикологическое обследование.
2. Проводят УЗИ для выявления пороков развития у плода, определения объема околоплодных вод, предлежания плода, локализации плаценты, уточнения предполагаемого веса плода и сроков беременности.
3. Мнения по поводу тактики ведения противоречивы. План ведения беременной обычно вырабатывают индивидуально. Ниже представлен один из подходов:
 - в отсутствие инфекции и схваток показано наблюдение. Для исключения хориоамнионита беременную регулярно обследуют;
 - проводят нестрессовый тест и определяют биофизический профиль плода. Появление на КТГ переменных децелераций свидетельствует о прижатии пуповины. Объем околоплодных вод определяют по меньшей мере дважды в неделю;

- антимикробную терапию назначают эмпирически сразу после излития околоплодных вод, до получения результатов посева;
- если принято решение ускорить созревание легких плода, лечение кортикостероидами начинают сразу же после подтверждения диагноза преждевременного излития околоплодных вод. При наличии показаний к неотложному родоразрешению и отсутствии инфекции (внутриутробной или иной локализации) кортикостероиды не применяют;
- использование токолитических средств остается предметом споров. В отдельных случаях эти препараты применяют для продления латентного периода и соответственно снижения риска недоношенности. Следует подчеркнуть, что уже через 16 ч после излития околоплодных вод в ткани легких плода отмечаются изменения, свидетельствующие об ускорении их созревания;
- по мере увеличения латентного периода и на сроках беременности более 30 нед. проводят ежедневное обследование матери и плода для исключения преждевременной отслойки плаценты и скрытой внутриутробной инфекции, часто приводящей к преждевременным родам;
- в медицинской карте записывают план ведения беременности и предполагаемый метод родоразрешения. При неправильном положении и предлежании плода рекомендуется кесарево сечение. При тазовом предлежании вопрос о методе родоразрешения решают совместно с беременной.

Сроки беременности 34–37 нед. После диагностики преждевременного излития околоплодных вод еще раз уточняют сроки беременности.

1. При наличии внутриутробной инфекции показаны родовозбуждение и антимикробная терапия.
2. В отсутствие инфекции и других осложнений беременности проводят наблюдение в течение 12–24 ч с целью самопроизвольного начала родов.

3. Для профилактики инфекции у новорожденного (например, вызванной *Streptococcus agalactiae*) беременной назначают antimicrobные средства.
4. Если в течение 12–24 ч роды не наступают, по мнению большинства авторов, следует проводить родовозбуждение.
5. Если сроки беременности точно не установлены, проводят исследование околоплодных вод с целью определения зрелости легкого плода. До уточнения сроков беременности и определения зрелости легкого плода родовозбуждение не начинают.
6. На этих сроках беременности токолитические средства и кортикостероиды неэффективны.

Сроки беременности более 37 нед. (доношенная беременность).

1. Проводят посев мочи и отделяемого из половых путей.
2. Уточняют сроки беременности.
3. Одни авторы рекомендуют начинать родовозбуждение сразу после постановки диагноза преждевременного излития околоплодных вод. Другие считают, что в отсутствие инфекции и других осложнений можно подождать самопроизвольного начала родов (но не более 12 ч) (Трусов Ю. В. и соавт., 2001).
4. Если после преждевременного излития околоплодных вод обнаруживают незрелость шейки матки и выбирают выжидательную тактику ведения, повторных влагалищных исследований проводить не следует.
5. Если безводный промежуток превышает 18 ч, в родах проводят профилактику инфекции, обусловленной *Streptococcus agalactiae*.

Как известно, антибиотики наиболее часто назначают при беременности. 34,5% беременных в ранние сроки беременности получают antimicrobную терапию, при этом 46% из них получают 1 курс лечения и 21% – много курсов antimicrobной терапии. Основными показаниями для их применения служит внутриматочная инфекция как причина ПРПО, а также необходимость профилактики преждевременных родов или связанных с ними материнских и неонаталь-

ных осложнений. Ряд исследований показывают, что наиболее частый путь инфицирования является восходящим – из вагины и шейки матки. Другие потенциальные пути: гематогенный – через плаценту и ретроградный – из брюшной полости через фаллопиевы трубы, а также во время инвазивных процедур.

При этом микрофлора, связанная с ПРПО, включает широкого спектра аэробные и анаэробные грам⁺ и грам⁻ бактерии. Кроме того, в настоящее время в генитальном тракте обнаруживаются хламидии, микоплазмы, гонорея, бетастрептококк и т. п.

Недоношенные новорожденные и плоды склонны к инфекции, так как они не получают достаточных количеств профилактических антител от матери, в результате того что большинство антител переходит через плаценту в последние 4–6 нед. беременности.

Потенциальный риск лечения антибиотиками включает аккумуляцию медикаментов в плодовой части, вследствие незрелости плодового метаболизма и в связи с токсичностью и тератогенностью лекарств (Heikkilä, 1998). Большинство антибиотиков – пенициллины, цефалоспорины и эритромицин могут быть использованы как относительно безопасные лекарства при беременности. Трансплацентарный пассаж пенициллинов связан с рядом обстоятельств, а также с низкой степенью связывания белками плазмы крови, которое обычно составляет 5–20%. В случаях с ПРПО антибиотики в высоких дозах пролонгируют беременность и уменьшают неонатальную заболеваемость.

Показано, что инфекция тесно связана с ПРПО и приводит к преждевременному разрыву плодных оболочек в 50% случаев. Для ее лечения необходимо назначение нескольких антибиотиков. Ф. Ариас (2001) у 614 беременных применял ряд комбинаций: комбинацию ампициллина и эритромицина внутривенно в течение 48 ч и затем пероральное назначение амоксициллина (amoxicillin) и эритромицина в течение 5 дней. Этот режим антимикробной терапии приводил к существенному уменьшению плодовой и неонатальной смертности, РДС, тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, тяжело-некротизирующего энтероколита и сепсиса в течение 72 ч после

рождения (Mercer V. et al., 1997). Схожие результаты с применением внутривенно ампициллина и перорально амоксициллина (клавуланата) отмечены в ряде работ (Lovett et al., 1997).

В настоящее время используют ряд антибиотиков: цефалексин, мезлоциллин, эритромицин, цефизокс, пиперциллин, клиндамицин/гентамицин и сочетание ампициллин/гентамицин/клиндамицин. Все эти антибиотики оказывают также влияние на бета-стрептококковую инфекцию.

Наиболее обстоятельной работой следует считать исследование антимикробной терапии с ПРПО (ORACZE-1), в котором были задействованы 4826 женщин из 161 центра Англии (Kenyon et al., 2001). Пациентки были разделены на 4 группы: 1197 беременных получали 250 мг эритромицина; 1212 беременных – 250 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты; 1225 беременных – плацебо, 4 раза/день 10 дней или до родов.

Не было выявлено существенных различий между группой беременных, получавших эритромицин и плацебо, а когда исключили многоплодную беременность, это различие стало существенным.

Не выявлено также существенных различий между группой беременных, получавших амоксициллин/клавулановую кислоту и плацебо или сочетание эритромицин и плацебо. Амоксициллин/клавулановая кислота самостоятельно или в сочетании с эритромицином имела существенно выше частоту некротизирующего энтероколита, чем самостоятельно эритромицин или плацебо. Таким образом, эритромицин улучшает течение беременности с ПРПО, а амоксициллин/клавулановую кислоту следует избегать применять, так как этот препарат связан с повышением частоты некротизирующего энтероколита (Mercer et al., 1999; Terrone et al., 1999). Итак, эритромицин должен быть антибиотиком первого выбора для лечения ПРПО. В то же время длительность лечения не ясна – 72 ч, 5 дней, 7 дней, 10 дней и до родов. Нет убедительных данных о необходимости внутривенного введения больших доз антибиотиков до перехода на их пероральное применение.

При ПРПО одновременное назначение кортикостероидов снижает частоту РДС, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизи-

рующего энтероколита и неонатальной смертности при условии их применения до 32 нед. беременности. При этом данные препараты надо назначать только один раз. Повторное введение кортикостероидов может привести к материнскому и неонатальному сепсису.

Токолитики следует применять ограниченно и только в течение короткого промежутка времени. В основном они нужны для перевода беременной в специализированный центр третьего уровня. Для пролонгирования беременности эти препараты малоэффективны (Ариас Ф., 2001).

ГЛАВА 4. ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ БЕРЕМЕННЫМ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Преждевременные роды – серьезное акушерское осложнение, связанное с высоким риском перинатальной заболеваемости и смертности. Преждевременные роды в редких случаях приводят к смерти или заболеваниям матери. В противоположность хорошему ближайшему прогнозу для матери, влияние преждевременных родов на плод весьма неблагоприятно: неонатальная смертность довольно высока, а неонатальные заболевания являются частыми и тяжелейшими осложнениями.

4.1. СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЭТНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Существует тесная связь между рождением детей с малой массой тела и низким социально-экономическим уровнем жизни беременных. Наиболее ценные данные по этому вопросу получены в Англии, где беременные женщины распределены по различным классам в зависимости от их социально-экономического положения. В классы I и II включены женщины, занимающиеся интеллектуальным трудом или административной работой, класс III состоит из канцелярских служащих, к классам IV и V относятся неквалифицированные или малоквалифицированные работницы. Показано, что

частота преждевременных родов составляет 10,9% у женщин IV и V классов и 4,3% – у беременных I–II классов. Невыясненным остается вопрос, в какой степени повышение рождаемости детей с малой массой у женщин, имеющих плохие социально-экономическими условия жизни, является следствием преждевременных родов и в какой – отражением тенденции, характерной для данных сроков беременности. Очевидно, что неполноценность питания имеет место в малообеспеченных семьях, служит причиной задержки роста плода. В исследованиях, проведенных в развивающихся странах, установлено, что 50% детей с малой массой тела при рождении являются скорее маленькими по отношению к данным срокам беременности, чем недоношенными.

В США рождение недоношенных детей чаще наблюдается у беременных с темной кожей и выходцев из Пуэрто-Рико. В какой же степени большая частота рождения детей с малой массой тела или недоношенностью в этих этнических группах отражает генетическую или биологическую предрасположенность? Возможно, она является следствием низкого дохода семьи, неполноценного питания, недостаточного уровня образования, тяжелой физической работы женщины или других социально-экономических факторов. Анализ более 45 000 беременностей показал, что экономические факторы не могут дать исчерпывающего объяснения проблемы. Высказано мнение, что у лиц африканского происхождения имеется предрасположенность к рождению детей меньших размеров с более выраженными признаками зрелости. Приведенные данные противоречивы и, по мнению Ф. Ариас (1989), в ближайшие годы изучение этого вопроса будет продолжено.

Материнские факторы. Важным фактором, обуславливающим рождение ребенка с массой тела менее 2500 г, может быть масса тела матери до беременности. У женщин, весивших до беременности 50,8 кг, по сравнению с теми, у которых масса тела составляла 57 кг, рождение детей с малой массой тела наблюдается в 3 раза чаще.

Менее четкая связь прослеживается между возрастом матери и массой тела плода при рождении. Группу высокого риска состав-

ляют юные первородящие в возрасте 15–17 лет (Абрамченко В. В., 2000).

Установить существование причинно-следственных связей между любым из перечисленных материнских факторов и преждевременными родами довольно трудно. Все указанные факторы четко коррелируют с рождением детей с массой тела меньше ожидаемой для данных сроков беременности, а не с преждевременным началом родовой деятельности.

Акушерские факторы. Наиболее важным фактором, способным оказывать влияние на массу тела ребенка при рождении, является увеличение массы тела матери во время беременности. При ее повышении примерно на 13,5 кг исход беременности благоприятен не только в отношении массы тела ребенка, но и в плане неонатальной смертности и заболеваемости. И напротив, недостаточная прибавка массы тела матери или даже ее уменьшение во время беременности – признак возможного рождения плода с массой, меньшей для данного гестационного возраста. Другая важная характеристика, имеющая значение только у многорожавших женщин, – масса тела при рождении у предыдущего ребенка. Действительно, если предыдущий ребенок родился с массой тела менее 2500 г, вероятность рождения ребенка с такой же массой при следующей беременности равна 24,8%. Масса тела ребенка будет существенно выше (вероятность в этом случае достигает 5,8%), если у предыдущего ребенка масса тела превышала 2500 г.

Другие важные факторы, связанные с наличием в анамнезе преждевременных родов: число предыдущих самопроизвольных абортов, число и особенности предыдущих медицинских абортов, а также число предыдущих преждевременных родов (Paarlberg et al., 1999; Dejin-Karlsson et al., 2000).

Некоторым исследователям удалось выявить связь между массой тела новорожденного и числом родов. По данным М. В. Медведева, Е. В. Юдиной (1998), задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) чаще наблюдается у женщин интеллектуального труда и учащихся высших учебных заведений, что, очевидно, связано

с большим эмоционально-психическим напряжением во время беременности.

Несмотря на более высокий процент акушерских осложнений и патологии новорожденных при беременности, протекающей с угрозой самопроизвольного аборта, сохранение такой беременности является оправданным, как как в дальнейшем дети развиваются нормально, а доношенная беременность благоприятно влияет на репродуктивную систему женщин. В то же время при привычном невынашивании (два и более самопроизвольных аборта в анамнезе) ухудшается прогноз для деторождения (Nikcevic et al., 1999).

Наряду с социально-экономическими и этническими факторами, а также материнскими и акушерскими факторами, психическому состоянию уделяется значительно меньшее внимание.

В большинстве исследований особенности психического состояния беременной женщины рассматриваются в рамках неосложненной беременности (Абрамченко В. В. и соавт., 1976–2000 гг.), при гестозах (Абрамченко В. В., Каплун И. Б., 1992; Воронцова Г. М., Сидоров А. Е., 1999; Лапочкина Н. П. и др., 1999; Коваль И. П. и др., 1998; Шатилова Н. А., 2000; Брехман Г. И., 2000). Изучение особенностей психического состояния женщин при угрозе прерывания беременности представляет большой интерес в плане психопатологических классификаций психических нарушений (Бодяжина В. И., 1980; Reading, 1992; Lederman et al., 1992; Franke, Hinze, 1992; Gath, 1992; Pramilla Senanayake, 1992; Woods, 1992; Connon, 1992).

Недостаточно разработаны факторы риска развития этих нарушений. Частота этих факторов риска колеблется в широких пределах – от 15 до 62,6% (Laple, 1988 и др.). Также не существует единого мнения о роли психических факторов в возникновении угрозы прерывания беременности.

Психосоматический подход к акушерским проблемам в медицине почти с момента его возникновения допускал возможность того, что психическое состояние матери может влиять на течение беременности.

Привычные выкидыши, недоношенность и даже бесплодие рассматривали как буквальное воплощение в действие подсознатель-

ных желаний женщины. Неукротимую рвоту и даже тошноту во время беременности трактовали как подсознательное стремление женщин избавиться от беременности. Вообще говоря, эти предположения не способствовали выработке каких-либо полезных клинических рекомендаций, поскольку продолжительность лечения у психоаналитика, обычно рекомендуемого для устранения этих состояний, значительно превышает продолжительность беременности. Позднее поверхностное объяснение психогенных воздействий на возникновение сложных проблем у беременных подверглось критике. Эта проблема достаточно серьезна. Установление нераспознанной до сих пор психогенной этиологии осложнений беременности и родов могло бы принести большую пользу женщинам, поскольку в этом заключена надежда на успешное лечение многих осложнений или их профилактики. Однако, по мнению А. Seiden (1982), при безответственном использовании этой теории велика опасность ятрогенных осложнений, которые охватывают период воспитания ребенка. Существует двойная опасность. Ошибочное мнение о том, что то или иное осложнение имеет психогенную природу, может помешать своевременно начать правильное медицинское лечение болезни. Кроме того, врач в этом случае не считает необходимым проводить дальнейшие поиски эффективного способа лечения, а женщина убеждена, что осложнение возникло по ее собственной вине, т. е. что у нее был неправильный эмоциональный настрой в отношении ожидаемого ребенка. Если женщина отнесется к этому объяснению серьезно, ее доверие к собственным самопроизвольным реакциям будет подорвано, ее способность справляться с трудностями снизится, а вероятность появления у нее беспокойства и развития депрессии возрастет.

Таким образом, проблема, связанная с психофизиологическим подходом к акушерским вопросам, аналогична проблеме, стоящей перед психосоматической медициной вообще. Безответственное приращение психосоматических концепций представляет собой потенциальную опасность при лечении: они предполагают деление беременных на «нормальных» и «ни к чему не пригодных». Специфические трудности, возникающие у женщин, которых относят к второй

категории, могут считаться находящимися вне компетенции врача, не являющегося специалистом в этой области. В отношении между беременной и врачом, вследствие этого обстоятельства, может вкратиться излишнее морализирование, происходящее к конечному счету из-за неуместного противопоставления духа телу. Поэтому не существует единого мнения о роли психических факторов в возникновении угрозы прерывания беременности.

Заметим, что лишь с наступлением беременности роль этих факторов столь очевидна. Поскольку беременность следует за половым сношением, по существу являющимся психосоциальным фактором, и развивается на фоне возрастающего воздействия других психических факторов вплоть до критических событий, связанных с родами, рождением ребенка и развитием привязанности к нему (все эти фазы сами по себе чрезвычайно подвержены психосоциальным стрессам), нет ни одного момента в период беременности, когда можно было бы пренебречь опасностью развития психической травмы и стресса. Поэтому акушеру необходимо знать механизмы воздействия психических факторов на беременную и использовать эти знания в своей работе (табл. 6).

Психическая травма может быть острой или хронической. В случае хронической психической травмы, вероятно, более уместно говорить о стрессе. Стресс может оказывать положительное или отрицательное воздействие на человека, вызвать затруднение, которое личность преодолевает, или же подавить индивидуума.

Возможные источники психической травмы у беременных. Существуют три основные категории психических травм: 1 – возникающие в результате самой беременности; 2 – обусловленные конкретной ситуацией возникновения и протекания беременности; 3 – случайно совпадающие по времени с беременностью. В свою очередь, такие факторы, как сложившиеся ранее (до беременности) свойства личности и ее стиль поведения в трудных ситуациях, а также особенности социальной системы, взаимодействуют с травмой, усиливая или модифицируя психологические и физиологические реакции будущей матери на действие стрессов (табл. 7).

Психосоматические концепции в акушерстве и их использование (Seiden A., 1982)

<i>Правильное использование</i>	<i>Неправильное использование</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Психосоциальный стресс играет определенную роль в развитии большинства часто встречающихся серьезных акушерских ситуаций, связанных с повышенным риском. Надежда на уменьшение числа случаев недоношенности, преэклампсии и затрудненных родов при помощи предупреждения или раннего начала лечения стрессовых состояний может стимулировать благоприятное течение родов 2. Более точное значение механизмов, при помощи которых стресс отягощает исход беременности, позволяет произвести целенаправленное вмешательство, что должно повысить эффективность лечения 3. Общее внимание к психосоциальной стороне жизни беременной само по себе является поддерживающим фактором, а потому и уменьшающим интенсивность стресса 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Состояние беременной, обусловленное физиологическими осложнениями, может быть неправильно расценено как результат действия психосоциальных причин или неполноценности личности 2. Если акушерские осложнения считать результатом неполноценности личности беременной, это может привести к утрате женщиной чувства собственного достоинства, развитию у нее вторичной депрессии, дальнейшей деморализации, утрате уверенности в себе и самообладания, утрате чувства радости, возникающего при беременности и соблюдении предписанного режима, снижению способности привязаться к ребенку и воспитывать его 3. Снижение эффективности медицинского и акушерского лечения. Врач, не знающий психиатрии или не имеющий опыта в области психоаналитического подхода, часто чувствует себя неспособным помочь женщине справиться с реакциями на ситуацию типа «сражайся или беги», что мешает обеспечению не только соответствующего психиатрического лечения, но и правильного регулярного акушерского ухода. Нарушение отношений между беременной и врачом может повлиять на качество дальнейшего лечения из-за того, что женщина не захочет рассказывать врачу о ранних симптомах серьезных осложнений, а врач, в свою очередь, может не поверить ей, даже услышав подобный рассказ 4. Беременной, которую привыкают считать неполноценной личностью, душевнобольной или вечно жалующейся на недомогания, могут провести лечение чрезмерными дозами лекарственных препаратов, чтобы успокоить ее, в результате чего подвергается опасности ее будущий ребенок

Основные источники психической травмы во время беременности (Seiden A., 1982)

<i>Травма</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Повреждение головы: сотрясение мозга; кровотечение (экстрадуральное, субдуральное) 2. Непрямое повреждение головы: множественные микрокровоизлияния в мозг 3. Гипоперфузия: кровопотеря, приводящая к понижению кровяного давления; закупорка сосудов 4. Гипоксия: повреждение легких; вдыхание дыма. 5. Нарушение кислотно-основного состояния и/или обмена между вне- и внутриклеточной жидкостью
<i>Ятрогенные мозговые синдромы, обусловленные органическими изменениями в мозге</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Лекарственные препараты: седативные, гипотензивные, психомиметики 2. Гипотензивный синдром при положении беременной лежа на спине, особенно у женщины, находящейся в коме и имеющей большие сроки беременности 3. Потеря чувствительности или чрезмерная чувствительность: синдром лечения в отделении интенсивной терапии
<i>Эндокринные нарушения</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Заболевания щитовидной железы 2. Диабет, гипогликемический синдром 3. Недостаточность или гиперфункция надпочечников

<p><i>Характеристики органического поражения мозга, вызывающего впоследствии психическую травму</i></p>	<ol style="list-style-type: none">1. Дезорганизация и дезориентация познавательной способности:<ul style="list-style-type: none">• снижение способности к сотрудничеству;• заметное снижение способности преодолевать трудности и механизмов защиты;• беспокойство, легко возникающее и трудно поддающееся лечению;• заметное снижение способности правильно оценивать возникшую ситуацию2. Чувствительность к условиям окружающей среды:<ul style="list-style-type: none">• необходимость в привычной, знакомой обстановке для восстановления познавательной способности; необходимость в окружении знакомых лиц, которым пострадавшая доверяет3. Потеря контроля над проявлением эмоций:<ul style="list-style-type: none">• повышенный уровень проявления эмоций: тревога, чувство вины, депрессия, гнев;• несоответствующая эмоциональная реакция, которая может быть или не быть связана с потерей способности оценивать ситуацию;• эмоциональная лабильность, раздражительность;• снижение или повышение болевого порога;• кажущаяся сильная боль, которая может быть главным образом следствием тревоги4. Вегетативные нарушения:<ul style="list-style-type: none">• расстройство сна;• снижение или чрезмерное повышение аппетита;• снижение нормального чувства жажды и нарушение механизмов терморегуляции;• возможность вторичных нарушений кислотно-основного состояния
---	---

Беременность как источник психической травмы. Очевидно, что *обстоятельства, при которых происходит зачатие, сами по себе могут нанести травму женщине.* Зачатие может произойти в результате изнасилования, кровосмешения или случайной связи. Беременность может развиться в результате прочного союза, но неожиданно: при невыполнении правил пользования противозачаточными средствами, отсутствии осмысленного планирования семьи или спонтанно излеченном бесплодии. Женщина может сознательно забеременеть в надежде укрепить свой союз с отцом ребенка, но затем обнаружить обратный результат.

Психологические факторы, связанные с желанной беременностью, могут быть источниками стресса.

Источники ситуационной травмы. Взаимоотношения с отцом ребенка являются основным потенциальным источником стресса и травмы беременной. Будущие отцы, независимо от их семейного положения, могут реагировать на беременность женщины самым непредсказуемым образом. Действительно, чувство дискомфорта у мужчины при беременности жены возникает достаточно часто, результатом чего являются случаи избиения беременной жены, что, в свою очередь, указывает на то, что беременность для женщины и в этом отношении представляет собой период повышенного риска.

Взаимоотношения с другими людьми также могут быть источниками ситуационной травмы беременной. Однако наибольшее беспокойство представляют конфликты социальной природы. Конечно, большое беспокойство вызывает и конфликтная ситуация в связи с вопросом о совмещении работы и материнства. Многие полагают, что работа матери вне дома приносит вред детям или же препятствует развитию привязанности ребенка к матери, несмотря на то что в систематических научных исследованиях этот факт не подтверждается.

Другие дети беременной могут быть источниками ситуационной травмы.

Экономические аспекты могут быть очевидным источником стресса и травмы у беременной.

Отрицательные стрессовые ситуации, вполне переносимые самой женщиной, могут оказывать длительное действие на плод.

4.2. ВОЗМОЖНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ НА БЕРЕМЕННУЮ

Результаты воздействия психической травмы, нанесенной во время беременности (табл. 8), могут проявиться в самые различные периоды времени в разных ситуациях. Психическая травма может влиять на самочувствие женщины, ее аппетит, диету и переносимость беременности. Такая травма может изменить течение и длительность беременности, способствуя преждевременному началу родов или их задержке, или развитию затянувшихся родов, или снижению родовой деятельности. Психическая травма может влиять на течение родового процесса или на способность женщины переносить боль и тем самым регламентировать количество лекарственных препаратов, в которых женщина будет нуждаться или которые она потребует, что, в свою очередь, определяет течение родов. Снижение родовой деятельности или роды, протекавшие при введении большого количества лекарственных веществ, могут сказаться на состоянии ребенка в момент рождения. И наконец, от психологических факторов во многом зависит качество процесса установления отношений между матерью и ребенком при его рождении, а также в ближайшем и отдаленном послеродовом периодах.

Во время беременности стрессовое состояние матери может передаваться плоду, что оказывает преходящее или постоянное воздействие на развитие и функцию нейроэндокринных систем плода, а возможно, и других его органов и систем. В результате введения матери лекарственных препаратов при лечении физических или психических травм и стресса у ребенка могут развиваться анатомические или поведенческие аномалии (Коваленко Н. П., 2000; Абрамченко В. В., 2000; Мальгина Г. Б., 2003).

4.3. МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПЛОД ПСИХИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ, ПОЛУЧЕННОЙ БЕРЕМЕННОЙ

Выкидыш или преждевременные роды. Возможность того, что стресс или травма могут вызвать выкидыш, с древних времен

Психосоциальные источники психической травмы во время беременности (Seiden A., 1992)

<p><i>Источники, непосредственно связанные с беременностью</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Обстоятельства, при которых произошло зачатие (изнасилование, кровосмешение, соблазнение – оставление, амбивалентные эмоции) 2. Решение о сохранении или прерывании беременности как источник стресса и возникновения тревожного состояния 3. Продолжающееся в течении длительного времени двойное отношение к беременности: отрицательная реакция на изменение телосложения; беспокойство или разочарование, вызванное изменением сексуального влечения 4. Страх пред изменением взаимоотношений с окружающими. Страх перед косвенным воздействием на беременность амбивалентных эмоций
<p><i>Источники, связанные с ситуацией, при которой развивается беременность</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Взаимоотношения с отцом ребенка: <ul style="list-style-type: none"> • явный или скрытый конфликт; • осложненные супружеские или внебрачные отношения; • разочарование будущего отца ребенка 2. Взаимоотношения со взрослыми в семье, на работе, в учебном заведении 3. Взаимоотношения со своими другими детьми 4. Экономические факторы
<p><i>Источники, случайно совпавшие по времени с беременностью</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Все обычные источники травмы встречаются во время беременности 2. Их воздействие может быть более сильным, чем если бы подобная травма произошла в другой период: <ul style="list-style-type: none"> • повышение экономических потребностей, связанных с беременностью и воспитанием детей; • повышение потребности в эффективной социальной программе для обеспечения заботы о матери и помощи в уходе за ребенком; • повышенная уязвимость по отношению к изменениям во взаимоотношениях и психосоциальных поддерживающих факторах

<p><i>Имевшиеся ранее психические заболевания, психопатия или умственная неполноценность</i></p>	<ol style="list-style-type: none">1. Роль этого источника часто переоценивают, что вызвано недостаточным вниманием к социальным факторам окружающей среды. Тяжелые психические заболевания развиваются приблизительно у 10 % населения, в то время как психосоциальные стрессы в США фактически происходят повсеместно и особенно свойственны современным ситуациям, складывающимся в период беременности и воспитания ребенка2. В зависимости от обстоятельств имевшееся ранее заболевание может обостриться, иногда исчезнуть или (это происходит чаще в связи с беременностью) может наступить временное улучшение состояния3. Существует опасность, что больная, упорно отрицающая какие бы то ни было затруднения, внезапно перестанет их отрицать, вслед за чем ее заболевание проявится во время беременности или в послеродовом периоде4. В том случае, если будет установлено, что беременная страдала ранее психическим заболеванием, нельзя исключить, что дополнительным источником возникновения затруднений могут являться ситуационные осложнения. Точно так же ситуационные осложнения у беременной не исключают того, что ее текущие затруднения дополнительно осложняются имевшимся у нее ранее психическим заболеванием
--	---

признавалась в качестве объяснения несоразмерности между имеющимися иногда, по-видимому, небольшими повреждениями у матери и сильным их воздействием на плод. Конечно, предмет обсуждения весьма сложный. Естественно, взаимосвязь между психической травмой и повреждением плода не является прочной и неизменной и не во всех случаях беременность, осложненная в результате воздействия стресса, должна обязательно закончиться выкидышем. Возможные механизмы воздействия травмы, полученной будущей матерью, на плод остаются спорными, и весьма вероятно, что одновременно могут действовать несколько механизмов (табл. 9).

Фактически все механизмы, перечисленные в левом столбце (механизмы), вызывают эффекты, перечисленные в правом столбце (эффекты). Степень взаимосвязи между ними или значение каждого из них изменяется в зависимости от биологического вида, силы воздействия или стресса, а также от сроков беременности, когда произошло воздействие.

В ряде исследований было показано, что клинический уровень тревоги, возникающей у будущей матери, связан с различными акушерскими осложнениями. Ни в одном случае не было установлено какой-либо специфичности во взаимосвязи между состоянием тревоги у матери и недоношенностью ребенка.

Нейроэндокринные механизмы, не вызывающие выкидыша, но воздействующие на рост и развитие плода. В исследованиях 1960-х годов изучались эффекты, которые могут быть названы тератогенными изменениями поведенческих реакций, хотя в то время этот термин и не использовался. Исследователей интересовал вопрос, может ли стресс, воздействовавший на беременную, влиять на развитие плода таким образом, что результаты этого воздействия проявятся в виде изменений поведенческих реакций в отдаленные периоды жизни ребенка. В некоторых работах показано, что как акушерские осложнения, так и отдаленные неблагоприятные воздействия на ребенка (задержка умственного развития ребенка и нарушение поведенческих реакций, в том числе гиперактивность, невроз, странности характера и аутистические и психотичес-

Механизмы влияния на плод стресса и травмы, воздействующих на беременную (Seiden A., 1982)

Механизмы	Эффекты
<ol style="list-style-type: none"> 1. Непосредственное воздействие на поведение плода (шум) 2. Передача через нервную систему матери: вегетативная нервная система (сокращения матки или угнетение их; сужение сосудов матки); спонтанные реакции со стороны нервной системы (изменение дыхания, влияющее на оксигенацию, внутрибрюшное давление во время родов) 3. Передача через гуморальную систему матери. Воздействие катехоламинов, гормонов щитовидной железы, стероидных и половых гормонов, инсулина и др. 4. Ятрогенный механизм: непосредственное воздействие лекарственных препаратов и лечебных процедур; самолечение лекарственными препаратами и другими веществами, изменение диеты, факторы окружающей среды (госпитализация); беспокойство (следовательно, выделение катехоламинов), вызванное незнакомой окружающей обстановкой, потеря самообладания, боль; окружение; пугающее или вызывающее гнев поведение обслуживающего персонала; изоляция и/или удаление от близких людей 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Овуляция, прохождение спермы, имплантация яйцеклетки, формирование желтого тела 2. Способность матки к самопроизвольным сокращениям 3. Сужение или расширение сосудов матки 4. Поведение плода в матке 5. Рост и общее развитие плода 6. Рост плода и развитие его нейроэндокринной системы 7. Рост плода и развитие других его систем, особенно тех, которые способны стать мишенями психосоматических заболеваний 8. Начало, длительность и характер протекания родового процесса 9. Характер и интенсивность установления взаимной привязанности между матерью и ребенком в первые часы и минуты после родов 10. Отдаленные воздействия на эмоциональное, интеллектуальное, психосоматическое состояния ребенка: умственная отсталость, повышенная эмоциональность, гиперактивность, предрасположенность к психическим заболеваниям, предрасположенность к психосоматическим заболеваниям

кие расстройства в детстве и у взрослого) чаще наблюдаются как последствия беременностей, осложненных состоянием повышенного беспокойства женщины, ее физическими заболеваниями, травмой и ситуациями, вызывающими стресс.

Осложняющим обстоятельством при проведении научных исследований на людях, конечно, является трудность распознавания различных этиологических факторов, играющих, возможно, важную роль. Женщины, находящиеся в тяжелом социально-экономическом положении, испытывают дефицит питания, у них существует большая вероятность возникновения стрессов и травм, их дети растут в менее благоприятных условиях (Далгатова С. В., Омаров С.-М. А., 2000; Seiden A., 1982).

Таким образом, пренатальное и постнатальное воздействия на психику женщины трудно отделить друг от друга и от физиологического влияния этих факторов на развивающуюся нервную систему плода.

Вследствие очевидных этических причин нельзя вызывать намеренно развитие более сильных и длительных стрессов, и потому трудно выяснить, в какой степени они обладают кумулирующим действием, препятствующим развитию адаптации организма плода к изменяющимся условиям.

Даже если известно, что стресс, воздействующий на женщину во время беременности, может оказать долговременное влияние на плод, избежать его не всегда возможно. Естественно, врач-акушер, осуществляющий антенатальное наблюдение за беременной, хотел бы в идеале снизить степень выраженности стресса или, если это не удастся, свести к минимуму его последствия как для матери, так и для ребенка. Поскольку препараты, воздействующие на психику, широко применяют для снижения стрессовых реакций у женщин, безопасность и эффективность данных лекарственных средств для беременных представляют собой острую клиническую проблему. Эта проблема становится еще более сложной, если учесть, что непосредственные и отдаленные результаты воздействия таких препаратов могут быть разными.

При изучении психических факторов и угрозе прерывания беременности важно учитывать влияние разнообразных психических воздействий, психологические особенности и особенности развития личности.

Личностные особенности женщин при угрозе прерывания беременности. Большинство нижеследующих описаний принадлежит психоаналитикам. Для женщин с угрозой прерывания беременности или при привычном невынашивании наиболее характерны такие черты, как повышенная чувствительность, ранимость, тревожность, неуверенность, зависимость от обстоятельств. Женщинам другого типа присущи «мужское» агрессивное поведение, стремление к независимости, карьере, уклонение или отказ от женской и материнской роли. Таким образом, существует определенный личностный склад женщин, предрасположенных к невынашиванию беременности.

В то же время отсутствует четкая классификация психических расстройств при беременности, осложненной угрозой ее прерывания. Невротические нарушения у женщин с выкидышами проявляются чаще всего в виде беспокойства, напряжения, страха с признаками «неврастении, психастении, истерии». Подчеркивается, что эти изменения чаще возникают у женщин с «лабильной нервной системой, с анамнезом, отягощенным нервно-психическими расстройствами». Такие особенности поведения расцениваются как функциональные нарушения центральной нервной системы, возникающие в результате нарушений между возбуждающими и тормозными процессами в коре головного мозга. Кроме того, отмечается тревожность, подавленное настроение, склонность к слезам, раздражительность. Частота этих осложнений у беременных с угрозой прерывания беременности и самопроизвольными абортами колеблется от 15 до 62,6%. При этом, если до беременности невротические расстройства наблюдаются у каждой десятой женщины, то во время беременности ими отличается каждая третья беременная. Среди невротических симптомов наиболее часто отмечается тревога (каждая третья женщина), раздражительность, бессонница, слезливость, снижение настроения.

Влияние самопроизвольного аборта на психическое состояние женщин. В медицинской литературе имеются сведения о психических реакциях женщин на завершённый аборт. Отмечены переживания с депрессивной окраской (печаль – 90%, разочарование – 85%), боязнь повторного выкидыша (80%), склонность к слезливости (70%). Для $\frac{1}{3}$ этих женщин характерно чувство вины, усталость, бессонница. Наблюдаются случаи выраженной депрессии, развившейся после выкидыша, так называемого «патологического горя». У большинства женщин, однако, сохраняется желание забеременеть еще раз. Страстное желание иметь ребенка, возникающее сразу после гибели плода, не характерно для проживания настоящего горя, а представляет собой желание реализовать неосуществившуюся потребность. Депрессивная симптоматика может длиться до наступления следующей беременности.

Однако надо отметить, что невозможно достичь успеха в акушерстве без знания психологической мотивации деторождения, особенностей психосексуального развития женщины, ее отношений с мужем, родителями, наличия невротических страхов. Невротизированные женщины чаще имеют самопроизвольные аборты, по сравнению с группой женщин без невротических нарушений.

Таким образом, отсутствует четкая психопатологическая классификация невротических расстройств при беременности, осложненной угрозой выкидыша; данные о частоте этих расстройств колеблются в широких пределах; недостаточно внимания уделено факторам риска развития невротических нарушений у женщин с угрозой выкидыша, в частности, нет характеристик преморбидных особенностей личности этих беременных; не освещена содержательная сторона психологических воздействий, являющихся стрессовым для беременных с угрозой самопроизвольного аборта; к настоящему времени мало изучено значение психического состояния, а также его удельный вес в генезе угрозы прерывания беременности (Щеглова И. Ю., 1992).

Одной из важнейших задач является предупреждение преждевременных родов с привлечением подходов психосоматики. Известно,

что, несмотря на многочисленные усилия, пока не удастся сократить количество преждевременных родов за последние 20 лет. Так, по данным Руперт Линдер (2001), в Германии количество преждевременных родов по-прежнему составляет 7% от общего числа родов. Автор задается вопросом: может ли это быть благодаря значительному влиянию психосоматических факторов при угрозе преждевременных родов? Это влияние еще недостаточно изучено?

Имеются шансы для раннего и эффективного психосоматического вмешательства. Высокий уровень индивидуальной устойчивости в течение всех беременностей, так же как и готовность найти время для преодоления субъективных факторов внесли свой вклад в понимание проблемы.

Всегда трудно привносить субъективные факторы в медицинскую работу. События происходят на границе между эмоциональным и физическим, так же как сознательное и бессознательное нельзя рассматривать через призму причинно-следственных отношений, как в точных науках. Связи здесь можно расценивать скорее как ассоциативные. Рупер Линдер отметил (2001), что среди наблюдавшихся в течение последних 10 лет 900 женщин уровень преждевременных родов был ниже 2% (17 женщин). Любые угрожающие преждевременные роды следует рассматривать в целостности физических и эмоциональных процессов. Ребенок обычно находится в состоянии равновесия между силами, удерживающими и выталкивающими его. Дополнительный стресс, внутреннее напряжение и подавляемая агрессия в ситуации угрожающих преждевременных родов, очевидно, могут активизировать силы, толкающие ребенка вниз. Но физическое давление может также быть связано с эмоциональным напряжением, которое, в свою очередь, заставляет женщину испытывать страдания. Позднее страсти улягутся, и все забудется. Но в данный момент от эмоционального напряжения женщины во многом зависит течение беременности.

Откуда же возникают напряжение и стресс? Любая беременная мать не живет в вакууме. Она вовлечена в различные отношения.

Внешнее и внутреннее напряжение можно преодолеть в момент возникновения данных состояний. Такие психосоматические усилия требуют различных видов поддержки. Это может быть больничный лист, более продолжительный по времени обед, а также помощь по дому. Больничный лист является не просто средством облегчения борьбы со стрессом. Женщине предоставляется больше времени, чтобы прислушаться к себе, более внимательно следить за эмоциональными и физическими процессами, происходящими в ней. Необходимо делать все медленно, больше внимания уделять себе и принимать все виды помощи от семьи с перераспределением домашних обязанностей.

Различного рода жалобы беременной смягчаются, и результаты акушерских осмотров улучшаются параллельно с эмоциональной коррективкой. Однако трудности и эмоциональные кризисы вполне возможны. Они призывают окружающих адаптироваться к беременной женщине. Человеку, ухаживающему за беременной, требуется уравновешенность и готовность к определенным действиям.

Примерно $\frac{1}{3}$ женщин подвержена сильнейшему психоэмоциональному влиянию эпизодов из прошлой жизни, около $\frac{2}{3}$ беременных в этот период узнают самих себя лучше. Это ведет к скорректированному ритму жизни и сбалансированным эмоциям. Иногда требуется дополнительная терапия (госпитализация и др.). Такие меры допускаются в случаях, когда беседы о глубоких личностных проблемах или социальная помощь невозможны.

Рупер Линдер (2001) рекомендует следующую схему медицинского вмешательства: снижение нагрузки (больничный лист, помощь по дому, больше отдыха в постели), лекарства (гомеопатия, ароматерапия – специальное акушерское масло, оно приятно пахнет и мягко втирается в живот, что доставляет удовольствие, в которое вовлечены и нерожденный ребенок, и муж). Автор никогда не использовал партусистен (фенотерол) с целью лечения преждевременных родов.

Госпитализация осуществляется крайне редко.

Психотерапия включает: освобождение от внутренних и внешних требований, помощь в преодолении страхов, обнаружение внутрен-

него и внешнего напряжения, психологическую перiorientацию, улучшение социопсихосоматического баланса. Психоматическое вмешательство при угрожающих преждевременных родах также учитывает субъективные аспекты, свойственные беременным матерям, которые вначале могут показаться весьма необычными.

Руперт Линдер, Ирис Кольб-Альбрехт (2001) показали значительное улучшение работы акушеров, использующих в своей работе субъективные факторы, в частности, исследователи описали предотвращение преждевременных родов с помощью психосоматического вмешательства, ответив на вопрос, каким образом женщины могут выносить своих нерожденных детей до предполагаемого срока родов.

За последние 20 лет акушерство стало более успешным, используя достижения технического прогресса. С другой стороны, опыт рождений показывает, что дела идут хуже, чем раньше. Беременность и роды не просто физический процесс, но также психологический и эмоциональный. Поэтому важно учитывать не только физическое, но и эмоциональное состояние беременной женщины, ее психосоциальное окружение. Высокий уровень индивидуальной устойчивости в течение всех беременностей, а также готовность найти время для преодоления субъективных факторов позволяют надеяться на улучшение ситуации. Тонко дифференцированное восприятие акушера помогает ему распознавать характерные для конкретной беременной женщины психоэмоциональные проблемы. В частности, беседы лицом к лицу настраивают на понимание внутренних переживаний женщины, а также различных настроений и глубоких эмоциональных течений. После этого могут быть найдены и проанализированы возможные решения проблем, а также раскрыты эмоциональные источники. Авторы, в противоположность традиционному подходу, не рассматривают жалобы беременной как проблемы, которые необходимо решать. Жалобы трактуются как важные знаки, сигнализирующие о той или иной тенденции в поведении беременной женщины. В соответствии с таким подходом могут быть распознаны специфичные импульсы, которые инициируют развитие беременности и родов до того, как возникнет заболевание. Помощь

беременным и роженицам поднимается на более высокий качественный уровень, почти не оставляя места непредвиденным случаям и болезням. Это означает снижение частоты преждевременных родов, гестозов или кесаревых сечений. Примерно одна треть женщин подвержена сильнейшему влиянию серьезных эпизодов из прошлой жизни, около $\frac{2}{3}$ узнают лучше самих себя. Это ведет к скорректированному ритму жизни и сбалансированным эмоциям.

В. И. Горемыкин и соавт. (2001) изучили изменения психоэмоционального статуса у женщин с угрозой прерывания беременности и способы их коррекции у 24 женщин на сроках беременности до 20 нед. Были акцентированы эмотивизм, циклотимность, ригидность, экзальтированность; присутствовали повышенная тревожность, агрессия (чаще защитного характера), выраженная замкнутость, истероидно демонстративные черты. Авторы дополнили медикаментозную терапию рациональной, позитивной психотерапией, музыкотерапией, улучшающими качество жизни беременных.

Пол Ингаллс в обстоятельной работе «Рождены, чтобы жить: Недоношенные дети и множественные родовые травмы» (2001) указывает, что две медицинские специальности, благодаря технологическим преимуществам, оказали огромное влияние на общество: родовспоможение и неонатология. В рамках последней исследован 400% рост многоплодных беременностей (тройни и более). Пропорционально возросло количество преждевременных родов. Недоношенные дети рождаются, например, в 23 нед. беременности с весом около 700 граммов. Неонатология стремится сохранить жизнь таким детям с постоянно увеличивающейся долей успеха. Для недоношенных детей жизнь с рождения и далее наполнена непреодолимым травматическим стрессом, физическим, эмоциональным и психологическим. Имеет место отставание в развитии, моторные, речевые, когнитивные и поведенческие проблемы выявляются позднее в различной степени. Так как каждый индивидуальный геном управляет структурным и функциональным развитием эмбриона в течение периода беременности и далее, науке известно гораздо больше фактов о том, что гены в огромной степени отвечают за формирова-

ние основной структуры организма, и окружающая среда превращает организм в уникальный индивидуум, который появляется на свет с рождением. Некоторые ученые оставили догму о том, что жизнь начинается с рождения, в пользу реальности: жизнь начинается с зачатия, с момента которого гены и окружающая среда играют свои особые роли в процессе развития, в огромной степени формируя физическое, поведенческое и ментальное бытие каждого из нас. То, что окружающая среда действительно влияет на развитие эмбриона и плода, в действительности очень печально, учитывая алкогольный синдром плода, наличие детей наркоманов.

Хотя преждевременные роды могут быть вызваны многими факторами, включая психоэмоциональную лабильность беременной женщины, так же как и стресс (Линдер Р., 1998; Азар, 1999; Ирвинг, 2000), исследованием ведущей причины преждевременных родов на сегодняшний день занимается наука о репродукции. В США неконтролируемые клиники, использующие такую технику, как замораживание яйцеклеток и эмбрионов, изъятие ДНК и хромосомные трансплантации, явились причиной эпидемии неестественных многоплодных родов (Лемоник, 1997). С 1980 года количество близнецов увеличилось на 50%; произошло увеличение количества появления на свет тройни и более плодов (400%). Соответственно возросло количество преждевременных родов и серьезных осложнений родов, особенно среди женщин старшего возраста.

Мария де Леон Кроухерст (2001) указывает, что ранняя стимуляция музыкой может помочь ребенку расслабиться, расти здоровым и оптимально развить потенциал навыков и здоровья.

Какую пользу приносит ранняя стимуляция музыкой?

1. Ребенок будет более спокойнее.
2. Ребенок будет лучше кушать.
3. Ребенок будет чувствовать себя более уверенно.
4. Ребенок будет развивать более уверенное и устойчивое поведение.
5. Мать восстановит свои силы быстрее.
6. Будет крепче связь между матерью и ребенком.
7. Мать и отец будут более комфортно чувствовать себя в новой роли родителей.

8. Связь отца с ребенком будет глубже.

9. Семья будет средоточием гармонии, любви и покоя.

Таким образом, понимание связей между физическими и эмоциональными аспектами помогает выявить шансы раннего и эффективного психосоматического вмешательства в предупреждении преждевременных родов.

Л. С. Мясникова (2000) продемонстрировала, что женщины с проблемами невынашивания беременности особенно нуждаются в том, чтобы в работе с ними акушерско-гинекологические и общемедицинские мероприятия были тесно связаны с психопрофилактическими, психогигиеническими и просветительскими. В ситуации, когда нарушается естественный ход беременности, женщина испытывает разнообразные реакции на экстремальные обстоятельства: смятение, страх, беспокойство, отсутствие уверенности в себе... Часто, как следствие, идет изменение в поведении.

Женщинам с проблемами невынашивания в большей степени, чем другим беременным, для успешного рождения ребенка нужны:

- эмоциональная стабильность – самообладание, навыки самоуправления;
- самоуважение;
- адекватная самооценка;
- гибкость поведения, креативность;
- позитивное мышление;
- ответственность;
- целеустремленность и т. д.

Л. С. Мясниковой (2000) при проведении исследования внутренней картины состояния женщин с проблемами невынашивания были выделены 4 аспекта:

1. Ощущения.
2. Эмоциональные состояния.
3. Познавательный аспект.
4. Отношение к состоянию, лечению, методам обследования. В каждом личностном случае у пациентки определялись:
 - ведущие мотивы и потребности;
 - свойства темперамента;

- черты характера;
- эмоционально-волевая сфера;
- особенности познавательных процессов.

При исследовании автором были использованы индивидуальная и групповая формы работы. В ходе работы подвергались положительной коррекции:

- личностная и ситуативная тревожность;
- страхи и неудачи;
- дефицит ресурсов и т. д.

Женщинами приобретались знания, навыки и умения, необходимые для успешного решения проблем.

Л. С. Мясникова подчеркивает эффективность групповой формы работы относительно женщин с проблемами невынашивания, при которой учитывается индивидуальное развитие, самовыражение, а также особенности репродуктивного поведения конкретной беременной. Позитивный психологический профиль медицинского персонала, общающегося с беременной женщиной, становится особенно важен, когда речь идет о беременности женщины с проблемами невынашивания. Особое внимание уделяется этике взаимоотношений медперсонала и беременной, технике межличностных отношений, снижающих напряжение. Для здоровья будущего ребенка женщине необходима регуляция некоторых черт личности, которые могут сказаться отрицательно на здоровье ребенка: сенситивности, аффективности, тревожности, противоречивости, эгоцентризма.

Повышение важности психопрофилактики для женщин с проблемами невынашивания, с учетом увеличения значимости ситуационного аспекта, наряду с другими является актуальной задачей сегодняшнего дня.

Данные проведенного социологического исследования 350 женщин по вопросам материнства дали возможность подтвердить, что психопрофилактические мероприятия могут ослабить влияние негативных и усилить воздействие положительных факторов на здоровье матери и ребенка, способствовать профилактике неврологических заболеваний детей.

4.4. ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ БЕРЕМЕННОЙ ПРИ УГРОЖАЮЩЕМ ПРЕРЫВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Психотерапевтическая помощь женщинам с самопроизвольными абортами. В настоящее время уделяется особое внимание необходимости нормализации психического состояния женщин и изучению эффективности психотерапии при самопроизвольном аборте. В качестве седативной терапии предлагаются производные фенотиазинового ряда (аминазин, пропазин, дипразин), производные бензодиазепинового ряда (седуксен, диазепам, нозепам) (Абрамченко В. В., Каплун И. Б., 1999, 2000), а также биологически активные добавки к питанию и лекарственные препараты на натуральной основе. В то же время не определены четкие дифференцированные показания в зависимости от особенностей психического состояния женщин. Отсутствуют данные о лечебных дозах и продолжительности терапии. Возможности использования ряда лекарственных средств ограничены из-за возможного тератогенного, мутагенного, токсического действия на плод и на последующее психомоторное развитие ребенка. Предпочтение отдается немедикаментозной терапии.

На такую возможность обращает внимание ряд авторов, предлагая обрести душевный покой женщинам с выкидышами с помощью религии. От душевного потрясения после выкидыша лечит общение с теми женщинами, которые доносили свою беременность до конца, имея те же проблемы, что и пациентки с выкидышами. Следовательно, в психотерапевтических целях последним показана следующая беременность, т. е. создание лечебной перспективы (Leeuw, 1992; Doppenberg, 1992; Mödrahäsovarden, Fredelius, Frithiof, 1992; Garel, Blondel, 1992; Green et al., 1992; Pinter et al., 1992; Robinson et al., 1992).

В ряде исследований постулируется психотерапевтический подход при лечении женщин с угрожающим выкидышем, включая психологическую поддержку и создание уверенности в неформальном отношении врача к пациентке, включенности в ее проблемы. Описание опыта проведения психотерапевтических мероприятий приве-

дено в единственной работе Tupper, Weil (1962). По мнению авторов, психотерапия должна преследовать три цели:

- купирование и профилактику стрессовых влияний;
- облегчение депрессивных реакций на выкидыш;
- подготовку к будущей беременности и родам.

Исследователи предлагают проводить психотерапию на протяжении всей беременности совместно с врачом-акушером. Психотерапия должна включать информацию о физиологическом и патологическом течении беременности и родов для выработки адекватных психологических реакций; о режиме (назначение постельного режима, расширение его, исключение сексуальных отношений и др.). При наличии тревожности необходимо достижение седации (фенобарбитал, мепробамат, грандаксин). Особое значение имеет понимание и коррекция нарушенных значимых для беременной отношений, которые можно исправить, обсуждая те или иные жизненные ситуации, семейные коллизии. На этой основе осуществляется профилактика стрессов, психологическая поддержка, т. е. использование методики рациональной психотерапии.

По мнению И. Ю. Щегловой (1992), в медицинской литературе нет четких критериев для определения контингента женщин, нуждающихся в проведении «общей» и специальной психотерапии. Также не приведены показания к применению психофармакологических средств. Несмотря на общее признание необходимости применения психотерапии в лечении самопроизвольного аборта, роль и значение психотерапии оценивается по-разному. Ряд исследователей считают психотерапию главным методом лечения выкидыша. Указывается, что лечение женщин с привычным выкидышем успешно, возможно, благодаря небольшому эффекту специальной терапии и огромному эффекту психотерапии (Robinson et al., 1992; Shrock, 1992; Suzuki et al., 1992; Törnbohm, 1992; Vallings, 1992; Velikonja, 1992; Agostino, Wahlenberg, 1992; Wennerström et al., 1992).

Эффективность проведения комплексного лечения привычного выкидыша с применением психотерапии составляет 50–80%. Кроме того, применение психотерапии при лечении привычного выкидыша почти вдвое увеличивает вероятность срочных родов.

Таким образом, учитывая эффективность психотерапии в комплексном лечении привычного выкидыша и данные специальной литературы о существенной роли психических факторов при самопроизвольном аборте, необходимо продолжать разработку системы психотерапевтической помощи при угрожающем выкидыше. При разработке психотерапевтической коррекции следует учитывать дифференцированные показания для выделения контингента женщин, нуждающихся в специальной психотерапии и терапии седативными средствами.

Особого внимания заслуживают в этом плане психофизиологическое ведение стресса и травмы, произошедшие во время беременности и родов.

Психофизиологическое ведение стресса и травмы во время неосложненной беременности и родов (Seiden A., 1982):

1. Оценка психосоциальных факторов.
2. Оценка желаний женщины сохранить беременность, степени амбивалентности, соотношения поддержки и противодействия со стороны основных лиц, окружающих беременную.
3. Непрерывность ухода: женщина должна в период пренатального ухода познакомиться с врачом и акушеркой, которые будут принимать у нее роды.
4. Гармония отношений между беременной и врачом-акушером (или акушеркой); способность акушера установить с женщиной удовлетворяющий обоих психологический контакт. Обращение за помощью или консультацией в случае возникновения конфликта в пренатальном периоде.
5. Пренатальная подготовка женщины к родам, образовательные, методические и психосоциальные факторы:
 - обучение правильному режиму питания;
 - психопрофилактика болей;
 - понимание сути фармакологического вмешательства с целью уменьшения боли: достаточный объем информации о возможных опасностях, связанных с применением лекарственных препаратов, для того чтобы получить обдуманное согласие беременной;

- ознакомление с окружающей обстановкой, в которой будут происходить роды, и объяснение возможных осложнений в родах, подключение, по крайней мере, одного из основных членов семьи к процессу лечения после воздействия стресса или травмы; обычно это бывает муж, но в особых случаях более подходящим для этой роли может оказаться близкий беременной человек.
- более подходящим для этой роли может оказаться близкий беременной человек.

Беременность, осложненная психосоциальным стрессом.

1. Все факторы, относящиеся к лечению после воздействия стресса при неосложненной беременности, применимы при осложненной психосоциальным стрессом беременности; во многих случаях беременность, осложненная тяжелым стрессом, может считаться нормальной, поскольку женщина не желает обсуждать обстоятельства, послужившие источником стресса, или медицинский персонал не проявил интереса к возникшим в ее жизни затруднениям.
2. Опасность, связанная с недостатком питания, велика, если нормальному питанию препятствуют экономические факторы, нехватка времени, что затрудняет приготовление соответствующей пищи, или депрессия, в результате которой снижается аппетит.
3. Использование беременной выписанных врачом или патентованных препаратов, способствующих восстановлению сил, может оказаться чрезмерным из-за попыток смягчить воздействие на стресс и его последствия.
4. Искушение использовать большое число лекарственных препаратов и увеличить степень врачебного вмешательства во время родов может быть велико, если учесть воздействие стресса, эмоциональность беременной, ее беспокойства и взаимоотношения с медицинским персоналом; однако с этим искушением следует бороться, так как возрастает опасность, угрожающая и без того подверженному риску плоду, более чувствительному к действию лекарственных препаратов. Умение справиться с болью с помо-

шью психологических приемов более важно при этом состоянии, но обучить им беременную в этом случае намного труднее.

5. Потребности беременной в моральной поддержке со стороны знакомых лиц, а также привычной окружающей обстановке при этом состоянии еще более велики, но часто эти потребности трудно удовлетворить.
6. Вследствие воздействия всех перечисленных факторов возрастает опасность развития различных акушерских осложнений при этом состоянии.
7. Как последствия предшествовавшего родам стресса, так и частое возникновение серьезных акушерских осложнений, приводящих к увеличению объема врачебного вмешательства в процессе родов, повышают опасность неудачных взаимоотношений между матерью и ребенком, поскольку женщина, находящаяся под воздействием стресса, может плохо обращаться с ребенком.

Воздействие на психику беременной при акушерских осложнениях.

1. Психологические приемы умения справляться с болью (приемы, предложенные Ламазом или эквивалентные им). Предпочтительнее обучить женщину этим приемам заранее, но квалифицированный инструктор-психолог по ведению родов может достигнуть положительных результатов и во время самих родов, если он сумеет дать роженице логическое обоснование приемов.
2. Один из членов акушерской бригады, принимающих роды, должен быть назначен ответственным исключительно за психологическое ведение их.
3. Следует избегать усиления стресса, который может возникнуть в результате того, что члены акушерской бригады пользуются терминологией, непонятной для роженицы, позволяют себе неблагоприятные высказывания в отношении роженицы или возможного исхода родов.
4. В тех случаях, когда это выполнимо, следует предоставить матери правдивое и конкретное подтверждение того, что ее ребенок

находится в безопасности: прослушивание тонов сердца плода, зрительный и осязательный контакты с новорожденным.

В ситуации, когда ребенок рождается живым, но находится в тяжелом состоянии, следует:

1. Поддерживать контакт с матерью и ребенком; если это возможно, перевозить мать с ребенком в одном и том же санитарном транспорте.
2. Обеспечить матери возможность лично ухаживать за ребенком, чтобы это не представляло опасности для ее жизни и жизни ребенка.
3. Разрешать длительное присутствие других людей, в уходе которых нуждается мать.
4. Поощрять кормление ребенка грудью или, по меньшей мере, использование сцеженного грудного молока матери для кормления ребенка.

В ситуации, когда во время родов умирает мать и/или ребенок или когда мать и/или ребенок получают тяжелые необратимые повреждения, необходимо:

1. Оказывать поддержку выжившему. Если мать желает, разрешить ей прощание с телом умершего ребенка; использовать других лиц для оказания психологической поддержки, например, членов семьи, медицинский персонал и работников сферы социальной службы.
2. Мать умершего ребенка нельзя помещать в послеродовую палату, в которой находятся матери после удачного родоразрешения; предпочтительнее поместить ее в гинекологическое отделение.
3. Важно обеспечить дальнейшую психосоциальную помощь для других членов семьи со стороны членов акушерской бригады или работников сферы социальной службы.

Нами (Абрамченко В. В., 1992) изучались психосоматические аспекты перинатальной смерти. Анализ нервно-психических реакций у беременных и рожениц, проведенный у 700 беременных в III триместре беременности (из них 325 женщин прошли психопрофилактическую подготовку), позволил установить изменения психического состояния у большинства обследованных женщин (70%).

Нами на примере 32 женщин изучены особенности психосоматического статуса при перинатальной потере ребенка. С этой целью применялись психологические методы исследования. Результаты проведенного анализа показали, что у женщин, у которых смерть ребенка наступила до или вскоре после рождения, отмечается симптомокомплекс, включающий депрессию, повышенную раздражительность, неустойчивое настроение, потерю аппетита и нарушение сна.

Менее значительны эти проявления были при потере ребенка в антенатальном периоде из-за тяжелых пороков развития плода, несовместимых с жизнью, особенно когда эти пороки были своевременно диагностированы при ультразвуковом исследовании и с беременной была проведена разъяснительная работа.

При интранатальной и постнатальной смерти ребенка в первые дни у матери наблюдается шокоподобная реакция (период оцепенения, неверие в происходящее). У ряда родильниц в дальнейшем возникает чувство психологической дезадаптации и дезорганизации. В тяжелых случаях возникает послеродовой психоз. Полагаем, что для этих женщин необходима система психологической помощи со стороны психотерапевта и акушера-гинеколога, а также социальная поддержка (сострадание). Эти мероприятия позволяют предохранить женщину с перинатальной потерей ребенка от послеродового реактивного состояния, депрессии и психоза, а при беременности – от различных осложнений беременности. Поэтому в условиях женской консультации необходимо введение в штат врача психолога-психотерапевта для проведения дифференцированной физиопсихопрофилактики, своевременного выявления беременных с высокой нервно-психической реактивностью и для оказания психотерапевтического воздействия на женщин, имеющих отягощенный акушерский анамнез (перинатальная потеря детей, привычное невынашивание и др.).

Психологическое воздействие на беременных при акушерских осложнениях. К сожалению, многие женщины, которые, вероятно, особенно нуждаются в моральной поддержке в пренатальном периоде, в силу ряда обстоятельств лишены ее. Так, они могут вступить в стадию активных родов, начавшихся задолго до срока, не получив пренатального ухода.

В тех случаях, когда критическое состояние женщины закончится рождением в срок или преждевременно ребенка, находящегося в тяжелом состоянии и нуждающегося в наблюдении в отделении для новорожденных с высоким риском, возникает ряд проблем. Недавно полученные данные весьма убедительно свидетельствуют о повышенной опасности отсутствия возникновения привязанности к ребенку у матерей, которых изолировали от ребенка сразу после его рождения. Такому разъединению матери и ребенка нужно противодействовать всеми возможными средствами, постоянно помня о необходимости следующих условий:

1. Мать должна иметь возможность настолько часто контактировать с ребенком, насколько это допустимо.
2. Мать должна иметь столько возможностей самостоятельно осуществлять уход за ребенком, сколько совместимо с безопасностью для обоих.
3. Следует употребить всю возможную энергию, чтобы не допустить возникновения у матери чувства собственной беспомощности и несостоятельности, характерного для таких ситуаций.
4. К уходу за ребенком должны привлекаться члены семьи.

В практическом плане выполнение этих условий можно достичь следующим образом:

1. Если ребенка необходимо перевести для дальнейшего лечения в перинатальный центр, обслуживающий новорожденных с высоким риском, необходимо приложить все усилия для того, чтобы транспортировать мать в тот же центр и, если это возможно, в том же санитарном автомобиле, что и ребенка. Возможность видеть ребенка, прикасаться к нему, держать или кормить его должна быть предоставлена матери, каким бы мимолетным не был такой контакт; воспоминания о таких моментах помогут матери сохранить веру в реальность существования ребенка во время дальнейшего разъединения с ним, если такие периоды неизбежны. Контакт, длящийся в течение даже нескольких секунд в период после рождения ребенка, может способствовать возникновению чувства устойчивой привязанности матери к ребенку больше, чем часы, проведенные вместе с ним в более по-

здние сроки. Даже при ситуациях, связанных с очень большой опасностью для жизни ребенка, можно дать возможность матери осуществить на короткое время ее контакт с ребенком, и значение этих встреч невозможно переоценить. Это особенно важно в тех случаях высокого риска, когда может наступить смерть ребенка, в результате чего отсутствие контакта с умершим ребенком может существенно повлиять на способность матери завершить траур и на возможность возникновения у нее ослабленного чувства привязанности к детям, которые родятся позднее. Женщины часто пронесут через всю жизнь чувство незавершенности, если им не удавалось ни разу взять на руки умершего ребенка во время его кратковременной жизни. Возможность взять на руки и, если необходимо, проститься с умирающим ребенком может иметь важное значение для женщины, помогает ей пережить горе, снизить уровень стресса, который может возникать у нее при последующих беременностях, и привязаться к детям, родившимся позднее, не считая, что они заменили умершего ребенка.

2. Если в жизни женщины есть лица, которые могут оказать ей моральную поддержку (муж, партнер, мать и др.), то исключительно важно обеспечить присутствие одного или нескольких из них во время критических переходных моментов. В настоящее время, когда мы в общем уже поняли, как важно присутствие близких людей во время нормальных родов, куда более необходим контакт с ними, когда роды происходят с отклонениями от нормы или отсутствует уверенность в их благополучном исходе.
3. Кормление ребенка, по всей вероятности, особенно важно для матери в том случае, если роды у нее были осложненными, потому что это вселяет в нее ощущение, что все обстоит благополучно. Результаты проведенных исследований показывают, что новорожденные, разлученные с матерью сразу после рождения, подвергаются повышенной опасности нарушения тесной связи с матерью.

И. Ю. Щеглова (1992) при изучении особенностей психического состояния и психотерапевтической помощи 187 женщинам при

угрожающем самопроизвольном аборте в сроки от 5–6 нед. до 27–28 нед. беременности зафиксировала, что у 109 беременных ($83,2 \pm 3,3\%$) с угрозой самопроизвольного аборта были диагностированы психические нарушения невротического уровня. И это достоверно больше, чем в контрольной группе, в основном за счет психогенных нарушений. Достоверных различий в отношении частоты невротических нарушений в группе с угрозой аборта не выявлено. У 27,5% беременных ухудшение психического состояния наступило в ответ на развитие угрозы самопроизвольного аборта. Уровень расстройства был невротический. Основным содержанием переживаний являлись опасения за исход беременности в связи с реальной угрозой ее прерывания. Невротические проявления были нестойкими и быстро подвергались редукции в ответ на психотерапевтическое воздействие. Эти критерии позволили отнести диагностированные психические нарушения к невротическим реакциям. Они были представлены, в основном, астеническими и астенодепрессивными формами. У 34 пациенток (25,9%) автором были диагностированы неврозы, неврастения – у 23 человек, истерия – у 11 человек, т. е. у $1/3$ беременных наблюдался истерический невроз. При этом признаки невротических расстройств появлялись у беременных до наступления угрозы прерывания беременности. С возникновением клинических проявлений осложнения беременности они усугублялись. Синдромологически нарушения были представлены, в основном, астенодепрессивными и тревожнодепрессивными синдромами. При этом у 26 пациенток наблюдался симптомокомплекс тревожного ожидания неудачи (выкидыша). У остальных 8 женщин ведущими в клинической картине также были тревожные опасения за исход беременности, однако в их переживаниях отсутствовало ожидание неудачи. Психические расстройства при неврозах были стойкими и продолжительными в течение всей беременности.

Изменения психического и соматического состояний появлялись только на ранних сроках беременности и выражались в раздражительности, слезливости, повышенной утомляемости, изменении аппетита, тошноте, снижении либидо, сонливости в течение дня. Имела место большая распространенность этих изменений. Долгое

время все изменения настроения и самочувствия при беременности рассматривались как физиологические. У 22 пациенток (16,8%) при угрозе прерывания беременности не были диагностированы психические нарушения. Отношение к угрозе выкидыша у этих женщин носило психологически понятный характер и приближалось к гармоничному. И. Ю. Щеглова (1992) зафиксировала, что профиль личности женщины с угрозой самопроизвольного аборта с психическими нарушениями, по данным ММРІ, отражал тревожный тип реагирования на угрозу прерывания беременности. Характерными личностными особенностями при этом являлись мнительность, тревожность, сенситивность, склонность к депрессивным реакциям. Женщинам без психических нарушений при угрозе выкидыша были свойственны эмоциональная уравновешенность, рациональность, уверенность в себе, способность к самоконтролю. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что наличие черт тревожной мнительности, сенситивности, неуверенности в себе являлись фактором риска развития невротических нарушений при угрозе самопроизвольного аборта.

Психотравмирующее значение угрозы выкидыша становится понятным при анализе мотиваций деторождения. Угроза выкидыша приводила к невротическим нарушениям в том случае, когда деторождение было призвано исправить нарушенные отношения личности, разрешить субъективно трудную жизненную ситуацию (вступление в брак, сохранение семьи, компенсация смерти ребенка и др.). Наиболее выраженные расстройства появлялись у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе, при появлении кровянистых выделений из половых путей, в I триместре беременности, особенно при совпадении сроков настоящей беременности со сроками, когда самопроизвольно прервалась предыдущая беременность. Психотравмирующее действие при привычном выкидыше усиливалось. В результате женщины были настолько чувствительны к данному виду психической травмы, что даже угрозы его возникновения, реальная (как при невротических реакциях) или воображаемая (как при неврозе с тревожным ожиданием выкидыша), приводили к невротической декомпенсации. Переживание повторных самопроизвольных

абортов формировало у большинства женщин психологическую установку на неудачу. Кроме того, повторные выкидыши влияли на мотивацию деторождения. В подобных случаях ребенок переставал быть для женщин ценностью сам по себе, а являлся прежде всего средством разрешения невротического конфликта, повышения самооценки, способом самоутверждения.

Значение психического состояния в генезе угрозы самопроизвольного аборта было различным в зависимости от доли участия психических и соматических факторов и последовательности их включения в патогенез. Так, при соматогенном варианте развития угрозы выкидыша отсутствовали первичные признаки социально-психологической дезадаптации. На первый план выступали различные акушерско-гинекологические факторы.

Дистрессовый вариант развития угрозы выкидыша наблюдался в случае психогенных расстройств, предшествовавших угрозе, когда психические факторы являлись ведущими, но не единственными причинами возникновения осложнения беременности. При привычном невынашивании осуществлялось взаимодействие и взаимоусиление психических и соматических компонентов.

Таким образом, по данным И. Ю. Щегловой (1992), психическое состояние женщин с угрозой самопроизвольного аборта характеризуется наличием пограничных психических расстройств, которые предвещают появление угрозы выкидыша или развиваются непосредственно после ее возникновения и имеют преимущественно психогенное происхождение. Психические нарушения у беременных с угрозой выкидыша представлены невротическими реакциями, основными формами неврозов и неврозоподобными расстройствами, обусловленными резидуально-органическим поражением головного мозга и беременностью. Клиническая картина психических нарушений исчерпывается астеническими, астенодепрессивными и истерическими проявлениями. В генезе психогенных нарушений основная роль принадлежит взаимодействию определенных личностных особенностей женщин (психоастенический тип акцентуации личности) с психотравмирующими факторами, большая часть которых связана с особенностями течения беременности и предыдущим

опытом невынашивания. К факторам риска развития психических нарушений при угрозе выкидыша относятся такие мотивации деторождения, как желание компенсировать смерть ребенка, одиночество, последний шанс материнства, самоутверждение, а также перенесенные нейроинфекции и черепно-мозговые травмы.

Психогенные нарушения во время беременности способствуют возникновению угрозы выкидыша наряду с соматическими и акушерско-гинекологическими факторами риска. Неврозоподобные расстройства при резидуально-органическом поражении головного мозга увеличивают вероятность невынашивания беременности, не являясь непосредственной причиной угрозы самопроизвольного аборта. Большая распространенность психических нарушений у женщин с угрозой самопроизвольного аборта требует включения психотерапевтической помощи в комплексное лечение угрозы выкидыша и организации психотерапевтической службы для работы с этим контингентом пациенток.

Женщины с затяжными и рецидивирующими формами неврозов, в клинике которых преобладают тревожное ожидание выкидыша, истерические или ипохондрические расстройства, нуждаются в проведении психотерапии в течение всей беременности до родов.

Проведение комплексной терапии, включающей применение патогенетической психотерапии, транквилизаторов из группы бензодиазепинов и физиотерапевтических средств, позволяет добиться улучшения психического состояния у большинства пациенток с угрозой невынашивания беременности.

Система поэтапных психотерапевтических мероприятий беременным с угрозой прерывания беременности (Шеглова И. Ю., 1992).

I этап – диагностический: устанавливается возможность угрозы выкидыша и определяются акушерские факторы риска, происходит выявление невротических расстройств;

II этап – терапевтический: решаются следующие задачи:

- купирование невротической и неврозоподобной симптоматики;
- психопрофилактика и психотерапия патологических личностных реакций на заверченный самопроизвольный аборт;
- выработка адекватного отношения к сохранению беременности.

Из методов, направленных на смягчение и ликвидацию невротической и неврозоподобной симптоматики, использовались медикаментозная терапия транквилизаторами бензодиазепинового ряда (диазепам, нозепам и др.), гипнотерапия, лечение лекарственными препаратами на натуральной основе, комплексная терапия с применением физиотерапевтических методов. Наиболее благоприятные результаты были получены при проведении комплексной терапии, включающей применение транквилизаторов, общеукрепляющих и физиотерапевтических методов. Полное купирование невротической симптоматики было достигнуто у 81,6% пациенток. Наряду с симптоматической терапией у беременных с психогенными нарушениями применялась патогенетическая психотерапия: у большинства беременных с неврозами отмечалось улучшение психического состояния.

III этап – «психологической поддержки».

IV этап психотерапевтической помощи: заключался в традиционной психопрофилактической подготовке к родам.

Таким образом, психотерапевтическая помощь при угрозе самопроизвольного аборта должна быть направлена на устранение невротической и неврозоподобной симптоматики, выработку адекватного отношения к сохранению беременности, профилактику патологических личностных реакций на завершённый выкидыш.

Транквилизаторы при угрозе самопроизвольного аборта следует применять с целью купирования тревожно-депрессивных нарушений, а также ускорения редукции клинических проявлений угрожающего выкидыша. Рекомендуются транквилизаторы из группы бензодиазепинов с миорелаксирующим и анксиолитическим действием в средних терапевтических дозах короткими курсами (7–10 дней), а также применение грандаксина при вегетативных нарушениях у беременных.

В психотерапевтической помощи в течение всей беременности нуждаются женщины, страдающие неврозами с симптомокомплексом тревожного ожидания выкидыша, при истерических и ипохондрических расстройствах.

В случае привычного невынашивания психотерапевтическая помощь должна быть начата с этапа планирования деторождения при

проведении амбулаторного клинико-лабораторного обследования причин невынашивания с целью психопрофилактики и профилактики угрозы выкидыша.

Учитывая большую распространенность и разнообразие психопатологической симптоматики при угрозе самопроизвольного аборта, необходимо использовать индивидуальный дифференцированный подход в выборе терапии, при организации центров по лечению невынашивания беременности следует предусмотреть участие врача-психотерапевта.

В женской консультации целесообразно организовать приемы психотерапевта для оказания квалифицированной консультативной и лечебной помощи беременным.

ГЛАВА 5. СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ

Энзимы (в русской терминологии чаще используется синоним «ферменты») представляют собой основу жизнедеятельности организма. Без их участия не могли бы осуществляться ни обмен веществ, ни размножение, ни защита организма от вредных воздействий окружающей среды и других микроорганизмов (бактерий, вирусов и т. п.).

Энзимная недостаточность, которая бывает обусловлена генетическим нарушением или рядом внешних и внутренних физиологических причин, может вести к серьезным заболеваниям.

В отличие от локального использования отдельных ферментов, опыт которого имеется у многих наших врачей, *системная энзимотерапия* представляет собой сравнительно новый лечебный метод. Его научные основы были заложены в исследованиях известного американского врача и биохимика профессора М. Вольфа. В ходе последних десятилетий, благодаря новым данным в области биохимии, физиологии, иммунологии и практической медицины, системная энзимотерапия нашла широкое применение при лечении ряда заболеваний; большую роль в этом процессе сыграл один из основоположников данного метода К. Рансбергер.

В Германии, например, энзимные смеси стали одним из наиболее распространенных и часто применяющихся лекарств. В послед-

ние годы происходит развитие этого нового лечебного метода в России и других государствах СНГ (Сыркин А. Б., 1999).

Энзимотерапия переживает период необыкновенно бурного развития. Развитие фармакологии и лекарственных препаратов в ближайшем будущем связано с энзимами. Велико значение внедрения в производство новой энзимной смеси – *флогэнзим*, содержащей два энзима в удвоенной концентрации (бромелаин и трипсин). Препарат наиболее эффективен при воспалительных процессах. Кроме того, в состав смеси добавлен рутин, который предотвращает ломкость капилляров. Флогэнзим и другие энзимные препараты очень эффективны для предотвращения мышечных болей.

Вобэнзим успешно используется при лечении воспалительных заболеваний матки и придатков, мастопатии, эндометриоза и воспалительных процессов в области малого таза.

5.1. ПРЕПАРАТЫ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ

Состав. В препаратах системной энзимотерапии все компоненты подобраны так, чтобы их действие взаимодополнялось и усиливалось для получения требуемого эффекта. В их состав входят протеиназы растительного и животного происхождения (табл. 10). *Трипсин* и *химотрипсин* выделяются из поджелудочной железы животных, *папаин* – из незрелых плодов папайи, а *бромелаин* – из ананасов. Специфичность действия определенных энзимов рассматривается ниже (табл. 11).

В препаратах вобэнзин и флогэнзим энзимы комбинируются с рутином, который дополняет их терапевтический эффект. Рутин является флавоноидным глюкозидом и добывается из растения *Sophora Japonica*, он стабилизирует эндотелий сосудов, препятствует экстравазации и обладает противовоспалительным действием. Кроме того, рутин «отлавливает» свободные радикалы, поэтому используется и как радиопротектор.

Содержание сахаров в 1 таблетке различных препаратов колеблется от 4,65 ккал до 9,3 ккал, поэтому для диабетиков лечение энзимными препаратами является совершенно безопасным.

Таблица 10

Состав энзимных препаратов

Компоненты, 1 таблетка (мг)	Вобэнзим	Флогэнзим	Вобз-Мугос
Трипсин	24	48	40
Химотрипсин	1	—	40
Бромелайн	45	90	—
Папаин	60	—	100
Амилаза	10	—	—
Липаза	10	—	—
Панкреатин	100	—	—
Рутин	50	100	—

Таблица 11

Специфичность действия отдельных энзимов

Энзимы	Отек	Фибринолиз	Расщепление иммунных комплексов	Модуляция рецепторов	Клеточная активность
<i>Растительные</i>					
Бромелайн	+++	+	++	+	+
Папаин	+	—	+++	++	+
<i>Животные</i>					
Трипсин	++	+++	—	++	+
Химотрипсин	—	+++	++	++	+

Все препараты системной энзимотерапии производятся в виде *покрытых оболочкой таблеток*, растворимых только в тонкой кишке, где и происходит освобождение и резорбция активных энзимов.

Противопоказания. Все препараты системной энзимотерапии имеют одинаковые противопоказания.

Абсолютным противопоказанием является повышенная чувствительность к содержащимся в препаратах веществам, тяжелые нарушения свертываемости крови (врожденные или приобретенные) являются относительным противопоказанием. Если у пациентов, имеющих противопоказания, применяется энзимотерапия, она должна осуществляться под строгим контролем лечащего врача. При использовании энзимотерапии в предоперационном периоде необходимо принимать во внимание фибринолитический эффект препаратов.

Токсичность. При тщательных токсикологических исследованиях на животных было установлено, что длительное применение препаратов не вызывает токсических симптомов, не зафиксировано летальных исходов даже при очень высоких дозах лекарственных средств. Энзимные препараты также не обладают ни мутагенным, ни канцерогенным действиями.

Побочные эффекты. Обычно препараты системной энзимотерапии хорошо переносятся и не вызывают каких-либо побочных эффектов даже при длительном приеме. При больших дозах иногда появляется метеоризм и очень редко – чувство недомогания. Этого можно избежать, разделив дневную дозу на большее количество приемов.

Изредка может наблюдаться изменение консистенции, цвета и запаха стула. В очень редких случаях возможна аллергическая кожная реакция, исчезающая сразу после прекращения приема лекарства.

Необходимо отметить индивидуальные различия в интенсивности всасывания энзимных препаратов, что требует адресного подбора их дозировки. Поэтому у некоторых пациентов нужно начинать лечение с низких доз, постепенно увеличивая их до той оптимальной концентрации, при которой не наступают нежелательные побочные эффекты.

Внимание! В начале лечения может наступить временное обострение симптомов болезни (например, при ревматических заболе-

ваниях). Такой эффект, однако, является положительной реакцией организма больного на проведение терапии, и процесс лечения останавливать не следует. Рекомендуется временно снизить дозу препарата.

Способ приема. Таблетки необходимо принимать натощак, не менее чем за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи. Таблетки следует не разжевывать и запивать большим количеством воды (не менее 200 мл).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. К настоящему времени нежелательных взаимодействий системной энзимотерапии с другими лекарствами не было обнаружено.

Энзимные препараты при одновременном использовании с антибиотиками повышают концентрацию последних в плазме крови и тканях.

Теоретические исследования, практика использования и результаты более 100 контролируемых клинических исследований подтвердили эффективность и совершенную безвредность системной энзимотерапии.

Клиническая фармакология препаратов системной энзимотерапии.

Вобэнзим.

Производитель: Мукос Фарма, Германия.

Состав (1 таблетка): панкреатин – 100 мг, бромелайн – 45 мг, папаин – 60 мг, трипсин – 24 мг, химотрипсин – 1 мг, амилаза – 10 мг, липаза – 10 мг, рутин – 50 мг.

Показания: хронические, острые и рецидивирующие воспаления (в т. ч. аутоиммунные), лимфедемы, фиброцистическая мастопатия, травматические отеки и гематомотромбофлебиты, посттромбозный синдром нижних конечностей, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, заболевания кожи.

Противопоказания: повышенная чувствительность организма к компонентам препарата, тяжелые нарушения свертываемости крови; перед операциями необходимо учитывать фибринолитический эффект препарата.

Дозировка: в начале лечения – от 5 до 10 таблеток 3 раза в день; при улучшении состояния больного дозировка постепенно снижается до 3 таблеток 3 раза в день. Дозировка у детей: 1 таблетка на 6 кг массы тела в сутки.

Форма выпуска: по 40, 200 и 800 таблеток в упаковке.

ФЛОГЭНЗИМ.

Производитель: Мукос Фарма, Германия.

Состав (1 таблетка): бромелайн – 90 мг, трипсин – 48 мг, рутозид – 100 мг.

Показания: воспалительные осложнения травм, отеки и гематомы, острые воспалительные заболевания, обострения ревматических и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, ревматизм мягких тканей.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелые нарушения свертываемости крови; перед операциями необходимо учитывать фибринолитический эффект препарата.

Дозировка: обычно 2–3 таблетки, принимать 2–3 раза в день. При тяжелом течении заболевания и лечении травм можно принимать до 12 таблеток в день (за 3–4 раза). У детей доза назначается из расчета 1 таблетка на 10 кг массы тела в сутки.

Форма выпуска: по 40, 100, 200 и 800 таблеток в упаковке.

Вобэ-Мугос.

Производитель: Мукос Фарма, Германия.

Состав (1 таблетка): папаин – 100 мг, трипсин – 40 мг, химотрипсин – 40 мг.

Показания: адьювантная терапия при химио- и лучевой терапии для снижения побочных эффектов, как длительная вспомогательная терапия злокачественных опухолей, как часть паллиативной терапии.

При лечении некоторых вирусных заболеваний (*Herpes zoster*).

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; тяжелые нарушения свертываемости крови, перед операциями необходимо учитывать фибринолитический эффект препарата.

Дозировка: при адьювантной терапии и паллиативной терапии: 2–4 таблетки 3 раза в день. В случае вирусных заболеваний – по 5 таблеток 3 раза в день.

Форма выпуска: по 20, 40 и 100 таблеток в упаковке.

5.2. ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМБИНИРОВАННЫХ ЭНЗИМНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Фибринолитический и тромболитический эффект, влияющие на реологические свойства крови.

Применение комбинированных энзимных препаратов запускает фибринолиз посредством активации плазминогена, который содействует деполимеризации, изменению качества фибрина и растворению микротромбов.

Энзимы также влияют на клетки крови – снижают агрегационную способность тромбоцитов и повышают эластичность эритроцитов. Некоторые исследования также подтвердили влияние системной энзимотерапии на равновесие липидов в плазме: снижение общего количества холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Все эти факторы приводят к снижению вязкости крови и улучшению ее реологических свойств.

Эксперименты и клинические исследования подтвердили, что энзимные препараты ускоряют растворение тромбов и рассасывание гематом.

Противоотечный эффект. Энзимные препараты способны ускорить рассасывание уже существующего отека, а при профилактическом приеме существенно уменьшают его интенсивность. Протеиназы расщепляют экстравазально выделенный фибрин и другие протеины и пептиды, снижают их осмотический эффект и повышенное онкотическое давление в пораженной ткани. Расщепление тромбов улучшает микроциркуляцию, что, в свою очередь, ускоряет удаление из кровяного русла продуктов распада. В препаратах

вобэнзим и флогэнзим действие энзимов усилено рутином, который стабилизирует эндотелий сосудов и препятствует экстравазации, что особенно важно при лечении гестозов.

Аналгетический эффект. Первичный аналгетический эффект энзимных препаратов обусловлен расщеплением медиаторов воспаления протеиназами. Вторичный же аналгетический эффект объясняется вышеупомянутым снижением онкотического давления и напряжения тканей, уменьшением отека, а также улучшением микроциркуляции и, как следствие, улучшением оксигенации.

Противовоспалительный эффект. Действие энзимных препаратов на воспалительный процесс нельзя характеризовать как подавляющее, как, например, у нестероидных противовоспалительных препаратов. В действительности энзимы оптимизируют как количественно, так и качественно течение воспалительной реакции. Упрощая, можно сказать, что энзимы укорачивают катаболическую (деградационную) фазу воспаления и ускоряют его анаболическую (репарационную) фазу.

В ходе воспаления все вышеупомянутые фармакологические эффекты действуют синергично, дополняя и усиливая друг друга. Происходит ускорение распада медиаторов воспаления, экстравазально выделенного фибрина, улучшение микроциркуляции в пораженной ткани, ограничение экссудации и ускорение рассасывания отеков.

Иммуномодулирующий эффект. Известно, что энзимы влияют на различные компоненты иммунной системы на клеточном и молекулярном уровнях.

Исследования показали, что протеиназы способны модулировать функции некоторых иммунцитов (моноцитов) макрофагов, гранулоцитов, НК-клеток и Т-лимфоцитов. Они способны, например, повышать их фагоцитарную и цитотоксическую активность, индуцируют производство некоторых цитокинов (TNF-альфа, IL-1бета, IL-6, IL-10, IL-12) и, наоборот, при повышенном уровне некоторых

цитокинов (например, TNF-альфа, TGF-бета) энзимы могут участвовать в их устраниении.

Предполагают, что альфа-2-макроглобулин, активированный связью с протеиназами в активную, «быструю» форму, может связывать избыточные молекулы цитокинов. Образовавшиеся таким образом комплексы протеиназа – альфа-2-макроглобулин в дальнейшем элиминируются фагоцитами. Этот процесс ограничивает нежелательные последствия сверхпродукции некоторых цитокинов (например, противовоспалительного, фибротизационного).

Протеиназы также способны к выведению патогенных иммунных комплексов, которые в повышенных концентрациях блокируют функции фагоцитов. Они расщепляют циркулирующие, «слипшиеся» и осевшие в тканях иммунные комплексы, а также тормозят их продукцию.

Протеиназы селективно влияют на экспрессию некоторых поверхностных адгезивных молекул и их рецепторов (CD44, CD54, CD80, CD106, рецептор фибронектина), которые играют важную роль в воспалительных и иммунопатологических процессах, а также в процессе метастазирования злокачественных опухолей.

Обобщая, можно сказать, что влияние системной энзимотерапии на иммунную систему нельзя охарактеризовать ни как иммуноподавляющее, ни как иммуностимулирующее.

Наиболее подходящий термин в этом случае – «иммунонормализующее действие». Протеиназы способны влиять на процессы в иммунной системе на самых различных ее уровнях, оказывая при этом регулирующее воздействие.

Эффект потенцирования. В экспериментах было доказано, что отдельные протеиназы и их комбинации повышают концентрацию антибиотиков, химиотерапевтических препаратов и некоторых других лекарств в крови и тканях. Это явление объясняется способностью данных протеиназ улучшать микроциркуляцию и реологию крови.

Итак, широкий спектр лечебных эффектов можно объяснить их воздействием на ключевые физиологические и патофизиологические процессы, протекающие в организме.

5.3. СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Системная энзимотерапия и гестоз. В ряде исследований (Репина М. А., Корзо Т. М., 1996, 1999) показано значение системной энзимотерапии в профилактике и лечении ряда тяжелых осложнений беременности и гинекологических заболеваний. Одним из таких осложнений является гестоз, который можно охарактеризовать как острую патологию эндотелия, острую патологию микроциркуляторного русла, в результате которой в течение нескольких недель развивается тяжелая, вплоть до необратимой, молиорганная недостаточность. Главным патологическим аспектом микроциркуляторных нарушений при гестозе является дисбаланс между тромбогенным потенциалом тромбоцитарного звена гомеостаза и тромборезистентностью сосудистой стенки. Мощная индукция агрегации тромбоцитов, в свою очередь, приводит к активации коагуляционного (плазменного) потенциала с развитием тромбинемии на фоне истощения фибринолитической и противосвертывающей систем. Нарушения периферического кровообращения и развития хронической формы синдрома ДВС ухудшают тканевой метаболизм, усугубляют гипоксию, способствуя дистрофическим и некробиотическим процессам в тканях.

В настоящее время предложено значительное число способов коррекций нарушений гемостаза при гестозе, но все они направлены на отдельные звенья патогенеза, не влияют на весь комплекс патологических изменений в сосудах. В то же время надежным методом воздействия на гемостаз является системная энзимотерапия. Природное происхождение ферментных препаратов и их безопасность открывает широкие перспективы их использования у беременных с гестозом.

М. А. Репина (1999) исследовала препарат вобэнзим у 60 беременных с гестозом средней тяжести. Пациентки получали 5 таблеток 3 раза в день за 40–45 мин до еды в течение 2 нед. Назначение большого количества таблеток объясняется низкой абсорбцией препарата эндотелиоцитами тонкой кишки. Группу сравнения составили 100 беременных с аналогичными сроками беременности, аналогичной тяжестью и длительностью гестоза, которые получали традиционные способы лечения гестоза (спазмолитические, седативные, гипотензивные препараты и др.).

У пациенток, получавших вобэнзим, через 10–14 дней наступило значительное улучшение, что позволило пролонгировать беременность до срочных родов. В 73,3% случаев роды произошли через естественные родовые пути, в 26,7% – путем кесарева сечения по показаниям, не связанным с гестозом (рубец на матке, узкий таз и др.), не отмечено увеличения объема кровопотери ни в случаях естественных родов, ни в случаях оперативного родоразрешения.

В группе пациенток, получавших общепринятое лечение, 10% родоразрешены досрочно, 34% – оперативным путем, что в основном было связано с нарастанием тяжести токсикоза.

Соответственно, в группе, получавшей вобэнзим, лучше оказались исходы для плода – выше оценка по шкале Апгар, больше масса тела новорожденного, реже отмечена гипотрофия.

Системная энзимотерапия способствовала нормализации плацентарного кровообращения, микроциркуляторного потенциала в целом, о чем свидетельствуют не только клинические, но и лабораторные данные, посвященные исследованию гемостаза.

Известно, что нарушения в системе гемостаза проявляются уже на доклинической стадии гестоза в виде повреждения микроциркуляторного (сосудисто-тромбоцитарного) звена. У беременных с гестозом резко усилена функциональная активность тромбоцитов, что подтверждается в тестах с аденозиндифосфатом (АДФ), ристомицином, коллагеном. Гиперагрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, позволяет судить о повышении их первичной агрегации, которая является обратимой: гиперагрегацию тромбоцитов с ристомицином можно трактовать как показатель повреждения эндотелия микрососудов (основной мембраны и микроволокон эластина), а усиление агрегации с коллагеном характеризует фазу секреции, в ходе которой происходит высвобождение содержимого из альфа- и плотных гранул, что приводит к нарастанию количества активированных тромбоцитов (феномен «снежного кома»). Одновременно отмечена тенденция к тромбоцитопении, которая имеет вторичный характер и связана с повышенным потреблением тромбоцитов.

В физиологическом состоянии тромбоциты имеют дискоидную форму (дискоциты) и фактически не способны к агрегации. Усиле-

ние активности тромбоцитов приводит к последовательному появлению их активированных и рефрактерных форм: дисковидных тромбоцитов с отростками (дискоэхиноцитов, «круглых» тромбоцитов с увеличивающимся числом отростков и другими морфологическими характеристиками), сфероцитов, сферозхиноцитов. Результаты исследования М. А. Репиной (1999) показали, что даже в случае нетяжелой преэклампсии морфология тромбоцитов существенно меняется: повышается содержание дискоэхиноцитов, то есть форм, инициирующих внутрисосудистый тромбоз.

На фоне лечения вобэнзимом быстро и достоверно возрастает число тромбоцитов, происходит снижение агрегационной активности тромбоцитов. Уже на 7–8-е сутки достоверно увеличивается, а к 12–14-м суткам приема вобэнзима соответствует норме для беременных число дискоцитов, уменьшается число тромбоцитов, вовлеченных в агрегацию, и число малых агрегатов на 100 свободных клеток. То есть после проведения 12–14-дневного курса энзимотерапии гестоза внутрисосудистая активация тромбоцитов соответствует норме беременных в III триместре беременности.

В то же время на фоне традиционного лечения гестоза изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза имеют противоположный характер. Прогрессирует относительная тромбоцитопения, еще больше возрастает агрегация тромбоцитов с АЛФ, ристомидином и коллагеном, нарастает число активированных форм дискоэхиноцитов, сфероцитов и сферозхиноцитов. Заметно увеличивается число тромбоцитов, вовлеченных в агрегацию, и число малых агрегатов на 100 свободных тромбоцитов. Это свидетельствует о дальнейшем затруднении микроциркуляции у беременных с гестозом, а также о том, что традиционная терапия гестоза не обеспечивает нормализации морфологии и функции тромбоцитов, не препятствует дальнейшему ухудшению состояния гемостаза. Напротив, назначение вобэнзима беременным с гестозом эффективно улучшает периферическую циркуляцию за счет нормализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и предотвращения патологического образования микроагрегатов.

Одновременно отмечено положительное влияние вобэнзима на коагуляционный гемостаз: достоверно увеличивается и к 12–14-м сут-

кам лечения достигает нормальных значений индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), намечается тенденция к уменьшению активности VIII фактора, достоверно возрастает активность естественных антикоагулянтов – антитромбина III и протеина С, снижается процент положительных результатов этанолового теста.

Таким образом, системная энзимотерапия способствует восстановлению динамического равновесия между свертывающим и противосвертывающим потенциалами системы гемостаза.

Динамику изменений в системе гемостаза подтверждают данные ультразвукового исследования плаценты: до лечения вобэнзимом плацентарная недостаточность была выявлена в 70% случаев, после лечения она сохранялась в 51% случаев. На фоне традиционной терапии число беременных с плацентарной недостаточностью увеличилось с 86 до 98%.

Нами (Абрамченко В. В. и соавт., 1996, 1999, 2000) исследована роль фиксированных в плаценте иммунных комплексов в патогенезе преждевременных родов и гестоза. Иммунные комплексы, фиксированные в плаценте, привлекают исследователей как вероятные индукторы воспаления и локального повреждения тканей плаценты, что может привести к нарушению ее функции. Имеются данные о наличии в тканях плаценты NO-синтазы-фермента, ответственного за продукцию оксида азота, являющегося эндотелиальным релаксирующим фактором и играющего значительную роль в регуляции маточно-плацентарного кровотока и артериального давления. Предполагается, что снижение продукции оксида азота играет определенную роль в развитии гестоза. Связь наличия фиксированных в плаценте иммунных комплексов с повреждением ее структурных элементов, активностью NO-синтазы и продукцией оксида азота в тканях плаценты неясна. В настоящее время все большее распространение получает системная энзимотерапия, широкий спектр которой основан на ее способности оказывать положительное влияние на иммунитет, воспалительный процесс, фибринолиз, реологические свойства крови и микроциркуляцию. Известен позитивный клинический эффект системной энзимотерапии при гестозе. Одним из основных

эффектов системной энзимотерапии является расщепление и элиминация иммунных комплексов из организма. Однако связь между положительным лечебным действием ферментных препаратов при гестозе и их влиянием на формирование и выведение иммунных комплексов не изучена. Исследования, направленные на выявление этой связи, могли бы не только служить обоснованием целесообразности применения системной энзимотерапии, но и уточнить патогенетическое значение иммунных комплексов в развитии этой патологии.

Иммунолюминесцентное исследование показало, что в последах женщин контрольной и основной групп обнаруживаются иммуноглобулины класса А, М, G с различной частотой. По сравнению с контрольной группой, в последах женщин основной группы достоверно ($p < 0,01$) чаще обнаруживали IgA (18,2 и 56,5% соответственно), IgM (27,2 и 86,9% соответственно) и IgG (45,5 и 84,7% соответственно). В последах женщин контрольной группы преобладали IgG, и реже выявлялись IgM и IgA.

Для последов женщин, перенесших гестоз, в отличие от женщин контрольной группы, было характерно повышенное содержание фиксированных иммунных комплексов. При гестозе наблюдалось достоверное увеличение частоты обнаружения фиксированных иммунных комплексов, по сравнению с частотой их обнаружения в последах женщин контрольной группы. В последах женщин основной группы иммунные комплексы были обнаружены в 82,6% случаев, тогда как в последах женщин контрольной группы — в 18,2% случаев.

Фиксированные иммунные комплексы чаще выявлялись в периферических отделах плаценты и во внеплацентарных оболочках, чем в центральной зоне плаценты. В плацентарной ткани иммунные депозиты находились на базальной мембране ворсинчатого хориона, в синцитиотрофобласте и в эндотелии сосудов ворсин хориона и хориальной пластины. Во внеплацентарных оболочках они локализовались на базальной мембране амниона, в хорионе и в децидуальной ткани. Частота обнаружения фиксированных иммунных комплексов в последе, их состав и локализация находятся в прямой зависимости от степени тяжести гестоза. Установлена связь между частотой об-

наружения и состава иммунных комплексов с наличием и степенью протеинурии, что свидетельствует об их участии в нарушении функции почек при гестозе.

При плацентарной недостаточности достоверно возростала частота обнаружения фиксированных иммунных комплексов в центральной зоне плаценты, и резко увеличивалось содержание иммуноглобулинов А в составе иммунных комплексов. Наличие связи локализации фиксированных иммунных комплексов в различных отделах последа и их состава с наличием плацентарной недостаточности доказывает их участие в повреждении тканей плаценты и формировании плацентарной недостаточности.

При гистологическом исследовании последа особое внимание обращалось на изменения в зонах отложения иммунных комплексов. Обнаружено, что именно в этих зонах наблюдаются наиболее выраженные повреждения структурных элементов плаценты. Наиболее значимыми из них оказались очаговые разрушения синцитиотрофобласта, повреждение эндотелия сосудов, массивные отложения фибриноида и лимфоидная инфильтрация в зонах повреждения с развитием циркуляторных нарушений и некротических процессов в окружающей ткани.

Выявлено достоверное снижение NO-синтазной активности в плаценте при гестозе, что говорит об участии оксида азота в патогенезе гестоза. Снижение NO-синтазной активности сочетается также с наличием фиксированных иммунных комплексов и выраженностью гистологических повреждений в плаценте.

Системную энзимотерапию получали беременные с нефропатией I степени. Вобэнзим назначали при сроках беременности 36–37 нед. в течение 10–14 дней по 5 драже 3 раза в день. Результаты иммуноморфологического, гистологического и гистохимического исследований плацент этих женщин сравнивали с соответствующими характеристиками плацент женщин с нефропатией I степени, получавших обычную терапию. Отеки и гипертензия имели место у всех беременных. Протеинурия отсутствовала у 23,6% женщин, получавших вобэнзим, и у 14,3% группы сравнения. Плацентарная недостаточность была выявлена соответственно у 29,4 и 25% пациенток.

На фоне проводимой терапии динамика артериального давления была сходной у беременных обеих групп. Отечный синдром сохранялся у 71,4% беременных группы сравнения до времени родоразрешения. В группе беременных, получавших системную энзимотерапию, на 12–14-й день лечения отеки сохранялись лишь в 23,5% случаев. Отличие в частоте выявления отеков на фоне лечения между сравниваемыми группами было статистически достоверным. Протеинурия в группе сравнения сохранялась до родоразрешения у всех женщин, имевших ее при поступлении в стационар. В группе женщин, получавших вобэнзим, ко времени родоразрешения протеинурия сохранялась у половины беременных. Все беременные обеих групп были родоразрешены в срок. В родах у 67,9% женщин группы сравнения отмечалось повышение артериального давления. Среди пациенток, получавших системную энзимотерапию, повышение артериального давления в родах отмечалось достоверно реже (41,2%). Кроме того, в группе сравнения достоверно чаще отмечалась гипоксия плода в родах (31,2 и 5,9% соответственно).

Таким образом, применение вобэнзима при нефропатии оказывает положительно воздействие на выраженность отечного синдрома и протеинурию, величину артериального давления и частоту гипоксии плода в родах.

В последах женщин, получавших вобэнзим, в 1,5 раза реже обнаруживались иммуноглобулины классов А и G.

Частота выявления фиксированных иммунных комплексов в последах женщин, получавших вобэнзим, была в 2,5 раза меньше, чем в последах женщин группы сравнения. Она составила 29,4%, тогда как в группе сравнения – 75%. При этом в последах женщин, получавших системную энзимотерапию, наименьшая частота обнаружения иммунных комплексов наблюдалась во внеплацентарных оболочках, в группе сравнения во внеплацентарных оболочках и периферических отделах плаценты их обнаруживали чаще (64,9 и 67,9%).

При гистологическом исследовании выявлено значительное уменьшение инволютивно-дистрофических процессов в плацентах женщин, получавших вобэнзим, в отличие от плацент женщин группы сравнения. Достоверно реже, чем в группе сравнения, встре-

чались массивные отложения фибриноида и ворсины, замурованные в фибриноид, а также очаговые разрушения синцитиотрофобласта.

Гистохимическое исследование показало, что NO-синтазная активность в центральных отделах плацент женщин обеих групп существенно не отличалась. В плацентах женщин обеих групп преобладали участки со средней активностью NO-синтазы (56,7 и 45,0%).

Определение содержания суммарных нитратов и нитритов в моче беременных, получавших системную энзимотерапию, свидетельствует, что достоверных изменений в их экскреции не происходит.

Таким образом, положительный клинический эффект системной энзимотерапии при преждевременных родах и гестозе сочетается с уменьшением частоты обнаружения фиксированных иммунных комплексов и связанных с ними структурных повреждений плаценты.

Выявленная связь иммуноморфологических, гистологических и гистохимических изменений в плаценте с наличием и выраженностью клинических проявлений гестоза, сочетание положительного лечебного действия системной энзимотерапии с уменьшением содержания иммунных комплексов в последе указывают на участие фиксированных иммунных комплексов в патогенезе этого заболевания.

В составе комплексной терапии гестоза целесообразно применять препараты системной энзимотерапии. Назначение вобэнзима следует проводить курсом 10–14 дней по 5 драже 3 раза в день. Показанием для назначения вобэнзима являются отеки беременных и нефропатия I–II степени.

Значительна возможность системной энзимотерапии при воспалительных заболеваниях в акушерско-гинекологической практике: послеродовом эндометрите, тромбозе глубоких вен таза и конечностей, сепсисе, при эктопиях шейки матки; эндоцервиците, сальпингоофорите, гнойных заболеваниях матки, придатков, малого таза.

М. А. Репина (1999) рекомендует использовать энзимные препараты при следующих состояниях.

Гинекологические заболевания:

1. Воспалительные заболевания и их последствия:

- вагинит, вульвовагинит;
- цервицит, эндоцервицит;

- хронический, острый эндометрит;
- хронический, острый сальпингоофорит;
- хронический, острый параметрит;
- трубно-перитонеальное бесплодие;
- эктопия шейки матки.

Оральная энзимотерапия может назначаться самостоятельно повторными курсами (1–3 мес.) или в сочетании с разными антибактериальными препаратами, хирургическими, физиотерапевтическими и другими методами лечения.

2. Эндометриоз:

- эндометриоз ректовагинальных перегородок и влагалища;
- эндометриоз шейки матки и тела матки;
- эндометриоз маточных труб и яичников;
- эндометриоз тазовой брюшины;
- эндометриоз других локализаций.

Оральная энзимотерапия назначается самостоятельными повторными курсами, а также в сочетании с агонистами гонадотропного релизинг-гормона (декапептил, золадекс и др.), прогестагенами и другими методами лечения для облегчения обратного развития рубцово-спаечного процесса, рассасывания гематом и т. д., в качестве патогенетического средства.

3. Оперативное лечение гинекологических заболеваний:

- опущение и выпадение гениталий;
- свищи, травмы половых органов, их последствия;
- миома матки;
- опухоли вульвы, влагалища, яичников;
- эктопическая беременность;
- инфекционно-воспалительные осложнения аборта;
- эндометриоз.

Оральная энзимотерапия в послеоперационном периоде (1–2 мес.), обеспечивает улучшение репаративных процессов, профилактику спаечной болезни, инфекционно-воспалительных осложнений.

4. Пре- и постменопауза.

Назначение оральных энзимов обеспечивает нормализацию липидного спектра, снижает коагуляционный потенциал, усиливает фи-

бринолитическую активность крови, нормализует сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Осложнения беременности, послеродового периода, при которых перспективно лечение оральными энзимами:

- варикозная болезнь и беременность;
- преэклампсия разной степени тяжести;
- гломерулонефрит и беременность;
- пиелонефрит и беременность;
- ревматизм и беременность;
- гнойно-воспалительные осложнения послеродового (послеоперационного) периода и их профилактика:
 - эндометрит;
 - перитонит после операции кесарева сечения;
 - послеродовой мастит;
 - послеродовой сепсис;
 - венозный тромбоз (тазовый, глубоких и поверхностных вен нижних конечностей).

Таким образом, системная энзимотерапия – современный метод лечения, основанный на кооперативном воздействии целенаправленно составленных смесей протеолитических ферментов (энзимов) на весь организм в целом.

Препараты системной энзимотерапии более 30 лет успешно используются в клинической практике многих стран в различных областях терапии, хирургии, гинекологии и педиатрии при лечении острых и хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В последние годы спектр показаний для энзимотерапии распространился и на другие области медицины, в первую очередь, на терапию злокачественных опухолей и вирусных заболеваний. С 1994 года препараты для системной энзимотерапии зарегистрированы в России.

Поскольку полиэнзимные препараты воздействуют на ключевые физиологические и патофизиологические процессы в организме, они обладают эффективным противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим, антиагрегантным, иммуномодулирующим и вторичным анальгетическим свойствами.

ГЛАВА 6. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Преждевременные роды до сих пор остаются одной из актуальных проблем в современном акушерстве. Частота этой патологии колеблется от 5 до 12% (Кошелева Н. Г., 1980; Куликова Е. П., 1988; Hadley С. В., 1989; Main D. М., 1990). Преждевременные роды являются причиной высокой перинатальной заболеваемости и смертности (Мурашко Л. Е. и соавт., 1992; Савельева Г. М. и соавт., 1989; Wilkings I., 1990). На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной смертности, 65–75% детской смертности и до 50% случаев мертворождаемости (Михайленко Е. Т., Кривенко Л. И., 1991; Elder Н. G., 1980; Yu V. X., Wood Z. K., 1987).

В настоящее время установлено, что в большинстве случаев причины недонашивания беременности являются сочетанными (Сидельникова В. М., 1986; Hibbard В., 1987; Simon С., 1989). Известно, что патологическое течение беременности, наличие фоновой экстрагенитальной патологии, особенно инфекционной, сопровождается интенсификацией свободнорадикальных процессов, повышением в крови уровня иммуноглобулинов с последующим образованием иммунных комплексов (Антипенская Л. В., Исаева А. Д., Колесникова Л. И., 1990; Шерстнев М. П., 1991; Valquez-Escobosa С. et al., 1983). По современным представлениям, нарушение иммунных механизмов вза-

имодействия матери и плода может приводить к досрочному прерыванию беременности.

При рассмотрении вопросов патогенеза преждевременных родов важное значение имеют данные о состоянии функциональной подсистемы, объединяющей ткани последа (Федорова М. В., Калашникова Е. П., 1986; Kaufmann P., 1990). Внеплацентарным оболочкам, имеющим анатомофизиологическое сродство с плацентой, принадлежит немаловажная роль в регуляции основных видов обмена плода, в становлении иммунной и других систем плода (Савченков Ю. И., 1980; Колесников С. И., Морзова Л. Б., 1985; Foster H., 1984; Lavery J. P., 1981; Widemann G. L. et al., 1989).

Актуальность исследования свободнорадикального окисления при беременности и преждевременном ее прерывании не вызывает сомнений, поскольку все обменные процессы между матерью и плодом осуществляются через ткани последа, трофобластический и эндотелиальный компоненты которых включают в себя фосфолипидные мембраны, обуславливающие интенсивность обмена. Известно, что ведущую роль в повреждении мембран играет избыточное образование продуктов свободнорадикального окисления, которое прямо или косвенно связано с биохимическими, эндокринными, нейрорефлекторными, иммунологическими и другими регуляторными механизмами (Владимиров Ю. А., Марзоев А. И., 1985; Куш И. Б., 1988; Бурлев В. А., 1992; Kawamoto M. et al., 1983).

Значение патогенетически важных процессов свободнорадикального окисления и иммунных повреждений тканей последа, участие их в преждевременном прерывании беременности до настоящего времени остаются малоизученными.

Комплексное изучение структурно-функциональных нарушений тканей последа позволяет оценить состояние фетоплацентарной системы при преждевременных родах и показать ретроспективно возможные причины, приведшие к недонашиванию беременности.

В работе Т. У. Кузьминых (1994), Т. У. Кузьминых, В. В. Абрамченко, Л. Н. Иноземцевой (1996), В. В. Абрамченко, Т. У. Кузьминых, В. Н. Парусова и соавт. (1997) изучен характер процессов свободнорадикального окисления и иммунных повреждений плаценты и вне-

плацентарных оболочек с учетом их топографии для определения их роли в патогенезе преждевременных родов, а также нарушений развития плода и новорожденного. Исходя из этого были поставлены следующие задачи:

- изучить клиническую картину течения беременности и родов, состояние новорожденных у женщин с преждевременными родами;
- оценить интенсивность свободнорадикального окисления (СРО) в тканях последа у женщин с преждевременными родами;
- определить состав и локализацию иммунных депозитов в плаценте и внеплацентарных оболочках у пациенток с преждевременными родами;
- изучить структурные изменения плаценты и внеплацентарных оболочек на тканевом уровне у женщин с преждевременными родами;
- сопоставить клинические данные течения беременности и родов, состояние новорожденных с результатами иммуноморфологического, хемилюминесцентного и гистологического исследований.

Впервые проведено комплексное клинико-иммуноморфологическое и биохимическое исследование плаценты и внеплацентарных оболочек с выявлением иммунных депозитов и особенностей СРО у женщин с преждевременными родами.

Установлено, что при осложненном течении беременности (угроза прерывания, гестоз, урогенитальная инфекция) имеются выраженные морфологические изменения в тканях последа. Обнаружены корреляционные зависимости между отложением иммунных комплексов, интенсивностью свободнорадикального окисления в плаценте и внеплацентарных оболочках, а также изменением их структуры.

Впервые выявлено, что при преждевременных родах происходит повреждение биомембран тканей последа, значительно изменяется их иммунный гомеостаз, нарушаются их функции как важного регулятора становления систем внутриутробного плода. Установлено, что дезинтеграция функциональной системы *плацента – вне-*

плацентарные оболочки – плод обуславливает развитие осложнений беременности и ее преждевременное прерывание. Впервые обнаружено, что, независимо от причин преждевременных родов, в плаценте и внеплацентарных оболочках нарушаются процессы СРО, откладываются патогенные иммунные комплексы (ПИК) с повреждением ткани в зонах фиксации. Показана патогенетическая роль СРО и ПИК в развитии плацентарной недостаточности, приводящей впоследствии к преждевременным родам и осложненному течению раннего неонатального периода.

Кроме того, определены клинические факторы риска и морфологические критерии отложения патогенных иммунных комплексов в тканях последа у женщин с преждевременными родами.

Проведенное исследование позволяет прогнозировать течение неонатального периода и заболеваемость детей на первом году жизни.

Установлено:

1. При преждевременных родах в плаценте и во внеплацентарных оболочках откладываются патогенные иммунные комплексы, в составе которых обнаруживаются C_3 – фракция комплемента, фибриноген и IgA, IgG, IgM. ПИК преимущественно фиксируются в периферической зоне плаценты и в области разрыва внеплацентарных оболочек. Отложение ПИК в тканях последа вызывает их повреждение. Степень патологических изменений последа коррелирует с составом ПИК и степенью люминесцентного свечения его компонентов.
2. При преждевременном прерывании беременности отмечено усиление интенсивности свободнорадикальных процессов в периферической зоне плаценты и снижение СРО в области разрыва оболочек. Изменение интенсивности СРО сопряжено с отложением ПИК.
3. Повреждение биомембран тканей последа, отложение ПИК и нарушение иммунного гомеостаза последа являются патогенетическими факторами плацентарной недостаточности и преждевременного прерывания беременности. Имеется взаимосвязь локализации и состава ПИК с различными осложнениями гестационного процесса.

4. Отложение ПИК, изменение окислительных процессов в плаценте и внеплацентарных оболочках способствуют нарушению адаптации недоношенных новорожденных и повышению заболеваемости этих детей на первом году жизни.

Было проанализировано течение беременности, родов и послеродового периода у 87 женщин, из них 50 – с преждевременными родами при сроках беременности 28–36 нед. (основная группа), 20 женщин, беременность которых протекала с угрозой прерывания и закончилась срочными родами (группа сравнения), и 17 здоровых женщин с неосложненным течением беременности и родов (контрольная группа). Проведен анализ состояния новорожденных во всех группах.

Клиническое обследование матерей включало изучение соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей течения и характера осложнений настоящей беременности и родов, у 88 новорожденных учитывали состояние при рождении, весоростовые показатели, оценивали течение раннего неонатального периода и их развитие на первом году жизни.

У всех 87 обследованных женщин взяты на иммуноморфологическое, биохимическое и гистологическое исследования образцы внеплацентарных оболочек 2×1 см, расположенных по передней, задней стенкам матки, из области разрыва, а также центральные и периферические участки плаценты 2×2 см.

Гистологическое исследование проводилось по общепринятой методике. Применялись окраски гематоксилином и эозином, гематоксилином и пикрофуксином. Для просмотра гистологических препаратов использовали микроскоп МБИ-3.

Интенсивность процессов свободнорадикального окисления определяли методом хемилюминесценции, инициацию которой вызывали 0,2 мл 2% раствора перекиси водорода. Для изучения процессов СРО, определения продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) использовали супернатанты, полученные при гомогенизации тканей. Хемилюминесценцию осуществляли на отечественном люминометре «Emilite-1003A» (БиоХимМак). Измерение светосуммы и максимальной величины вспышки осуществляли при

комнатной температуре в течение 2 мин. Величину светосуммы (СС) выражали в условных единицах мВ/гр ткани, величину максимальной интенсивности процесса (МВ) – мВ/сек. Об интенсивности ПОЛ судили по уровню диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), которые определяли с помощью стандартных методов (Стальная И. Д., 1977).

Для выявления иммунных комплексов использовали метод флуоресцирующих антител с применением стандартной сыворотки против глобулинов человека (титр 1:8), люминесцирующих сывороток против фибриногена человека и С3-фракции комплемента (титр 1:24), также люминесцирующих сывороток против глобулинов классов А, М, G (титр 1:8). Криостатные срезы оболочек толщиной 5 мкм обрабатывали соответствующими сыворотками с последующей микроскопией в люминесцентном микроскопе МА-4.

Результаты исследований. Основная группа была сходна с группой сравнения по возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу, экстрагенитальной патологии, характеру и частоте гинекологических заболеваний. Предшествующие беременности в основной группе завершались самопроизвольными выкидышами (21,5 + 4,6%) и искусственными абортами (58,2 + 2,5%). У каждой второй женщины с преждевременными родами в анамнезе имелись указания на искусственное прерывание беременности, тогда как у своевременно родивших этот показатель был достоверно ниже (15%). Каждая вторая женщина с преждевременными родами имела в анамнезе воспалительные заболевания гениталий.

Частота экстрагенитальной патологии в основной группе и группе сравнения была сходной ($82 \pm 5,4\%$ и $80 \pm 8,9\%$ соответственно). Наиболее часто встречались вегетососудистая дистония, хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит, ожирение и диффузный нетоксический зоб. Однако пациентки с преждевременными родами в два раза чаще страдали хроническим пиелонефритом, по сравнению с обследованными женщинами, родившими в срок.

В результате проведенного исследования обнаружено, что у большинства женщин основной группы и группы сравнения имелись различные осложнения беременности и родов. У $\frac{3}{4}$ беременных ос-

новной группы развивалась угроза прерывания беременности ($72,0 \pm 6,3\%$). В группе сравнения угроза прерывания беременности была у 100% обследованных. У беременных в группе сравнения чаще наблюдалась угроза раннего выкидыша в отличие от пациенток основной группы, у которых в большинстве случаев отмечалась угроза позднего выкидыша и преждевременных родов. Течение данной беременности у женщин с преждевременными родами осложнилось повторной угрозой прерывания в 40% случаев, тогда как в группе женщин, родивших в срок, — только в 25% случаев.

Меньшую частоту повторной угрозы прерывания в группе сравнения можно объяснить тем, что обследованные беременные были своевременно госпитализированы и длительно лечились в стационаре с последующей сохраняющей терапией в амбулаторных условиях. Комплексная терапия угрозы прерывания, включающая улучшение маточно-плацентарного кровообращения, в стационарных условиях позволила женщинам доносить беременность до срока родов. В основной группе лечение начиналось поздно.

Из других осложнений беременности отмечался гестоз ($42,0 \pm 6,9\%$ обследованных в основной группе и $50,0 \pm 11,2\%$ в группе сравнения), в структуре которого преобладала нефропатия.

У 60% женщин с преждевременными родами и лишь у 35% обследованных со срочными родами беременность протекала на фоне анемии. У каждой пятой женщины этой группы беременность осложнялась экстрагенитальными заболеваниями, главным образом, острыми респираторными заболеваниями, у каждой третьей — инфекциями мочевыводящих путей.

Анализ преждевременных родов показал, что в сроки 33–36 нед. преждевременное прерывание беременности происходило почти в 2 раза чаще, чем в сроки 28–32 нед. (70 и 30% соответственно).

Наиболее частым осложнением преждевременных родов является дородовое излитие околоплодных вод. В наших исследованиях при преждевременных родах оно встречалось в 60%, а при срочных — в 35% случаев.

При изучении особенностей родовой деятельности у родивших преждевременно женщин у каждой третьей роженицы выявлено

стремительное и быстрое течение родов. У каждой пятой пациентки с преждевременными родами выявлена «плацентарная патология» (аномалия прикрепления плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), которой в группе сравнения не было.

Таким образом, проведенный анализ показал, что у преждевременно родивших пациенток беременность наступала на неблагоприятном фоне (воспалительные заболевания почек, гениталий, самопроизвольные и искусственные аборты, предшествовавшие данной беременности, хронические инфекции верхних дыхательных путей). Изучение особенностей течения беременности выявило ряд осложнений, которые наиболее часто наблюдались у женщин с преждевременными родами: угроза прерывания беременности, анемия, гестоз беременных, перенесенные во время данной беременности инфекции мочевыводящих путей, острые респираторно-вирусные заболевания или их сочетание. Эти особенности, вероятно, явились теми факторами, которые определили преждевременное прерывание беременности.

Гистологическое исследование показало, что при преждевременных родах (основная группа) в плаценте ведущими видами нарушений были изменения дистрофического и циркуляторного характера. Инволютивно-дистрофические процессы (ИДП) были выражены во всех отделах плаценты (от 50% в центральных до 92% – в периферических). В 69% случаев обнаруживались признаки нарушения кровообращения, почти в половине наблюдений – воспалительные изменения. Степень выраженности ИДП, циркуляторных нарушений и воспаления была достаточно заметной на фоне минимальных компенсаторно-приспособительных реакций (КПР). Снижение компенсаторно-приспособительных реакций наблюдалось в 58,5% случаев в центральной зоне, в 90,2% – в периферической зоне плаценты. Во внеплацентарных оболочках при преждевременных родах усиливалась степень дистрофических и инволютивных изменений амниона, цитотрофобласта и децидуальной ткани, появлялись признаки нарушения кровообращения и неспецифического воспаления.

В контрольной группе морфологические изменения в тканях последа были обычными для доношенной беременности. В группе сравнения наблюдались отличия гистоструктуры плаценты, по сравнению с контрольной группой, в виде выраженных ИДП (в 18% – в центральных отделах, в 43% – в периферических отделах плаценты). У $1/3$ обследованных в плаценте имелись воспалительные изменения и некоторое снижение КПР. Во внеплацентарных оболочках в 43% случаев наблюдались дистрофические изменения и в 20% – очаговый слабовыраженный децидуит.

Хемилюминесцентное исследование при преждевременных родах показало повышение интенсивности СРО в плаценте в 2 раза, по сравнению со срочными родами (табл. 12). Показатель максимальной вспышки (МВ) в плаценте, отражающий максимально возможную интенсивность СРО, при преждевременных родах достоверно не отличался от соответствующего показателя у пациенток с несложненным течением беременности и родов ($p > 0,05$), но был выше почти в 2 раза, чем у женщин, беременность которых протекала с угрозой прерывания и закончилась срочными родами ($p < 0,05$). Во внеплацентарных оболочках при преждевременных родах отмечалось снижение интенсивности СРО (СС – на 41%, МВ – в 2–2,5 раза) в области разрыва, по сравнению со срочными родами. Величина МВ в области разрыва оболочек у пациенток основной группы с преждевременным излитием вод ($1,12 \pm 0,17$ МВ/сек) была достоверно ниже, чем таковая у женщин со своевременным излитием околоплодных вод ($2,19 \pm 0,43$ МВ/сек, $p < 0,05$). Группа сравнения, куда вошли женщины, систематически получавшие комплексное лечение угрозы прерывания беременности, характеризовалась снижением интенсивности процессов СРО как в плаценте, так и во внеплацентарных оболочках, по сравнению с контрольной группой. Однонаправленный характер этих изменений косвенным образом свидетельствует о том, что уровень хемилюминесценции при изученной нами патологии зависит в большей степени от интенсивности образования свободных радикалов, чем от антиокислительной активности тканей последа, так как в последнем случае уменьшение СС сопровождалось бы повышением величины МВ и наоборот.

Интенсивность хемилюминесценции в тканях последа у обследованных женщин

			Контрольная группа (I)	Группа сравнения (II)	Основная группа (III)
Плацента	центрально- ная зона	СС	3 008 ± 487,6 ^x	1 078 ± 214,3 ^{xx}	2 067,6 ± 339,6
		МВ	4,2 ± 0,5 ^x	1,9 ± 0,3 ^{xx}	3,5 ± 0,5
	перифери- ческая зона	СС	866,7 ± 60,8	718,3 ± 95,4 ^{xx}	1517,7 ± 208,1 ^{xxx}
		МВ	2,6 ± 0,4	1,8 ± 0,2 ^{xx}	3,0 ± 0,4
Внеплацентарные оболочки	по задней стенке матки	СС	1 067 ± 253,2	560,9 ± 102,0	770,0 ± 131,7
		МВ	4,2 ± 1,2 ^x	1,5 ± 0,3	2,2 ± 0,5
	по перед- ней стенке матки	СС	712,1 ± 127,8	587,7 ± 131,1	791,5 ± 197,3
		МВ	2,7 ± 0,5	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,5
	из области разрыва	СС	1 059,4 ± 256,4	904,7 ± 229,5	629,8 ± 100,5
		МВ	4,6 ± 1,3	3,1 ± 0,9	1,9 ± 0,3 ^{xxx}

Примечания: СС – светосумма (мВ/г ткани), МВ – величина максимальной вспышки (мВ/сек), степень достоверности различий ($p < 0,05$) между группами: I–II^x, II–III^{xxx}, I–III^x.

При выяснении степени участия ПОЛ в процессах СРО при преждевременных родах выявлено, что ослабление свободнорадикальных процессов в центральной зоне плаценты связано с уменьшением содержания диеновых конъюгатов при неизменном уровне малонового диальдегида. В периферических отделах плаценты усиление СРО сопровождалось приростом МДА, наряду с заметным подавлением образования ДК. Подобные сдвиги в содержании ДК и МДА обнаружены у пациенток группы сравнения, причем не только в плаценте, но и во внеплацентарных оболочках.

При иммуноморфологическом исследовании тканей последа в случаях преждевременных родов обнаружено, что в формировании ответных реакций в системе *мать – ткани последа – плод* принимают участие иммуноглобулины классов А, М, G с присоединением комплемента и образованием патогенных иммунных комплексов.

В плацентах основной группы достоверно чаще, чем в группе сравнения, выявлялись иммуноглобулины класса М ($80,0 \pm 5,6\%$ – в основной группе, $40,0 \pm 10,9\%$ – в группе сравнения, $p < 0,01$), класса А ($90,0 \pm 4,2\%$ и $60,0 \pm 10,6\%$, $p < 0,05$), класса G ($92,0 \pm 3,8\%$ и $50,0 \pm 11,2\%$, $p < 0,001$) и ПИК ($94,0 \pm 3,3\%$ и $45,0 \pm 11,1\%$, $p < 0,001$). При преждевременных родах иммуноглобулины классов А и М достоверно чаще обнаруживались в периферической зоне плаценты и во внеплацентарных оболочках из области разрыва. В распределении иммуноглобулина G отмечено более частое его отложение в плаценте, по сравнению с другими классами иммуноглобулинов. Увеличение частоты отложения иммуноглобулинов классов А, М, G при преждевременном прерывании беременности отражает специфический иммунный ответ матери. Некоторые исследователи в своих работах (Гайструк А. Н., 1981; Гамреклизе Н. С., 1988) указывают на снижение уровней иммуноглобулинов А, G, М в сыворотке крови при угрозе прерывания беременности и более выраженное снижение при преждевременных родах, что, возможно, связано с фиксацией их хориальной тканью плаценты.

Отложение ПИК в плаценте коррелировало со степенью выраженности изменений ее структуры (табл. 13), главным образом, с шириной субхориального фибриноида ($r = -0,689 \pm 0,113$), нарушением

созревания ворсин хориона ($r = +0,641 \pm 0,119$), степени сохранности синцитиотрофобласта ($r = -0,902 \pm 0,061$), фиброзом стромы ворсин ($r = +0,707 \pm 0,110$) и воспалительными инфильтратами в плаценте ($r = +0,545 \pm 0,131$). Эти данные свидетельствуют о повреждающем воздействии иммунных факторов на ткань плаценты, что согласуется с результатами, полученными с Labarrere (1990).

При неосложненном течении беременности и родов (контрольная группа) в плаценте преобладали иммуноглобулины класса G ($35,3 \pm 11,6\%$), тогда как иммуноглобулины класса A обнаружены только у $11,7 \pm 7,8\%$ обследованных, а иммуноглобулины класса M и ПИК отсутствовали. По-видимому, подобное распределение отражает нормальное состояние иммунного гомеостаза.

При преждевременных родах IgA и IgM достоверно чаще обнаружены во внеплацентарных оболочках из области разрыва ($84,0 \pm 5,2\%$ и $68,0 \pm 6,6\%$). Отложение ПИК во внеплацентарных оболочках при преждевременных родах достигало $76,0 \pm 6,0\%$ (в группе сравнения – $35,0 \pm 10,6\%$). И в плаценте, и во внеплацентарных оболочках ПИК откладывались на базальных мембранах амниона, хориона, децидуальной ткани, а также в эндотелии сосудов.

При сопоставлении результатов гистологического и иммуноморфологического исследований обнаружена тесная корреляционная связь между отложением ПИК в оболочках и изменением их структуры (табл. 13). Наиболее высокая связь выявлена между отложением ПИК и дистрофическими изменениями цитотрофобласта ($r = +0,944 \pm 0,052$) и децидуальной ткани ($r = +0,876 \pm 0,075$). При наличии инфекционной причины преждевременных родов степень сопряженности ПИК с изменениями гистоструктуры внеплацентарных оболочек выше, чем в плаценте. Найденные изменения в оболочках в местах отложения ПИК являются морфологическим проявлением нарушений липидного и белкового обмена, о чем свидетельствует снижение интенсивности СРО.

Изменения иммунного гомеостаза, гидроструктуры последа коррелировало с развитием осложнений беременности и родов. При позднем токсикозе в состав ПИК у беременных с преждевременными родами входили не только IgG, как в группе сравнения, но и IgA,

Тетрахорические показатели связи между основными изменениями структуры плаценты, внеплацентарных оболочек, наличием ПИК, течением беременности и периодом новорожденности (основная группа)

Результаты гистологического исследования	Наличие ПИК	Осложнения беременности и периода новорожденности		
		Поздний токсикоз беременных	Угроза прерывания беременности	Нарушение адаптации новорожденных
<i>Плацента</i>				
Ширина субхориального фибриноида	-0,689 ± 0,113	-0,522 ± 0,113	-0,828 ± 0,087	-0,641 ± 0,119
Нарушение созревания ворсинчатого хориона	+0,641 ± 0,119	+0,709 ± 0,110	+0,887 ± 0,072	+0,546 ± 0,131
Сохранность синцитиотрофобласта	-0,902 ± 0,061	-0,846 ± 0,083	-0,662 ± 0,117	-0,725 ± 0,107
Фиброз стромы ворсин	+0,707 ± 0,110	+0,752 ± 0,103	+0,659 ± 0,117	+0,512 ± 0,134
<i>Внеплацентарные оболочки</i>				
Дистрофия амниона	+0,431 ± 0,139	+0,251 ± 0,151	+0,248 ± 0,151	-0,154 ± 0,148
Дистрофия элементов цитотрофобласта	+0,944 ± 0,052	+0,479 ± 0,136	+0,671 ± 0,115	+0,546 ± 0,131
Дистрофические изменения децидуальной ткани	+0,876 ± 0,075	+0,757 ± 0,102	+0,652 ± 0,118	-0,159 ± 0,154

IgM. Развитие позднего токсикоза коррелировало с нарушением созревания ворсинчатого хориона ($r = +0,599 \pm 0,122$) и дистрофическими изменениями децидуальной ткани ($r = +0,757 \pm 0,102$). Сочетание позднего токсикоза и урогенитальной инфекции характеризовалось высокой степенью повреждения децидуальной ткани внеплацентарных оболочек ($r = 0,867 \pm 0,084$). У беременных с поздним токсикозом без инфекционной патологии более выраженные дистрофические изменения обнаружены в плаценте, чем во внеплацентарных оболочках. При этом ПИК выявлены только в периферической зоне плаценты с умеренной интенсивностью свечения в составе IgG.

На основании результатов наших исследований можно полагать, что преждевременные роды прямым или косвенным путем связаны с изменением иммунного гомеостаза, что подтверждается наличием корреляции между угрозой прерывания беременности и дистрофическими изменениями цитотрофобласта ($r = +0,671 \pm 0,115$), децидуальной ткани оболочек ($r = +0,652 \pm 0,118$), уменьшением ширины субхориального фибриноида ($r = -0,828 \pm 0,087$), снижением степени сохранности трофобласта ($r = -0,662 \pm 0,117$), фиброзированием стромы ворсин ($r = +0,659 \pm 0,117$) и нарушением созревания ворсинчатого хориона ($r = +0,887 \pm 0,072$). Как при позднем токсикозе, так и при угрозе прерывания беременности наблюдалась высокая степень дистрофических изменений децидуальной ткани оболочек. Но, в отличие от позднего токсикоза, в большей степени была выражена дистрофия цитотрофобласта оболочек ($r = +0,671 \pm 0,015$ и $r = +0,479 \pm 0,136$ соответственно).

При повторной угрозе прерывания беременности резкое снижение сохранности синцитиотрофобласта сочеталось с фиброзированием стромы ворсин и отложением ПИК, где при хемилюминесценции обнаружено резкое усиление интенсивности СРО. Данным изменениям в большей степени была подвержена периферическая зона плаценты. С повторной угрозой прерывания беременности сопряжены и дистрофические изменения цитотрофобласта ($r = +0,795 \pm 0,094$), которые в большей степени были выражены в месте разрыва оболочек, сочетаясь с фиксацией ПИК в составе IgA + IgG

и снижением максимальной интенсивности свободнорадикальных процессов.

Воспалительные изменения различной степени выраженности в плаценте мы обнаружили в 58%, во внеплацентарных оболочках – в 46% случаев. Наши результаты согласуются с данными Vejar et al. (1981), M. G. Gravett (1986), W. L. Ledger (1989) о ведущей роли инфекции в преждевременном прерывании беременности. Анализ полученных нами данных показал, что отложение ПИК не всегда сопровождалось воспалительными изменениями в тканях последа. В большей степени отложениям ПИК сопутствовали инволютивно-дистрофические процессы ($r = 0,902$ в плаценте и $r = 0,944$ во внеплацентарных оболочках).

При сопоставлении гистоструктуры, биохимических иммуноморфологических показателей тканей последа выявлены некоторые особенности в зависимости от причины преждевременных родов. При инфекционной патологии наблюдалось снижение интенсивности СРО во внеплацентарных оболочках с высокой степенью люминесценции тканей при отложении ПИК в составе IgA + IgM + IgG независимо от топографии.

Независимо от причинного фактора преждевременных родов ПИК откладывались, главным образом, в периферической зоне плаценты, где наблюдалось повышение интенсивности СРО и степени инволютивно-дистрофических процессов. Выявлена положительная корреляционная связь между степенью интенсивности составляющих ПИК компонентов и степенью интенсивности СРО ($r = 0,71$).

При клинико-морфологическом анализе преждевременных родов у $92,7 \pm 4,1\%$ женщин выявлена хроническая вторичная плацентарная недостаточность, представленная субкомпенсированной формой легкой степени (51,2%) и тяжелой степени (43,9%), а также декомпенсированной формой (4,9%). При срочных родах у женщин, перенесших угрозу прерывания беременности, хроническая плацентарная недостаточность обнаружена в $45,0 \pm 11,1\%$ случаев лишь в субкомпенсированной форме легкой степени. При неосложненном течении беременности и родов плацентарная недостаточность отсутствовала. Нарушению компенсаторно-приспособительных реак-

ций способствовало отложение ПИК в области базальных мембран плацентарного барьера, причем состав иммуноглобулинов, входящих в комплекс, зависел от характера материнской патологии. При преждевременных родах формированию компенсаторно-приспособительных реакций препятствовало нарушение созревания ворсин хориона, которое мы выявили в $60,9 \pm 6,5\%$ случаев. Отложение ПИК и усиление интенсивности СРО на фоне снижения компенсаторно-приспособительных реакций было обнаружено преимущественно в периферических отделах плаценты. Величина максимально возможной интенсивности СРО значительно снижена во внеплацентарных оболочках из области разрыва, где ПИК выявлены у 76% обследованных женщин с преждевременными родами с высокой степенью люминесценции ткани в составе IgA + IgG, IgG + IgM и в 100% случаев – при несвоевременном излитии околоплодных вод. Учитывая связь синтеза коллагена и метаболизма простагландинов (Капуата, 1985), можно предположить, что выраженные дистрофические изменения оболочек в области отложения ПИК способствовали их несвоевременному разрыву.

Анализ состояния детей, родившихся от матерей с преждевременными родами, показал, что у них превалировала низкая оценка по шкале Апгар, у 73% детей наблюдались признаки нарушения функций центральной нервной системы, у каждого третьего ребенка – гипотрофия и внутриутробная инфекция различной этиологии, отмечалась более медленная прибавка массы тела, нарушался процесс адаптации в раннем неонатальном периоде. На первом году жизни эти дети часто страдали инфекционно-аллергическими заболеваниями (98%) и перинатальными энцефалопатиями (72%). Наиболее прогностически информативными изменениями структуры тканей последа для новорожденных этой группы оказались инволютивно-дистрофические процессы и расстройства компенсаторных механизмов, ведущие к нарушению созревания плаценты. Преобладание поражений центральной нервной системы у недоношенных детей можно, по-видимому, рассматривать как следствие нарушения липидного обмена при повреждении тканей последа в результате изменения интенсивности СРО и отложения ПИК.

Несмотря на полиэтиологичность преждевременных родов, факторы, повреждающие ткани последа, многочисленны, но реализуются они универсальным механизмом – изменением интенсивности СРО, которое, в свою очередь, при несостоятельности антиоксидантной системы, ведет к нарушениям метаболизма. При этом сопутствующая экстрагенитальная патология, особенно инфекционная, выступает в качестве механизма дальнейшей активации СРО. Образующиеся в процессе СРО токсичные радикалы, оказывая повреждающее действие не только на липиды, но и белки клеточных мембран, способствуют нарушению ферментативной и гормональной функции плаценты. Согласно принципу единства структуры и функции, первичными структурными изменениями при патологии являются изменения мембранного аппарата клеток (Саркисов Д. С., 1984).

По-видимому, осложнения беременности (гестоз, угроза прерывания беременности и уrogenитальная инфекция), нарушения адаптации недоношенного новорожденного и дальнейшего развития ребенка являются проявлениями синдрома пероксидации и иммунокомплексного процесса в тканях последа. Многопрофильное воздействие продуктов СРО на ткани, отложение ПИК с фиксацией C^1_3 -фракции комплемента, по нашему мнению, лежат в основе плацентарной недостаточности, приводящей впоследствии к несвоевременному отхождению вод, преждевременному прерыванию беременности, патологии плода и новорожденного (Кузьминых Т. У., 1994).

В заключение необходимо отметить:

- особенностями течения беременности и родов у женщин с преждевременным прерыванием беременности при сроках 28–36 нед. были: угроза прерывания беременности (72%), анемия (60%), гестоз (42%), экстрагенитальная инфекция (40%), несвоевременное излитие вод (70%), быстрые и стремительные роды (28%), плацентарная патология (20%) на фоне высокой частоты экстрагенитальной патологии (82%);
- нарушение окислительных процессов, свидетельствующее о повреждении биомембран, изменение иммунного гомеостаза и гистоструктуры плаценты являются патогенетическими фактора-

ми плацентарной недостаточности и преждевременного прерывания беременности при сроках 28–36 нед.;

- при преждевременных родах в периферической зоне плаценты происходит повышение интенсивности свободнорадикального окисления в 2 раза, по сравнению со срочными родами. Область разрыва внеплацентарных оболочек характеризуется снижением интенсивности свободнорадикальных процессов на 41%, по сравнению со срочными родами;
- патогенные иммунные комплексы при преждевременных родах, обнаруживаются в плаценте на базальных мембранах ворсин хориона и эндотелия сосудов у 94% беременных. Во внеплацентарных оболочках патогенные комплексы откладываются на базальных мембранах амниона, хориона и децидуальной ткани у 76% беременных. При срочных родах у женщин, перенесших угрозу прерывания беременности, ПИК встречаются достоверно реже (в 25% случаев – в плаценте, в 35% случаев – во внеплацентарных оболочках). При физиологическом течении беременности и родов ПИК отсутствуют;
- в плацентах у женщин с преждевременными родами на фоне нарушения созревания ворсин выявлены инволютивно-дистрофические, циркуляторные и воспалительные изменения. Аналогичные повреждения обнаружены в цитотрофобласте и децидуальной ткани внеплацентарных оболочек. Имеется положительная корреляция между степенью инволютивно-дистрофических изменений и степенью люминесцентного свечения компонентов ПИК;
- ретроспективное сопоставление клинико-иммуноморфологических и биохимических данных выявило корреляционную зависимость между характером осложнений беременности, родов и составом, локализацией ПИК и степенью интенсивности свободнорадикального окисления в тканях последа;
- в случаях отложения ПИК и активации свободнорадикального окисления в тканях последа у 72,5% новорожденных от матерей с преждевременными родами наблюдаются нарушения функций центральной нервной системы, у 35,2% – призна-

ки внутриутробной инфекции различной этиологии. В течение первого года жизни у этих детей возникают частые инфекционно-аллергические заболевания и перинатальные энцефалопатии;

- своевременная комплексная терапия угрозы прерывания беременности, включающая и улучшение маточно-плацентарного кровообращения, в условиях стационара приводит к снижению интенсивности свободнорадикального окисления и частоты отложения ПИК в плаценте в 2 раза, повышает компенсаторно-приспособительные процессы плацентарных структур.

Практическое здравоохранение требует учитывать следующие положения:

- для прогнозирования отложения ПИК в тканях последа и нарушений адаптации недоношенных новорожденных учитывать следующие факторы: в клинике – угроза прерывания беременности, развитие позднего токсикоза, наличие урогенитальной инфекции, при гистологическом исследовании – сохранность синцитиотрофобласта в плаценте, фиброз стромы ворсин, уменьшение ширины субхориального фибриноида и воспалительные изменения в плаценте, дистрофические изменения цитотрофобласта, децидуальной ткани и воспалительные изменения во внеплацентарных оболочках;
- для лечения угрозы прерывания беременности наряду с традиционными методами рекомендуется применять средства, направленные на улучшение маточно-плацентарного кровообращения, средства антиоксидантной защиты. Лечение целесообразно проводить в условиях стационара;
- обнаружение патогенных иммунных комплексов во всех отделах плаценты и внеплацентарных оболочек с отложением в амнионе, хорионе и децидуальной ткани может быть использовано как дополнительный тест для дифференциальной диагностики внутриутробной инфекции и антигенной стимуляции новорожденных;
- при выявлении в тканях последа патогенных иммунных комплексов в случаях преждевременных родов новорожденные

должны быть отнесены в группу риска нарушений адаптации и развития инфекционно-аллергических заболеваний и перинатальных энцефалопатий в возрасте до 1 года.

6.1. ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Исследования последних лет как отечественных, так и зарубежных авторов свидетельствуют о важной роли процессов свободно-радикального окисления в патогенезе многих заболеваний человека. Избыточное усиление СРО может привести к синдрому пероксидации, включающему повреждение мембран, инактивацию или трансформацию ферментов, нарушения процессов деления и дифференцировки клеток и т. д. (Владимиров Ю. А., Арчаков А. И., 1972; Dandona P. et al., 1996).

Сведения о механизмах образования активных форм кислорода и их участии в процессах СРО в плаценте при преждевременных родах малочисленны. Изучение данного вопроса позволяет выявить структурно-функциональные нарушения, возникающие в фетоплацентарной системе, и открывает возможности для осуществления рациональной и обоснованной терапии больных.

В. М. Прокопенко (2000), используя метод люминолзависимой хемилюминесценции в сочетании с другими методическими подходами, показал, что при преждевременных родах в сроки 28–36 нед. отмечается усиление процессов СРО в периферической части плаценты. Интенсификация процессов СРО ассоциируется с липидной пероксидацией. Образование активных форм кислорода в тканях плаценты осуществляется как СОД-зависимым, так и СОД-независимым путем, причем при преждевременных родах доля участия второго механизма существенно снижена. Содержание миелопероксидазы, основного фермента кислородзависимой антимикробной системы, снижается при преждевременных родах независимо от его локализации. Полученные результаты указывают на ослабление защитной функции фетоплацентарной системы, что является одним

из важных патогенных факторов невынашивания беременности поздних сроков.

Материалом для исследования служила ткань плаценты беременных женщин с неосложненным течением беременности и родов и преждевременным спонтанным прерыванием беременности в сроки 28–36 нед. Образцы ткани готовили из центральной и периферической зон плаценты, тщательно отмывали в ледяном физиологическом растворе, гомогенизировали в фосфатном буфере и центрифугировали на холоде. Супернатант использовали для дальнейших определений. Уровень интенсивности люминолзависимой хемилуминесценции (Л-ХЛ) измеряли при 37 °С в течение 2 мин. Для инициации свечения вводили 200 мкл перекиси водорода ($E_{230} = 2,31$). Об интенсивности перекисного окисления липидов судили по уровню диеновых конъюгатов (Мурашко Л. Е., 1992) и ТБК-окрашенных компонентов (Бабидшаев М. А. и соавт., 1985). Об интенсивности перекисного окисления белков (ПОБ) судили по содержанию карбонильных производных (Levine et al., 1990). Пероксидазную активность (ПО) измеряли, используя H_2O_2 -зависимое окисление тетраметилбензидина. За единицу энзиматической активности принимали количество фермента, которое изменяло величину абсорбции на 1,0 в мин. при 655 нм и 25 °С (Yu Ji Naito et al., 1998). Содержание миелопероксидазы (МПО) определяли с применением моноспецифических поликлональных антителов в твердофазном иммуноферментном анализе (Щебрун А. Б. и соавт., 1992). Концентрацию белка определяли по методу Лоури (1951). Результаты экспериментов обрабатывали с использованием стандартных статистических программ.

В. М. Прокопенко (2000) установил, что интенсивность Л-ХЛ периферических участков плаценты, являющихся своеобразной резервной зоной для осуществления компенсаторных реакций, при преждевременных родах в сроки 28–36 нед. увеличена, по сравнению с таковой при физиологической беременности и родах. В центральной части плаценты достоверных изменений в уровне интенсивности СР реакций не выявлены (табл. 14).

Интенсивность Л-ХЛ, по данным ряда исследователей (Федорова Т. Н. и соавт., 1991; Dandona et al., 1996), тесно связана с процес-

сами развития свободнорадикальных реакций ПОЛ и ПОБ. Выяснено, что при преждевременных родах в периферической части плаценты отмечается уменьшение ДК, которые являются первичными продуктами ПОЛ, и увеличение ТБК-активных компонентов (малонового диацетальдегида), представляющих конечные продукты данного процесса. Разнонаправленные сдвиги в содержании ДК и ТБК-активных соединений в периферической части при преждевременных родах могут быть связаны с различным влиянием на начальные и конечные этапы развития ПОЛ в функционально неоднозначных частях плаценты. Интенсивность окислительной модификации плацентарных белков, определяемая нами по уровню содержания карбонильных производных, не изменяется. Полученные данные позволяют предположить, что при преждевременных родах усиление интенсивности ХЛ в периферической части плаценты связано преимущественно с интенсификацией процессов ПОЛ.

Как известно, Л-ХЛ, отражающая собственную ХЛ, связана с образованием супероксидного и гидроксильного и/или гипохлоритного радикалов (Владимиров Ю. А., Шерснев М. П., 1989). Для выяснения относительного вклада двух систем радикалов в возникновение Л-ХЛ в тканях плаценты в норме и при преждевременных родах было изучено влияние специфических перехватчиков активных форм кислорода: супероксиддисмутазы (СОД), специфически катализирующей реакцию дисмутации супероксидного радикала (СОД-зависимый механизм), и азида натрия, обладающего высокой специфичностью в отношении ХЛ, возникающей в результате взаимодействия люминола с гипохлоритным анионрадикалом (СОД-независимый механизм). В присутствии СОД наблюдалось практически одинаковое тушение интенсивности ХЛ как в центре, так и по периферии плаценты. Добавление азида натрия не изменяло степени ингибирования Л-ХЛ в центре плаценты у женщин со срочными родами и значительно слабее ингибировало интенсивность ХЛ в группе женщин с преждевременными родами как в центральной, так и в периферической частях плаценты (табл. 15).

Полученные результаты указывают на участие одновременно двух механизмов возникновения Л-ХЛ в тканях плаценты: СОД-зависимого

Интенсивность свободнорадикальных процессов в плаценте человека

Группа женщин	Участок плаценты	Интенсивность ХЛ (УЕ/г ткани)	Содержание ДК (нМ/мл)	Содержание МДА (нМ/мг б.)	Содержание карбонильных производных (мкМ/мг б.)
Норма	Центр.	3 008,0 ± 487,6 n = 16	13,41 ± 1,43 n = 16	3,95 ± 0,64 n = 16	1,85 ± 0,20 n = 7
	Периф.	866,7 ± 60,8 n = 16	11,54 ± 1,16 n = 16	2,64 ± 0,3 n = 16	1,74 ± 0,13 n = 7
Преждевременные роды	Центр.	2 067,6 ± 339,6 n = 20	10,54 ± 1,68 n = 20	4,18 ± 0,52 n = 20	1,96 ± 0,34 n = 9
	Периф.	1 517,7 ± 208,1** n = 20	7,78 ± 1,30* n = 20	4,28 ± 0,85 n = 20	2,22 ± 0,28 n = 9

Примечания: **p < 0,01, *p < 0,05, по сравнению с соответствующим контролем.

Люминолзависимая хемилюминесценция (Л-ХЛ) в плаценте под влиянием тушителей

Группа обследованных женщин	Участок плаценты	Тушение Л-ХЛ, %	
		СОД (250 мкг/мл)	Азид натрия (0,025 мМ)
Норма	Центр.	49,4 ± 4,6 n = 5	59,5 ± 8,2 n = 6
	Периф.	69,6 ± 8,1 n = 5	58,4 ± 7,2 n = 6
Преждевременные роды	Центр.	52,5 ± 4,5 n = 6	15,6 ± 1,9** n = 4
	Периф.	53,7 ± 6,3 n = 6	28,0 ± 1,8** n = 5

Примечания: **p < 0,01, по сравнению с соответствующим контролем.

и СОД-независимого, причем при преждевременных родах отмечается существенное снижение последнего.

Оценка эффективности взаимодействия низкомолекулярных соединений, в том числе присутствующих в крови, с продуктами, образующимися в ходе миелопероксидазной реакции в плаценте женщин с неосложненным течением беременности и родов и преждевременными родами, показала, что наиболее сильными тушителями ХЛ являются мочевая кислота, глутатион восстановленный, НАДН. Эффект аскорбиновой кислоты соизмерим с эффектом цистеина. Концентрации цистеина, аскорбиновой кислоты, НАДН, глутатиона восстановленного, обладающие 50-процентным ингибирующим эффектом на Л-ХЛ ткани плаценты, не отличались у женщин с физиологически протекающей беременностью и родам и при преждевременных родах. Концентрации мочевой кислоты и таурина, обладающие 50-процентным ингибирующим эффектом, выше в плаценте женщин с нормально протекающей беременностью и родами, чем при преждевременных родах в сроки 28–36 нед. (табл. 16). Известно, что мочевая кислота и таурин являются ингибитрами образования в живых системах гипохлоритного анионрадикала (McGregor et al., 1988).

Таблица 16

Величина I_{50} для низкомолекулярных тушителей Л-ХЛ

Соединение	Величина I_{50} (нмол/мл)	
	Норма (n = 3)	Преждевременные роды (n = 3)
Цистеин	290,0 ± 91,0	340,0 ± 75,0
Аскорбиновая кислота	3 000,0 ± 65,0	250,0 ± 60,0
НАДН	3,0 ± 0,85	1,7 ± 0,41
Таурин	23 100,0 ± 930,0	18 600,0 ± 721,0*
Мочевая кислота	0,071 ± 0,01	0,028 ± 0,009
Глутатион восстановленный	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,5

Примечания: *p < 0,05, по сравнению с соответствующим контролем.

Гипохлоритный анионрадикал, задействованный в хлорировании чужеродных белков и ДНК, образуется при участии специфического фермента МПО при наличии в среде ионов хлора и перекиси во-

дорода (Меньшикова Е. Б., Зенков И. К., 1993). Зрелые тканевые макрофаги, в том числе и плацентарные, сами по себе лишены МПО-активности, но способны путем эндоцитоза захватывать МПО из внеклеточного пространства. Нами было выяснено, что уровень общей ПО-активности и содержание МПО не зависят от локализации в плаценте (периферическая и центральная части) как при физиологическом течении беременности и родов, так и при преждевременных родах. Содержание МПО в плаценте при преждевременных родах в 4 раза ниже, чем при физиологическом течении беременности и родов, тогда как величина общей ПО достоверно выше (рис. 1), что может быть связано с усилением интенсивности ПОЛ в периферической части плаценты. При физиологическом течении беременности и родов существует отрицательная корреляционная связь между содержанием МПО в плаценте и уровнем активности ПО с величиной $r = -0,42$ ($p < 0,05$).

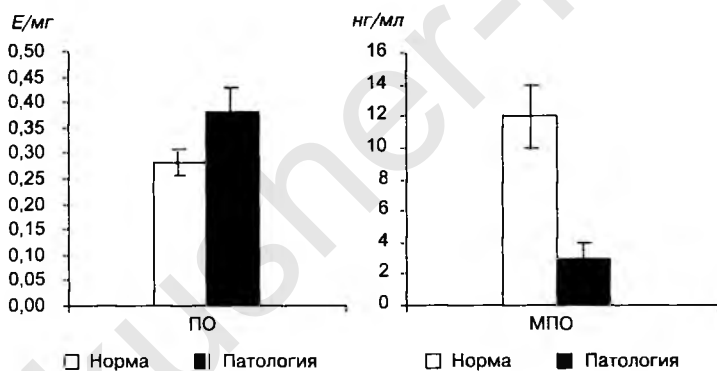


Рис. 1. Пероксидазы в плаценте человека:

по оси ординат: ПО – активность в Е/мг белка; МПО – содержание в нг/мл;
 $p < 0,02$, по сравнению с нормой

При преждевременных родах корреляционные связи между индивидуальными колебаниями МПО и активностью ПО не были выявлены.

Таким образом, на основании полученных результатов следует заключить, что при преждевременных родах в сроки 28–36 нед. от-

мечаются усиление процессов СРО, наблюдаемое в периферической части плаценты. Интенсификация процессов СРО ассоциируется, прежде всего, с липидной перекисидацией. Образование активных форм кислорода в тканях плаценты осуществляется как СОД-зависимым, так и СОД-независимым путем, причем доля участия второго механизма существенно снижена при преждевременных родах. Содержание МПО, являющейся основным звеном кислородзависимой антимикробной системы, связанной с образованием гипохлоритного анионрадикала, снижается при преждевременных родах независимо от его локализации, что способствует ослаблению защитной функции фетоплацентарной системы и является, на наш взгляд, одним из важных патогенных факторов невынашивания беременности поздних сроков.

ГЛАВА 7. ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Как известно, нарушения иммунных взаимоотношений материнского организма и плода могут приводить к досрочному прерыванию беременности (Говалло В. И., 1987; Сельков С. А., 1999 и др.). В то же время наименее изученными являются макрофаги маточно-плацентарных тканей, количество которых возрастает при преждевременных родах. Известно, что плацентарные макрофаги являются многофункциональными клетками. Они секретируют более 100 цитокинов и синтезируют большое количество эффекторных молекул, таких как простагландины E_1 и E_2 , тромбоксаны A_2 и B_2 , реактивные кислородные метаболиты, компоненты системы комплемента, оксид азота, а также многие другие. Поэтому в специальной литературе уделяется большое внимание роли иммунной системы в механизмах сохранения беременности. Описанные уже более 100 лет назад плацентарные макрофаги, или клетки Кашенко–Гоффбауэра, в последнее время вызывают самый пристальный интерес (Шамугия М. С., 1999; Ананьева В. В., 2000 и др.). Они участвуют в клиренсе экзогенных продуктов, секретируют ростовые факторы, которые способствуют развитию не только плаценты, но и плода, являются источником иммунорегуляторных продуктов и клетками-эффекторами, обладающими цитотоксическими свойствами. Популяция этих клеток в силу их свойств и локализации является одним из наибо-

лее вероятных кандидатов на роль ключевого звена, опосредующего воздействие различных стимулов на гестационные процессы. Согласно современным представлениям, макрофаги присутствуют в плаценте на протяжении всего периода беременности и составляют до 40% всех нетрофобластных клеток ворсин хориона. Очевидно, что эта многочисленная популяция клеток играет важную роль во взаимоотношениях материнского организма и плода, в частности, и при патологии беременности, особенно при невынашивании беременности. В последнее время накапливаются данные, позволяющие предположить участие плацентарных макрофагов в инициации и регуляции родового акта как при преждевременных, так и при срочных родах (Сельков С. А. и соавт., 2000; Ананьева В. В., 2000 и др.).

М. С. Шамугия (1999) показано, что при спонтанном прерывании беременности во II триместре наблюдается наиболее выраженная активация плацентарных макрофагов, которая в 1,5 раза выше, чем при физиологическом течении беременности соответствующего срока. Активация плацентарных макрофагов может явиться одним из важных факторов прерывания беременности.

У беременных женщин с невынашиванием спонтанная секреция ФНО-альфа-моноцитами периферической крови в 30 раз ниже, чем у беременных с физиологически протекающей беременностью, на протяжении всего гестационного периода. Существенно отметить, что способность моноцитов секретировать фактор некроза опухоли (ФНО) у беременных, получивших иммунотерапию аллогенными лейкоцитами, была в 2,3 раза выше, чем у женщин с невынашиванием, получавших только традиционное лечение угрозы прерывания. Поэтому включение подсадки аллогенных лейкоцитов мужа или донора в комплекс лечебных мероприятий при невынашивании повышает эффективность лечения в 1,5 раза. Число выкидышей снижается на 5,7%, а количество преждевременных родов на 11%. М. С. Шамугия (1999) на основании анализа комплекса иммунологических показателей, характеризующих секреторную активность плацентарных макрофагов, обращающую процессы их активации для практического использования, рекомендует определение нитритов и нитратов

в моче. Снижение этого простого и доступного для определения показателя ниже $3,07 \pm 0,33$ нмоль/мл является достоверным маркером угрозы прерывания беременности. В то же время значительное повышение этого показателя в сравнении с нормальными величинами ($12,17 \pm 0,88$ нмоль/мл) является признаком гиперактивации плацентарных макрофагов, в частности при генитальных инфекциях, что также может служить критерием неблагоприятного течения беременности. Женщинам с угрозой прерывания беременности на фоне анемии в комплексе лечебных мероприятий рекомендуется использовать эритропэтин рекомбинантный человеческий в дозе 6000 ЕД на курс лечения. Важным компонентом терапии невынашивания беременности может служить иммунизация аллогенными лейкоцитами, которую рекомендуется начинать непосредственно перед планируемой беременностью и проводить каждые 3–4 нед. до 25–27 нед. беременности.

Цитокины являются посредниками межклеточной сигнализации во многих физиологических и патологических процессах. За прошедшее десятилетие в научной литературе накоплено достаточно фактов, свидетельствующих об участии цитокинов в процессах родовой деятельности. Н. К. Тетрашвили и соавт. (1999) дали современные представления о месте и роли системы цитокинов в гестационных процессах и преждевременном прерывании беременности и предложили современная схема классификации цитокинов. Повышенная продукция цитокинов в матке является общей закономерностью для спонтанной родовой деятельности независимо от причин, ее вызывающих, и срока гестации, что дает основания для выдвижения гипотезы о сходстве механизмов преждевременного и срочного родоразрешений (рис. 2).

Клетки и ткани фетоплацентарного комплекса – богатый источник биологически активных веществ, в том числе различных цитокинов.

Из всего многообразия цитокинов следует выделить интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактор некроза опухоли. Полученные рядом авторов результаты убедительно свидетельствуют о существенном изменении уровня этих цитокинов во время родового акта (Winkler et al., 1998).

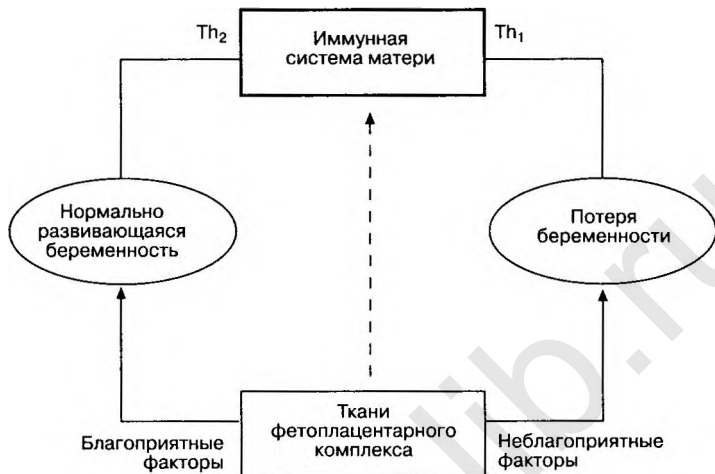


Рис. 2. Гипотетическая схема двух уровней цитокиновой регуляции беременности (Сельков С. А. и соавт., 2000)

Внутриматочное происхождение этих регуляторных молекул подтверждается способностью тканей фетоплацентарного комплекса продуцировать вышеперечисленные цитокины. В процессе родов отмечено возрастание этой активности цитокинов. Особого внимания заслуживают современные данные (Winkler и соавт., 1998) о постепенном нарастании содержания ФНО- α , ИЛ-1 ν , ИЛ-6 и ИЛ-8 в нижнем сегменте матки по мере приближения момента срочных родов, что свидетельствует о возможной роли этих цитокинов в процессе родов, особенно, если учесть активную роль нижнего сегмента матки.

В экспериментах продемонстрирована способность гестационных тканей продуцировать те цитокины, изменение концентрации которых коррелирует с родовой деятельностью. Продукция молекул, участвующих в инициации и/или регуляции родовой деятельности, может происходить исключительно в пределах фетоплацентарного комплекса.

Следует отметить, что окончательно не выяснено, является ли повышение уровня некоторых противовоспалительных цитокинов

в матке причиной возникновения сокращений миометрия или следствием его. Однако большинство авторов все же склоняется к тому, что цитокины фетоплацентарного комплекса могут запускать последовательные реакции, приводящие к сокращению матки. В пользу этого предположения говорит тот факт, что в родах возрастает уровень цитокинов, способных стимулировать продукцию простагландинов (ПГ) E и F_{2a}, играющих ключевую роль в инициации родовой деятельности (Mitchell et al., 1993; Brown et al., 1998; Gibb, 1998).

Поскольку внутриматочный характер продукции цитокинов при беременности можно считать доказанным (Сельков С. А. и соавт., 2000), неизбежно встает вопрос о клеточном источнике, обеспечивающем как нормальный уровень цитокинов в матке на протяжении беременности, так и изменение их содержания при преждевременных и срочных родах.

До недавнего времени наибольшее внимание уделялось децидуальным клеткам как основным продуцентам ряда цитокинов. Однако, по мере изучения вопроса, внимание исследователей все чаще стала привлекать плацента как орган с развитой цитокиновой сетью (Ширшев С. В., 1994 и др.). Среди ученых, занимающихся разработкой данной проблемы, сложилось мнение, что клетки плаценты могут самостоятельно обеспечивать существенную роль цитокинов внутри матки. Из клеток, составляющих ворсинки хориона, к синтезу и продукции цитокинов способны различные клеточные популяции, включая клетки трофобласта (синцитиотрофобласт, цитотрофобласт), мезенхимальные клетки и резидентные макрофаги. Макрофаги составляют до 40% популяции нетрофобластных клеток ворсинок хориона. Макрофаги фетоплацентарного комплекса продуцирующих цитокины ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8 стимулируют синтез простагландинов и тем самым иницируют сократительную активность матки. Более того, показано, что макрофаги могут самостоятельно продуцировать ПГЕ₂ и ПГФ_{2a}, которые непосредственно воздействуют на миометрий.

Изменение уровня продукции цитокинов или других сигнальных молекул тканями и клетками фетоплацентарного комплекса может, таким образом, влиять на функции макрофагов.

Важным регуляторным фактором является локальная концентрация O_2 . Локальная гипоксия оказывает существенное влияние на продукцию цитокинов и других секретируемых факторов в периферических мононуклеарных клетках, тканевых макрофагах, тканях плаценты и макрофагах фетоплацентарного комплекса. Изучение секреторной активности и других функций клеток плаценты в условиях гипоксии представляется весьма перспективным и может внести существенный вклад в выяснение механизмов многих акушерских патологий, характеризующихся гипоксией ткани плаценты и измененной продукцией цитокинов клетками плаценты (Conrad, Benyo, 1997).

Для иллюстрации приведенных суждений на рис. 3 представлена схема роли плацентарных макрофагов в инициации родовой деятельности. В основе спонтанного развития родовой деятельности вне зависимости от срока гестации центральное место занимают цитокины. По мнению Vince, Johnson (1996), маточно-плацентарные макрофаги представляют собой многофункциональные клетки, обладающие широким спектром биологической активности. Появившиеся впоследствии публикации представили дополнительные доказательства важной роли макрофагов фетоплацентарного комплекса в регуляции родовой деятельности. Исследования, проведенные в Институте акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта, подтверждают эти данные (Павлов О. В. и соавт., 1999; Ананьева В. В., 2000).

В. В. Ананьева (2000) на основании полученных результатов иммунологических исследований выявила активацию компонентов иммунной системы при развитии родовой деятельности, что, в частности, выражается в изменении продукции цитокинов и оксида азота иммунокомпонентными клетками маточно-плацентарного комплекса. Автором выявлены также изменения в секреции некоторых цитокинов в связи с прогрессированием беременности и развитием в последующем родовой деятельности, что открывает новые возможности выяснения патогенеза прерывания беременности. Значительное возрастание содержания интерлейкина-8 в околоплодных водах в связи с развитием родовой деятельности свидетельствует не только об

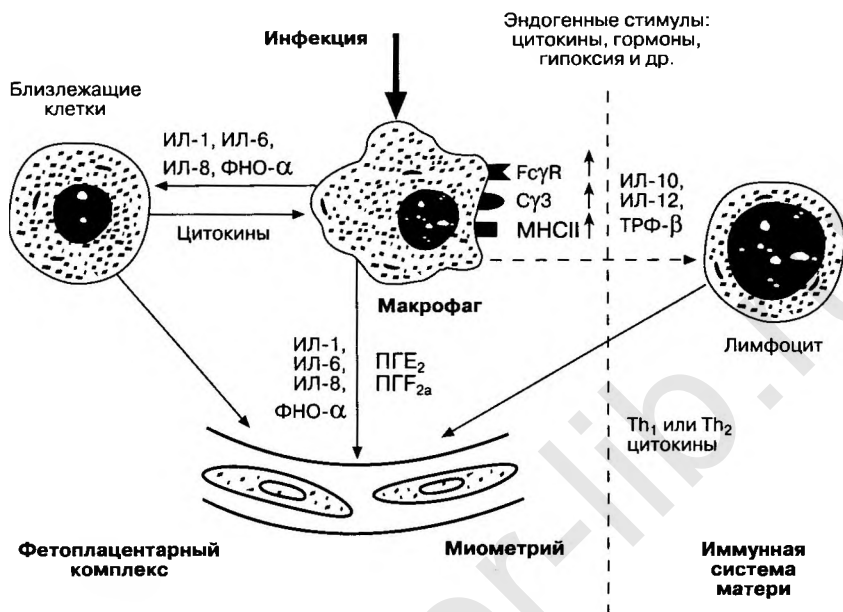


Рис. 3. Схема, иллюстрирующая предполагаемую роль плацентарных макрофагов в инициации родовой деятельности (Сельков С. А. и др., 2000)

активации иммунной системы в родах, но и может служить патогенетическим моментом в инициации всего каскада метаболических реакций, приводящих к прерыванию беременности.

Иммунофармакология – это область биологии, которая объединяет иммунологию, патологию и фармакологию. Она касается фармакологического подхода к взаимодействию организма с угрожающим его существованию агентом или внедрившимся патогеном (Дейл М. М., Формен Дж. К., 1998).

Исследование механизмов действия препаратов на иммунную систему требует адекватных моделей. Совершенно очевидно, что проведение иммунофармакологических исследований затрудняется отсутствием удобных моделей для определения эффективности препаратов.

При иммунологических и воспалительных процессах определен ряд возможных областей медикаментозного вмешательства.

1. Предупреждение избыточного поступления патогенного организма или антигена.
2. Модуляция процессинга антигена иммунной системой.
3. Усиление или подавление функции Т-клеток в зависимости от той роли, которую они играют в заболевании.
4. Модификация В-клеточного ответа и антителообразования.
5. Модификация связывания антител или изменение их действия.
6. Вмешательство в реакцию антиген-антитело.
7. Подавление действия эффекторных клеток, включая супрессию образования и выделения медиаторов.
8. Подавление действия медиаторов на ткани мишени.

Стероидные и нестероидные противовоспалительные средства являются яркими образцами лекарственных препаратов, изменяющих выделение медиаторов.

Новым направлением представляется использование цитокинов для лечения иммунных заболеваний. Успехи молекулярной биологии позволяют с помощью технологии рекомбинантной ДНК получать аналогичные интерлейкину-2 вещества в количествах, необходимых для их клинического применения.

Судьба этого нового подхода вызывает немалый интерес, особенно в свете разочарований в интерфероне, на терапевтическую ценность которого после этого открытия возлагались очень большие надежды (Формен Дж. К., 1998).

Иммуностимуляторы, иммунопротекторы, антицитокины.

Эффективный гемостаз и иммунорегуляция требуют чрезвычайно гибкого, тонко скоординированного контроля огромного числа разнородных клеток. Цитокины считаются важнейшими и первейшими регуляторами этих сложных процессов межклеточных взаимодействий. Специалисты знают сегодня о 50 таких веществах, однако только часть из них принимает участие в возникновении патологического процесса. Патологические отклонения весьма специфичны.

Во-первых, это развитие опухолевого процесса, во-вторых, воспалительные процессы, в-третьих, аутоиммунные заболевания. Замыкает список патология, в которой задействованы цитокины, синдромы

и состояния под рубрикой «другое». Здесь фигурируют аллергия/астма, септический шок, анемия и гепатиты В и С (цитокины пока не идентифицированы).

В последние два года стало возможным говорить не только о клинико-терапевтическом потенциале, но и о направлениях практического использования нового класса лекарственных средств.

Первое направление представлено иммуностимуляторами. Миссией такого рода веществ служат различные дефицитные состояния гемопозитической системы. Препараты иммуностимуляторов, пригодных к использованию в клинических целях, ограничиваются небольшим списком; в него входят: филграстим, ленограстим, сарграмостим, молграмостим.

Второе направление представлено иммунопротекторами. Речь идет о защите и восстановлении костного мозга при лечении цитотоксическими препаратами. На сегодня группа иммунопротекторов включает в себя макрофагальный воспалительный альфа-протеин-1 (оказался активным в плане восстановления нарушенной продукции нейтрофилов); трансформирующий бета-фактор роста (делает клетки злокачественного роста восприимчивыми к действию цитотоксических препаратов).

Третье направление представлено антицитотоксинами. Здесь выделяют четыре группы препаратов.

7.1. ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В ГРУППАХ ВЫСОКОГО РИСКА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Для того чтобы определить, является ли мониторинг состояния иммунной системы матери на протяжении беременности, а именно состояние иммуностимуляции или иммуносупрессии, четким показанием к назначению иммунотерапии, в работе Vassiliadis, Athanassakis (1998) исследовались образцы крови матерей и отцов, полученные от пар с предшествующей историей неудачных беременностей. С этой целью ежемесячно проводилась MLC-реакция в присутствии или без сыворотки матери. Полученный индекс им-

муностимуляции матери (ИС) и процент иммуносупрессии являлись показателями, диктующими необходимость назначения терапии, целью которой являлось сохранение беременности и благополучные роды. Для коррекции иммуностимуляции назначался гаммаглобулин, тогда как иммуносупрессия корригировалась назначением аспирина или гепарина. Все женщины, прошедшие полный курс обследования и лечения, родили здоровых детей. У больных с низким ИС в течение беременности и не прошедших лечения произошел спонтанный выкидыш через 1–3 нед. после постановки диагноза.

Женщины, имеющие или не имеющие в анамнезе спонтанных аборт, должны быть отнесены к группе высокого риска потери плода в случае отсутствия инициации гуморального и клеточно-го иммунитета на антигенные детерминанты мужей. Гуморальная иммунная реакция вызывается наличием антител к антигенам отца в сыворотке матери, что, однако, можно выявить до или в течение беременности и иногда даже после родов. Развитие клеточной иммунной реакции можно определить при помощи MLC-реакции, которая сигнализирует о наличии аллоиммунизации матери против антигенов отца. Распознавание аллоантигенов плода иммунной системой матери необходимо для начала продукции цитокинов и обеспечения развития и дифференцировки фетоплацентарного барьера. Отсутствие иммунной стимуляции в начале беременности препятствует тому, чтобы организм матери обеспечивал нормальный рост и развитие плода, что приводит к спонтанному аборту в течение первых двух месяцев беременности. Существует много терапевтических подходов для коррекции данной дисфункции. Они включают в себя иммунизацию матери лейкоцитами отца, цельной кровью, моноцитами или клетками трофобласта, а также назначение внутривенно препаратов IgG (ВВИГ) или их комбинацию. Однако указанные терапевтические мероприятия применимы лишь в случаях уже имевшихся в анамнезе эпизодов неоднократных спонтанных аборт.

Другим необходимым условием для успешного завершения беременности является наличие приобретенного угнетения иммунитета после 8 нед. беременности, обеспечивающего равновесие между воз-

возможностью развития плода и защитой матери против аллографта, которое реализуется иммуносупрессивными факторами сыворотки матери. Отсутствие выработки у матери термостабильных иммуносупрессивных факторов между 8-й и 10-й нед. беременности (что выявляется при помощи MLC-реакции, выполненной в эти сроки в присутствии сыворотки матери) коррелирует с развитием самопроизвольного аборта на 3-м или 4-м месяце беременности.

Основываясь на данных ежемесячного обследования, проводимого до 20-й нед. беременности, Vassiliadis, Athanassakis (1998) считают, что иммунологическое исследование материнских и отцовских антигенов при помощи MLC-реакции способствует выявлению предрасположенности к потере плода и служит показанием к назначению профилактической терапии матерям во время беременности. Положительная (нормальная) MLC-реакция до беременности может являться только показателем иммунной реактивности матери по отношению к ее мужу и, таким образом, к плоду. Авторы приводят случаи положительной реакции до беременности, которая значительно снижалась после зачатия и требовала коррекции, а также случаи негативной реакции до наступления беременности, которая становилась нормальной после зачатия и не требовала никакой коррекции. В случае негативной MLC-реакции, выявляемой до зачатия, иммунизация матери до беременности обычно повышала чувствительность ее организма, но во многих случаях не обеспечивала иммунной стимуляции в течение всего периода гестации, что требовало дальнейшего лечения ВВИГ.

В случае отсутствия супрессивных факторов в сыворотке крови после 8-й нед. беременности, балансирующих возможный чрезмерный рост плода, терапия низкими дозами аспирина или гепарина оказалась эффективной для возобновления необходимой иммуносупрессии матери.

Мониторинг два типа иммунных реакций в течение первых 15–20 нед. беременности удается преодолеть отсутствие и стимуляции, и супрессии иммунитета, что обеспечивает возможность успешного рождения ребенка.

7.2. ИММУНОТЕРАПИЯ

Женщины с гипореактивной MLC-реакцией с клетками мужей и отсутствием антител, что выявлялось при помощи непрямой иммунофлюоресценции, были иммунизированы лейкоцитами, полученными от мужей. У мужей забиралось по 50–100 мл крови, из которой было получено $50\text{--}100 \times 10^6$ лейкоцитов, которые вводились женщинам внутривожно. Через 15 дней производилась оценка результатов терапии по MLC-реакции и/или повышению количества антител к клеткам отца. В случае, если не удавалось достичь желаемого уровня ИС, процедура повторялась, но с использованием меньшего количества клеток. Однако в большинстве случаев удавалось достичь ожидаемой стимуляции после первой процедуры.

Иммуностимуляция у больных с низким уровнем ИС после зачатия проводилась при помощи терапии ВВИГ (Sandoglobulin, Sandoz). Первая максимальная доза 0,5 мг/кг вводилась внутривенно, и уровень ИС определялся через 15 дней. Если результат ИС не был удовлетворительным, назначалось второе и иногда третье введение ВВИГ в более низкой дозе (максимально 0,3 мг/кг или меньше) с интервалом в один месяц.

Аспирин (50–250 мг каждый день в течение 3–5 дней) или гепарин (5000 ЕД в день в течение 3–5 дней) были рекомендованы при необходимости для коррекции иммуносупрессии. Терапия и дозы определялись в соответствии с уровнем требуемой супрессии.

В некоторых случаях, когда было необходимо корригировать и иммуностимуляцию, и иммуносупрессию, больные получали сначала лечение ВВИГ и через 3 дня иммуносупрессивную терапию.

Так, в работе Vassiliadis, Athanassakis (1998) на примере 60 женщин с предшествующими неудачными беременностями решался вопрос развития иммуностимуляции или иммуносупрессии до 20 нед. беременности. Показанием к назначению иммуностимулирующей терапии служила негативная MLC-реакция ($ИС < 5$) до зачатия или в течение первых недель беременности, и она включала в себя иммунизацию лейкоцитами отца или внутривенное введение ВВИГ соответственно. Лечение аспирином или гепарином назначалось в случае,

если наличие терморезистентных супрессивных факторов в сыворотке крови женщин не приводило к требуемому угнетению MLC-реакции после 8-й нед. беременности.

Исследуемые 60 пар были разделены на группы: с негативной MLC-реакцией до беременности (лечение – иммунизация лейкоцитами отца); с негативной MLC-реакцией до беременности (отсутствие иммунизации) и у остальных с позитивной MLC-реакцией до беременности (отсутствие иммунизации). Установлено, что иммунизация лейкоцитами отца женщин с негативной MLC-реакцией до беременности привела к успешному увеличению уровня ИС матери против ИС отца. 90% женщин (14 из 16 человек) из первой группы достигли нормального уровня ИС (> 5) после первой иммунизации лейкоцитами отца; у двух женщин требуемый уровень был достигнут после проведения второй иммунизации. Несмотря на достигнутый физиологический уровень MLC-реакции до начала беременности у 75% пар из данной группы (в целом у 12 пар), не удалось поддерживать этот показатель после зачатия, что продиктовало необходимость терапии ВВИГ. Только у 25% женщин, получивших иммунизацию лейкоцитами отца, не было необходимости в коррекции иммунитета на протяжении беременности.

У 8% женщин с негативной MLC-реакцией до беременности (2 из 24 пар) уровень ИС достиг физиологического после зачатия, и не было необходимости в лечении ВВИГ. Остальные получали терапию ВВИГ.

Подобное обследование было выполнено женщинам с позитивной MLC-реакцией до беременности и не получавшим лечения. Однако после зачатия 75% пациенток (15 из 20) в третьей группе перестали отвечать на иммунизацию лейкоцитами отца и получали терапию ВВИГ.

Количество введений сандоглобулина, необходимое для коррекции иммунного статуса, варьировало в широких пределах.

В 32% случаев (19 из 60) было достаточно одной инъекции для поддержания необходимой стимуляции на протяжении всего срока беременности. В 30% случаев потребовалось произвести 2 введе-

ния ВВИГ, а 3 или даже 4 введения получили 20% пациенток (12 из 60). Как стало очевидно, количество введений ВВИГ не может быть определено по результатам MLC-теста до зачатия. Это говорит о том, что после наступления беременности должны быть обследованы все пациентки со спонтанными абортами в анамнезе, поскольку может потребоваться продолжение лечения в период беременности.

Иммунологическое равновесие наступает после 8–10-й нед. беременности и проявляется появлением иммуносупрессивных факторов в сыворотке крови матери. У 23% больных (14 из 60) имелся требуемый уровень иммуносупрессии и не возникло необходимости проводить никакого лечения; 33% пациенток (20 из 60) получили однократное лечение и 35% (21 пациентка) и 9% (5 из 60 женщин) – лечение 2 и 3 раза соответственно.

С целью первой коррекции иммуносупрессии (первая доза) назначалась низкая доза аспирина (100 мг) каждые 2 дня в течение 3–5 дней, и в случае отсутствия ответа доза аспирина увеличивалась (100 мг в день) в течение 3–8 дней или назначался аспирин 5000 ЕД в день в течение 3–5 дней.

У некоторых пациенток наблюдался очень высокий уровень супрессии, который впоследствии падал до нормальных или даже сниженных цифр при назначении корригирующей терапии сандоглобулином, т. е. у каждой из пациенток были своя иммунная реакция и соответственно все возможные комбинации стимуляции и угнетения иммунитета.

Таким образом, всего у 22% беременных из обследованных (13 из 60) иммуностимуляция была недостаточной; беременные с недостаточной иммуносупрессией составили 12% от популяции (7 из 60); и беременные с комбинированной недостаточностью иммуностимуляции и иммуносупрессии составили 66% (40 из 60).

Кроме того, время дебюта недостаточности иммуностимуляции или иммуносупрессии варьировало следующим образом:

- положительная реакция на иммуностимуляцию в начале беременности снижалась после 8–10 нед. беременности и становилась нормальной после лечения с/без появления проблем с иммуносупрессией;

- отрицательная реакция на иммуностимуляцию, изменившаяся на положительную после лечения, снижалась через 6 нед. с /без появления проблем с иммуносупрессией.

Помимо этого в большинстве случаев после назначения ВВИГ (сандоглобулина) требовалась иммуносупрессивная терапия, что позволило успешно корригировать обе реакции. Все пациентки родили в срок здоровых детей. У беременных с низким ИС, в течение беременности не получавших лечения (10 случаев), произошел спонтанный аборт через 1–3 нед. после постановки диагноза.

Целью прогностического и профилактического подходов в акушерской практике, относящейся к иммунологии репродуктивной системы, является бесспорная необходимость четкого разделения ситуаций, имеющих высокий риск потери плода, от повторных спонтанных аборт. Однако даже один эпизод спонтанного аборта, не являющегося следствием каких-либо патологических или гинекологических заболеваний, или последующая безуспешная попытка зачатия являются потенциально опасной ситуацией и требуют тщательного обследования и лечения.

Различные иммунологические параметры, такие как повышенное количество натуральных киллеров, наличие антифосфолипидных или антиядерных антител в крови матери коррелируют с развитием спонтанного аборта. Главный тест – MLC-реакция, характеризующая иммунологический аборт, говорит об отсутствии способности материнских клеток развивать реакцию на лейкоциты отца. Неспособность к подобному ответу, совместно с отсутствием антител к клеткам отца в сыворотке крови матери, диктуют необходимость иммунизации матери клетками отца. Проведение MLC-теста до беременности выявляет подобную ситуацию, но, несмотря на это, более эффективно было бы обследовать больных не только перед, но и после зачатия. Данные о развитии плода, полученные при ультразвуковом исследовании, коррелируют с ИС, полученной при проведении MLC-реакции. Однако при получении ультразвуковой картины задержки внутриутробного развития плода уже слишком поздно начинать лечение. Преимущество проведения MLC-реакции в определенные сроки беременности заключается в том, что этот тест позволяет

предсказать задержку внутриутробного развития и предоставляет возможность провести коррекцию путем назначения ВВИГ матери (Mueller-Eckhardt et al., 1989, 1991; Maruvama et al., 1994; Coulam et al., 1995). В то же время имеются различия в отношении продолжительности лечения и доз препаратов. Так, Vassiliadis, Athanassakis (1998) назначали ВВИГ только при негативной MLC-реакции, доза зависела от полученного ИС и массы больных. Беременность у 60 пациенток завершилась благополучно, и все женщины родили здоровых детей. Эта популяция была разделена на три группы: больные с негативной MLC-реакцией до беременности, получавшие иммунизацию лейкоцитами отца; больные с негативной MLC-реакцией до беременности, не получившие иммунизации, и больные с позитивной MLC-реакцией до беременности. Несмотря на различный иммунный ответ у представительниц всех трех групп, большинству женщин была необходима терапия после зачатия. В каждом случае производилась специфическая стимуляция сандоглобулином в определенные различные временные интервалы.

Другой критический момент – это развитие иммуносупрессии. После наступления беременности, к 8-й нед. гестации, имеющая место в первые недели беременности иммуностимуляция должна быть уравновешена таким образом, чтобы рост плода не нарушал физиологические функции матери. Так, мы имеем возможность определять наличие термостабильных иммуносупрессивных факторов (Beer et al., 1985) в сыворотке крови матери и производить при необходимости соответствующую коррекцию, поскольку отсутствие этих факторов может являться причиной поздних выкидышей (на 10–20-й нед. гестации). Не было выявлено различий в развитии иммуносупрессий между тремя группами больных, и лечение состояло из низких доз аспирина или гепарина. Влияние данных препаратов на увеличение кровообращения в плаценте успешно приводило к коррекции уровня иммуносупрессии. Лечение, основанное на требуемой коррекции, начиналось с низкой стартовой дозы аспирина (100 мг каждые два дня в течение 3–5 дней). Только в случае отсутствия ответа на вышеуказанную терапию назначались более высо-

кие дозы аспирина (100 мг в день в течение 3–5 дней) или гепарин (5000 ЕД в день в течение 3–5 дней).

Понятно, что тесты на иммуностимуляцию или иммуносупрессию выполнялись каждые 3–4 нед. для того, чтобы иметь возможность изменить терапию при отсутствии желаемого результата. В случае, если выявлялись все возможные комбинации иммуностимуляции и/или иммуносупрессии, осуществляется индивидуальный подход к интерпретации результатов и лечению больных, поэтому невозможно пока предложить общую схему терапии. Однако MLC-реакция может с успехом применяться в качестве тест-метода для выявления больных с высоким риском развития спонтанных абортов и для того, чтобы предотвращать задержку внутриутробного развития плода и его отторжение.

Накопленные к настоящему времени данные показывают, что цитокины, первоначально открытые как иммунорегуляторные белки, могут воздействовать на овариально-тестикулярные функции, определять некоторые механизмы действия трофобласта, влиять непосредственно на развитие эмбриона и тем самым играть фундаментальную роль в репродукции.

Исследование фактора некроза опухолевых клеток у женщин с привычным невынашиванием беременности показали, что при физиологически протекающей беременности антигенпредставляющие клетки, каковыми являются моноциты, находятся в функционально активном состоянии. Невынашивание беременности сопровождается снижением их функциональной активности. Выявленная особенность может быть следствием недостаточной стимуляции этих клеток полуаллогенным плодом, более совместимым с матерью при невынашивании беременности, как это было показано отечественными и зарубежными авторами. Вместе с тем это может быть результатом «неполноценности» моноцитов, обусловленной невыясненными факторами, у женщин с невынашиванием. Так, спонтанная продукция фактора некроза опухоли в этой группе обследованных была в 2–3 раза ниже, чем у женщин-доноров, и в 6–7 раз ниже, чем у женщин при физиологически протекающей беременности. Наибо-

лее низкая спонтанная продукция ФНО была в I триместре беременности. После введения аллогенных лейкоцитов способность моноцитов продуцировать ФНО спонтанно возрастала и достигала уровня продукции ФНО у женщин-доноров.

При невынашивании беременности необходимо дополнительное антигенное стимулирование моноцитов для достижения соответствующего уровня их функциональной активности, обеспечивающего прогрессирование беременности (Аничкова С. И. и соавт., 1995).

По мнению В. И. Конончук (1983), нарастание уровня лимфоцитотоксических антител может служить прогностическим тестом, свидетельствующем о возможном прерывании беременности. Сочетанное содержание иммунных антител (антиэритроцитарных и антилейкоцитарных) в высоких титрах требует проведения лечебных мероприятий, направленных на десенсибилизацию.

Необходимо учитывать также субклинические аутоиммунные реакции при привычном выкидыше. Известно, что частота самопроизвольных выкидышей связана с аутоиммунными заболеваниями. Современные исследования показали тесную связь между выкидышами у женщин с системной красной волчанкой и присутствием антифосфолипидных антител, т. е. волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидных антител. Несмотря на то что связь между аутоантителами и привычным невынашиванием пока неизвестна, по мнению Maier, Parke (1989), множественные аутоиммунные отклонения определены только при невынашивании неясного генеза. Авторы рекомендуют всем пациенткам с привычным невынашиванием определять антикардиолипидные антитела волчаночного антикоагулянта и изменения в системе комплемента. При этом необъяснимое невынашивание может быть маркером аутоиммунных заболеваний. Fujii и соавт. (1989) изучили результаты лечения привычного аборта лимфоцитами мужа. Обследованы 32 женщины, имевших 3 и более самопроизвольных абортов в ранние сроки беременности без установления определенных причин прерывания беременности. Женщин лечили путем внутрикожного введения лимфоцитов мужа 4 раза каждые 2 нед. Кожную реакцию в месте инъекции оценивали через 24 и 48 ч после 1-й и 4-й инъекций. Смешанная лимфоцитарная реак-

ция после последней инъекции снижалась у женщин, имевших слабовыраженную кожную реакцию после 4-й инъекции, по сравнению с 1-й. В этих случаях наблюдали благоприятный прогноз в отношении последующих беременностей. Смешанная лимфоцитарная реакция не снижалась у больных, у которых кожная реакция не ослаблялась после введения лимфоцитов. В этих случаях при последующих беременностях происходил самопроизвольный аборт. С. Н. Манукова (1987) изучила течение и исход беременности у женщин с привычным невынашиванием после реабилитационной иммуномодулирующей терапии. Внутрικοжная иммунизация аллогенными лимфоцитами мужа в дозе 30–50 млн клеток на переднюю поверхность предплечья привела к положительному эффекту у 92,5% в сроки 5–10 нед. беременности.

Успешный метод лечения отдельных случаев привычного аборта трансфузией эритроцитарного концентрата, богатого лейкоцитами, приведен в работе Unander, Lindholm (1986). В последние годы получены данные, свидетельствующие в пользу гипотезы, согласно которой привычный аборт может быть результатом изменения иммунологических процессов, свойственных нормальной беременности, а блокирующие IgG-антитела, обнаруженные в сыворотке крови женщин при нормальной беременности или непосредственно после нее, отсутствуют при привычном аборте, и антигены (АГ), способные вызвать образование блокирующих антител, обнаружены в лейкоцитах. Авторы у 49 женщин с привычным абортом неизвестной этиологии в смешанной культуре лимфоцитов изучили блокирующую способность сыворотки крови до и через 2 месяца после проведения трех трансфузий эритроцитарного концентрата с интервалами 4–8 нед. У 38 женщин до трансфузии блокирующих антител в крови не было. После трансфузии у них выявлена значительная блокирующая активность сыворотки крови. У 25 женщин в дальнейшем наступила беременность, только у 1 произошел спонтанный аборт. У остальных 11 женщин блокирующая активность сыворотки крови была обнаружена до трансфузии и после нее еще более повысилась. В дальнейшем у 5 из 11 женщин наступила беременность, окончившаяся абортом. Также было установлено, что у всех 5 жен-

щин, считавших себя совершенно здоровыми, имелись серологические признаки аутоиммунной болезни – системной красной волчанки. Подчеркивается, что лечение привычного аборта гемотрансфузиями следует проводить только у предварительно иммунологически обследованных женщин, у которых исключены аутоиммунные заболевания и отсутствуют блокирующие антитела в сыворотке крови.

При изучении влияния иммунизации лейкоцитами и самопроизвольным абортom в ранние сроки беременности Latinne и соавт. (1989) провели иммунизацию лейколимофоцитами мужа 40 женщин, имевших минимум 2 самопроизвольных аборта до 12 нед. беременности, у которых отсутствовали анатомические, хромосомные, инфекционные или гормональные причины прерывания беременности. Лейколимофоциты изолировали из 60 мл крови мужа и вводили женщинам внутривенно с интервалом 3 нед. Итак, иммунизация женщин с помощью лейколимофоцитов мужа или донора создает благоприятные условия для развития беременности.

Несмотря на то что точный механизм действия внутривенного гамма-глобулина (ВВГГ) при лечении аутоиммунных заболеваний остается неясным, в настоящее время существует множество доказательств того, что данная терапия весьма эффективна при лечении различных аутоиммунных заболеваний, таких как цитопения, болезнь Кавасаки, дерматомиозит и, реже, при невынашивании беременности, поскольку стало понятно, что наличие определенных материнских антител предрасполагает к невынашиванию беременности. Один из примеров данного патологического процесса – это синдром антител к фосфолипидам (САФ) (Nilson et al., 1975; Parke, 1989, 1991, 1998).

7.3. АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Впервые связь САФ с невынашиванием беременности была описана в начале 1970-х годов (Nilson et al., 1975), за чем последовала серия дополнительных сообщений в 1980-х годах (Firkin et al., 1980; Lubbe et al., 1983). Проведенные за последнее время исследования на животных говорят о том, что именно антитела сами по себе,

а не какие-либо другие сопутствующие патологические процессы являются причиной потери плода. Кроме того, наличие антител также связывают с предрасположенностью организма к артериальным и венозным тромбозам. Несмотря на существующее мнение, что плацентарная недостаточность, ведущая к потере плода, является последствием множественных тромбозов в плацентарном русле, приводящих к инфарктам плаценты и ее смерти, далеко не все авторы высказывают подтверждение этой теории. Parke (1998) у некоторых больных с САФ были обнаружены множественные тромбозы плаценты, в то время как у других основной выявляемой патологией являлся воспалительный процесс в плаценте. Самой впечатляющей находкой этого исследования было выявление той же самой патологии у матерей, исследованных при повторных беременностях, таким образом был объяснен возвратный характер невынашивания беременности у некоторых женщин.

После установления повышенной вероятности невынашивания беременности у больных САФ было высказано предположение, что потеря плода может быть предотвращена при помощи лечения, направленного на угнетение образования антител и профилактику повторных тромбозов. Lubbe и соавт. (1983) сообщили, что женщины, у которых ни одна беременность не была доношена благополучно, могут успешно стать матерями после курса лечения аспирином и преднизолоном. Хотя до сих пор не было выполнено большого рандомизированного исследования, значительное количество других последовавших за этим сообщений навели на мысль лечить беременных женщин, страдающих САФ, антикоагулянтами и кортикостероидами. Таким образом, большое количество женщин с САФ получили данную терапию во время беременности вне зависимости от их предшествующей истории заболевания и беременностей. К сожалению, у некоторых больных развились значительные осложнения беременности, включая гестоз, гестационный диабет, асептический некроз различных суставов и даже катаракту (Parke et al., 1986; Cowchock et al., 1992).

Антифосфолипидный синдром характеризуется появлением антител к фосфолипидам. Эти аутоантитела, связываясь с фосфолипида-

ми мембран эндотелиальных клеток, способствуют развитию тромбозов артерий и вен. Антифосфолипидный синдром исключают у женщин, имеющих в анамнезе два и более самопроизвольных аборта, при обнаружении антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта, а также при ложноположительных результатах серологических проб на сифилис. Для лечения используют аспирин в малых дозах, кортикостероиды внутрь и гепарин подкожно (Уильямс М., 1999). Антифосфолипидный синдром в настоящее время выделен в отдельную нозологическую форму. Заболевание характеризуется тромбозами артерий и вен, а также целым рядом осложнений беременности: ВУЗР, гибелью плода и преэклампсией (Сидельникова В. М., 2002; Макацария А. Д. и др., 2002). 10–20% самопроизвольных аборт на ранних сроках беременности обусловлены иммунными нарушениями. При 2 и более самопроизвольных абортах в I триместре беременности либо гибели плода во II или III триместрах беременности необходимо исключить антифосфолипидный синдром (Шаповалова Е. А., 2001). У 15–20% беременных с преэклампсией обнаруживаются антитела к кардиолипину. При ВУЗР антитела к кардиолипину обнаруживают в 25% случаев, то есть в 10 раз чаще, чем при нормальном развитии плода.

Лечение антифосфолипидного синдрома пока не разработано. Причины заключаются в том, что не всегда удается:

- диагностировать сопутствующие аутоиммунные заболевания;
- стандартизировать показатели лабораторных исследований;
- набрать для клинических испытаний достаточное количество больных. Для лечения антифосфолипидного синдрома в настоящее время используют аспирин в малых дозах (80 мг/сутки), гепарин в малых дозах, а также кортикостероиды.

После тщательного сбора анамнеза определяют АЧТВ. Если этот показатель повышен, проводят пробу на волчаночный антикоагулянт. При положительном результате назначают аспирин или гепарин. Затем определяют антитела к кардиолипину. Если их титр невысок, нет необходимости в дальнейшем лечении. При среднем или высоком титрах назначают кортикостероиды. Лечение на-

чинают заблаговременно, чтобы беременность наступила на фоне нормальных лабораторных показателей.

За состоянием матери и плода тщательно наблюдают, особенно начиная с 28 нед. беременности. При нормальном течении беременности женщину родоразрешают в 40 нед. Если в анамнезе есть указания на нарушения гемостаза, лечение антифосфолипидного синдрома продолжают после родов (Леви Д., 1999).

Угнетение продукции антител к фосфолипидам возможно не всегда. В настоящее время известно семейство антител, продукция некоторых из них угнетается легче, чем других. Поскольку беременность у некоторых женщин, страдающих САФ, протекает благополучно, несмотря на наличие антител к фосфолипидам, необходимо исследовать патогенетическую роль антител в невынашивании беременности. Gleicher (1994) утверждает, что аутоиммунизация сама по себе, как и другие аутоиммунные заболевания, предрасполагает к невынашиванию беременности, включая патологию щитовидной железы, которая также ассоциирована с невынашиванием беременности и бесплодием. Parke и соавт. (1991) продемонстрировали, что женщины, имеющие положительную реакцию на более чем одно антитело к фосфолипидам, таким как волчаночный антикоагулянт, с псевдоположительной реакцией Вассермана, с IgG, IgM кардиолипидными антителами, оказались более подвержены невынашиванию беременности, чем женщины без антител к фосфолипидам. Женщины с антителами к фосфолипидам, перенесшие хотя бы один самопроизвольный аборт, более подвержены повторным невынашиваниям беременности.

Очевидно, что любой вид терапии беременных женщин, страдающих САФ, имеет преимущество перед отсутствием лечения, поскольку множество пациенток с многократными неудачными беременностями в прошлом благополучно рожают жизнеспособных детей при лечении антикоагулянтами или кортикостероидами, даже несмотря на неблагоприятное течение беременности. После наступления беременности этим женщинам необходимо начать инъекционную антикоагулянтную терапию гепарином, как минимум, дважды в день. Преднизолон, назначаемый перорально, не представляет

угрозы для плода, поскольку очень небольшое его количество проникает через гематоплацентарный барьер (Briggs et al., 1986), однако эта терапия может вызывать ряд осложнений у самой беременной женщины. Наличие данных осложнений явилось стимулом для лучшего понимания патогенеза данного состояния и разработки более подходящей и менее токсичной терапии.

В 1985 году McVery и соавт. продемонстрировали способность ВВГГ подавлять продукцию волчаночного антикоагулянта у больных с тромбоцитопенией. В это же время возрос интерес к роли ВВГГ в лечении других аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку (СКВ). Это стимулировало к изучению роли ВВГГ у больных с САФ, страдающих невынашиванием беременности.

В 1988 году Carreras и соавт. сообщили о больной с антителами и псевдоположительной реакцией Вассермана, перенесшей 13 самопроизвольных выкидышей. После курса лечения ВВГГ эта пациентка успешно родила жизнеспособного младенца на 34-й нед. гестации. Данное сообщение привело к двум важным выводам: ВВГГ угнетает образование волчаночного антикоагулянта, поскольку последний перестает определяться сразу после инфузии ВВГГ, и беременность, несмотря на это, все-таки не может считаться нормальной, поскольку с 28-й нед. беременности имеются признаки внутриутробной задержки развития плода. ВВГГ может с успехом применяться для лечения больных с САФ, с предшествующими многократными выкидышами, хотя угнетение антител к фосфолипидам обнаруживалось далеко не всегда, даже у одних и тех же больных.

7.4. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Частота самопроизвольных абортс и досрочных родов повышается у больных с системной красной волчанкой под воздействием многих факторов, включая активность заболевания. Связь активности заболевания с плохим прогнозом для исхода беременности настолько очевидна, что пациенткам не рекомендуется беременеть

в течение, по крайней мере, 6 месяцев после стихания основного заболевания.

Заболевание обычно наблюдается у женщин детородного возраста. Первые проявления, как правило, включают артрит, эритему типа «бабочки» и гломерулонефрит (волчаночный нефрит). СКВ – аутоиммунное заболевание, патогенез которого изучен не полностью. В сыворотке больных находят антинуклеарные антитела. Влияет ли беременность на течение СКВ, сказать трудно. На основании отдельных сообщений и данных специальной литературы, посвященных СКВ, четких закономерностей установить не удается. Тем не менее было замечено, что, если беременность наступила и протекала вне обострения СКВ, прогноз значительно лучше. Кроме того, заболевание чаще обостряется в первые 6 нед. после родов и у беременных с ХПН. Хотя непосредственной связи между тяжестью волчаночно-нефрита и беременностью установить не удалось, показано, что при тяжелом поражении почек у беременных чаще развивается преэклампсия.

Риск гибели плода в I триместре беременности у больных СКВ составляет 13%, самопроизвольного аборта – 26%. Особенно велик риск этих осложнений у беременных, в крови которых обнаружены волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину антигену, а также при тяжелой ХПН. Если функция почек нарушена незначительно, титры волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину антигену низкие, а ремиссия до наступления беременности продолжалась не менее 6 месяцев, прогноз благоприятный. Лечение не разработано. ВУЗР развивается вследствие поражения сосудов матки, а также уменьшения размеров плаценты. При волчаночном нефрите, подтвержденном проведением биопсии почек, ВУЗР встречается в 2 раза чаще.

Волчаночный синдром. Наблюдается у 4–8% детей, матери которых больны СКВ. Очевидно, он обусловлен проникновением через плаценту материнских аутоантител, особенно антител к RO-антигену. Волчаночный синдром обычно проходит самостоятель-

но в возрасте 6 месяцев. Изредка наблюдается врожденная атриовентрикулярная блокада. Заболевание чаще наблюдается у новорожденных, чьи матери больны СКВ или другими коллагенозами. Распространенность не установлена. У плода развивается миокардит и эндомикардиальный фиброз, нарушение проводимости между атриовентрикулярным узлом и пучком Гиса, что приводит к полной атриовентрикулярной блокаде и тахикардиям. Дискоидные высыпания – папулы и бляшки, как при дискоидной красной волчанке, – наблюдаются у 50% новорожденных, чьи матери больны СКВ, вследствие проникновения через плаценту антител к RO-антигену. Сыпь исчезает самостоятельно через 3–6 месяцев. Лечение обычно не требуется.

Тромбоцитопения наблюдается у 50% новорожденных, чьи матери больны СКВ. Обычно она умеренная и преходящая.

Всем больным СКВ до беременности показано тщательное обследование. Если обнаруживают волчаночный нефрит, пневмонит или поражение ЦНС, женщине рекомендуют воздержаться от беременности до наступления ремиссии. Если беременность наступает на фоне обострения СКВ, высок риск самопроизвольного аборта, мертворождения, ВУЗР и преждевременных родов. Кроме того, повышается риск тяжелых осложнений СКВ у матери.

Пациенткам назначают общий анализ крови, в сыворотке определяют титр антител к кардиолипину и антигену и биохимические показатели функции печени. Если титр антител значительно повышен, назначают повторные исследования. При волчаночном нефрите регулярно исследуют функцию почек. Некоторые авторы также рекомендуют определять уровень комплемента.

Каскад комплемента является одним из наиболее мощных инструментов защиты организма. Помимо опсонизации и лизиса, в нем генерируются мощные медиаторы, которые прямо или опосредованно участвуют в сосудистых изменениях, накоплении и/или активации тучных клеток, полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов. Все эти формы активности при неадекватном запуске защитных механизмов могут внести определенный вклад в повреждение тканей (Монгар Дж. Л., 1998).

Лечение. При обострении СКВ назначают *кортикостероиды*. Эти препараты не обладают тератогенным действием и лишь изредка вызывают преходящую надпочечниковую недостаточность у новорожденного. Кортикостероиды назначают в тех же дозах, что и небеременным. В родах и в течение 3 месяцев после родов дозу кортикостероидов слегка повышают.

При наличии в анамнезе указаний на нарушение гемостаза, а также при обнаружении в сыворотке антител к кардиолипиновому антигену назначают *антикоагулянты*. Применяют аспирин или гепарин в малых дозах. Сообщалось о том, что аспирин может вызывать преждевременную отслойку плаценты (Sibai et al., 1993), в связи с чем этот препарат назначают строго по показаниям.

Иммунодепрессанты. При неэффективности кортикостероидов в отдельных случаях применяют азатиоприн (в I триместре беременности противопоказан). Оценку состояния плода начинают осуществлять с 28-й нед. беременности. Дважды в неделю проводят нестрессовый тест и оценивают объем околоплодных вод. Стрессовый тест с введением окситоцина проводят в конце беременности. Родоразрешают на сроке 40 нед. (если нет показаний к досрочному родоразрешению). Продолжительность лечения и дозы кортикостероидов в послеродовом периоде определяют индивидуально (Леви Д., 1999).

Использование ВВГГ у больных СКВ все еще недостаточно изучено. В нескольких небольших исследованиях говорится о положительном эффекте данного лечения (Winder et al., 1993; Francioni et al., 1994). Однако до сих пор не было выполнено масштабного хорошо контролируемого рандомизированного исследования. На сегодняшний день существует лишь одно предостережение – это сообщение о связи ВВГГ с острой почечной недостаточностью (Pasatiempo et al., 1994). Лечение беременных женщин, страдающих СКВ, сравнительно просто, поскольку можно назначать большие дозы преднизолона, не опасаясь токсического воздействия на плод в связи с тем, что лишь очень небольшое количество препарата ВВГГ используется для лечения специфических проявлений СКВ (например, тромбоцитопении), также как и у больных с антителами к РО-

антигену, которые относятся к группе повышенного риска развития волчаночного синдрома новорожденных с первичной врожденной блокадой сердца плода. Данный синдром, вероятнее всего, является последствием трансплацентарного перехода материнских антител, которые повреждают проводящую систему сердца, приводят к первичной врожденной полной блокаде сердца.

7.5. НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ОТСУТСТВИИ САФ

Существует множество причин невынашивания беременности. Механизмы иммунной толерантности, позволяющей сохранять беременность, все еще остаются не до конца разгаданными. К настоящему моменту очевидно, что местная иммуносупрессия на материнско-фетальной поверхности является основным фактором, способствующим продолжению беременности, которая обеспечивается супрессорными клетками децидуальной оболочки и плацентарными супрессорными факторами (Menu et al., 1991). Плод является своего рода аллотрансплантантом, и для того, чтобы беременность продолжалась, должны существовать материнские механизмы аллогенного распознавания. Этот посыл явился основой для использования аллогенной иммунизации лейкоцитами больным с невынашиванием беременности. Сообщалось о более чем 60-процентном уровне успеха данного подхода (Unander, 1992). Теоретически данная терапия приводит к образованию «блокирующих» антител, базисных для иммуносупрессии, необходимой для сохранения беременности.

Mueller-Eckardt и соавт. (1989) полагают, что назначение ВВГГ приводит к пассивной иммунизации этими антителами и может оказаться полезным для лечения женщин с невынашиванием беременности. Первые результаты, продемонстрировавшие более чем 80-процентный порог успеха, были более чем обнадеживающими, однако крупное многоцентровое двойное слепое исследование по сравнению эффекта ВВГГ и альбумина не продемонстрировало статистически значимого различия между терапией ВВГГ и альбумином (German SA/VIG Group, 1994).

Heine, Mueller-Eckhardt (1994) указывают на то, что у женщин, перенесших три беспричинных самопроизвольных аборта, вероятность благополучно выносить следующую беременность равна примерно 60% даже при отсутствии какого бы то ни было лечения. Для того чтобы аккуратно оценить преимущества ВВГГ у женщин с привычным невынашиванием, необходимо провести рандомизированное контролируемое исследование.

Таким образом, ВВГГ является сравнительно безопасным методом лечения различных аутоиммунных заболеваний и первоначальные результаты его использования при самопроизвольных абортах являются весьма обнадеживающими. Успешное лечение СКВ и первичного САФ на животных моделях привели к началу использования ВВГГ у людей (Krause et al., 1995). Однако это очень дорогой вид лечения, и в наши дни, когда стоимость терапии является важным фактором, будет весьма трудно прописывать ВВГГ без получения результатов контролируемого исследования, которое бы четко продемонстрировало пользу лечения ВВГГ у больных с вторичным невынашиванием беременности и аутоиммунными заболеваниями.

Mueller-Eckhardt, Heine (1990) провели профилактику привычного аборта с помощью внутривенного применения поливалентного иммуноглобулина у 33 женщин. Для профилактики привычного невынашивания беременности непосредственно после наступления беременности женщины получали курс внутривенно инфузии поливалентного иммуноглобулина в дозе 30 г, затем с интервалом в 3 нед. — в дозе 20 г до 25 нед. беременности. За период наблюдения роды наступили в срок живыми детьми у 16 женщин с первичным невынашиванием и у 2 — с вторичным невынашиванием. Общая эффективность профилактики невынашивания достигала соответственно 75 и 35,7%.

Сандоглобулин в терапии детей первых 2 месяцев жизни исследован в работе Г. В. Яцык (1999). Разовая доза для недоношенных составляет 0,3 г/сутки, а для доношенных новорожденных — 1,0 г/сутки. Длительность лечения у 16 детей составила в среднем 6 дней (от 4 до 10 дней). Стойкий положительный эффект отмечен

у 16 из 19 детей, в том числе у 3 детей с сепсисом и у 2 с пневмонией. При лечении сандоглобулином очаги локальной инфекции удавалось ликвидировать в среднем на 4–6 дней быстрее. Ни в одном случае не произошло генерализации инфекции. Выраженные нежелательные явления, в частности реакции гиперчувствительности, токсические, воспалительные реакции, а также другие побочные эффекты зарегистрированы не были. Препарат незаменим у недоношенных детей, страдающих относительной недостаточностью иммунитета, что делает их особо подверженными риску развития гнойно-воспалительных образований. Сандоглобулин является эффективным при лечении тяжелых инфекций у новорожденных. Как известно, последние недели беременности крайне важны для формирования иммунологической защиты новорожденных. От матери через плаценту плод получает большое количество защитных антител. В первые несколько месяцев жизни они имеют исключительно важное значение для защиты ребенка от инфекции, поскольку его собственный иммунитет отсутствует. Материнские антитела исчезают быстро, а свои образуются медленно. Уровень иммунной защиты, даже в норме, становится минимальным к 3–5 месяцам.

История использования препаратов иммуноглобулинов человека для лечения инфекционных заболеваний насчитывает уже несколько десятилетий. Однако только сейчас можно с уверенностью утверждать, что в руках у клиницистов появились надежные высокоэффективные средства компенсации нарушенных иммунных функций. К числу таких средств относится очищенная фракция иммуноглобулинов. Первым и, пожалуй, наиболее известным в мире препаратом является сандоглобулин (Новартис, Швейцария). Так, по данным обследования 5884 детей до года, в Швейцарии при тяжелых инфекциях смертность составила 23%, несмотря на раннее применение самых современных антибиотиков. При анализе причин было установлено, что в группе детей, получавших сандоглобулин внутривенно в дозе 1 г, смертность составила 10%, по сравнению с 33% без соответствующей терапии. Таким образом, уровень ранней детской смертности от тяжелой инфекции снизился в 3 раза, а у недоношенных детей – в 4–5 раз (40 против 8%).

В настоящее время накапливается опыт применения сандоглобулина при лечении невынашивания беременности в Институте акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта, а также с целью профилактики и лечения гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения как с применением отечественного ронколейкина в комплексной терапии эндометритов после операции кесарева сечения (Зазерская И. Е., Рябцева И. Т., 1997), так и сандоглобулина (Абрамченко В. В., 1999).

Сандоглобулин вводили внутривенно, капельно. Содержимое одного флакона (1 г лиофилизированного сухого вещества для инфузий) растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы. Избегали встряхивания флакона, т. к. это приводит к пенообразованию, пользовались только прозрачным раствором. После приготовления раствора вливание проводили незамедлительно. Начальная скорость введения препарата составляла приблизительно 10–20 кап/мин. При отсутствии побочных эффектов в течение первых 15 мин скорость вливания постепенно увеличивали до 40–50 кап/мин.

Применение сандоглобулина позволяет снизить частоту гнойно-септических осложнений в 2,1 раза, поэтому дополнительное применение данного препарата является эффективным методом профилактики и лечения гнойно-септических заболеваний после операции кесарева сечения.

В последние годы все большее распространение получает использование цитокинов с лечебной целью. Лекарственные средства такого рода оказывают действие, максимально приближенное к физиологическому (Ковальчук Л. В. и соавт., 1997).

По мнению Т. П. Ивановой (1998), применение комплекса естественных цитокинов, обладающих иммуномодулирующим, антибактериальным, противовирусным действием (Кетлинский С. А. и соавт., 1992 и др.) с успехом может быть использовано для профилактики некоторых форм послеродовых гнойно-септических заболеваний. Т. П. Иванова (1998) продемонстрировала, что местное применение комплекса естественных цитокинов оказывает иммунокорректирующее влияние на организм пациенток группы риска по развитию гнойно-септических заболеваний, что проявляется в активации кле-

точного и гуморального звеньев иммунитета и фагоцитоза. Комплекс естественных цитокинов содержит интерлейкин-1, интерлейкин-2, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли, гамма-интерферон, выделенные из крови самой пациентки накануне операции. Во время операции автор предлагает полость матки и область швов орошать комплексом естественных цитокинов. Показан иммуномодулирующий эффект местного применения комплекса естественных цитокинов во всех звеньях иммунной системы, наиболее выраженный со стороны гуморального звена и неспецифических факторов защиты.

Таким образом, эффективный гемостаз, эффективная иммунорегуляция требуют чрезвычайно гибкого, тонко скоординированного контроля огромного числа разнородных клеток. Цитокины считаются первейшими регуляторами этих сложных процессов межклеточных взаимодействий.

ГЛАВА 8. ГЕСТАГЕНЫ

Все стероидные гормоны являются производными цикlopента-нофенантренового ряда, состоящими из четырех колец А, В, С, Д, которые составляют скелет стероидной молекулы.

Стероидные гормоны, исходя из биологического действия, а также последовательности и числа углеродных атомов в их молекулах, делят на четыре группы (Сергеев П. В., Шимановский Н. Д., 1987).

1. C_{18} – стероиды – эстрогены с основными представителями: эстрадиолом, эстроном, эстриолом.
2. C_{21} – стероиды – гестагены с основным представителем: прогестероном.
3. C_{19} – стероиды – андрогены с основным представителем: тестостероном.
4. C_{21} – стероиды – кортикостероиды с основными представителями: кортизолом, кортикостероном и альдостероном.

Для каждого из перечисленных видов стероидных гормонов существуют чувствительные клетки, содержащие соответствующие рецепторы. В ряде случаев одни стероидные гормоны могут выступать в качестве антагонистов рецепторов других стероидов, например, прогестерон является антагонистом рецепторов для глюкокортикоидов (Graham, Clarke, 1997).

8.1. ПРОГЕСТИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Прогестиновые рецепторы впервые были обнаружены O'Malley и соавт. (1972) в яйцевом белке куриного яйца – авидина. Рецепторы прогестерона обнаружены в половых органах женщины и головном мозге.

Большое число работ посвящено изучению рецепторов половых гормонов при беременности. Изучается содержание прогестерона в ранние сроки беременности, в поздние сроки беременности, роль плаценты и плода. Уровень рецепторов прогестерона в матке при беременности закономерно изменяется в соответствии с уровнем гормона в крови и физиологическими изменениями ткани матки на различных этапах беременности (Арутюнян Н. А. и соавт., 1986). В самом начале беременности у большинства животных (морских свинок, крыс, коров и др.) концентрация цитозольных и ядерных рецепторов прогестерона в матке низкая (Vu Hai et al., 1978; Gautray et al., 1980; Jdne, 1981). В дальнейшем, в период имплантации яйцеклетки, наблюдается некоторое увеличение концентрации ядерных рецепторов при одновременном снижении цитозольной формы. По мере последующего прогрессирования беременности отмечается постепенное увеличение цитозольных рецепторов прогестерона.

Концентрация прогестерона в крови во время беременности у разных видов животных заметно различается. У человека и морских свинок она повышается в 100 раз, у овец и шимпанзе – в 10 раз, а у макак-резусов, свиней, коров, хорьков и собак остается почти такой же, как вне беременности или при ложной беременности. Р. Хип, А. Флинт (1987) считают, что существует по меньшей мере два пути обеспечения потребности в прогестероне при беременности – увеличение его секреции (как у человека) и снижение скорости его обмена (как у морских свинок). У этих двух видов прогестерон вначале образуется в желтом теле, а на более поздних стадиях беременности все более важную роль в секреции прогестерона начинает играть плацента. Однако интенсивность метаболизма прогестерона у данных видов сильно различается. У беременных женщин скорость метаболического клиренса прогестерона плазмы такая же,

как у небеременных (около 2500 л/сутки). В процессе беременности концентрация прогестерона в плазме женщин постепенно увеличивается за счет его образования в плаценте. У морских свинок концентрация прогестерона резко повышается после 15 суток беременности. Это увеличение сопровождается выраженным падением скорости метаболического клиренса и повышением в плазме концентрации специфического связывающего белка, обладающего высоким сродством к прогестерону (прогестеронсвязывающий глобулин – ПСГ). Такой механизм «консервации прогестерона» обнаружен к настоящему времени у морской свинки, нутрии и у всех остальных видов исследованных грызунов. К. Остин, Р. Шорт (1987) отмечают, что ПСГ, в отличие от транскортина и глобулина, связывающего половые гормоны, не образуется вне беременности, а появляется в плазме крови только во время беременности. Такой механизм позволяет существенно увеличивать концентрацию прогестерона в крови без обязательного повышения его секреции.

У многих видов животных прогестерон быстро метаболизируется и выводится из кровеносного русла. Прогестерон распределяется в организме между двумя теоретическими «компартаментами». Из первого компартамента (возможно, из кровеносной системы) прогестерон исчезает с периодом полужизни порядка 1 мин, а из второго – порядка 30 мин. У морской свинки и нутрии присутствие глобулина, обладающего высоким сродством к прогестерону, сильно уменьшает скорость его метаболического клиренса. При беременности скорость образования прогестерона составляет 250–300 мг/сутки у женщин и 1,0–1,5 мг/сутки – у морской свинки. В пределах каждого из этих видов существуют большие индивидуальные различия в скорости секреции прогестерона. Упомянутые величины значительно превышают суточную потребность в прогестероне для поддержания беременности. Приводимые в специальной литературе типичные средние показатели концентрации гормонов следующие: прогестерон – 200 нг/мл; общие эстрогены – 150 нг/мл (отдельные эстрогены, содержащиеся главным образом в конъюгированной форме: эстрон – 40 нг/мл; 17-бета-эстрадиол – 10 нг/мл; эстриол – 100 нг/мл); хорионический гонадотропин человека – 50 ед/мл; пла-

центарный лактоген человека (ПЛЧ) – 10 мкг/мл. Все плаценты – 700 г. (Хип Р., Флинт А., 1987).

Существенно отметить, что продуцирование прогестерона в фолликулярную фазу цикла практически отсутствует (уровень его в сыворотке крови составляет менее 1 нг/мл). Затем оно начинает повышаться; этот подъем совпадает с пиком лютеинизирующего гормона (ЛГ). После овуляции повышение идет более быстрыми темпами, и содержание гормона в крови достигает 15–20 нг/мл в лютеиновую фазу, т. е. продуцирование увеличивается в 20–40 раз, по сравнению с фолликулярной фазой. Перед началом менструации уровень прогестерона снижается. Прогестерон проходит через обменные превращения, метаболизируется и выводится с мочой в виде ряда метаболитов, основным из которых является *прегнандиол*. Выявление повышенного уровня прогестерона в сыворотке крови или прегнандиола в моче в лютеиновую фазу цикла является лучшим из имеющихся биохимических тестов наличия овуляции (Браун Дж. Б., 1986). Уровень гормона непрерывно повышается, начиная с момента овуляции в цикле зачатия, и достигает максимума примерно к 36-й нед. беременности; после родов он быстро снижается. В течение беременности содержание прогестерона увеличивается всего в 6–10 раз, в то время как уровень эстрогенов возрастает в 1000 раз. Тем не менее при интерпретации данных о содержании прегнандиола во время беременности следует помнить, по мнению Дж. Б. Браун, два важных момента:

Во-первых, с тех пор как экскреция прегнандиола превысила 2 мг/сутки в лютеиновой фазе цикла зачатия, она уже не опустится ниже этого уровня на протяжении всей беременности. Таким образом, уровень ниже 2 мг/сутки указывает на смерть плода.

Во-вторых, если содержание прегнандиола превышает 2 мг/сутки в течение 2 и более недель или если оно составляет более 2 мг/сутки через 17 и более дней после установленной овуляции, это свидетельствует о наличии беременности.

Определение уровня прогестерона в сыворотке крови или прегнандиола в моче *наиболее ценно в I триместре беременности*, например, при ведении больных с привычными выкидышами в анам-

незе. Однако и в более поздние сроки беременности это исследование дает ценную информацию о функции плаценты в тех условиях, когда определение эстриола не дает правильной картины, например, при дефиците плацентарной сульфатазы или после лечения большими дозами кортикостероидов.

8.2. ГЕСТАГЕНЫ В ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В последние годы интенсивно изучаются вопросы, связанные с изменениями стероидных гормонов в первую половину беременности. Так, Janos, Varga (1984) показали влияние фолликулярной жидкости свиньи, данное в проэструсе, на уровень прогестерона беременных крыс. А. Ф. Бунятян и соавт. (1983) исследовали содержание прогестерона и его производных в крови во время нормальной беременности и нормальных родов. Во время беременности увеличивается содержание не только самого прогестерона, но и суммарная концентрация 5-альфа-дигидропрогестерона и 20-альфа-оксипрогестерона. В крови вены пуповины выявлено увеличение в 2 раза прогестерона и его метаболитов, по сравнению с содержанием в периферической крови, что соответствует данным медицинской литературы и свидетельствует, что во время беременности плацента представляет собой активный эндокринный орган, в котором происходит не только синтез прогестерона, но и его метаболизм. Авторы в лютеиновую фазу определили содержание прогестерона – $8,2 \pm 1,9\%$; в I триместре беременности – $16,0 \pm 1,9\%$; во II триместре беременности – $56,0 \pm 4,8\%$; в III триместре беременности – $119,9 \pm 7,0$ и в III периоде родов – $78,2 \pm 22,3\%$. Содержание крови из пуповины – $170,4 \pm 57,9\%$. Н. Л. Гармашева, Н. Н. Константинова (1985) полагают, что гормоны плаценты, в частности трофобласт, являющийся приобретением в эволюции процессов репродукции вида, обладают разнообразными свойствами. В трофобласте происходит синтез многих веществ, которые присущи только ему и необходимы лишь во время беременности. Выделяемые им гормоны оказывают мощное специфическое воздействие на материнский организм. Они вызывают

в период беременности разнообразные изменения гомеостаза, необходимые для обеспечения внутриутробного развития организма. Поступление этих веществ в кровь матери начинается еще до имплантации зародыша из клеток трофобласта, находящихся в бластоцисте, и возрастает по мере формирования плаценты и созревания ее эндокринных функций. Гормоны плаценты тормозят регрессию желтого тела, что предохраняет от прерывания беременности на ранних ее сроках. Это происходит главным образом под влиянием ХГ, лютеотропный эффект которого потенцируется простагландинами (ПГ) (Dolszay et al., 1978). Многие плацентарные гормоны напоминают гормоны гипофизарные как по структуре, так и по функции. Так как плацента – орган безнервный, недавно было показано сходство механизма синтеза белковых гормонов в гипофизе и в плаценте, ведь пептиды, подобные гипоталамическим, были обнаружены в плаценте человека.

Стероидные гормоны плаценты по структуре и функции сходны с гормонами яичника. Прогестерон образуется из холестерина матери и плода, поступающего к плаценте с кровью; его синтез может происходить и без участия плода. В последнем триместре беременности из плаценты выделяется за сутки больше прогестерона, чем предполагали ранее: 250–450 мг (Klipper, 1980). Стероидные гормоны из плаценты поступают как к матери, так и к плоду. Концентрация прогестерона даже больше у плода, чем у матери. По мнению Wilson и соавт. (1984), факторы, которые контролируют синтез плацентарных гормонов, еще очень плохо изучены. Плацента рассматривается как автономная в секреции гормонов. Для акушеров очень важным фактом является то, что концентрация прогестерона в ретроплацентарной крови в 10 раз (!) выше, чем концентрация его в периферической крови матери, при этом в синцитиотрофобласте даже еще выше. Показано угнетение чХГ прогестероном, но механизм этот неясен, возможно, в его основе находится угнетение синтеза белка; этот эффект прогестерона может быть опосредован специфическими белковыми рецепторами, которые выявляются в конце беременности в плаценте (Younes et al., 1981). Кроме того, плацента имеет цитоплазматические рецепторы для глюкокортикоидов

(Speeg et al., 1979). Таким образом, в работе Wilson и соавт. (1984) показано, что физиологические концентрации прогестерона в ткани плаценты могут угнетать секрецию чХГ, но не эстрадиола. Повышение секреции прогестерона плацентой во время беременности может быть ответственным за снижение концентрации чХГ у матери после 8–10 нед. беременности, т. е. в то время, когда плацента становится ведущей в образовании прогестерона. В работе Yosef и соавт. (1984) в клинических условиях показано, что введение экзогенного прогестерона (в пределах $23,8 \pm 7,9$ – $46,2 \pm 15,6$ нг/мл) повышало уровни чХГ в ранние сроки беременности, что можно объяснить как повышение чХГ секреции в плаценте. В то же время дальнейшее повышение дозы вводимого прогестерона не приводило к дальнейшему повышению чХГ, т. е. начальная достаточно высокая доза прогестерона оказывала полный стимулирующий эффект в отношении секреции плацентой чХГ. После 12 нед. беременности плацента является главным источником прогестерона (Tulchinsky, Nobel, 1973). В работе Freeman и соавт. (1984) дано содержание прогестерона в плазме крови матери и в амниотической жидкости в ранние сроки беременности (16–20 нед.). Так, концентрация прогестерона в материнской плазме крови составила $4236,2$ нг/дл $\pm 371,3$ (колебания – 2200–8000), а в амниотической жидкости – 5200 нг/дл $\pm 473,7$ (колебания – 1600–8000). Значительное повышение у матери эстрогенов и прогестерона отмечено между 14-й и 22-й нед. беременности (Tulchinsky et al., 1972). Darling, Hawkins (1981) полагают, что принципиальным действием прогестерона в процессе беременности является поддержание децидуальной реакции в эндометрии и миометрии. На основании данных специальной литературы можно заключить, что прогестерон вводится в ранние сроки беременности для угнетения функции миометрия при угрожающем выкидыше, привычном аборте, но его дозы пока еще не установлены.

В последние годы появились и другие экспериментальные и клинические исследования по изучению эндогенного прогестерона в ранние сроки беременности (Darling, Hawkins, 1981; Plotka et al., 1982; Diekman, Anderson, 1983; Buster, 1983; Zorn et al., 1984; Albrecht, Pepe, 1984; Thomford et al., 1984; Tsonis et al., 1984; Waddell et al., 1988).

Нами (Абрамченко В. В. и соавт., 1984; Гуськова Н. А., 1984) при угрожающих и преждевременных родах изучен в динамике уровень экскреции гормонов (по методу Браун – О. Н. Савченко) и прегнандиола по методу Клоппер в моче. Исследования проводились до и после применения токолитической терапии. Исходные данные экскреции эстрогена, эстрадиола и эстриола составили в группе беременных, где токолитическая терапия была эффективной и удалось сохранить беременность, соответственно $311,2 \pm 44,3$ мкг/сутки; $126,68 \pm 52,7$ мкг/сутки; $4012,0 \pm 183,6$ мкг/сутки. Во второй группе беременных, где, несмотря на токолитическую терапию, наступили преждевременные роды, эти цифры были соответственно ниже: $265,0 \pm 30,4$ мкг/сутки, $88,7 \pm 7,3$ мкг/сутки и $3636,5 \pm 80,6$ мкг/сутки. Причем, чем ниже был исходный уровень эстрогенов, тем меньшим был эффект токолитической терапии. При уровне эстрогенов, близком к критическому, исход для плода был наихудшим (дети погибли в первую неделю после рождения). У женщин же с более высоким уровнем эстрогенов дети имели благоприятный для жизни прогноз. Так, например, под влиянием партусистена через неделю от начала лечения уровень экскреции эстрогена, эстрадиола и эстриола повысился соответственно до $458,1 \pm 85,7$ мкг/сутки, $236,56 \pm 52,4$ мкг/сутки и $6352,3 \pm 124,1$ мкг/сутки ($p < 0,05$). Таким образом, под влиянием партусистена экскреция эстрогена, эстрадиола и эстриола повысилась на 47,2%, эстрадиола – на 71,3% и эстриола – на 58,5%. Исходный уровень прогестерона существенно *не отличался* у беременных первой и второй групп. Однако существенно отметить, что после лечения партусистеном уровень экскреции прегнандиола увеличился в 2 раза. Таким образом, бета-адреномиметик (партусистен) вызывает, помимо токолитического эффекта, увеличение экскреции эстрогенов и прегнандиола в моче, что, вероятно, свидетельствует об улучшении под действием этих препаратов гормонпродуцирующей способности фетоплацентарного комплекса, а это является одним из реальных факторов улучшения жизнедеятельности плода. Кроме того, установлена зависимость эффективности токолитической терапии от исходного уровня эстрогенов.

8.3. ГЕСТАГЕНЫ ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Интенсивно изучается динамика изменений содержания прогестерона у женщин в разные сроки беременности и после родов. Есть данные о том, что после 12 нед. беременности продукция прогестерона начинает возрастать линейно к 36–40-й нед. до 100–200 мг/л и составляет 250 мг в день.

Источником плацентарного прогестерона является холестерин, продуцируемый матерью. В трофобласте, проходя соответствующие преобразования, он превращается в гормональный продукт. В амниотической жидкости концентрация прогестерона максимальна на 10–20-й нед., а затем градуально снижается. У плода он является основным предшественником в синтезе глюко- и минерал-кортикоидов как Δ^4 -3-кетон для гидроксирования в кортизол, ДОК и альдостерон. Метаболит прогестерона – прегналон – имеет большое физиологическое значение, усиливая при беременности прессорное действие ангиотензина-2. Дезоксикортикостерон является вторым метаболитом, и в период беременности его концентрация в плазме крови женщин возрастает более чем в тысячу раз (Liggins, 1981). Конкретные механизмы действия прогестерона остаются пока малоизвестными (Шаляпина В. Г. и соавт., 1988).

В последнее время интерес к изучению стероидных гормонов во второй половине беременности несомненно усилился, о чем свидетельствует выход ряда отечественных и зарубежных работ по этой тематике. Но не случайно почти во всех работах отмечается недостаточная разработанность этих вопросов. Надо отметить, что методология пока не поспевает за практикой. Необходимость же в этом, нам кажется, есть. Конечно, теоретическая проблематика целостного анализа соотношения эстрадиол/прогестерон сложна и многопланова. В практическом плане эти данные важны в отношении досрочного прерывания беременности, причин возникновения родовой деятельности и тем самым ее регуляции и др. Zahav и соавт. (1980) установили, что соотношение эстрадиол/прогестерон в периферической плазме крови при нормальных родах было выше, чем при электив-

ном кесаревом сечении (прогестерон – $2,95 \pm 0,26$ нг/мл ткани против $1,96 \pm 0,29$ нг/мг ткани, $p < 0,025$); а эстрадиол соответственно – $33,6 \pm 5,2$ против $26,4 \pm 3,8$ пг/мг). При родовозбуждении окситоцином прогестерон был $2,50 \pm 0,47$ пг/мг, а концентрация эстрадиола выше – $41,4 \pm 3,2$ пг/мг. Циклический АМФ был $29,8 \pm 1,5$, $39,6 \pm 8,0$ и $35,9 \pm 3,9$ пмоль на 100 мг ткани при родах через естественные родовые пути и при кесаревом сечении. В 1973 году Liggins и соавт. показали, что начало родов у овцы связано с повышением синтеза глюкокортикоидов в надпочечниках плода, что приводит к резкому увеличению 17-бета-эстрадиола и падению концентрации прогестерона в периферической крови матери. Результатом этих изменений является повышение продукции ПГ в матке и материнских котиледонах и сокращений матки с началом родовой деятельности. У человека эндогенные ПГ играют большую роль в маточных сокращениях в родах (Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988; Fuchs, Кюппер, 1977). Однако у человека не выявлено отчетливых изменений уровня в периферической крови эстрадиола и прогестерона до начала родов, и нет данных падения прогестерона перед родами (Csapo et al., 1971; Turnbull et al., 1974). Освещение названной проблематики в полном объеме, даже тезисное, невозможно в данной главе, мы, естественно, и не преследовали такой цели. Ниже мы остановимся лишь на некоторых моментах, существенных, на наш взгляд, для общего понимания природы начала родовой деятельности.

О важной роли гормонов коры надпочечников в регуляции сокращений матки свидетельствуют данные об изменении уровня гормонов в крови женщин с нормальным течением беременности и родов и патологическим течением беременности и родов. Высказано суждение о существенной роли адренокортикальной системы в патогенезе слабости родовой деятельности (Захарова О. И. и соавт., 1986).

Аналогичные результаты были получены и нами (Шалапина В. Г. и соавт., 1988) при изучении содержания кортизола в крови женщин и пуповинной крови в ходе беременности и родов. Мы подтвердили имеющиеся данные о том, что во время родов содержание кортизола в крови (плазме) рожениц значительно увеличивается. Повышение уровня гормона происходит и при слабости родовой деятельности,

но в значительно меньшей степени. Дефицит гормона в крови матери при слабости родовых сил совпадает с низким содержанием кортизола в крови плода. Учитывая то обстоятельство, что содержание гормонов в крови не является решающим фактором в реализации гормональных сигналов на эффекторные клетки и что последнее в большей мере обусловлено их взаимодействием с рецепторами, мы изучали также рецепторное связывание дексаметазона различными участками миометрия (Шалапина В. Г. и соавт., 1988; Ракицкая В. В. и соавт., 1989). Нами впервые установлено, что при слабости родовой деятельности кортикостероидные гормоны иначе связываются кортикостероидными рецепторами, что бесспорно должно привлечь внимание и возбудить активный поиск разгадки вопроса о роли кортикостероидных гормонов в регуляции сокращения миометрия и использования их с целью лечения слабости родовой деятельности. Есть бесспорно и другие аспекты в регуляторной роли кортикостероидов при беременности и в родах, ибо в этом случае пул циркулирующих в организме матери и плода гормонов существенно расширяется за счет их секреции надпочечниками плода, а также плацентой. Уже в ранние фазы своего развития надпочечники приобретают способность секретировать кортикостероидные гормоны и имеют весь спектр ферментов их синтеза (Seron-Ferre, Jaffe, 1981). Несколько позднее формируются и управляющие этим процессом механизмы гипофиза и гипоталамуса, в результате чего гипофизарно-адренкортикальная система плода приобретает свою автономность. В день, предшествующий родам, содержание гормонов становится максимальным, а затем после родов драматически снижается (Cousins et al., 1983), что расценивается большинством авторов как подготовка к родам и увеличение потребности в кортикостероидах во время родового акта. Как уже говорилось, столь яркие изменения в содержании гормонов дают основание ряду исследователей (Liggins et al., 1973) полагать, что кортикостероиды могут служить важным фактором в развязывании родовой деятельности.

Нами (Бетоева И. М., Абрамченко В. В. и соавт., 1987, 1989) изучалось содержание стероидных гормонов и ионов Ca^{2+} в сыворотке крови в 5 группах беременных и рожениц: беременные при сроках

38–39 нед., роженицы в начале родов, беременные с нормальным и патологическим прелиминарным периодом и при патологическом прелиминарном периоде, получавшие в качестве лечения бета-адреномиметики (бриканил, внутрь).

Определяли эстриол, эстрадиол, прогестерон и ионы Ca^{2+} . Прогестерон при сроках беременности 38–39 нед. составил $179,83 \pm 18$ нг/мл. С началом родов имеет тенденцию к снижению ($102,63 \pm 7,5$ нг/мл), по сравнению со средними величинами в сроки беременности 38–39 нед. При нормальном прелиминарном периоде средние величины стероидных гормонов до развития регулярных схваток и с развитием регулярных схваток практически одинаковы. Количество ионов Ca^{2+} имеет тенденцию к увеличению. При патологическом прелиминарном периоде количество прогестерона имеет тенденцию к уменьшению ($122,8 \pm 13,67$ нг/мл, $p > 0,05$). Уровень эстрадиола и Ca^{2+} практически не меняется с началом родов. Для выяснения существующих между стероидными гормонами зависимостей, мы провели корреляционный анализ. Корреляция выявлена при нормальном прелиминарном периоде между прогестероном и эстрадиолом. Коэффициент корреляции равен 0,884, вероятность 99%. К началу родов корреляционная зависимость теряется в этой же группе.

Экспериментальные исследования на хомячках по изучению сывотки крови и плаценты во второй половине беременности позволили Soares, Talamantes (1982) установить, что уровни прогестерона в сывотке и плаценте повышаются с 8-го до 14-го дня беременности и снижаются с 14-го до 16-го дня беременности. *In vitro* плацентарный прогестерон выделяется в повышенном количестве с 8-го до 12-го дня беременности и снижается с 12-го до 16-го дня беременности. Уровни эстрогенов в сывотке крови были повышенными на протяжении всей второй половины беременности, в то время как уровни андрогенов были минимальными. В плаценте хомячков ни эстрогены, ни андрогены обнаружить не удалось. Matt, MacDonald (1984) изучили *in vitro* образование прогестерона и тестостерона у крыс в плаценте во время беременности. Образование прогестерона в плаценте было низким на 10-й день беременности (пикограмм/мг ткани) и достигало высоких показателей (> 12 пг/мг ткани плацен-

ты при условии 2 ч инкубации) с 12-го дня беременности до срока родов. Образование тестостерона прогрессивно увеличивалось и достигло пика (19 ± 3 пг/мг ткани плаценты) на 18-й день беременности и затем снизилось постепенно к концу беременности. Эти данные показывают, что у крыс плацента на протяжении беременности осуществляет активный стероидогенез.

В работах Votta и соавт. (1984) проведены подобные исследования, в частности, прогестерона, эстриола, плацентарного лактогена и пролактина в плазме крови здоровых беременных (10) и больных сахарным диабетом (инсулинзависимым) в динамике беременности с 12 до 36 нед. беременности с интервалом каждые 4 нед. беременности. В течение беременности прогестерон и эстриол в обеих группах беременных был схожим. Напротив, плацентарный лактоген был ниже у беременных с сахарным диабетом. При исследовании уровня прогестерона в амниотической жидкости в сроки беременности 14–42 нед. Sirell и соавт. (1981) установили, что уровни прогестерона и 17-альфа-гидроксипрогестерона медленно повышаются до 36–38 нед. беременности с последующим снижением к концу беременности. За исключением кортизона, все кортикостероиды увеличивались в 3–12 раз с 14–16 нед. беременности до 36–38 нед. беременности. После 25 нед. беременности в организме содержалось больше активных кортикостероидов, вероятно, необходимых для созревания легких плода и желудочно-кишечного тракта. В работе Linneke и соавт. (1988) показано, что уровни прогестерона в сыворотке крови беременных при сроках беременности 10–16 нед. составили 32–165 нмоль/л, β -чХГ – 31,5–260 мкг/л, эстриола – 0,04–4,94 нмоль/л и ПЛЧ – 0,03–2,65 мг/л. Таким образом, уровни прогестерона в эти сроки беременности повышаются еженедельно, а уровни эстриола и ПЛЧ отчетливо повышаются. Учитывая, что в специальной литературе имеются данные, что во время беременности происходит повышение концентрации метаболита прогестерона – 5-а-прегнан-3,20-диона в сыворотке крови, который вызывает расслабление мускулатуры матки, – с целью выявления роли этого метаболита в наступлении спонтанных родов его содержание было определено у 13 здоровых беременных при сроках беременности 36 нед. (Löfgren et al., 1988).

Авторы одновременно определяли уровень прогестерона в сыворотке крови. Установлено, что содержание гормонов возрастало до родов, после чего уровень 5-а-прегнан-3,20-диона начинал снижаться, тогда как содержание прогестерона оставалось постоянным. В день родов уровень 5-а-прегнан-3,20-диона был на 36% ниже, чем за 11–15 дней до родов. Место продукции метаболита не ясно. Авторы предполагают, что он может образовываться в плаценте, околоплодных оболочках.

Таким образом, общим для человека и животных является нарастание уровня ядерных рецепторов прогестерона в матке при беременности. Это происходит на фоне повышенного содержания прогестерона в крови, что, согласно сложившимся представлениям, должно приводить к снижению уровня рецепторов прогестерона. Тем не менее при беременности отмечается обратная картина. По-видимому, механизм гомоспецифической регуляции уровня рецепторов прогестерона в матке в условиях постоянного воздействия высоких концентраций гормонов имеет иной характер или же реализуются иные, неизвестные нам регуляторные взаимодействия между периферическими гормонами (эстрогены, прогестерон), с одной стороны, и их рецепторами – с другой (Арутюнян Н. А., Савченко О. Н., Орлов М. М., 1986).

8.4. АНТИГЕСТАГЕНЫ

Антигестагены в последние годы получают все более широкое применение с целью прерывания беременности на ранних сроках. Особо широкое распространение получает антагонист прогестерона – RU-486 (мифепристон). Как известно, до настоящего времени аборт является широко распространенным методом регуляции фертильности. В настоящее время существует неотложная необходимость в разработке простого и эффективного способа прерывания беременности в амбулаторных условиях. В последние годы неоднократно предпринимались попытки создания такого метода.

Перспективным является прерывание беременности в I и II триместрах естественными и синтетическими ламинариями (Горгид-

жания Р. С., Абрамченко В. В., 1989). Заслуживает внимания и применение простагландинов (Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988), однако, по данным Lundstrom и соавт. (1977), Rosen и соавт. (1979), аналоги простагландина E₂ способны эффективно прервать беременность на ранних сроках, но прием этих препаратов сопровождается серьезными осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта и сильными болями внизу живота. Как мы указывали выше, обнадеживающие результаты получены при изучении метаболизма прогестерона. Показано, что вмешательство в метаболизм этого гормона неизбежно сопровождается прерыванием беременности. Так, оперативная лютеоэктомия вызывает нарушение менструального цикла, а при наличии беременности – ее прерывание. В настоящее время интенсивно изучается новый перспективный препарат для клиники – RU-486, который является специфическим антагонистом прогестерона: связывая с высокой степенью сродства рецепторы прогестерона, он при этом не проявляет биологических свойств указанного гормона. Препарат обычно хорошо переносится, осложненный, как правило, не возникает. В работе Magia и соавт. (1988) проведена оценка клинической эффективности одноразового приема RU-486 для прерывания беременности на ранних сроках. Сроки беременности не превышали 6 нед., считая с первого дня последней менструации, т. е. период аменореи не превышал 42 дней. Беременность подтверждалась также и объективными методами исследования (ультразвук, уровень чХГ и др.). Препарат назначали внутрь в виде однократного приема 600 мг (3 таблетки по 200 мг каждая) в 7–8 ч вечера. Повторный осмотр проводили на 8-й день после приема препарата. К положительным результатам были отнесены все случаи прерывания беременности на 3–8-й день беременности. При отсутствии эффекта беременность прерывали методом вакуум-аспирации плодного яйца.

Полный выкидыш в ответ на прием 600 мг препарата наблюдался у 131 пациентки (87,3% обследованных женщин). У 14 женщин, несмотря на прием лекарственного средства, беременность продолжала развиваться. Как правило, прерывание беременности при приеме препарата носило характер обильных менструаций. По данным

разных авторов, применение RU-486 в дозах от 200 мг до 1000 мг вызывает прерывание беременности у 61–82% женщин.

Механизм действия RU-486 до конца еще не изучен. Полагают, что специфическое связывание рецепторов прогестерона является первым этапом биологического действия этого стероида. По данным гистологических исследований, препарат вызывает некроз децидуальной ткани, в то же время не нарушает функцию трофобласта. Данное лекарственное средство активно стимулирует синтез простагландинов в эндометрии, вызывая сокращение маточной мускулатуры и размягчение шейки матки. Таким образом, прерывание беременности связано как с прямым действием препарата на эндометрий в виде связывания прогестероновых рецепторов, так и с косвенным влиянием на матку посредством простагландинов. Фармакодинамика лекарственного средства показывает, что большая его часть в крови находится в связанном с α_1 -глобулином состоянии, в то время как биологическое действие оказывает лишь свободная форма стероида.

Показано различие во взаимодействии RU-486 и кетоконазола со вторичными местами связывания глюкокортикоидных рецепторов (Sves, 1988). В работе Ulmann и соавт. (1987) представлены данные по влиянию препарата RU-486, обладающего антипрогестинными и антиглюкокортикоидными свойствами, на течение беременности, пролиферацию эндометрия, на железы матки у различных лабораторных животных. Препарат в настоящее время находится на стадии клинического испытания. Показано, что данное лекарственное средство в дозе 600 мг однократно прерывает беременность в 85% случаев, если применяется до 41 дня беременности. Клиническая переносимость препарата хорошая, однако в ряде случаев возможно развитие метроррагии, поэтому при его использовании требуется клиническое наблюдение. Антиглюкокортикоидные свойства этого лекарственного вещества еще не нашли клинического применения. Авторы полагают, что совместное введение RU-486 с синтетическими аналогами простагландинов (ПГ) может усилить антифертильное действие препарата. Johannisson и соавт. (1989) изучили сосудистые изменения в эндометрии женщин после введения RU-486. 11 здоровым женщинам вводили 50 мг RU-486 в день с 7-го до 10-го дня

(предовуляторная группа) или постовуляторно – на 20–23-й дни (6 женщин) – биопсия эндометрия осуществлялась на 4-й день лечения RU-486 в предовуляторную и на 2-й день – в постовуляторную фазу, а также на 14-й день – в контроле.

До овуляции препарат не изменял сосудистую структуру, а после овуляции отмечался некроз в капиллярах эндотелиальных клеток с и без регрессивных изменений стромы, т. е. он действует прямо на капиллярные сосуды эндометрия. В работе Grimes и соавт. (1988) изучались также возможности раннего аборта после применения однократной дозы антипрогестина RU-486. По мнению авторов, RU-486 – синтетический 19-норстероид с мощной антипрогестеронной активностью, пероральный прием которого приводит на ранних сроках беременности к аборту. Механизм abortивного препарата неясен. Известно, что он может быть связан с действием его на эндометрий и миометрий. Авторами изучена эффективность применения однократной дозы RU-486 (600 мг) у 50 здоровых женщин в возрасте 18 лет и старше, имевших беременность ранних сроков (49 дней со времени последней менструации). Препарат в дозе 600 мг (12 таблеток) использовали утром. Маточное кровотечение было наиболее серьезным побочным действием лекарственного средства. Эффективность препарата имела обратную зависимость от первоначальной концентрации β -субъединицы ХГ. Она составила 100% при концентрации менее 5000 мМЕ и 81% при концентрации выше 20 000 мМЕ. Таким образом, прием внутрь препарата в ранние сроки беременности – эффективный, простой и безопасный метод ее прерывания. В США в среднем производится около 1,6 миллиона абортов – одна из 4 беременностей заканчивается таким образом, при этом большинство абортов выполняется хирургическим методом. Экспериментальные исследования японских ученых на крысах показали (Kawano et al., 1988; Sasaki et al., 1989), что доза RU-486 30 мг/кг, введенная беременным крысам на 2-й или 4-й день беременности, приводила к существенному изменению уровня прогестерона в сыворотке крови и экстрадиола, а лютеиновая активность 3 β -гидроксистероид дегидрогеназы и 20 α -гидроксистероид дегидрогеназы были существенно угнетены. Эти изменения происходили

одновременно со снижением в сыворотке крови прогестерона, в результате чего существенно снижалось соотношение прогестерон/эстрадиол, имплантация плодного яйца была полностью ингибирована. Эти наблюдения показывают, что препарат оказывает лютеолитический и антиимплантационный эффекты с лютеолизом желтого тела беременности. Еще Healy и соавт. (1983) и Gravanis и соавт. (1985) показали, что RU-486 связывает прогестероновые рецепторы в эндометрии и действует как антипрогестерон; предотвращает имплантацию у крыс. При этом, по данным Philibert и соавт. (1985), имплантация невозможна, когда вводилась доза 30 или 100 мг/кг между 2-м и 6-м днями после наступления беременности. Dimattina и соавт. (1986) утверждают, что RU-486 существенно угнетает и снижает активность 3 β -гидроксистероид дегидрогеназы с одновременным снижением секреции прогестерона гранулозными клетками культуры. Сверх того, 20 α -гидроксистероид дегидрогеназа, как известно, регулирует секрецию прогестерона в желтом теле (Kuhn, Briley, 1970), и отчетливое повышение ее активности отмечается при регрессии желтого тела беременных крыс при введении препаратов, приводящих к прерыванию беременности (Okazaki et al., 1976). Birgeron, Odland (1988) у 153 беременных ранних сроков (менее 49 дней беременности) использовали три методики введения RU-486:

- по 10 мг \times 2 раза в день в течение 7 дней;
- 25 мг \times 2 раза в день в течение 7 дней;
- 50 мг \times 2 раза в день в течение 7 дней.

При этом не выявлено существенной разницы в эффективности препарата. Применение первого способа введения вызвало у 73% беременных полный аборт, второго способа – у 66% и третьего способа – у 64% испытуемых. Однако начало аборта и кровотечения проявлялось существенно позднее после введения препарата первым способом, по сравнению с другими методами. У беременных, у которых наступил полный аборт, отмечено существенно ниже уровни чХГ до применения препарата. По мнению Lenton и соавт. (1988), успешное применение RU-486 в прерывании беременности ранних сроков больше связано со способностью вызывать изменения эндометрия, чем провоцировать менструацию. Baulieu (1988) применил

RU-486 изолированно или в комбинации с ПГ у большого количества беременных женщин (2 000 человек). Изолированное применение при беременности 7–8 нед. оказалось эффективным в 70% случаев, в 6 нед. беременности – в 88% случаев, в 5 нед. – в 93% случаев. При комбинации с ПГ (сроки 5–7 нед.) прерывание беременности достигнуто у 98% женщин. Автор полагает, что, кроме использования для вызывания аборта, RU-486 можно применять для прерывания беременности в случае смерти плода, для расширения шейки матки и уменьшения плотности последней перед внутриматочными вмешательствами, а также в качестве противозачаточного средства. В последнем случае препарат назначают перед или в день предполагаемого наступления менструации. Gao Ji и соавт. (1988) также применили RU-486 в комбинации с ПГ-15-метил ПГФ_{2a}.

У беременных (аменорея до 49 дней) вводили однократно внутрь 600 мг RU-486 и спустя 36–60 ч вводили 1 мг в виде свечи ПГ-15-метил-ПГФ_{2a}. Из 160 беременных на ранних сроках у 136 наступил полный аборт (86,6%). Имеются единичные сообщения о подавлении развития беременности до и после имплантации плодового яйца у крыс с помощью моноклональных антител к прогестерону (Phillips et al., 1988). Интраперитонеально вводили моноклональные антитела к прогестерону в дозах 0,53 и 1,1 мкмоль/кг в день. При этом удавалось полностью предупредить имплантацию плодного яйца. Число желтых тел и концентрация прогестерона в сыворотке крови составляли норму, применение данной методики вплоть до 11-го дня также предупреждало развитие беременности.

В единичных работах изучено трансплацентарное происхождение антагониста прогестерона (RU-486) у обезьян (Wolf et al., 1988). Препарат резко увеличивает сократительную активность матки и поэтому может применяться при родовозбуждении. Беременность обезьян составляла 100–130 дней и 130–160 дней. Животным при лапаротомии разрезали стенку матки и в сосуды плодовой части плаценты вводили канюлю, затем 25 мг RU-486 в большую подкожную вену бедра матери. Пробы крови для определения уровня препарата брали из вены матери и вен плодовой части плаценты через 5–15–30–60–90 и 120 мин. В обеих группах концентрация RU-486 в плазме кро-

ви матери была одинаковой. По мере увеличения времени после введения уровень препарата быстро снижался. Концентрацию лекарственного средства в крови плодовой части плаценты удалось точно определить в 13 случаях. Через 5 мин после введения содержание препарата в 1-й группе (100–130 дней беременности) у матерей было равно 7034 ± 4352 , в плодовой части плаценты – 1644 ± 807 нг/мл, во 2-й группе (130–160 дней беременности) – 10576 ± 5455 и 982 ± 499 нг/мл, после чего оно снижалось параллельно у матери и в крови плодовой части плаценты. В другой работе (Wolf et al., 1989) приводятся интересные соображения о применении антагониста прогестерона (RU-486) для расширения шейки матки, родовозбуждения и родоразрешения у обезьян; эффективность в комбинации с окситоцином. С этой целью беременные обезьяны получали только RU-486 и через 12 ч окситоцин или не получали никаких препаратов (контрольная группа). RU-486 животные получали однократно внутрь в дозе 25 мг на 160-й день беременности. Окситоцин назначали внутривенно в дозе 20 МЕ. RU-486 усиливал расширение шейки за счет одновременного укорочения и размягчения ее, однако он не вызывал схваток, достаточных для успешных родов. Введение одного окситоцина не было эффективным для родовозбуждения. Однако родоразрешение через естественные родовые пути было достигнуто в течение 4 ч (через 16 ч после первоначального введения RU-486), в 19 из 14 случаев – при введении окситоцина после RU-486. В 12 из 14 случаев родоразрешение через естественные родовые пути не было достигнуто в течение 36 ч после введения окситоцина (через 48 ч после первоначального введения RU-486).

8.5. ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ ГЕСТАГЕНОВ НА ПЛОД И НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Представления о возможной опасности для плода воздействия различных половых гормонов, применяемых в течение беременности, ведут свое начало от сообщения о маскулинизации женского пло-

да в результате воздействия 17-альфа-этинил-19-нортестостерона (Wilkins, 1960).

Возможный риск воздействия стероидных половых гормонов для плода трудно исследовать, а опубликованные исследования нелегко оценить. Некоторые считают, что вопрос о безопасности прогестерона следует отличать от проблемы безопасности других прогестинов, так как ооцит и эмбрион даже в физиологических условиях подвергаются при беременности воздействию высоких концентраций эндогенного прогестерона. Существует «интуитивная уверенность в том, что прогестерон должен быть безопасным» (Chez, 1978). В то же время Chez (1978) задает вопрос: «Не отличается ли физиологически и биохимически влияние на организм экзогенного прогестерона от влияния эндогенного продуцируемого прогестерона?»

Материалы ВОЗ (1984) дают основание полагать, что влияние на состояние плода того заболевания, по поводу которого назначаются экзогенные гормоны, следует отличать от влияния самих гормонов. Опубликованы описания ряда случаев без адекватного контроля, в части которых не было найдено увеличения частоты врожденных нарушений развития, тогда как в других было показано такое увеличение.

При анализе ряда исследований нелегко отделить поддерживающую терапию половыми гормонами от других гормональных воздействий, таких как проведение гормональных проб на беременность или ошибочное применение контрацептивных стероидных гормонов при беременности. Больше того, многие публикации содержат явно недостаточные сведения о воздействии, чтобы можно было провести различие между прогестинами, прогестероном, эстрогенами или комбинированными препаратами.

В медицинской литературе в основном имеются публикации, посвященные гормональной поддерживающей терапии, в которых частоту применения поддерживающей гормональной терапии в течение беременности сравнивали у матерей, родивших детей с нарушениями развития, и у тех, чьи дети были здоровы. Во многих из этих исследований подбор контрольной группы осуществлялся без достаточной строгости. В некоторых проектах при анализе матери-

ала недостаточное внимание уделялось привходящим факторам. Ни в одном из них не было сделано попытки идентифицировать основное состояние, которое обусловило выбор гормональной терапии, или его возможный независимый эффект на исход беременности (Nelson, Forfar, 1971; Levy et al., 1973; Janerich et al., 1974, 1977; Yasuda, Miller, 1975; Rothman et al., 1979).

В работах Harlap и соавт. (1975), Kullander, Kallen (1976), Goujard, Rumeau-Rougrette (1977), Heinonen и соавт. (1977) сравнивалась частота случаев рождения детей с аномалиями среди женщин, которые подвергались воздействию половых гормонов с целью сохранения беременности, с аналогичным показателем среди матерей, не подвергавшихся гормональной терапии во время беременности. Небольшое увеличение риска врожденных нарушений развития среди подвергавшихся воздействию групп наблюдалось в 3 из 5 исследований.

Результаты исследований не позволяют исключить возможность небольшого увеличения риска врожденных нарушений развития, особенно пороков сердца, у детей, подвергавшихся во внутриутробном периоде жизни воздействию половых гормонов, применяемых с целью сохранения беременности у матери. Материалы ВОЗ (1984) показывают, что, поскольку наблюдаемые показатели риска невелики, невозможно определить, в какой мере они обусловлены привходящими демографическими факторами или тем влиянием на здоровье плода, которое могло бы оказывать основное заболевание женщины, явившееся поводом для назначения ей гормонов. Более того, эффективность терапии половыми гормонами во время беременности до настоящего времени остается недоказанной.

Нами (Абрамченко В. В., 1973) проводилось консервативное лечение истмико-цервикальной недостаточности гормоном желтого тела в дозах, значительно превышающих обычные. Основанием к этому послужили исследования, показавшие, что ежедневная потребность организма беременной в прогестероне составляет 50 мг (Ueda et al., 1959), а по новейшим данным скорость образования прогестерона при беременности составляет 250–300 мг/сутки у женщин (Хип Р., Флинт А., 1987), если же учесть, что введенный извне прогестерон быстро исчезает из организма (Kiessling, Elmavist, 1958), эта доза

должна быть еще увеличена. Таким препаратом, успешно примененным при лечении привычных выкидышей на почве функциональной истмико-цервикальной недостаточности, оказался 17-оксипрогестерона капронат, содержащий в 1 мл 125 мг вещества (Scherman, 1966). Дозы гормона желтого тела в разных его модификациях, назначаемые на курс лечения истмико-цервикальной недостаточности, колеблются от 2000 до 12 000 мг и выше при дозировке препарата на одну инъекцию от 125 мг до 250 мг каждые 5–10 дней. Лечение продолжается до 8-месячного срока беременности с разными промежутками между повторными введениями препарата. Эффективность лечения колеблется от 80 до 93%. Данные специальной литературы показывают, что до последнего времени еще не определены твердые установки по целому ряду вопросов, связанных с консервативным лечением истмико-цервикальной недостаточности большими дозами гормона желтого тела. Это касается отбора беременных для лечения, оптимальных доз препарата, длительности его применения, наиболее благоприятных сроков до начала лечения и т. п.

Нами было проведено лечение 23 беременных, страдающих недонашиванием на почве истмико-цервикальной недостаточности, причем у 12 она была расценена как функциональная и у 11 – как органическая. В последнюю группу вошли беременные, у которых по разным причинам оперативное вмешательство не было показано (загрязненное патогенной флорой отделяемое цервикального канала, наличие некоторых экстрагенитальных заболеваний, хронической инфекции, деформация шейки матки, повышенная возбудимость матки, многоводие, поздний токсикоз и др.).

Все женщины были повторнобеременными и имели в прошлом 97 беременностей, из них 68 закончились самопроизвольным выкидышем, 7 – родами (2 – преждевременными) и 22 – искусственными абортами. Таким образом, недонашивание беременности было в прошлом в 72,2% случаев, а при редукции искусственных абортов – в 93,3% случаев. Частота недонашивания составляла в среднем 3 беременности, доходя у отдельных лиц до 6–12 беременностей. Самопроизвольное преждевременное прерывание беременности, как правило, начиналось с отхождения вод без признаков ощути-

мого беременной сокращения матки. Лишь у 5 женщин родились живые дети. Возраст женщин колебался от 22 до 38 лет. Сроки беременности ко времени начала лечения составляли 13–16 нед. у 10 женщин, 17–20 нед. – у 7 и 21–25 нед. – у 6. Сопутствующие беременности заболевания были у 16 пациенток (органические заболевания сердца, хроническая инфекция, заболевания дыхательных путей и др.).

Некоторые авторы критически относятся к операции Широдкара (Anderson et al., 1977). Не выявлено пролонгирования беременности или уменьшения частоты преждевременных родов у тех, кому накладывали шов. Anderson (1977) заявил: «Я сомневаюсь, что довольно механический подход к проблеме сохранения беременности, заключающийся в том, что ребенку “зашивают выход”, поможет предотвратить преждевременные роды». Д. Т. Й Лиу и соавт. (1984) полагают, что наложение швов на шейку матки требует анестезии, которая связана с дополнительным риском, а сами швы предрасполагают к развитию местной или внутриутробной инфекции. Ч. Хендрикс (1984) считает, что при всех возможных многочисленных вариациях уровней прогестерона и 17-бета-эстрадиола последовательности и согласованности в патологических сдвигах уровней гормонов в плазме крови в последние недели и сутки перед преждевременными родами «неясного генеза» не существует. Однако при поздних сроках беременности в плодных оболочках обнаружено появление уникального прогестеронсвязывающего белка (Schwarz et al., 1976), так что незадолго до родов возможно происходит местное выведение прогестерона, не определяемого в плазме периферической крови.

Мы (Абрамченко В. В., 1973, 1985) лечение начинали не ранее 12 нед. беременности, учитывая возможное неблагоприятное влияние препарата на органогенез у внутриутробного плода. Как известно, имеются указания о вирилизующем действии гестагенов на внутриутробный плод женского пола. По мнению Е. Тетер (1968), единственным синтетическим гестагеном, не оказывающим такого влияния, является лишь аллиэстенол (гестанон). У 12 обследованных женщин производилась графическая регистрация сократительной функции матки до начала и в процессе лечения препаратом.

Лечение начиналось с внутримышечного введения 1 мл 12,5% раствора 17-оксипрогестерона капроната (125 мг) каждую неделю, а при установлении наружной гистерографией повышенной маточной активности эта пауза между повторными введениями препарата сокращалась до 3–5 дней.

Важно подчеркнуть один из существенных признаков эффективности лечения 17-оксипрогестерона капронатом: после 3–4 инъекций препарата отмечается в той или иной степени выраженное сужение внутреннего зева, бывшего до того свободно проходимым для исследующего пальца. Наряду с этим отмечено повышение тургора тканей шейки матки. Лечение в условиях стационара проводили в течение 3–4 нед., а в дальнейшем амбулаторно с назначением препарата каждую 1–2 нед. до 33–35 нед. беременности. Общая доза введенного 17-оксипрогестерона капроната колебалась у разных беременных от 2000 до 4000 мг вещества.

Эффективность лечения была следующей: у 5 беременных женщин из 23 через 3–4 нед. наступил самопроизвольный выкидыш (21,8%). Трех из этих женщин пытались лечить препаратом с органической природой истмико-цервикальной недостаточности, что составляет 27,3% к общему числу этой группы. Два случая принадлежат беременным с функциональной истмико-цервикальной недостаточностью, что составляет 16,6%. В первой группе неудачу лечения можно объяснить наличием значительной травматической деформации шейки матки с выраженными повреждениями мышечной ткани, не отреагировавшей на гормональную терапию. Во второй группе с функциональной истмико-цервикальной недостаточностью в одном случае была высокая активность матки (в прошлом 12 самопроизвольных выкидышей), которую не удалось снять назначением 17-оксипрогестерона капроната, в равной степени и другими средствами (метацин, папаверин, опий и др.).

Установить связь неблагоприятного исхода лечения со сроками беременности при начале лечения не удалось. У 18 женщин наступили роды, в том числе у 16 – в срок живыми доношенными детьми; у 2 произошли преждевременные роды при сроках беременности 35 и 36 нед. также живыми жизнеспособными детьми. В дальней-

шем развитие детей протекало без особенностей. Из 7 детей женского пола ни в одном случае явлений маскулинизации не было отмечено. Таким образом, препарат является эффективным при терапии привычного недонашивания на почве истмико-цервикальной недостаточности и не оказывает неблагоприятного влияния на плод и новорожденного ребенка. А. И. Гладкова (1984) в обзоре, посвященном влиянию половых стероидов на плод в перинатальном периоде, показала, на основании данных специальной литературы, что снижение уровня прогестерона в крови матери является причиной эмбриональной смертности (Schnurrbusch, Elze, 1981; Sreenan, 1981), хотя другие исследователи (Webel et al., 1975) не установили зависимости между эндогенным уровнем прогестерона и выживаемостью эмбрионов. Приведенные данные, по мнению А. И. Гладковой, обосновывают применение прогестерона при беременности. Однако не все авторы отмечали повышение выживаемости после введения гестагенов.

Ф. Ариас (1989) полагает, что женщины должны быть осведомлены о положительном воздействии прогестерона при угрозе преждевременных родов и о возможном риске, связанном с его применением во время беременности. Если с их стороны получено согласие на лечение, препарат вводят в соответствии со схемой Johnson и соавт. (1975) – 250 мг оксипрогестерона капроната внутримышечно каждую неделю. Лечение начинают не ранее 16 нед. беременности и продолжают до 36 нед. или до родов. В некоторых экспериментальных исследованиях даже ставится вопрос о неблагоприятных последствиях введения прогестерона для плода. Так, при введении прогестерона крысам на 1–2-й день беременности в дозе 2,25 мг, в 5 раз превышающей эндогенную суточную продукцию этого гормона, среднее количество мертворожденных плодов в помете увеличивалось до 1,57–2,25 при 0,72 в контроле (Bartholomeusz, Bruce, 1976). Вероятно, это еще связано и с тем обстоятельством, что не всегда учитывается роль белков плазмы матери и плода в трансплацентарном переходе лекарственных веществ (Бендер К. И. и соавт., 1989), т. к. принято считать, что только свободная, т. е. не связанная белками плазмы, фракция лекарственного вещества способна диффундировать через эндотелиальный и другие биологические

барьеры, включая плаценту, и вызывать фармакологические эффекты в рецепторных участках тканей (Perucca, Crema, 1982). Таким образом, одним из факторов, влияющих на скорость перехода через плаценту лекарственных веществ, является их связывание белками плазмы матери и плода. Kurz и соавт. (1977) подчеркивают, что связывание ряда лекарственных веществ белками плазмы ниже у плода и новорожденного.

Дискуссионным остается вопрос о применении прогестерона в ранние сроки беременности, о чем мы указали выше, т. к. в 1970-е годы ряд исследователей отметили увеличение частоты врожденных пороков развития при использовании прогестерона в ранние сроки беременности. Однако исследования последних 10 лет отвергли концепцию тератогенного влияния прогестерона (Sousel, 1987). В эксперименте показано, что ципротеронацетат при его морфофункциональном изучении оказывает влияние на плоды крыс и на последующее состояние оси гипоталамус – гипофиз – половые железы, в частности, вызывает снижение массы мозга, в гипофизе вызывает увеличение количества лактотрофных клеток, гранул, содержащих пролактин (Rossi et al., 1985), показана также в эксперименте связь между содержанием прогестерона в матке и развитием плода у свиней (Kaphart et al., 1982) и разнонаправленное биологическое действие антиэстрогенов *in vitro* и *in vivo* на образование рецепторов к прогестерону в матке крыс и мышей (Carolyn et al., 1985).

Bigsby, Cunha (1985) доказали влияние прогестинов и глюкокортикоидов на синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты в матке новорожденных мышей. Введение мышам прогестерона в дозе 40 мг/кг внутрибрюшинно вызывало через 18 ч снижение индекса метки в эпителии матки с 30 до 3%. Авторы полагают, что прогестины и глюкокортикоиды ингибируют независимый от эстрогенов синтез ДНК в эпителии матки. В эксперименте также показано, что имеется взаимосвязь между уровнем прогестерона в матке и развитием плода у морских свинок (Kephart et al., 1985). Эксперимент на крысах доказывает, что введение прогестерона на 17–21-й день беременности за 6 ч до спонтанного начала родовой деятельности вызывало у плодов сужение ductus arteriosus (Pulkkinen et al., 1986).

Клинико-экспериментальные исследования свидетельствуют, что концентрация прогестерона в пупочной вене была постоянно выше, чем в пупочной артерии. Farquharson, Klorper (1984) показали, что прогестерон, секретлируемый плацентой, идет к матери и плоду. При этом, около 30% прогестерона секретруется плацентой и возвращается плоду (Dawood, Helmkamp, 1977; Mickan, Zander, 1979). Maunard и соавт. (1980) зафиксировали, что наивысшие уровни прогестерона в пупочной вене наблюдаются во II периоде родов, особенно при его длительном течении, что влияет на соотношение стресс в родах и ответ плода. Дальнейшие исследования показали, что наивысшие уровни прогестерона в пупочной вене плода наблюдались, когда клинически у плода был стресс (Shaxted et al., 1982). В другой работе Maunard и соавт. (1982) сказано, что стресс-вызванное повреждение (повышение) в пупочной вене плода прогестерона было зафиксировано в большой группе новорожденных, родоразрешенных через естественные родовые пути, наивысшие уровни были обнаружены при тазовых предлежаниях и родоразрешении акушерскими щипцами при дистрессе плода. Хотя прогестерон довольно свободно переходит через плаценту, однако концентрации стероида у плода и у матери не связаны. Плацента активно независимо секретрует прогестерон в 2 компартамента – матери и плоду. Junkermann и соавт. (1979) показали циркадный ритм прогестерона в сыворотке крови беременных во II триместре беременности. Самая низкая концентрация прогестерона отмечена в 8 ч утра, а пик – в полночь. Не обнаружено различия в уровнях прогестерона между 17–25 нед. и 32–38 нед. беременности. В плацентах овец Shemesh и соавт. (1983) обнаружили факторы, ответственные за снижение секреции прогестерона, в частности, схожий белок с чХГ.

Shemesh и соавт. (1983) изучили уровни прогестерона в плазме крови вены и артерии плодов морских свинок, при этом концентрация прогестерона была выше в вене пуповины, чем в плазме крови и у матери. Эти данные совпадают с более ранними исследованиями, в которых показано, что в поздние сроки беременности у беременных женщин плацента образует большие количества прогестерона, в количестве 250 мг/сутки при доношенной беременности (Pearlman,

1957; Short, Eton, 1959). Выявлено количество прогестерона, которое может поступать к плоду и метаболизироваться, приблизительно 75 мг/сутки (Pearlman, 1957; Zander, 1959). При этом концентрация прогестерона в циркулирующем кровотоке постоянно выше у плода, чем в периферической крови матери (Coars et al., 1978; Maunard et al., 1980), а концентрация в пупочной вене выше, чем в пупочной артерии (Maunard et al., 1980).

Прогестерон участвует во многих биологических процессах организма. В ранние сроки беременности прогестерон яичников, вероятно, необходим для сохранения беременности (Froewis, 1963), а в более поздние – уровни стероидов плохо коррелируются в условиях нормально прогрессирующей беременности. По нашим данным (Абрамченко В. В., Бетоева И. М., 1984, 1988), в сроки беременности 38–40 нед. корреляция выявлена лишь между прогестероном и эстрадиолом (коэффициент корреляции равен 0,884, вероятность 99%). К началу родов корреляционная зависимость теряется.

В середине беременности плод теряет главную способность к стероидогенезу, так как и 3-в-гидроксистероид дегидрогеназа, и Δ^4 -5 изомеразная энзимная активность исчезают (Lanman et al., 1957), в надпочечниках плода и гонадах возможна только ограниченная способность к стероидогенезу (Rice et al., 1966; Jungman et al., 1968). Перфузия плодам радиоактивного связанного прогестерона доказывает, что он накапливается и подвергается метаболизму в печени плода, а высокие его концентрации также обнаружены в надпочечниках плода и гонадах (Greig, MacNaughton, 1967; Solomon et al., 1967). Используя подобную же методику, Bengtsson и соавт. (1964) также показали наивысшую радиоактивность в надпочечниках плода. Таким образом, представляется, что плод использует прогестерон как самый главный субстрат.

В 1980 году Maunard и соавт. зафиксировали, что имеется скрытая корреляция между уровнем прогестерона в пупочной вене и венартерии, кроме того, авторами показано, что имеется связь между уровнем прогестерона в вене пуповины и способом родоразрешения. Беременные, родоразрешенные в плановом порядке без родовой деятельности (элективное кесарево сечение), имели наиболее низ-

кие уровни прогестерона в пупочной вене. Shaxted и соавт. (1982) на большом клиническом материале продемонстрировали, что при элективном кесаревом сечении уровни прогестерона в пупочной вене зависят от состояния плода, по данным клинических исследований. Там, где кесарево сечение было произведено в интересах плода, уровни прогестерона в пупочной вене были высокими, а при родоразрешении в интересах матери уровни его были низкими. Maunard и соавт. (1982) выявили схожие параллели с условиями плода при родоразрешении акушерскими щипцами. В тех наблюдениях, где показанием для акушерских щипцов служил дистресс (страдание) плода, уровни прогестерона в пупочной вене были наивысшими. Схожие результаты в отношении высокого уровня прогестерона у плода обнаружены в группе «стресса» при вагинальном родоразрешении.

Shaxted, Maunard (1983) изучили более чем у 300 плодов уровни прогестерона в пупочных сосудах (в плазме крови) при доношенной беременности. Как известно, плацента и пуповина не содержат иннервации (Arey, 1966). Однако известно, что адренергические агонисты стимулируют синтез *in vitro* в препаратах желтого тела (Condon, Black, 1976; Jordan et al., 1978), а также в препаратах плаценты *in vitro* (Caritis, Zeleznic, 1980). Это может быть бета-эффект, так как проявляется при блокаде пропранолом и не проявляется при блокаде феноксibenзамином. Кроме того, плацента образует чХГ – субстанцию, которая известна как влияющая на синтез *in vitro* прогестерона (Le Maire et al., 1968; Macome et al., 1972; Vilee, Gabbe, 1972). Не исключено также, что и метаболиты прогестерона способны влиять на энзимные системы, отвечающие за синтез прогестерона (Weiner, Allen, 1967). Не исключено, что низкие уровни прогестерона при элективном кесаревом сечении связаны с отсутствием родовой деятельности (Maunard et al., 1980), а высокие уровни обнаружены за счет гемоконцентрации во время маточных сокращений. Однако нет данных о корреляции между уровнем прогестерона в пупочной вене и гематокритом и не было различия в уровнях гематокрита в пупочной вене и пупочной артерии. При оперативном родоразрешении (акушерские щипцы), тазовом предлежании плода, по сравнению с элективным кесаревым сечением, были наивысшие

уровни прогестерона в пупочной вене плода. Интересно, что при тазовом предлежании уровни прогестерона в пупочной вене были наивысшими, по сравнению с родами в головном предлежании. Это указывает на то обстоятельство, что роды сами по себе не являются главным фактором в повышении прогестерона у плода. Кроме того, вагинальные роды в тазовом предлежании плода обнаруживают также в пупочных сосудах высокие уровни катехоламинов (Falconer, Lake, 1982).

Другие факторы, которые создают угрозу плоду (чрезмерно длительные роды, низкая оценка детей по шкале Апгар, низкий PO_2 в пупочной артерии и низкий рН в пупочной артерии), также связаны с повышением уровня прогестерона. Эта информация находится в противоречии с данными Dawood, Helmkamp (1977), которые не обнаружили связи между уровнем прогестерона в пупочной вене и оценкой детей по шкале Апгар, хотя все эти дети не имели признаков дистресса плода и только 9 из 99 детей имели оценку по шкале Апгар меньше 7. Состояние матери или плода до родов мало влияет на уровень прогестерона у ребенка при рождении. Например, сахарный диабет, гипертензия при беременности, а также спонтанные или индуцированные роды мало влияют на уровень прогестерона в пупочной вене ребенка. Не выявлено связи между уровнем прогестерона у плода и полом ребенка, что согласуется также с информацией Dawood, Helmkamp (1977), Tulchinsky, Okada (1975) и находится в противоречии лишь с данными Hagemanas, Kittinger (1973). Однако из исследований Shaxted, Maynard (1983) не ясно, за счет чего происходит повышение прогестерона у плода: влияет ли стресс плода, или это повышение следует рассматривать как протективный механизм, или как следствие таких предшественников, как кортизол и кортизон. Кроме того, трудно определить, за счет чего происходит повышение: является ли причиной повышение секреции прогестерона или повышение синтеза прогестерона плацентой, или снижение метаболизма, или поглощение стероида плодом, или изменение в соотношении секреции его плацентой к плоду и матери.

Существенно отметить, что в экспериментальной работе Bernard, Ruttner (1985) было изучено влияние применения прогестерона перед

родоразрешением на начало родов у крыс. При введении прогестерона за 11,7 ч до начала родов родоразрешение происходило в срок, наблюдаемый как и в контрольной группе. В плазме крови маточной вены и ткани матки контрольных групп крыс при спонтанном родоразрешении было замечено снижение уровня прогестерона и повышение содержания полиглицерофосфата (ПГФ). Подобные изменения перед родоразрешением отмечались и в условиях пролонгирования беременности, когда период времени между началом введения прогестерона и родами составил 94 ± 4 ч. В этой связи существенно, что концентрации прогестерона нельзя рассматривать в качестве эквивалента его действия при родоразрешении. Роль прогестерона в начале родов не выяснена и до настоящего времени. Schwarz и соавт. (1977) показали, что у ряда животных уровни прогестерона перед родами снижаются (крысы, овцы, коровы), а у женщин этого не отмечается. У женщин выраженный пик прогестерона наблюдается в 33–34 нед. беременности и остается в начальной константе еще и после родов. При изучении синтеза прогестерона в амнионе и хорионе авторы выявили снижение энзиматической активности в последние дни беременности. При этом прогестеронсвязывающая способность амниохориона была определена в различные сроки беременности: до 20 нед. беременности она незначительна или не проявляется вовсе; с 20 до 37 нед. беременности она умеренная. Однако в течение последних 2–3 нед. беременности имеется выраженное повышение прогестеронсвязывающей активности, которая локализуется в амнионе.

Известно также, что стероидные гормоны могут оказывать влияние на иммунный ответ организма путем их взаимодействия с лимфоцитами. Среди половых гормонов, оказывающих иммуносупрессивное действие, наименее изученным является прогестерон. Van Vlasselaer и соавт. (1986) показали, что препараты интерлейкина, полученные от крыс или мышей, восстанавливают или предупреждают супрессивное действие прогестерона на агрегацию лимфоцитов. Вмешательство трофобласта в процесс лимфоцитарного взаимодействия может представлять один из возможных механизмов, по-

средством которого плодовой аллотрансплантат защищается от распознавания материнским организмом.

Имеются единичные сообщения о переходе через плаценту антагониста прогестерона – RU-486. Так, Wolf и соавт. (1988) вводили 25 мг препарата внутривенно матери – показано, что препарат достигает равного градиента между матерью и фетоплацентарным комплексом в течение 5 мин, показывая простой пассаж путем простой диффузии. RU-486 вызывает созревание шейки матки, что имеет значение для индукции родов. Период полужизни препарата равен около 1 ч, а период полувыведения равен 15 ч. В плазме крови матери RU-486 и его метаболиты в первые 5 мин составили 1,14 мг/мл, через 6 ч – 43 нг/мл, через 72 ч – 4 нг/мл (Collins et al., 1986). Относительное равновесие устанавливается у матери и плода через 2 ч.

В некоторых современных клинических работах показана взаимосвязь между уровнем прогестерона в циклах с недостаточностью лютеиновой фазы и результаты лечения прогестероном женщин с повторным спонтанным абортom (Daya et al., 1988). Авторы установили, что среднее содержание гормона при нарушенном цикле было значительно ниже ($20,54 \pm 2$ нмоль/л), чем при нормальном ($30,78 \pm 1,32$ нмоль/л). Указанная патология наблюдалась у 40% женщин с повторным спонтанным абортom. В результате лечения прогестероном (влагалищные свечи по 25 мг 2 раза в день) 81% беременных закончились благополучно, 19% закончились спонтанным абортom. Nauth и соавт. (1983) изучили влияние 17-оксипрогестерона капроната на исход беременности у женщин-военнослужащих в США, которые не имеют дородового отпуска (внутримышечно вводили по 1000 мг оксипрогестерона капроната еженедельно, начиная с 16–20 нед. беременности). Частота рождения детей с низким весом и смертность новорожденных была одинаковой, по сравнению с контрольной группой. Данные авторов не подтверждают информацию о том, что прогестерон способен предупреждать преждевременные роды. Ат. Кацулов и соавт. (1980) изучили секрецию прогестерона (прегнандиола) при перенашивании беременности в моче беременных и сыворотке крови. Исследование подтвердило, что

в случаях перенашивания беременности концентрация прогестерона в сыворотке крови была выше, чем при физиологически протекающей беременности. Diaz и соавт. (1985) изучили регуляцию плодовитости кормящих женщин, в частности, влияние имплантации норпланта с левоноргестрелом на лактацию и развитие ребенка в течение первого года жизни. Подкожную имплантацию капсул с препаратом осуществляли в 55-й день после родов у 100 женщин (контроль – 100 женщин с ВМС). Сроки прекращения вскармливания грудью и повышение веса детей в обеих группах были одинаковыми, однако ежедневная прибавка в весе девочек в основной группе на 4-м месяце жизни была ниже, чем в контрольной группе. Возникновения беременностей не наблюдали. Тяжелые побочные реакции отсутствовали. Концентрация препарата в молоке в первые 40 дней после имплантации капсул характеризовалась выраженной индивидуальной вариабельностью и составляла 23–311 пг/мл. Указывается, что в этот период доза препарата, получаемая ребенком, вероятно, составляла 15–18 нг/кг в день. Зависимость между концентрацией препарата в плазме крови и молоке отсутствовала. Авторы считают, что применение норпланта с левоноргестрелом следует применять лишь у женщин, нуждающихся в высокоэффективном методе предупреждения беременности, при наличии противопоказаний для использования негормональных методов.

Возможно, что гестагенные препараты, вводимые во время беременности, могут также оказывать и «положительные побочные воздействия» на плод. Некоторые авторы сообщали, что дети, матери которых принимали такие препараты, быстро развивались в постнатальном периоде и достигали в школе сравнительно более высокого коэффициента умственного развития (Nishimura, Tanimura, 1976). Г. Лаудан (1987) подчеркивает, что реальная ценность эпидемиологических исследований состоит в том, что их результаты способны вызвать к жизни возникновение некой гипотезы, которая затем может быть подвергнута критическому. Однако гипотеза о причинной взаимосвязи между применением половых гормонов и возникновением пороков развития не подкрепляется ни в результате оценки Г. Лауданом всех итогов проведенных эпидемиологических ис-

следований, ни критическим анализом медицинской литературы, проведенным другими авторами (Johnson et al., 1979; Nocke, 1978; Schardein, 1980; Plotz et al., 1981).

8.6. ГОРМОНЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МАТКИ

Гормоны являются основными регуляторами метаболических процессов и физиологических функций, характеризующихся дистантностью своего эффекта. По кровяному руслу они с большой быстротой доставляются к эффекторным клеткам и присущими им механизмами изменяют их функциональное состояние. В ряду этих гормонов наиболее обстоятельному анализу должны быть подвергнуты стероиды, которые являются для процессов репродукции мощными и специфическими регуляторами (Шаляпина В. Г., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В., 1988).

Специфическое влияние половых стероидных гормонов на матку стало известным еще до начала XX века, когда удалось выяснить, что удаление яичников приводит к атрофии матки и влагалища, а имплантация гонад восстанавливает их структуру. Эти свойства были затем связаны с влиянием гормонов, вырабатываемых либо фолликулами, либо желтым телом (Белов Н. А., 1910), которые были выделены вначале из мочи, а затем из экстрактов половых желез. Основные из них, относящиеся к группе эстрогенов и прогестиннов, из крови свободно проникают в клетки, связываясь в их цитозоле со специфическими белками-рецепторами.

Гормональный контроль обмена стероидных гормонов в матке. Стероидные гормоны как универсальные биорегуляторы контролируют практически все физиологические функции организма. Открытие механизма влияния гормонов на жизнедеятельность клеток многоклеточных организмов явилось одной из самых ярких страниц молекулярной биологии, надолго привлекло внимание стероидологов и заслонило другие возможные аспекты действия стероидов (Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987). Н. А. Арутюнян

и соавт. (1986) в исследовании о рецепции половых стероидов маткой полагают, что процессы регуляции уровня рецепторов половых стероидов в матке не ограничиваются взаимными влияниями эстрогенов и прогестинов на индукцию и репрессию собственных рецепторов, хотя они и являются определяющими. В формировании реакции матки на эстрадиол, возможно, принимают участие гипофизарные гормоны (пролактин, гормон роста), так как гипофизэктомия снижает его эффекты на содержание рецепторов. Показано, что эпифизарный фактор аргинин-вазотонин подавляет связывание эстрадиола с рецепторами в опытах *in vitro* (Vaughan et al., 1979).

На децидуальной ткани женщин при беременности проявляются эффекты простагландина F_{2a} , увеличивающего содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в этой ткани. Повышение уровня рецепторов эстрадиола *in vitro* под влиянием простагландинов не ингибируется пуромидином и актиномицином Д и, следовательно, не является следствием биосинтеза, но, видимо, связано с активацией рецепторного белка (Юдаев Н. А. и др., 1980).

Кроме того, существует запасной, аварийный способ регуляции клеточного метаболизма, осуществляемый, разумеется, в весьма ограниченных пределах, когда рецептор транслоцируется в ядро и регулирует транскрипцию без гормона, как это показано на матке адренал- и овариэктомированных свиной (Jungblut et al., 1978).

Женские половые гормоны и нормальный менструальный цикл. Секреция гормонов яичниками варьирует в течение менструального цикла.

Эстрогены. Образуются из андрогенов, отличаются от них наличием ароматического кольца А и отсутствием метильной группы С-19. Это небольшое различие в химической структуре имеет существенное биологическое значение, определяя половой диморфизм. Эстрогены необходимы для развития женских вторичных половых признаков и для функционирования нормального менструального цикла. У детей эстрогены обычно не удается обнаружить.

Наиболее важный эстроген яичников эстрадиол образуется из синтезируемых в этих железах андрогенов. В печени и подкожной

жировой клетчатке происходит превращение андрогенов яичников и надпочечников в эстрон. В процессах метаболизма из эстрадиола и эстрона образуется эстриол, характеризующийся относительно низкой активностью.

Яичники секретируют также андрогены (главным образом, андростендион), которые вне яичников превращаются не только в эстрон, но также в более активный андроген-тестостерон. Небольшое количество тестостерона секретируют непосредственно яичники. У женщин содержание тестостерона в плазме крови приблизительно в 10 раз ниже, чем у мужчин.

Прогестерон. Секретируется желтым телом; химически сходен с прогестогенами коры надпочечника. Этот гормон, необходимый для обеспечения нормального развития беременности на ранних стадиях, участвует в подготовке эндометрия к восприятию оплодотворенной яйцеклетки (Зилва Дж. Ф., Пэннелл П. Р., 1988).

Нормальный менструальный цикл. Менструальный цикл регулируется изменением как уровней гормонов, так и чувствительности тканей яичников. Мы не даем полное описание гормональных изменений, свойственных нормальному овуляторному циклу. Более подробно схема гормональной регуляции репродуктивного цикла женщины представлена в работе В. В. Абрамченко и Н. Г. Богдашкина (1988), в которой большое внимание уделено простагландинам.

Фолликулярная (овуляторная) фаза. В начале цикла (во время менструации) развитие фолликулов в яичниках находится на начальной стадии и содержание эстрогенов низкое. Ослабление отрицательной обратной связи создает возможности для нарастания секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ.

Известно, что основными действующими гормонами являются два гормона гипофиза – фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон, а также два яичниковых гормона – эстрадиол и прогестерон.

Сочетанное воздействие ФСГ и ЛГ вызывает рост группы фолликулов и способствует созреванию фолликулярных клеток. Секрецию гормонов этими клетками стимулирует ЛГ, обеспечивая устойчивое нарастание концентрации эстрогенов в циркулирующей кро-

ви, что способствует регенерации ранее отслоившегося эндометрия. Повышение содержания эстрогенов в крови вызывает по механизму отрицательной обратной связи небольшое снижение секреции ФСГ гипофизом. Одна из групп фолликулов становится относительно независимой от ФСГ гипофиза, и ее рост продолжается, тогда как остальные группы фолликулов претерпевают атрофию.

Изменения ФСГ характеризуются небольшим подъемом в начале цикла с последующим снижением, вторым пиком перед овуляцией и снижением во время лютеиновой фазы цикла.

Уровень ЛГ довольно постоянен в фолликулярную фазу цикла, несколько снижен в лютеиновую фазу и имеет выраженный пик в середине цикла.

Овуляция. Доминирующий фолликул развивается быстро и секретует большое количество эстрадиола, который инициирует бурное высвобождение ЛГ из гипофиза по механизму положительной обратной связи. Самого высокого содержания ЛГ достигает примерно за 16–17 ч до овуляции; оно не превышает 150 ЕД/л в сыворотке крови или 100 ЕД/л в моче. Высокое содержание ЛГ, тормозя секрецию эстрогенов, стимулирует секрецию прогестерона; фолликулин постепенно превращается в желтое тело. ФСГ и ЛГ являются гликопротеидами. У ФСГ период полураспада равен примерно 3 ч, у ЛГ – примерно 30 мин. Оба гормона выделяются с мочой.

Продуцирование эстрадиола в начале цикла находится на низком уровне, и содержание его составляет в сыворотке крови приблизительно 50 пг/мл. Затем секреция гормона повышается до четко определяемого пика за 37 ч до овуляции, когда уровень его в сыворотке крови приближается к 400–500 пг/мл; непосредственно перед овуляцией секреция быстро снижается. После овуляции продуцирование эстрадиола повышается вновь и достигает второго пика во время лютеиновой фазы, затем вновь снижается перед началом менструации.

Продуцирование прогестерона в фолликулярную фазу цикла практически отсутствует (уровень его в сыворотке крови составляет менее 1 нг/мл). Затем оно начинает повышаться; этот подъем совпадает с пиком ЛГ.

Лютеиновая (секреторная) фаза. Эта фаза характеризуется периодами расцвета и угасания желтого тела, которое берет на себя функцию секреции гормонов яичника. Развитие желтого тела, а также секрецию им прогестерона и эстрогенов стимулирует ЛГ. Прогестерон обеспечивает подготовку эндометрия к восприятию оплодотворенной яйцеклетки. После овуляции повышение прогестерона идет более быстрыми темпами, и содержание гормона в крови достигает 15–20 нг/мл в лютеиновую фазу, т. е. продуцирование увеличивается в 20–40 раз, по сравнению с фолликулярной фазой. Перед началом менструации уровень прогестерона снижается. Выявление повышенного уровня прогестерона в сыворотке крови или прегнандиола в моче в лютеиновую фазу цикла является лучшим из имеющихся биохимических тестов наличия овуляции (Браун Дж. Б., 1986).

Уменьшение содержания гормонов яичников по мере обратного развития желтого тела инициирует отслойку эндометрия и менструальное кровотечение. С понижением уровней гормонов яичников нарастают концентрации ФСГ и ЛГ. Цикл начинается снова.

В настоящее время в центре внимания исследователей находится участие ПГ в трех центральных этапах репродуктивной системы женщины – овуляции, лютеолиза и менструации (Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988).

Рецепция половых стероидов маткой. Согласно концепции Дженсена, женские половые гормоны, как и все стероиды, осуществляют свое влияние на органы-мишени путем высокоаффинного и избирательного взаимодействия с внутриклеточными белками-рецепторами, которые первично локализованы в цитоплазме клеток.

Как полагает Этьен-Эмиль Больен (1983), подобно другим стероидным гормонам, эстрогены представляют собой информационные молекулы. Эти химические мессенджеры должны находить на уровне своих клеток-мишеней некие специфические распознающие механизмы, которые позволят им различать именно эти клетки среди различных компонентов окружающей среды. Такие механизмы распознавания предусматривают наличие специфических центров связывания, обладающих исключительно высоким сродством (измерен-

ные в условиях равновесия константы имеют порядок 10^{-10} – 10^{-11} М и соответствуют очень низким концентрациям эстрадиола в плазме) и столь же высокой специфичностью (стереоспецифичность). Узнавание эстрогенов представляет собой первую функцию их рецепторов. Взаимодействие гормонов с их рецепторами не сказывается на химической структуре эстрогенов, «информационный» феномен является чисто «физическим».

Специфическое связывание даже с высоким сродством, не является исчерпывающей характеристикой рецептора. Существуют другие белки, например связывающий половые стероиды белок плазмы (ПБП), который способен связывать половые стероидные гормоны и, в частности, эстрадиол с очень высоким сродством. Однако этот транспортный белок, хотя его функции не очень хорошо изучены, не представляет собой рецептора. Кроме того, он не связывает очень активный синтетический нестероидный эстроген диэтилстильбестрол, что указывает на отсутствие прямой зависимости типа причина–эффект между связыванием с белком плазмы и эстрогенной активностью соединения.

Смысл слова «рецептор» включает ответственность за интерпретацию полученного сигнала (в данном случае гормонального), приводящую к развитию клеточного ответа. В любой момент нахождения в клетке эстрадиол может быть разрушен химически или вновь выделен из клетки; оба эти процесса могут происходить одновременно. Когда гормон получает доступ в клетку, лишенную эстрогена и обладающую цитоплазматическим рецептором, значительная часть этого рецептора проникает в ядра, причем максимум проникновения достигается в течение 30–60 мин. Параллельно данному процессу наблюдается уменьшение концентрации рецептора в цитоплазме. Через некоторое время процесс начинает идти в обратном направлении, т. е. содержание рецептора уменьшается в ядрах и увеличивается в цитоплазме.

Совершенно иные проблемы возникают при действии гормонов типа прогестерона, который не обладает никаким сродством по отношению к рецептору эстрадиола и чья биологическая активность физиологически глубже вовлечена в действие эстрогенов.

При изучении природы и распределения рецепторов, в частности, различных рецепторов для одного гормона в разных клетках-мишенях, полагают, что рецепторы эстрадиола в различных тканях-мишенях идентичны. Даже если ответы слизистой оболочки матки и шейки матки различаются, рецептор или, по крайней мере, его связывающие свойства одни и те же. Сам факт, что эстрадиол способен индуцировать образование рецептора прогестерона, позволяет предположить, что клетки матки, синтезирующие этот прогестероновый рецептор, содержат также и рецептор эстрадиола, т. е. имеется доказательство совместного существования двух типов рецепторов в одной клетке. Два различных рецептора могут связывать один и тот же стероид.

Прогестерон не связывается с рецептором эстрадиола, но изменяет концентрацию соответствующих центров рецепторов, способных связывать эстрадиол. Пока еще неизвестно, действует ли прогестерон на синтез, деградацию или активность рецептора эстрадиола. Таким образом, по мнению Этьен-Эмиль Больен (1983), чувствительность к данному гормону действительно может зависеть от концентрации соответствующего рецептора в клетках-мишенях. Изменения концентрации рецепторов являются, по-видимому, существенными для объяснения эффектов взаимного влияния гормонов. Одновременное присутствие различных рецепторов для одного и того же гормона или «конкуренция» разных гормонов в борьбе за один и тот же рецептор указывают на интересное фармакологическое использование этих возможностей.

Дж. А. Пука и соавт. (1983) при изучении рецепторов эстрогенов в матке считают, что, в соответствии с современными воззрениями, стероидные гормоны действуют, связываясь со специфическими рецепторными белками, присутствующими в клетках-мишенях для этих гормонов. Хотя общая схема взаимодействия стероидов с клетками и разработана, точный механизм, по которому стероиды влияют на синтез РНК и белка, пока остается еще неясным. В матке были идентифицированы различные формы рецептора эстрогенов:

- нативный рецептор, локализованный во внеядерном пространстве клетки;

- производный цитозольный рецептор;
- ядерный рецептор, представляющий собой форму, мигрирующую из цитозоля в ядро после образования комплекса гормон–рецептор.

Возможно, что каждая из форм предназначена для выполнения специальных функций. Наиболее обстоятельно рецепция половых стероидов маткой изложена в коллективной монографии В. Г. Шаляпиной и соавт. «Физиология гормональной рецепции» (1986). На основании анализа данных медицинской литературы и собственных исследований авторы при изучении физиологии рецепции половых гормонов в матке заключают, что имеет место динамика уровня белков-рецепторов этих стероидов в цитоплазме и ядре, зависящая от величины продукции гормонов в организме. В ряде работ указано, что миометрий и эндометрий по-разному реагируют на увеличение уровня половых гормонов. Более того, поскольку эндометрий или миометрий также состоят из разных клеток, то при более тонком исследовании отмечается и различие реакций по индукции или подавлению уровня рецепторов половых гормонов в различных клеточных типах внутри этих тканей. Клетки стромы эндометрия оказались более чувствительны к индукции рецепторов эстрадиола, чем клетки поверхностного эпителия (Martel, Psychoyos, 1982).

Остается открытым вопрос о наличии рецепторов половых гормонов в соединительнотканых элементах миометрия. Даже не все однотипные клетки в ткани одинаково чувствительны к гормону. Авторадиографическое исследование показывает, что меченый гормон обнаруживается не во всех клетках миометрия или эндометрия. Есть предположение, что это обусловлено физиологическим состоянием каждой клетки – фазой покоя, синтеза, активного деления (Conti et al., 1984). Возможно, что такие первичные посредники, как рецепторы гормонов, есть не во всех клетках. Только отдельные клетки рецептируют гормональный сигнал и передают его в ядро, а другие, благодаря межклеточным контактам, получают уже сигналы от вторичных посредников, образовавшихся в «первичных» клетках в ответ на гормональное воздействие. Н. А. Арутюнян и соавт. (1986)

отмечают, что очень много еще неясно в отношении связи между уровнем рецепторов половых гормонов в цитозоле и ядре и характером метаболических ответов клеток. Кроме того, динамика уровня рецепторов эстрадиола или прогестерона в цитозоле или ядре не всегда соответствует выраженности метаболического эффекта. Исследования Deaver, Guthrie (1980), проведенные на небеременных и беременных свиньях, показали максимальное повышение количества эстрогеновых рецепторов в цитоплазме на 10-й день и затем снижение на 16-й день. Беременность не выявила отчетливого изменения циклических эстрогеновых рецепторов в течение 10–20-го дня. Некоторые исследователи (Harris et al., 1978) показали, что матка может быть рефрактерна к эстрогенам.

В ряде современных работ изучены эстрадиоловые и прогестероновые рецепторы в цитоплазме и ядре в эндометрии более чем 300 женщин (Bayard et al., 1978). Общие эстрадиоловые и прогестероновые рецепторы были наивысшими в позднюю пролиферативную фазу и существенно снижались в секреторную фазу. При этом в пролиферативную фазу эстрадиоловые рецепторы повышались только в ядерной фракции, в то время как прогестероновые рецепторы повышались только в цитоплазме. В ранней лютеиновой фазе эстрадиоловые и прогестероновые рецепторы снижались в цитозоле, в то время как они оставались высокими в ядре. Эти рецепторы имели самые низкие показатели в цитозоле и ядре в позднюю секреторную фазу.

Содержание рецепторов в миометрии значительно ниже, чем в эндометрии, хотя динамика рецепции в зависимости от фазы цикла в этих тканях идентична (Schmidt–Gollwitzer et al., 1979; Büchi, Keller, 1980). В исследованиях Н. А. Арутюнян и соавт. (1986) также были изучены образцы тканей матки женщин, оперированных по поводу фибромиомы, и выявлены те же закономерности, что были описаны выше. В эндометрии найдено значительное возрастание цитозольных рецепторов эстрадиола в середине пролиферативной фазы, что сочетается с подъемом содержания эстрадиола в крови маточной вены. Рецепция эстрадиола в маточных артериях и фалло-

пиевых трубах обнаруживает те же циклические изменения, что и в матке (Pino et al., 1982; Lanitta et al., 1983). В исследованиях Н. А. Арутюнян и соавт. (1986) у женщин с фибромиомой матки наблюдали значительное увеличение концентрации рецепторов прогестерона в цитозоле эндометрия в перiovуляторный период. Возрастание рецепции прогестерона отмечалось после достижения максимального уровня эстрадиола в маточной вене, в период, когда содержание рецепторов эстрадиола начинало уже уменьшаться. Эта информация соответствует большинству данных медицинской литературы. Можно заключить, что для закономерной смены эффектов эстрогенов и прогестерона в матке в течение полового цикла существенное значение имеет изменение уровня их рецепторов, которое, в свою очередь, определяется изменением секреции гормонов. Конечный результат гормонального влияния в клетке, возможно, определяется соотношением количества рецепторов эстрадиола и прогестерона. Представляет интерес работа Punnonen и соавт. (1984), в которой были определены концентрации в эндометрии эстрогеновых рецепторов в цитоплазме у финских и японских женщин в возрасте 40–50 лет. Концентрация эстрогеновых рецепторов в эндометрии в пролиферативную фазу у финских женщин составила $246,9 \pm 46,2$ фмоль/мг белка, а у японских женщин – $45,7 \pm 17,1$ фмоль/мг белка (различие существенно, $p < 0,01$). В секреторную фазу в эндометрии эти уровни были соответственно $97,8 \pm 33,7$ фмоль/мг белка и $20,0 \pm 6,4$ фмоль/мг белка ($p < 0,05$). Во время пролиферативной фазы секреция эстрогена в сыворотке крови была существенно выше у финских женщин, чем у японских. Вероятно, низкая частота рака эндометрия у японских женщин коррелируется с низким содержанием рецепторов или это может быть объяснено этническими особенностями. В современных экспериментальных исследованиях Inaba и соавт. (1988) показаны изменения в клетках эпителия матки и стромы при воздействии эстрадиолом. Большой интерес представляет изучение концентрации стероидных рецепторов в нормальном эндометрии у женщин в зависимости от дня менструального цикла. Исследование проведено у женщин в возрасте 22–35 лет с бесплодием и регулярным менструальным циклом. В течение всего цикла опре-

деляли концентрацию рецепторов эстрогенов, прогестинов и андрогенов в цитоплазме и ядрах клеток эндометрия. Уровень общих и цитозольных рецепторов эстрогенов и прогестерона в предовуляторной и постовуляторной фазах был увеличен и постепенно снижался до минимального в конце цикла. Выявлено различие между содержанием этих рецепторов в ядрах клеток в средней секреторной фазе эндометрия, когда наблюдался минимальный уровень рецепторов прогестинов и низкий – рецепторов эстрогенов. Высокое содержание рецепторов прогестинов свидетельствует о важном значении прогестерона для процессов имплантации. Во время пролиферативной фазы цикла содержание рецепторов прогестерона как в цитоплазме, так и в ядрах было ниже, чем рецепторов эстрогенов. В течение всего менструального цикла содержание рецепторов андрогенов в клетках эндометрия не изменялось и было значительно ниже, чем рецепторов эстрогенов и прогестерона (Tamaya et al., 1986). Mergui и соавт. (1984) обнаружили эстрогеновые и прогестероновые рецепторы в шейке матки женщины с высоким их превалированием в эпителии эндоцервикса, по сравнению с экзоцервиксом. В ряде исследований (Charpin et al., 1986; Scharl et al., 1988) иммуноцитохимически и иммуногистологически с помощью моноклональных антител сделана попытка изучить распределение рецепторов эстрогенов в нормальном и патологически измененном (гиперпластическом и опухолевом) эндометрии женщины (иммунопероксидазный метод) с использованием моноклональных антирецепторных антител. Светооптическим методом выявлено гетерогенное распределение клеток с рецепторами эстрогенов в эндометрии; оно варьировало на протяжении менструального цикла. Значительная гетерогенность наблюдалась при опухолевой патологии. Этот метод является новым подходом к изучению рецепторов эндометрия, дополняющим биохимические методы. Scharl и соавт. (1988) также с помощью моноклональных антител определяли локализацию эстрогеновых рецепторов в нормальном эндометрии, миометрии и ткани шейки матки у женщин в течение менструального цикла при гормональном лечении, беременности и в постменопаузе. Определяли ядерные эстрогеновые рецепторы. В пролиферативной фазе нормального эндометрия при гормональ-

ном лечении и в постменопаузе эстрогеновые рецепторы выявлены в большинстве клеток желез и стромы. После овуляции и в начале беременности отмечено снижение уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов. В основном эстрогеновые рецепторы определялись в поверхностных слоях эндометрия. В миометрии тела матки локализация эстрогеновых рецепторов аналогична и так же гормонально зависима, как и в эндометрии. В противоположность эндометрию и миометрию, экспрессия в железах шейки матки не зависит от фазы менструального цикла. В эпителии шейки матки эстрогеновые рецепторы преимущественно локализованы в базальном слое. В процессе клеточного созревания экспрессия ядерных эстрогеновых рецепторов снижалась. В пролиферативную фазу, в менопаузе и в ранние сроки беременности эстрогеновые рецепторы выявлялись в базальном, парабазальном и в интерстициальном слоях клеток эндоцервикса, в постовуляторную фазу – лишь в базальном слое.

Особый интерес представляют немногочисленные работы последних лет об эстрогеновых и прогестероновых рецепторах в маточной артерии человека. Resnik (1981), говоря об эндокринной регуляции кровотока в небеременной матке, указал, с одной стороны, на то, что эстрогены вызывают ускорение кровотока, а с другой – что механизм их действия пока неясен. Очевидно, влияние эстрогенов не прямое и опосредовано действием вазоактивных веществ. Прогестерон замедляет усиление кровотока, вызванного эстрогенами, возможно, путем насыщения цитоплазматических рецепторов тканей матки. Вот почему исследования, посвященные этому вопросу, представляют большой научный и практический интерес в плане фармакологического воздействия на маточный кровоток. Lantta и соавт. (1983) изучили связывание прогестерона и эстрадиола их специфическими цитоплазматическими рецепторами в цитозолях маточных артерий у 33 женщин. Показано, что рецепторы прогестерона и эстрадиола были наивысшими во время поздней фолликулиновой фазы. Снижение обоих рецепторов отмечено в ранней лютеиновой фазе, и оно связано с лютеиновым повышением в сыворотке крови прогестерона. Существенно отметить, что статистической корреляции между сте-

роидными рецепторами и уровнем в сыворотке крови эстрадиола и прогестерона не выявлено. В. Г. Шаляпина и соавт. (1988) также указывают, что содержание гормонов в крови не является решающим фактором в реализации гормональных сигналов на эффекторные клетки и что последнее в большей мере обусловлено их взаимодействием с рецепторами. Lantta и соавт. (1983) наивысшее количество рецепторов обнаружили в более молодом возрасте, при этом с течением лет оно снижалось до неопределяемых уровней. Так, после менопаузы снижение уровня рецепторов прогестерона было значимым. Не выявлено ассоциаций между образованием рецепторов из миометрия и рецепторов из маточной артерии.

Как известно, эстрогены повышают маточный кровоток (Greiss et al., 1969, 1970). В то же время регуляторная роль стероидных гормонов остается неизвестной в настоящее время. В общем можно предположить, что вторичные медиаторы – гистамин, ацетилхолин, брадикинин, простагландины высвобождаются из стенки кровеносных сосудов для осуществления локальной регуляции (Still, Greiss, 1978). В результате проведенных исследований Lantta и соавт. (1983) считают, что концентрации рецепторов в маточной артерии были в общем ниже, чем в другой маточной ткани, во время менструального цикла, при беременности и в менопаузе (Evans et al., 1974; Gibbons et al., 1979; Giannopoulos et al., 1980). У некоторых женщин молодого возраста были обнаружены высокие концентрации рецепторов эстрадиола и прогестерона в позднюю фолликулиновую фазу, что указывает на циклические вариации, имеющие место в маточной артерии человека. Циклические вариации стероидных рецепторов наблюдаются в эндометрии, миометрии, фаллопиевых трубах, миомах у человека (Robertson et al., 1975; Ochiai et al., 1980). Это может указывать на то, что циклические вариации маточного кровотока могут зависеть от содержания эстрогеновых рецепторов маточной артерии.

Высокий уровень рецепторов артерии до овуляции одновременно сопровождается повышением маточного кровотока крыс (Greiss, Anderson, 1969), возможно, необходимого для подготовки эндомет-

рия к имплантации. У беременных женщин авторы *не обнаружили* цитоплазматических стероидных рецепторов в маточных артериях. Поэтому высокие уровни в сыворотке крови эстрадиола могут перемещаться в ядро. Обнаружено снижение количества стероидных рецепторов с возрастом: наибольшее количество отмечено у юных женщин и почти полное их отсутствие в менопаузе.

В то же время миометрий содержит высокие уровни эстрадиоловых и прогестероновых рецепторов после менопаузы. Важно, что экзогенные эстрогены стимулируют системное кровообращение (Lehtovirta, 1974). В работах самых последних лет с помощью иммуноцитохимического метода также изучается рецепция эстрогенов и прогестерона в мышечных клетках маточной артерии у кроликов и человека (Perrot-Applanat, 1988). Регуляция маточного кровотока представляет собой очень важный аспект физиологии и патофизиологии репродуктивной системы. Например, во время беременности маточный кровоток возрастает в 30–40 раз и контролируется главным образом эстрогенами и прогестероном (Resnik, 1986). Perrot-Applanat и соавт. (1988), используя моноклональные антитела, изучили содержание эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в маточной артерии (мышечных клетках) у кроликов и человека. Эти рецепторы не определялись ни в капиллярах, ни в венах эндотелия маточной артерии. На основании своих исследований авторы считают, что половые гормоны могут регулировать маточный кровоток прямым воздействием на стенку маточной артерии (*media*). Наличие в *media* маточной артерии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов способствует регуляции маточного кровотока. Ранее было показано, что эстрогены и прогестерон могут играть активную роль в регуляции маточного кровотока как в небеременной, так и беременной матке (Greiss, Anderson, 1970; Rosenfeld, Morris, 1976; Anderson et al., 1977; Resnik et al., 1977; Resnik, 1986). Циклические изменения в маточном кровотоке отмечены у некоторых видов животных (овец, крыс, коров) и человека (Prill, Gotz, 1961; Greiss, Anderson, 1969; Resnik, 1986).

При беременности наиболее сильно отмечается повышение маточного кровотока для осуществления роста плода и гомеостаза

(Nuwayhid, 1979; Resnik, 1986). В то же время механизмы, которые осуществляют изменения маточного кровотока под влиянием эстрогенов и прогестерона, остаются противоречивыми и не до конца выясненными, несмотря на то что этому вопросу посвящено довольно значительное количество работ. Так, например, в некоторых работах рассматривается роль простагландинов как возможных медиаторов в эстрогенвызванном повышении маточного кровотока (Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988; Terragno et al., 1974; Ferris, Weir, 1983). Magness и соавт. (1985) показали, что в маточной артерии синтезируется потенциальный вазодилататор-простаглицлин (6-кето-простагландин F_{1a}); его продукция повышается во время беременности и изменяется ангиотензином II. Кроме того, показана роль клеток эндометрия и миометрия в секреции ренина (Ferris et al., 1967, 1971; Symonds, Stanley, 1968), а также модуляция половыми стероидами активности периартериальных симпатических нервов (Ford et al., 1977). Однако биомеханические регуляторы маточного кровотока остаются плохо изучены. Perrot-Applanat и соавт. (1988) на основании собственных исследований считают, что все изменения, описанные выше, могут быть вторичными эффектами половых стероидов, а первичным эффектом является их прямое действие на мышечные клетки маточной артерии.

Эта гипотеза согласуется с данными Rosenfeld (1980), который выявил корреляцию между влиянием эстрогенов на маточный кровоток и кровотока в различных других тканях и органах полового тракта у овец. Наличие рецепторов в маточной артерии подтверждается этими исследованиями. Существенное повышение кровотока и наличие в артериях рецепторов наблюдается в матке, фаллопиевых трубах, шейке и вагине. Повышение кровотока было значительно меньше в яичниках. Показаны также стероидсвязывающая способность и наличие в низкой концентрации рецепторов в тканях сердечно-сосудистой системы (особенно аорте) у обезьян, собак и крыс (Horwitz, 1982; Lin et al., 1986, 1987). Используя автордиографический метод, Sheridan, McGill (1981, 1984) выявили аккумуляцию в ядрах 3H -эстрадиола и 3H -прогестина в аорте и коронарных артериях бабуинов, но не выявили в клетках миокарда. Эти авторы

наблюдали локализацию эстрогеновых рецепторов главным образом в адвентиции и локализацию прогестиновых рецепторов в *media* этих артерий.

Perrot-Applanat и соавт. (1988) впервые изучили у кроликов наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, которые зависели от гормонального статуса. Показано, что введение эстрогенов приводило к повышению прогестероновых рецепторов во всех типах клеток миометрия (Rao, Katz, 1977; Vu Hai et al., 1977). Очень важно подчеркнуть, что не так давно было показано наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в спиральных артериях (McClellan et al., 1986). Таким образом, стероидные гормоны могут оказывать прямое влияние на мышечные клетки маточной артерии и тем самым изменять кровоток в матке при различных физиологических и патологических состояниях.

Стероидная рецепция матки при беременности. Большое число исследований посвящено изучению рецепторов половых гормонов при беременности. В обстоятельной работе (Арутюнян Н. А., Савченко О. Н., Орлов М. М., 1986) приведены данные из медицинской литературы и собственные материалы об уровне рецепторов прогестерона в матке при беременности, а также содержание рецепторов эстрадиола при беременности. Авторы указывают, что уровень рецепторов прогестерона в матке при беременности закономерно изменяется в соответствии с уровнем гормона в крови и физиологическими изменениями ткани матки на различных этапах беременности. На основании данных медицинской литературы авторы считают, что общим для человека и животных является нарастание уровня ядерных рецепторов прогестерона в матке при беременности. Это происходит на фоне повышенного содержания прогестерона в крови, что, согласно сложившимся представлениям, должно приводить к снижению уровня рецепторов прогестерона. Тем не менее при беременности отмечается обратная картина. По-видимому, механизм гомоспецифической регуляции уровня рецепторов прогестерона в матке в условиях постоянного воздействия высоких концентраций гормонов имеет иной характер или реализуются иные, неизвестные

нам регуляторные взаимодействия между периферическими гормонами (эстрогены, прогестерон), с одной стороны, и их рецепторами – с другой.

Содержание рецепторов эстрадиола при беременности у животных (крысы, кролики, свиньи, коровы) начинает резко повышаться с первых дней беременности, достигая максимума ко времени имплантации бластоцисты, что у крыс соответствует 5-му дню беременности. Этот подъем рецепции эстрадиола указывает на синергическое действие эстрадиола и прогестерона в обеспечении процессов имплантации. В дальнейшем уровень рецепторов эстрогенов в эндометрии существенно снижается, что связывают со значительным и стойким повышением уровня секреции эстрогенов в этот период, приводящим к снижению уровня собственных рецепторов и к транслокации их в ядро. В миометрии имеет место такая же динамика рецепторов эстрадиола, но выраженная в значительно меньшей степени.

Увеличение ядерной фракции рецепторов эстрадиола, общее для человека и животных, имеющее место в предродовый период, вероятно, способствует усилению эстрогенного влияния на миометрий, необходимого для развязывания родовой деятельности. У женщин, в отличие от животных, это происходит без существенного увеличения уровня эстрадиола в крови. В монографии В. Г. Шаляпиной, В. В. Ракицкой, В. В. Абрамченко «Адренергическая иннервация матки» (Л.: Наука, 1988) специальный раздел посвящен гормонам как регуляторам сократительной функции матки при беременности.

Особое значение представляют т. н. *промежуточные соединения*. Отдельные мышечные клетки миометрия контактируют друг с другом посредством промежуточных звеньев (соединений). Эти специализированные типы межклеточных контактов были выявлены в миометрии самок крыс, морских свинок, овец и женщин при родоразрешении (Garfield et al., 1978, 1980, 1984). Размеры и количество данных соединений резко увеличиваются во время родов, происходящих в срок, и их образование можно контролировать с помощью стероидных гормонов, простагландинов и родственных им соединений. Возможно, что повышенное образование промежуточ-

ных соединений необходимо для обеспечения синхронных мышечных сокращений, наблюдаемых во время родов.

Образование промежуточных соединений в мускулатуре матки увеличивается под воздействием эстрогенов, в то время как прогестерон частично снижает этот эффект. Простагландины вызывают усиление синтеза промежуточных соединений в миометрии. Стимуляция размеров этих соединений и их количества, вызываемая эстрогенами, угнетается индометацином, а это заставляет предположить, что простагландины являются в данном процессе промежуточными веществами.

Эстрогены использовали клинически с целью созревания шейки матки, но результаты этих исследований сомнительны (Хоукинс Д. Ф., Хиллиер К., 1987). Gordon, Calder (1977) зафиксировали размягчение шейки матки под действием эстрадиола, хотя другие исследователи сообщали о том, что эстрадиол дает лишь незначительный эффект (Thiery et al., 1978) или же указывали на то, что значительное размягчение шейки матки достигается только при использовании таких доз эстрадиола, которые также индуцируют сокращения матки (Cragt, Yovich, 1978).

Первые конкретные данные о том, что эстрогены оказывают стимулирующий эффект на миометрий, появились в 1925 году (Frank, Bonham, Gustavson). Эти авторы показали, что введение овариэктомизированным крысам эстрогенов вызывает ритмические сокращения матки. Наблюдения положили основание для разработки теории наступления родов с включением в процесс эстрогенов, которые приводят к ритмическим сокращениям матки. В связи с развитием радиоиммунных методов определения гормонов наши знания о роли эстрогенов в начале родов значительно продвинулись вперед. Anderson, Webb, Turnbull (1981) указывают, что уже в 1956 году Brown показал, что при беременности у человека постоянно повышается экскреция эстрогенов с мочой, при этом эстриол увеличивается в 1000 раз, эстрон и эстрадиол меньше, чем эстриол, – в 100 и 50 раз соответственно. Повышение экскреции эстрогенов в моче при беременности было связано с находками биохимического плана об образовании эстрогенов в плаценте и у плода в конце 1950-х –

начале 1960-х годов в лаборатории Egon Diczfalusy в Каролинском университете Стокгольма. Diczfalusy и соавт. впервые показали, что плод и плацента представляют в плане синтеза эстрогенов единую эндокринную систему, и дали ей название «система мать–плацента–плод». При введении эстрогенов в поздние сроки беременности у человека в ранних работах Pinto и соавт. (1964) было показано, что внутривенная инфузия 100 мг 17-бета-эстрадиола женщинам при доношенной беременности повышает маточную активность и может даже приводить к началу родовой деятельности (Pinto et al., 1967). В некоторых исследованиях (Järvinen et al., 1965) были подтверждены результаты работ Pinto и соавт. при внутримышечном введении эстрадиола, но в более ранней работе Kelly (1961) при использовании идентичных доз эстрогенов эффекта не было отмечено. В последующем Klorppег и соавт. (1973) исследовали влияние эстрогенов (эстриола и стальбестрола) при их приеме внутрь на маточную активность в поздние сроки беременности, а также при интраамниальном введении. В большинстве наблюдений результаты были отрицательными. Данные работ Pinto и соавт. (1964, 1967) трудно интерпретировать, так как наши знания о нормальных физиологических изменениях, имеющих место при доношенной беременности у человека, недостаточны. Однако, так как концентрация 17-бета-эстрадиола в крови матерей не изменяется в течение недели, предшествующей началу родов или в родах (Turnbull et al., 1974), то трудно объяснить данные, наблюдаемые Pinto и соавторами. Наши данные по определению радиоиммунным методом эстриола, эстрадиола, прогестерона и Ca^{2+} в сыворотке крови: с началом родов эти уровни имеют тенденцию к снижению, по сравнению со сроками беременности 38–39 нед., но эти данные статистически недостоверны ($> 0,05$) (Абрамченко В. В., Бетоева И. М., 1986; Бетоева И. М., 1987). При местном применении 17-бета-эстрадиола, эстриола (интравагинально, экстраовуляторно) некоторыми исследователями показано созревание шейки матки. Однако неясно, проявляется ли данный эффект за счет местного действия эстрогенов на шейку матки или это может быть вторичным признаком – за счет повышения маточной активности вводимыми гормонами, так как имеются данные о том, что ма-

точные сокращения типа Брекстон – Гикса (большие маточные сокращения) могут приводить к созреванию шейки матки (Абрамченко В. В. и др., 1964, 1987).

В исследованиях Deaver, Guthrie (1980) показано, что при беременности не имеется отчетливого изменения в цитоплазме эстрогеновых рецепторов с 10-го до 20-го дня цикла. Цитоплазматический 17-бета-эстрадиол был выше на 20-й день как у беременных свиней, так и у небеременных ($p < 0,05$, нормальный цикл у свиней длится 19–21 день).

Цитоплазматический прогестерон отчетливо снижается на 14–16-й дни у небеременных свиней и был отчетливо выше на 16-й и 20-й дни у беременных, по сравнению с небеременными ($p < 0,05$). Секретия эстрогенов blastоцистами у свиней играет роль блока лютеолитического эффекта матки и сохранения беременности. Mergui и соавт. (1984) обнаружили эстрогеновые и прогестероновые рецепторы в шейке матки с высоким превалированием в эпителии эндцервикса. При этом изменения во время беременности включают падение свободных цитозольных фракций обоих типов рецепторов, и, возможно, более их значительное повышение в синтезе наблюдается в более поздние сроки беременности. Ichikawa, Tamada (1980) показали, что эстрогены способствуют повышению пластичности матки, необходимой для нормального развития плода, однако механизм этого неясен. Эстрогены и прогестерон способствуют накоплению в матке коллагена и мукополисахаридов. Таким образом, эстрогены улучшают пластичность матки у беременных крыс и поддерживают на соответствующем уровне внутриматочное давление для растущего плода в поздние сроки беременности.

Интерес представляют также работы, в которых показано местное влияние плаценты на концентрацию 17-бета-эстрадиола в матке и прогестерона у беременных морских свинок. Vatra, Thorbert (1981) выявили, что при определении уровней 17-бета-эстрадиола и прогестерона в различных отделах матки, беременном и небеременном роге наивысшими были показатели в небеременном роге и самыми низкими – в околоплодной и подплацентарной тканях (исследования были проведены в середине и в конце беременности). Эти дан-

ные убедительно свидетельствуют об отсутствии локального плацентарного влияния на концентрацию эстрадиола и прогестерона в матке. В некоторых работах (Kalloo et al., 1978) показано, что в процессе беременности у морской свинки уровень 17-бета-эстрадиола не имеет существенного значения. О факторах, регулирующих эндокринную функцию плаценты, известно очень мало (Хип Р., Флинт А., 1987). Прогестерон является основным по количеству предшественником только во время беременности. Хотя прогестерон часто называют «гормоном беременности», его называют также «бесполезным гормоном», так как сам по себе он обычно не действует. Р. Хип, А. Флинт (1987) полагают, что прогестерон оказывает множественное влияние на материнский организм в плане поддержания беременности. Он задерживает овуляцию, подавляя секрецию ЛГ гипофизом; действует на эндометрий, подготавливая его к приему зародыша; подавляет сократительную активность миометрия, благодаря чему нормально происходит имплантация и предотвращается экспульсия плода. Для определения последнего свойства Ксано (Csapo) ввел понятие о «прогестероновом блоке» сократительной активности миометрия. Прогестерон угнетает координированные сокращения и электрическую активность миометрия не только путем прямого действия на матку, но и за счет подавляющего действия на высвобождение *окситоцина* из гипоталамуса. Гипотезу «прогестеронового блока» нельзя применять в равной степени ко всем видам животных, поскольку, хотя и было показано действие прогестерона на сократительную активность миометрия у крысы, овцы и человека, эти эффекты не всегда носили у них тот же характер, что у кроликов. В основе угнетающего действия прогестерона на активность миометрия лежит, по-видимому, изменение ионной проницаемости и доступности внутриклеточного кальция в клетках-мишенях.

Vatra, Thorbert (1981) считают, что плацента имеет отрицательный (негативный) эффект на концентрации 17-бета-эстрадиола и прогестерона в матке, так как их концентрации прямо под плацентой и в периферальной стороне ниже, чем напротив плаценты и в пароплодовой стороне. Фактически в большинстве опытов, *наивысшая* концентрация стероидов была обнаружена в пустом, небеременном

роге. Эти, казалось бы, неожиданные результаты, однако, объяснимы и вполне совместимы с концентрациями эстрадиола и прогестерона в плаценте. При этом концентрация прогестерона в плаценте была почти такой же, как и концентрация в матке, в то время как плацентарный эстрадиол был даже ниже, чем его концентрация в матке. Очень низкие уровни эстрадиола в плаценте совместимы с утверждением о том, что плацента морской свинки не синтезирует эстрадиол в каких-либо значительных количествах (Ainsworth, Ryan, 1966; Kalloo, Bhavani, 1978). В 1980 году Batra и соавт. сообщили, что концентрация прогестерона в матке не меняется в процессе беременности, а в плазме крови повышается в 30–64 раза. Таким образом, авторы считают, что количество несвязанного прогестерона, которое имеется в небеременном роге (матки), возможно, не меняется в течение беременности и, по-видимому, нет локального влияния плаценты на концентрацию прогестерона в матке, так как концентрация прогестерона в матке беременной морской свинки очень низкая, по сравнению с маткой человека.

Удивляет, однако, повышение при беременности у морских свинок в плазме крови концентрации прогестерона в 30–70 раз (!). Недавно было высказано предположение, что низкий уровень эстрадиола в матке необходим, возможно, для поддержания физиологии матки при беременности (Batra, 1979). У человека это, возможно, достигается угнетением рецепторов эстрадиола высокой концентрацией прогестерона в матке (Batra et al., 1978, 1979). Winston, Leuhg (1982) показали, что цитоплазматические эстрогеновые рецепторы повышались в 2,5 раза во время родов, а также достигали максимума к 15-му дню лактации. Таким образом, отмечается пик эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в процессе родов. Эти пики могут быть функционально связаны с механизмом сокращения матки в процессе родов. Эстрогеновые рецепторы, но не прогестероновые рецепторы присутствуют в маммарной железе во время беременности и лактации.

Ueda и соавт. (1986) у взрослых кастрированных овец инфузировали 17-бета-эстрадиол в течение 3 нед. У 12% из них повышался вес

тела, а у 20% повышался общий объем крови, главным образом, за счет увеличения плазмы крови, в 13% случаев снижалось артериальное давление, и в 40% случаев повышалась частота сердечных сокращений. Изменение в объеме плазмы крови коррелировалось с изменениями в концентрации эстрадиола. Большинство жидкости оставалось в интерстициальном пространстве.

У беременных объемы крови увеличились на 35–45%, по сравнению с небеременными. Среди других изменений со стороны сердечно-сосудистой системы отмечено снижение артериального давления – диастолического на 10–15 мм рт. ст., а частота сердечных сокращений повышалась на 10–15 уд./мин при введении эстрадиола в дозах от 6,7 до 33 мг/кг в день. Показана роль витамина Д, связывающего белок кальций в матке крыс, и различный эффект эстрогенов, тамоксифена, прогестерона и беременности на аккумуляцию и клеточную локализацию (Bruns et al., 1988), а также прояснена роль эстрогенов и прогестиннов на выделение и синтез пролактина у обезьян (Betnea, Yuzuriha, 1986) и на выделение гонадотропина-рилизинг гормона (ГРГ) (Smith, 1984).

Из отечественных исследований наиболее обстоятельной работой является работа Ю. Л. Волкова (1989), в которой на основании проведенного экспериментального радиоизотопного исследования на животных установлена прочная связь радиоактивного эстрадиола с клетками миометрия при локальном способе введения гормона. Полученные данные экспериментального исследования, по мнению Ю. Л. Волкова, свидетельствуют о переносе меченого эстрадиола из цитоплазмы в ядро клетки, накоплении его в ядерной субстанции клеток миометрия и пролонгированном действии гормона, обеспечивающего более быстрый эффект ускоренной подготовки родовых путей беременных к родам. На этой основе разработан способ локального (вагинального и ректального) введения эстрогеновых гормонов для ускоренной подготовки беременных к родам и родовозбуждению.

Дердь Дёри (1981) применял отечественный препарат сигетин внутривенно в дозе 40–60 мг или 600 мг в таблетках (3 раза в день

по 2 табл. в дозе 100 мг в одной таблетке) с целью родовозбуждения и родостимуляции при сроках беременности 34–38 нед. Использование сивегина оказалось эффективным во всех случаях, при этом не отмечено побочных реакций, как при применении, например, простагландинов. Экспериментальные исследования автора показали, что под влиянием сивегина возрастает синтез простагландинов, улучшается его реализация; отмечается усиление маточно-плацентарного кровообращения. Все дети родились с высокой оценкой по шкале Апгар, даже выше, чем при физиологическом течении родов. Danilos и соавт. (1988) проводили индуцирование сократительной активности матки эстрадиолом, его влияние на лактацию и концентрацию гормонов в сыворотке крови. У 28 беременных (из них у 18 первородящих) вводили внутримышечно эстрадиол-бензоат – 2×5 мг в течение 3 дней. Радиоиммунным методом определяли уровни пролактина, эстриола, эстрадиола, прогестерона и плацентарного лактогена в сыворотке крови беременных, у которых сократительная функция матки индуцировалась эстрадиолом.

Показано, что эти данные существенно отличались от физиологических родов. Оказалось также, что премедикация родов эстрадиолом замедляет в среднем на 3 дня появление лактации.

О взаимосвязи стероидных рецепторов в матке и в сыворотке крови. Э. Р. Баграмян (1988) указывает, что эстрогены вызывают в миометрии ряд биохимических и физиологических изменений, играющих важнейшую роль в обеспечении мышцы матки пластическим субстратом и энергетическим материалом. Влиянием эстрогенов объясняются гиперплазия и гипертрофия клеток миометрия, увеличение синтеза РНК и белков актомиозинового комплекса, усиление синтеза и активности ферментных систем, повышение энергетического обмена, накопление гликогена, АТФ, креатинфосфата, изменения мембранного потенциала клеток и другие изменения, обеспечивающие рост плода и сократительную активность мышцы матки в родах. Г. И. Герасимович и соавт. (1984) в последние годы получены экспериментальные данные, доказывающие важную роль эстриола в регуляции моторной активности миометрия. В частнос-

ти, авторы показали, что введение эстриола подопытным животным в последние дни беременности приводит к значительному ослаблению родовой деятельности.

Ю. Л. Волков (1989) при местном применении эстрадиола не выявил повышения содержания эстрогенов в сыворотке крови беременных, что свидетельствует, по мнению автора, о значительном снижении экстрагенитального влияния гормонов на печень беременных. Этот факт еще раз свидетельствует, что при локальном способе введения эстрадиол накапливается в тканях органов-мишеней – матке, оказывая местный эффект на гормонально зависимый орган. Этот способ подготовки родовых путей наиболее эффективен в более поздние сроки беременности (37–40 нед.).

Vatra, Bengtsson (1978) провели изучение в сравнительном аспекте концентрации эстрадиоловых и прогестероновых рецепторов в миометрии и установили их взаимосвязь с концентрацией стероидных гормонов в периферической крови. 17-бета-эстрадиол и прогестерон определяли у 33 беременных в конце и середине беременности в плазме крови и миометрии. Установлено, что концентрация эстрадиола в миометрии в середине беременности была ниже, чем концентрация его в плазме крови. Соотношение миометрий–плазма было 0,7. Относительно концентрации в плазме крови, в миометрии эстрадиол повышается незначительно от средних сроков беременности к концу беременности, при этом это соотношение составило 0,2.

Хотя концентрация прогестерона в миометрии была значительно выше, чем в плазме крови в середине беременности, и соотношение составило 2,2, но она была ниже, чем в плазме в конце беременности, т. е. это соотношение было только 0,6. Таким образом, концентрация эстрадиола в миометрии (нанограмм на грамм) в середине беременности была ниже ($1,6 \pm 0,6$ нг/мл), чем в плазме крови ($2,9 \pm 1,0$ нг/мл), в то время как концентрация прогестерона в миометрии ($54,7 \pm 16,9$ нг/мл) была в 2 раза выше, чем в плазме крови ($27,2 \pm 8,4$ нг/мл). По данным Lantta и соавт. (1983), корреляции между стероидными рецепторами и уровнями эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови не выявлено. В то же время у беременных женщин авторы *не обнаружили* цитоплазматических стероидных ре-

цепторов в маточных артериях. Вероятно, высокие уровни в сыворотке крови эстрадиола могут способствовать переносу эстрадиола из цитоплазмы в ядро. Показано, что катехол-эстрогены, которые являются главными метаболитами эстрадиола, повышают образование простагландинов в матке даже больше, чем исходное соединение (Kelly, Abel, 1981). Gross и соавт. (1988) изучили катехол-эстрогены в венозной крови матери, в вене и артерии пуповины при родах через естественные родовые пути и при elective кесаревом сечении. Катехол-эстрогены в пупочной артерии и пупочной вене были выше при физиологических родах, чем при оперативном родоразрешении. При этом важная роль катехол-эстрогенов в синтезе простагландинов и в потенцировании катехоламинов через конкурирующее угнетение катехол-о-метил-трансферазы. Авторы убеждены, что катехол-эстрогены могут играть важную роль в триггерном вовлечении в начало родов и родоразрешения у человека. Как известно, инактивация катехоламиновых нейромедиаторов осуществляется путем метилирования 3-ОН-группы катехолового кольца. Реакцию катализирует катехол-о-метил-трансфераза, использующая S-аденозилметионин в качестве донора метильной группы (Страйер Л., 1985). Катехол-эстрогены также потенцируют липолитический эффект адреналина в выделении арахидоновой кислоты из фосфолипидов (Askerman et al., 1980). Более того, активность катехол-о-метил-трансферазы – энзима, первоначального важного в метаболизме катехол-эстрогенов и катехоламинов, обнаружена в очень высокой концентрации в decidua vera у человека, особенно во время беременности, и достигает максимума к концу беременности (Linnete, MacDonald, 1983). Lahav и соавт. (1980) также показали, что соотношение эстрадиол/прогестерон в периферической плазме крови при физиологических родах было выше, чем при elective кесаревом сечении (прогестерон – $2,95 \pm 0,26$ против $1,96 \pm 0,29$ нг/мг ткани, $p < 0,025$ и эстрадиола соответственно – $33,6 \pm 5,2$ против $26,4 \pm 3,8$ пг/мл). При родовозбуждении окситоцином – $2,50 \pm 0,47$ нг/мг, а концентрация эстрадиола была выше – $41,4 \pm 3,2$ нг/мг; цАМФ была $29,8 \pm 1,5$, $39,6 \pm 8,0$ и $35,9 \pm 3,9$ пмоль/100 мг ткани при физиологических родах, при родовозбуждении окситоцином и при операции кесарева сече-

ния без родовой деятельности. Таким образом, у человека не выявлено отчетливых изменений уровня эстрадиола и прогестерона в периферической крови до начала спонтанных родов.

В исследовании Naukkamaa, Wichmann (1977) изучен уровень прогестерона в миометрии у беременных женщин, которые были подвергнуты операции кесарева сечения. Гомогенаты миометрия изучались в виде 4 фракций: ядерного, митохондрий, в микросомах и цитозоле, путем радиоиммунного метода определялся прогестерон. В 15 цитозольных фракциях была определена концентрация эстрогена и эстрадиола. Отметим в первую очередь, что концентрация прогестерона (пг/мг белка) в миометрии человека была *наивысшей* в образцах миометрия, взятого в процессе *родов*, по сравнению с образцами, полученными при elective кесаревом сечении. Эти данные были статистически достоверны в фракциях ядер и микросомах ($p < 0,05$). Абсолютная концентрация прогестерона была самой низкой в ядрах и наивысшей в микросомах. Относительные концентрации прогестерона были одинаковы в 4 фракциях в 2 группах. Данные материалы позволяют предположить, что существенного снижения прогестерона в миометрии во время родов нет. Средняя концентрация эстрогена была наивысшей, по сравнению со средней концентрацией эстрадиола в цитозольной фракции миометрия в поздние сроки беременности. Schwarz и соавт. (1977) выявили прогестеронсвязывающую субстанцию, которая локализуется в области амниона. В конце беременности эта субстанция сильно повышена в плодовой части мембраны. Таким образом, по мнению Schwarz и соавт. (1977), при поздних сроках беременности в плодных оболочках обнаружено появление уникального прогестеронсвязывающего белка, так что незадолго до родов, возможно, происходит местное выделение прогестерона, не определяемого в плазме периферической крови. Большой интерес представляют новые данные относительно потребности в гормонах у беременных крольчих: неполноценная беременность и нарушения развития плода, возникающие в результате воздействия гормональным антагонистом в субабортивной дозе (Jost, 1986). Известно, что развитие беременности у кроликов зависит от продукции прогестерона яичниками. Недостаток продукции стероидных

гормонов яичников приводит либо к развитию аборта, либо к неполноценной беременности и к нарушениям в развитии плода. Введение беременным крольчихам RU-486 (250; 500; 750 мкг с 1, 2, 3 или 5-го дня по 11-й день беременности) – препарата с антипрогестинновой активностью в субабортивных дозах вызывало состояние дефицита в организме гормонов яичников с последующим развитием неполноценно протекающей беременности и нарушением развития плода: уменьшение размеров плода, недоразвитие глаз, нарушение развития головного и спинного мозга.

Наши данные (Абрамченко В. В., 1973) при применении оксипрогестерона капроната в дозе 2000–4000 мг на курс лечения внутримышечно не оказывало неблагоприятного влияния на развитие плодов и новорожденных детей. Идентичные закономерности выявлены при применении отечественного препарата – сигетина при лечении гипотрофии плода, гипоксии плода (Абрамченко В. В., Новиков Е. И., 1982; Осипова Е. П., 1983, 1985 и др.).

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что основная роль в поддержании беременности принадлежит прогестерону. К числу других эндокринных факторов, играющих ту или иную роль в начале родов, относятся активация гипофизарно-надпочечниковой системы плода и повышение секреции плодом кортикостероидов, увеличение секреции эстрогенов и простагландинов и расслабление ионного сочленения под воздействием ретоксина, а на второй стадии родов – выброс окситоцина из гипофиза.

ГЛАВА 9. ПРОГЕСТАГЕНЫ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

9.1. НАЗНАЧЕНИЕ ГОРМОНОВ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО АБОРТА

В течение уже более 50 лет беременным женщинам назначают гормоны, пытаясь предотвратить спонтанный аборт, смерть плода, преждевременные роды, а также другие неблагоприятные исходы беременности. В результате исследований середины 1930-х годов возникло предположение о наличии связи между нарушенным уровнем гормонов и осложнениями беременности. Заключение относительно того, что неадекватная секреция гормонов означает необходимость дополнительно их введения, является классическим примером опасного переноса патофизиологических рассуждений в клиническую практику без соответствующей проверки (Энкин М. и соавт., 1999).

Недостаточность желтого тела, согласно некоторым данным, также может быть причиной привычного аборта. Однако эта точка зрения, наряду с критериями диагностики и лечения недостаточности желтого тела, пока не считается общепризнанной. Достоверный метод диагностики – биопсия эндометрия. Ее производят за 2–3 суток до предполагаемой менструации. Диагноз ставят после двукратного (в течение двух менструальных циклов) обнаружения недостаточности секреторной трансформации желез эндометрия (гистологическая картина отстает от нормы более чем на 2 суток). Для лечения недо-

статочности желтого тела используют кломифен, 50 мг/сутки внутрь с 5-го по 10-й день менструального цикла. Можно использовать свечи с прогестероном, 25 мг интравагинально 2 раза в сутки в течение лютеиновой фазы менструального цикла. При наступлении беременности свечи продолжают применять до 10-й нед. Если лечение эффективно, то исчезают и сопутствующие нарушения менструального цикла (Quenby, Farquharson, 1993). Более того, по мнению П. Хейл, М. Уильямс (1999), к веществам, стимулирующим сокращения матки, относятся окситоцин, простагландины, эстрогены и прогестерон. Подавляют сократительную деятельность матки при преждевременных родах сульфат магния, антагонисты кальция, НПВС и бета-адренорецепторы.

Прогестерон и эстрогены могут изменять деятельность матки посредством прямого или косвенного влияния на многие клеточные функций.

При действии этих веществ происходят также изменения в промежуточных соединениях, стероидных рецепторах, адренорецепторах и стимуляторах, синтезе и высвобождении сократительных гормонов и в их рецепторах, циклических нуклеотидах и поступлении кальция. В основном роль прогестерона заключается в подавлении, а роль эстрогена – в усилении сократимости миометрия, но их не следует рассматривать только в качестве антагонистов. Например, некоторые функции прогестерона нуждаются в предварительном действии эстрогена. Ниже приведены некоторые фармакологические эффекты эстрогена и прогестерона (табл. 17); их физиологическое значение менее ясно.

Не все эти эффекты были продемонстрированы на миометрии человека (Hawkins, 1987)

Диэтилсильбестрол. Синтетический гормон диэтилсильбестрол назначался беременным женщинам самым широким образом в течение более 30 лет. На основании исследований на животных и наблюдений без контрольных групп считалось, что гормон должен быть эффективным для предупреждения различных неблагоприятных исходов беременности. В середине 1950-х годов эти контролируемые

исследования каждое в отдельности и все вместе показали, что диэтилстильбестрол не уменьшает риск самопроизвольного аборта, преэклампсии, низкой массы тела новорожденного, преждевременных родов, невынашивания беременности или неонатальной смертности, как и не повышает вообще вероятность того, что женщина родит живого ребенка.

Таблица 17

Некоторые эффекты прогестерона и эстрогена, которые приводят к изменению сократительной деятельности матки

<i>Точка приложения гормона</i>	<i>Прогестерон</i>	<i>Эстроген</i>
Промежуточные соединения	↓	↑
Рецепторы эстрадиола	↓	—
Белковый рецептор прогестерона	—	↑
Рецепторы окситоцина и связывание	↓	↑
Высвобождение окситоцина	↓	↑
Альфа-адренорецепторы	↓	↑
Бета-адренорецепторы	↑	↓
Высвобождение норадреналина	↑	↓
Синтез простагландина	↓	↑
Аденилатциклаза	↓	—
Гуанилатциклаза	↓	↑
Поступление кальция в саркоплазматическую сеть	↑	—

Примечание: ↑ – повышение; ↓ – снижение.

Препарат должны были отменить тогда же или назначать только для дальнейших клинических испытаний. Однако, несмотря на отсутствие доказательств пользы гормона, акушеры продолжали применять его до 1970-х годов, когда несколько случаев аденокарциномы влагалища (очень редкой формы рака у женщины до 50 лет) были выявлены у молодых женщин, матери которых получали диэтилстильбестрол в период беременности этими детьми.

Кроме того, есть риск увеличения молочной железы у женщин и достоверный рост психических заболеваний и урогенитальных отклонений от нормы у детей обоих полов. Эти отклонения включают

доброкачественные опухоли, вагинальные аденозы, шеечно-вагинальные сращения, отклонения в цервикальном мазке, аменорею или олигоменорею и бесплодие среди дочерей, а также снижение вязкости спермы и другие урогенитальные отклонения у сыновей. Отрицательное воздействие диэтилстильбестрола, со всей очевидностью выявленное в отдаленные сроки наблюдения, могло быть уменьшено, если бы больше внимания уделялось контролируемым испытаниям, которые еще в свое время показали неэффективность препарата (Энкин М. и соавт., 1999).

Введение естественных эстрогенов, таких как эстрон, эстриол или эстрадиол, так же как и производных стильбена, ведет к прерыванию беременности у животных некоторых видов. У человека это происходит только в тех случаях, когда вводят очень большие дозы диэтилстильбестрола (50 мг/сутки) или этинилэстрадиола (5 мг/сутки) в период между оплодотворением и имплантацией.

9.2. ПРОГЕСТАГЕНЫ

Имеются достаточные теоретические обоснования для предположения, что низкий уровень прогестерона в сыворотке крови может быть причиной спонтанного прерывания беременности в первые 20 нед. Хотя эта гипотеза проверялась в нескольких рандомизированных клинических испытаниях, из доступных данных нельзя извлечь доказательства в поддержку того, что прогестагены уменьшают риск самопроизвольного аборта, прекращения развития беременности или неонатальной смерти плода у женщин с кровянистыми выделениями (угрожающий выкидыш) или с привычным абортom в анамнезе. Однако испытания были проведены на недостаточном количестве беременных, чтобы исключить важное влияние гормона в одном из двух направлений (повышении или снижении риска выкидыша), кроме того, во многих испытаниях не проводилось ультразвуковое обследование. Эти обследования могли бы показать, что плод уже мертв, и, таким образом, возможно, на самом деле имелось слишком мало беременностей в экспериментальных группах, при которых прогестагены могли бы оказаться эффективными.

Несмотря на то что исследования относительного воздействия прогестагенов в отдаленные сроки наблюдения в основном эпизодичны и проведены без контрольных групп, в некоторых из них обосновываются предположения, что влияние гормона на плод проявляется в дальнейшем возможном повышении риска атрезии пищевода, пороками развития сердца, нервной системы и невралгической трубки и другими большими пороками, а также маскулинизацией или «мальчишеским» видом девочек. Однако в других исследованиях не удалось обнаружить эти отрицательные влияния гормона, и таким образом вопрос о безопасности прогестагенов, так же как и об их постулируемой пользе, остается открытым (Энкин М. и соавт., 1999).

Систематические инъекции 17-альфа-гидроксипрогестерона капроната приводят к уменьшению случаев преждевременных родов и родоразрешения у женщин в группе высокого риска преждевременных родов, но при этом не отмечено снижения перинатальной смертности или заболеваемости. Полученные данные можно считать обнадеживающими и дающими основание для продолжения исследований с предпочтительным использованием менее инвазивных форм назначаемого прогестерона (Абрамченко В. В., 1973, 1999; Энкин М. и соавт., 1999). В нескольких контролируемых клинических исследованиях не удалось продемонстрировать положительного влияния при использовании прогестерона в преждевременно начавшихся родах (Энкин М. и соавт., 1999).

Некоторые синтетические гестагенные препараты обладают выраженным частичным андрогенным действием и могут поэтому вызывать вирилизацию плодов женского пола в матке. В противоположность сообщениям о нескольких сотнях случаев вирилизации плодов женского пола у женщин, получавших гестагенные препараты, есть информация всего о 40 случаях феминизации плодов мужского пола (например, развитие гипоспадии). Тщательный анализ литературы по данной проблеме показывает, что такое подразумеваемое парадоксальное действие гестагенных препаратов (которые лишены антиандрогенной активности) не имеет подтверждения и нуждается в доказательстве (Schardein, 1980). Возможно, что гестагенные пре-

параты, вводимые во время беременности, могут также оказывать и «положительные побочные воздействия» на плод. Некоторые авторы сообщали, что дети, матери которых принимали такие препараты, быстро развивались в постнатальном периоде и достигали в школе сравнительно более высокого коэффициента умственного развития (Nishimura, Tanimura, 1976).

О влиянии прогестерона на сократительную способность матки написано множество работ. В эксперименте на животных установлена ключевая роль этого гормона в развитии беременности и начале родовой деятельности. В опытах на овцах, козах, кроликах и крысах четко показано, что уровень прогестерона в плазме крови матери перед родами снижается. У овец изменения, приводящие к родам, начинаются с повышенного образования кортизола в надпочечниках плода. Кортизол стимулирует активность определенных плацентарных ферментов, которые превращают прогестерон в андростендион, а затем в эстрогены, что вызывает падение уровня прогестерона и повышение содержания эстрогенов. При этом эстрогены способствуют усиленному образованию плацентарных простагландинов. Последние диффундируют в миометрий, в результате чего развиваются сокращения мышцы матки, характерные для родов. К сожалению, механизм начала родов у человека не следует по пути, установленному в эксперименте на овцах. В ряде исследований, посвященных определению уровня прогестерона в плазме крови беременных женщин перед началом родов, были получены противоречивые результаты. Это вызвало сомнения относительно существования у человека феномена исчезновения прогестерона, являющегося предварительным условием начала родов у животных. Однако вполне возможно, что *in situ* такое исчезновение прогестерона может происходить в матке беременной женщины без существенных изменений периферического уровня гормона.

В. В. Абрамченко, И. М. Бетова (1983, 1987) изучили содержание стероидных гормонов и ионы Ca^{2+} в сыворотке крови. Исследования были проведены у беременных на сроках 38–39 нед. беременности, у рожениц в первой половине I периода, у беременных с нормальным и патологическим прелиминарным периодом. Определяли

экстриол, эстрадиол, прогестерон и ионы Ca^{2+} . Установлено, что уровень прогестерона, эстрадиола, эстриола и Ca^{2+} с началом родов имеет тенденцию к снижению, по сравнению со средними величинами в группе беременных на сроках 38–39 нед. гестации. При нормальном прелиминарном периоде средние величины стероидных гормонов до развития регулярных схваток и с развитием регулярных схваток практически одинаковы. Количество ионов Ca^{2+} имеет тенденцию к увеличению. При патологическом прелиминарном периоде количество прогестерона имеет тенденцию к уменьшению (эти величины статистически недостоверны). Уровень эстрадиола и Ca^{2+} практически не меняется с началом родов. После лечения патологического прелиминарного периода бета-миметиками (бриканилом) уровень прогестерона, эстрадиола и Ca^{2+} имеет тенденцию к снижению (к моменту начала родов). Содержание эстрадиола остается прежним. Для выяснения существующих между стероидными гормонами зависимостей, мы провели корреляционный анализ. Корреляция выявлена при нормальном прелиминарном периоде между прогестероном и эстрадиолом. Коэффициент корреляции равен 0,884, вероятность 99%. К началу родов корреляционная зависимость теряется в этой же группе. Во всех остальных группах какая-либо зависимость между гормонами не установлена.

Прогестерон всегда применялся и продолжает использоваться для профилактики (и лечения) преждевременных родов (Ариас Ф., 1989; Кошелева Н. Г. и соавт., 2002; Сидельникова В. М., 2002). В. В. Абрамченко (1973), Jonson и соавт. (1975) дали веское обоснование целесообразности применения данного гормона с целью профилактики преждевременных родов. Авторам удалось выявить значительные различия в частоте преждевременных родов, средней продолжительности беременности, средней величине массы тела новорожденного и уровне перинатальной смертности у женщин, получавших и не получавших лечение. Пациенткам вводили 17-альфа-оксипрогестерона капронат в дозе 250 мг внутримышечно еженедельно с момента их поступления под наблюдение до 37 нед. гестации или до родов, если они происходили раньше. Лечение следует начинать не ранее 14–16 нед. беременности и продолжать до 36 нед. или до родов.

По мнению Ф. Ариас (1989), хотя и существуют данные о том, что введение прогестерона может принести определенную пользу в предупреждении преждевременных родов, его эффективность при терапии этого состояния не доказана. Однако прогестерон продолжают широко применять в качестве лечебного средства при преждевременных родах, несмотря на недостаток сведений о его благоприятном действии. По-видимому, невысокая эффективность лечения связана скорее с недостаточным насыщением окончаний рецепторов миометрия, нежели с отсутствием активности самого препарата.

Возможно добиться увеличения уровней содержания прогестерона в плазме крови небеременных женщин до 10–20 нг/мл (что соответствует фазе образования желтого тела) путем ежедневных внутримышечных инъекций его масляного раствора или введения этого раствора каждые 12 ч через прямую кишку или влагалище, или же путем перорального приема соответствующих доз этого гормона через каждые 6 ч (Nillius, Johansson, 1971; Whitehead et al., 1980; Hawkins, Hillier, 1987).

В современном исследовании Е. В. da Fouseca, R. E. Bittar, M. H. V. Carvalho и соавт. (2001) 128 беременных с угрожающими преждевременными родами было изучено влияние природных прогестинов, вводимых вагинально, на сократительную активность матки с помощью наружной гистерографии. Лечение натуральным прогестероном, вводимым вагинально в дозе 100 мг, применялось 1 раз в день на сроках беременности 20–34 нед. гестации. Гистерография проводилась 1 раз в неделю в течение 60 мин. Использовалась группа с плацебо. В результате проведенных исследований было показано, что в группе с плацебо преждевременные роды наблюдались в 21,9% (28/128 беременных), а в группе с прогестероном преждевременные роды отмечены почти в 2 раза реже – 13,8% (8/58), по сравнению с контрольной группой 28,5% (20/70 беременных женщин, $p < 0,05$). Существенно отметить, что средняя частота маточных сокращений в группе беременных с применением натурального прогестерона, вводимого в дозе 100 мг 1 раз в сутки вагинально, была меньше, чем в группе беременных с плацебо. Таким образом, применение на-

турального прогестерона в дозе 100 мг 1 раз в сутки приводит к снижению маточной активности и частоте преждевременных родов.

Вещество, обладающее прогестинальной активностью, было впервые выделено из желтого тела Corner и Allen в 1930 году. Они описали также прогестинальную пролиферацию эндометрия и показали, что желтое тело необходимо для подготовки матки к успешной имплантации оплодотворенного яйца. Полученный гормон, однако, не мог быть использован в клинической практике в связи с короткой продолжительностью действия, неэффективностью при приеме внутрь и небольшим его количеством. Появление новых пероральных прогестинов в последнее время революционизировало фармакотерапию в гинекологической эндокринологии.

Прогестерон выделяется желтым телом и плацентой, а также синтезируется в надпочечниках и яичках, где он является предшественником различных стероидных гормонов.

9.3. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

Прогестерон выполняет следующие основные физиологические функции:

- вызывает секреторную фазу менструального цикла;
- способствует развитию альвеолярной (ацинарной) системы молочных желез;
- подготавливает эндометрий для имплантации оплодотворенного яйца и вызывает децидуальную реакцию;
- вызывает изменения эпителия и секрета влагалища, характерные для прогестинального эффекта;
- отвечает за различные метаболические эффекты, из которых особенно выражено повышение исходной температуры тела в середине пика у женщин, соответствующее началу овуляции.

Классификация прогестинов.

1. Прогестерон.
2. Производные прогестерона.

Эфиры 17-альфа-оксипрогестерона (капронат или ацетат). Производные С-6-замещенного 17-альфа-оксипрогестерона (медрокси-прогестерона ацетат, мегэстрол и хлормадиона ацетат). Дегидрогестерон (дюфастон).

3. Производные тестостерона (эстистерон и диметистерон).
4. Производные 19-нортестерона (тестостерон без 19-метильной группы: норсколут, норэтинодрел, диацетат, норгестерол и линестренол).

Производные тестостерона и прогестерона оказывают в общем одинаковое прогестинальное действие, которое в первом случае модифицируется имеющимися у препаратов тестостерона эстрогенными и/или андрогенными свойствами. Прогестины могут быть также классифицированы на основании их биологических характеристик (Сатокар Р. С., Бандаркар С. Д., 1986).

1. Чистые прогестины (прогестерон, дегидропрогестерон, эфиры 17-альфа-оксипрогестерона, хлормадион и мегэстрол).
2. Чистые прогестины с возможным андрогенным действием (медроксипрогестерон, норгестерол).
3. Прогестины с андрогенным действием (норсколут).
4. Прогестины с эстрогенным действием (норэтинодрол).
5. Стероиды неопределенного характера (этинодиола диацетат).

Прогестин, используемый в клинической практике для лечения угрозы невынашивания беременности, – прогестерон: таблетки по 10 мг и 25 мг – при привычном выкидыше используются в дозе 1–2 мг/сутки; при угрожающем выкидыше – 5–10 мг/сутки. Отмечается незначительное катаболическое действие.

Производные прогестерона.

Гидроксипрогестерона капронат: раствор по 125 и 250 мг/мл. Используется при угрожающем и привычном выкидыше – по 125–500 мг/нед. внутримышечно. Действует 8–14 дней.

Медроксипрогестерона ацетат (провера, фарлутал): таблетки по 2,5 и 10 мг; раствор по 50 мг/мл. Используется при угрожающем и привычном невынашивании в дозе 10–40 мг/сутки внутрь или 50–100 мг внутримышечно еженедельно.

Дигидрогестерон (дигрогестерон) дюфастон: таблетки по 5 мг. Используется при угрожающем выкидыше в дозе 10–25 мг/сутки.

Аллистренол (гестанин): таблетки по 5 мг. Используется при угрожающем и повторном выкидышах – по 10–20 мг/сутки.

Хлормадиона ацетат: таблетки по 2 мг. Используется при привычном и угрожающем выкидышах в дозе 2–6 мг.

Производные тестостерона.

Прегнин: таблетки по 25 мг. Используется при угрожающем и привычном выкидышах в дозах 25–100 мг внутрь или под язык.

Прогестерон присутствует в плазме в течение всего менструального цикла, хотя его концентрация (0,05 мкг/10 мл) и скорость продукции (1 мг/сутки) остаются низкими до завершения овуляции. Он секретируется яичниками и корой надпочечников, причем в фолликулярную фазу вклад каждой железы составляет 50%.

Непосредственно перед овуляцией наблюдается нарастание уровня прогестерона в плазме крови. Как полагают, этот пик необходим для выброса ЛГ и овуляции. После овуляции и лютеинизации зернистых клеток уровень прогестерона в плазме увеличивается до 0,5–2,0 мкг/10 мл, скорость продукции – до 10–40 мг/сутки.

Прогестерон быстро элиминируется из крови: его СМК составляет 2100 л/сутки в обеих фазах цикла. Этот метаболический клиренс может показаться неожиданным, так как прогестерон связан с транскортином. Однако в физиологических условиях большинство мест связывания в транскортине занято кортизолом, имеющим большое сродство и в 10–400 раз большую концентрацию, чем прогестерон.

Основной путь метаболизма прогестерона и дигидропрогестерона – превращение в прегнандиол. Последний экскретируется в виде моноглюкозидуридната в количестве 2–4 мг/сутки, что составляет 10% от его поступления в кровь в течение лютеиновой фазы. Хотя экскреция прегнандиола и является адекватным показателем функции желтого тела (скорость продукции прогестерона в лютеиновую фазу увеличивается в 20 раз), в настоящее время проще определить уровень прогестерона в плазме (Липсетт М. Б., 1998).

17-гидроксипрогестерон. Впервые динамика 17-гидроксипрогестерона в сыворотке в течение менструального цикла была изучена Strott и соавт. (1969). 17-оксипрогестерон секретируется в течение обеих фаз цикла зреющим фолликулом или желтым телом. Вначале полагали, что пики эстрадиола и 17-гидроксипрогестерона плазмы появляются синхронно, однако в дальнейшем было показано, что уровень 17-оксипрогестерона повышается к моменту пика ЛГ, а выброс эстрогенов предшествует этому пику. Источником 17-гидроксипрогестерона служат клетки внутренней оболочки. 17-гидроксипрогестерон секретируется яичником, содержащим преовуляторный фолликул. Кора надпочечников также причастна к секреции этого стероида, но в меньшей степени.

Скорость поступления 17-гидроксипрогестерона в кровь в позднюю фолликулярную и лютеиновую фазы равна 1–2 мг/сутки. Этот стероид обладает слабой биологической активностью, и высокую скорость его секреции можно рассматривать не более как эпифеномен секреторного процесса в яичнике.

17-гидроксипрогестерон метаболизируется до прегнантриола. Его секреция является важным показателем активности коры надпочечников при многих типах их врожденной дисфункции. Если последняя не исключена, использовать показатель экскреции прегнантриола с мочой для характеристики овариальной функции нецелесообразно (Липсетт М. Б., 1998).

9.4. ЛЕЧЕНИЕ ПРОГЕСТАГЕНАМИ

Возможно, что внутримышечное введение прогестерона в дозах порядка 200–500 мг/сутки (разделенных на несколько введений) обеспечило бы значительное увеличение уровней содержания этого гормона в плазме крови в ранние сроки беременности, достаточных для угнетения деятельности матки. Во второй половине беременности продуцирование эндогенного прогестерона увеличивается со 100 мг/сутки на 20-й нед. беременности приблизительно до 300 мг/сутки в III триместре беременности. Прогестерон выделяется в кровь, находящуюся в ретроплацентарном пространстве, где его

концентрация составляет величину порядка 600 нг/мл. Этого хватает для поддержания концентрации прогестерона в миометрии на уровне 50–80 нг/г. Маловероятно, что столь высоких концентраций гормона в месте действия можно будет достигнуть терапевтическим введением прогестерона. Поэтому неудивительно, что (хотя и утверждалось, что лечение прогестероном может угнетать деятельность матки в случаях привычного выкидыша) лечение прогестероном даже в очень больших дозах, по-видимому, не оказывает влияния на деятельность матки ни при преждевременных, ни при своевременных родах (Хоукинс Д. Ф., Хиллиер К., 1987). Авторы также считают, что не было показано, как прогестагены этой группы влияли на сокращения матки в поздние сроки беременности. Эта информация могла бы быть полезной для клинического применения.

Подобные проблемы возникают и при возможном терапевтическом использовании эстрогенов во время беременности.

Необходимо подчеркнуть, что в современных руководствах отечественных авторов (Чернуха Е. А. Родовой блок. 2-е изд. М., 1999), в зарубежных ведущих руководствах (Cunningham, MacDonald, Gant и соавт. *Williams Obstetrics*. 20th edition. Appleton-Lange, 1997) и в руководстве Danforth's «*Obstetrics and Gynecology*». (7th edition. Leppincott-Raven, 1997) авторы Scott, Disais, Hammond, Spellacy вообще не указывают на применение прогестерона с целью лечения невынашивания и угрожающих преждевременных родов. Лишь в руководстве Creasy, Resnik «*Maternal – Fetal Medicine*» (Principles and Practice. 3d edition. Saunders Company, 1994) содержится информация, что прогестерон или 6-альфа-метил-17-альфа-гидроксипрогестерон (медроксипрогестерон) не оказывает ингибирующего действия при угрожающих преждевременных родах (Fuchs, Stakeman, 1960; Ovlisen, Iversen, 1960), приводится исследование Keirse и соавт. (1989) с мета-анализом 5 рандомизированных клинических исследований по применению 17-альфа-гидроксипрогестерона капроната, который профилактировал преждевременные роды и уменьшал частоту повторных эпизодов преждевременных родов. Этот положительный эффект в то же время не был связан с уменьшением перинатальной смертности и частоты респираторного дистресс-синдрома.

Авторы рекомендуют дальнейшую оценку данных препаратов, особенно с пероральным применением прогестерона. Особняком стоит руководство И. В. Дуда, В. И. Дуда «Клиническое акушерство» (Минск, 1997), где в разделе о лечении невынашивания беременности указывается, что гормональное лечение следует начинать в 6–7 нед. беременности (по $\frac{1}{4}$ таблетки микрофоллина, доводя до $\frac{1}{2}$ таблетки с увеличением сроков беременности. В 7 нед. беременности следует добавить туринал (по 5 мг 1–2 раза в день), либо прогестерон (5–10 мг 1 раз в день). При низкой экскреции ХГ вводят внутримышечно (1000–2000 ЕД 1–2 раза в нед.). Дозы гормональных препаратов рекомендуется подбирать в зависимости от показателей гормонального статуса организма.

При появлении кровянистых выделений, т. е. при явлениях начавшегося выкидыша (в 6–10 нед.), лечение рекомендуется начинать с проведения эстрогенного гемостаза: 1-е сутки по 1 мл 0,1% раствора эстрадиола дипропионата внутримышечно 3 раза (через 8 ч), 2-е сутки – 2 раза (через 12 ч) и 3-и сутки – 1 раз. Начиная с 4-х суток, при положительном эффекте лечения переходят на микрофоллин по $\frac{1}{3}$ или по $\frac{1}{2}$ таблетки, а при продолжении кровянистых выделений – до 1 таблетки в сутки. Одновременно на фоне проведения эстрогенного гемостаза вводится 10 мг прогестерона 1 раз в день. Гормональная терапия при невынашивании беременности может продолжаться до 15–16 нед. беременности, пока не закончится формирование плаценты; в 10–12 нед. прекращается прием микрофоллина, в 15–16 нед. – гестагенов.

В некоторых современных работах показано, что уменьшения числа спонтанных абортов можно добиться при иммунотерапии лимфоцитами мужа в сочетании с прогестероном, по сравнению с применением лишь одного прогестерона. Так, Чек и соавт. (1995) назначали женщинам 50 мг прогестерона, в виде капсул 4 раза в день, начиная с 3-го дня зрелости фолликула, и эта терапия продолжалась, пока уровень прогестерона в крови не достигал свыше 2 нг/мл. Рекомендуемые авторами дозы прогестерона колебались в пределах от 400–600 мг/день. По мнению В. А. Ткачук и соавт. (1994), имеет

место участие стероидных и тиреоидных гормонов в регуляции G-белков, сопрягающих мембранные рецепторы с системами вторичных посредников. Рецепторы катехоламинов, гормонов гипоталамуса и гипофиза, вазоактивных гормонов и др. локализованы в плазматической мембране клетки и сопряжены в мембране с семейством регуляторных ГТФ-связывающих белков (G-белков), которые передают сигнал от этих рецепторов на такие эффекторные системы, как аденилатциклаза; специфичная к полифосфоинозитидам фосфолипаза C, фосфолипаза A₂, фосфолипаза D, K⁺ и Ca²⁺-каналы, цГМФ-зависимая фосфодиэстераза и др.

G-белки являются обязательными участками системы трансмембранного проведения гормонального сигнала от более чем 90 мембранных рецепторов. Чувствительность клетки к гормонам, действующим через эти рецепторы, степень усиления гормонального сигнала и сопряжение рецепторов с эффекторными системами, производящими вторичные посредники, зависят от уровня G-белков, их компартиментализации в клетке, а также посттрансляционных модификаций, изменяющих функциональные свойства G-белков. Т. С. Зайцева и соавт. (1994) изучили роль рецепторов половых гормонов, простагландинов, и цАМФ в функциональной активности матки. Авторы полагают, что для поддержания нормальной функциональной активности децидуальной ткани в ходе беременности необходимы постоянное соотношение рецепторов эстрогена и прогестерона с преобладанием рецепторов прогестерона, низкий уровень простагландинов и высокий уровень цАМФ.

Изменение содержания рецепторов прогестерона в матке и интритиматочной ткани человека во время беременности и родов было исследовано в работе Padayachi и соавт. (1989). Установлено, с увеличением сроков беременности число рецепторов прогестерона снижается, а перед родами их специфическое связывание отсутствует. Отсутствие рецепторов прогестерона перед родами свидетельствует о неучастии прогестерона в регуляции родовой деятельности человека. При исследовании в динамике беременности (14–42 нед. гестации) концентраций альдостерона, прогестерона, 17-гидроксипроге-

стерона, 11-дигидрокортизола, кортизола и кортизона в амниотической жидкости человека, Sippell и соавт. (1981) показали, что уровень прогестерона и 17-альфа-гидроксипрогестерона медленно повышается до 36–38 нед. гестации с последующим снижением к концу беременности. За исключением кортизона, концентрация всех кортикостероидов увеличивалась в 3–12 раз с 14–16 нед. до 36–38 нед. гестации, при этом после 25 нед. содержалось большое количество активных кортикостероидов, индуцирующих созревание легких плода и развитие желудочно-кишечного тракта плода. Показано также, что прогестерон при доношенной беременности у человека обладает как стимулирующим, так и ингибирующим действием на сократительную активность миометрия (Xin et al., 1995). Авторы исследовали эффекты прогестерона, эстрадиола и окситоцина *in vitro* при элективном кесаревом сечении. Установлено, что, по сравнению со спонтанной активностью миометрия, прогестерон повышает частоту, тонус миометрия и угнетает кривую активности сокращений дозозависимым образом. Окситоцин повышает частоту и тонус миометрия, активность области сокращения повышается при низкой концентрации окситоцина (10 миллиЕД/мл) и снижается при высокой концентрации окситоцина (100 миллиЕД/мл). Кроме того, повышение частоты сокращений, вызванное окситоцином, градуально нарушается после 14 маточных сокращений. Это снижение было по времени связано с присутствием прогестеронов.

Эстрадиол повышает частоту и снижает тонус матки, а также и активность в области сокращения дозозависимым образом. Действие прогестерона на сокращения миометрия не изменялось в присутствии анизомисина (anisomycin) – ингибитора синтеза белка. Представляет большой интерес наблюдения авторов о том, что, когда был применен верапамил – блокатор L-типа кальциевых каналов в сочетании с прогестероном, вызванным маточным сокращениям, частота, активность области под кривой и тонус миометрия были соответственно уменьшены на 3,8 и 3,9% от контрольного уровня. После 5-минутной аппликации верапамила и последующего его устранения было показано, что вольтажзависимые кальциевые каналы включаются в это действие прогестерона. Таким образом, прогес-

терон имеет мембранный (не геномный) регуляторный эффект на сокращения полосок миометрия при доношенной беременности у человека.

Представляет интерес исследование Hueston (1998) о терапии преждевременных родов с наличием маточных сокращений и наличием или отсутствием сокращений матки (табл. 18).

Таблица 18

Ведение преждевременных родов с наличием маточных сокращений

Методы лечения	Имеются структурные изменения шейки матки (n = 44)	Нет структурных изменений шейки матки (n = 195)
Гидратация, %	11	25
Бета-миметики, %	50	67
Сульфат магния, %	14	14
Нифедипин, %	2	3
Индометацин, %	0	0
Другие токолитики, %	61	76
Комбинация токолитиков, %	5	9
Прекращение приема токолитиков, %	54	61
Стероиды, %	9	8
Профилактическое применение антибиотиков, %	14	12
Перевод в более специализированный акушерский стационар, %	16	5

Hueston (1998) указывает, что среди комбинаций токолитиков наиболее часто используется тербуталин, сульфат магния и нифедипин.

Механизм влияния стероидных гормонов на спонтанные сокращения миометрия в настоящее время активно изучается (Карева Е. Н. и соавт., 1999). Наиболее отчетливый эффект стероидов определяется через сутки после их введения, что может быть обусловлено изменением под их действием гормонального фона беременных животных. В частности, введение гестагенов по принципу отрицательной обратной связи подавляет синтез эндогенного проге-

стерона, что отражается на активности фосфолипазы A_2 и, как следствие, на синтезе простагландинов, который повышается. С другой стороны, уменьшение уровня эндогенного прогестерона сопровождается снижением концентрации цАМФ в миоцитероцитах (Baulieu, 1993). При этом отмечается открытие каналов межклеточных контактов, активация экспонирования их интернализированных форм и, в результате, передача электрического импульса по всей ткани (Карева Е. Н. и соавт., 1999).

Поэтому представляется важным знать с учетом данных *in vitro* о том, что прогестерон блокирует активность миометрия у животных (Csapo et al., 1959; Liggins et al., 1972), но в клинических условиях он не способствует пролонгированию беременности или остановке преждевременных родов (Lefebvre et al., 1976). Прогестерон, по данным Liggins и соавт. (1972), не оказывает влияния на системную гемодинамику плода. В свете подобных определений представляет интерес исследование болгарских ученых С. Григорова и соавт. (1975) о гормональном лечении привычных выкидышей. Авторами разработаны комбинированные эстрогено-гестагенные схемы в двух вариантах: профилактическая схема и стимулирующая. Профилактическую схему применили у 22 беременных с привычными выкидышами, экскреция прегнандиола которых существенно не отличалась от нормальной группы, 18 беременным с низкими величинами прегнандиола применили стимулирующую схему. После лечения экскретируемый прегнандиол показывал величины, близкие к величинам контрольной группы. Процент выкидышей в группе женщин, получавших гормоны, составил 12,5 против 20% в группе контроля, которым не назначали гормонального лечения.

Авторы считают, что лечение эстрогено-гестагенами не отражается отрицательно на развитии плода и последующем течении родов. Применение гормонального лечения обладает профилактической способностью как в отношении вторичной гормональной недостаточности, так и в отношении появления и развития позднего гестоза. Эстрогены улучшают кровообращение, уменьшает капиллярную проницаемость и имеют высокий гемостатический эффект. В предлагаемые схемы включены следующие препараты:

- схема № 1: прогестерон 20 мг ежедневно в сочетании с ороэстроном (oroestron) по 2 таблетки (1–4 мг) на протяжении 10 дней;
- схема № 2: прогестерон в дозе 20 мг ежедневно в сочетании с ороэстроном форте в дозе 2,5 мг на протяжении 10 дней.

И. Р. Зак и соавт. (1978) с целью профилактики прерывания беременности применили венгерский препарат туринал, обладающий прогестагенным действием и не приводящий к вирилизации плода и матери, одна таблетка которого содержит 5 мг аллил-эстренола. Лечение туриналом проведено у 122 женщин с невынашиванием беременности. У 101 из 122 женщин до лечения туриналом уровень плацентарного лактогена в крови и экскреция эстрогенов были снижены. При угрозе прерывания беременности (51 женщина) туринал назначали по 1 таблетке 2–4 раза в сутки в течение недели, а затем по 1–2 таблетки в сутки. Прием туринала продолжался 1–3 месяца в зависимости от изменения клинических и гормональных показателей. Кроме туринала большинство больных получали витаминотерапию, транквилизаторы и спазмолитические средства. При угрозе преждевременных родов туринал был назначен 14 женщинам. Комплексное лечение в сочетании с общеукрепляющей терапией, спазмолитиками и транквилизаторами продолжалось в течение 1–2 месяцев. Беременность удалось сохранить у 10 из 14 женщин, 9 беременным с истмико-цервикальной недостаточностью после наложения на шейку матки шва по Сценди применялся в комплексе с другими средствами туринал. Беременность удалось сохранить у 7 из 9 женщин.

Таким образом, лечение туриналом было эффективным у 100 из 122 женщин (81,9%). В. Карол, Х. Шамбах (1988) рекомендуют следующую терапию угрожающего аборта. Лечение заключается в парентеральном введении природного прогестерона или комбинации депо-препаратов прогестерона и эстрогенов. Обычно бывает достаточным введение одного прогестерона. Пероральные эстрогены и гестагены противопоказаны, за исключением аллилэстренола (гестанон), применение которого, однако, не дает никаких преимуществ, по сравнению с парентеральными препаратами.

Схема лечения:

- оксипрогестерона капронат по 250–500 мг 2 раза в неделю внутримышечно или
- оксипрогестерона капронат по 250–500 мг и эстрадиола валерат (гравибинон) по 5–10 мг 2 раза в неделю внутримышечно.

Гормональное лечение бесполезно при сроках беременности больше 12 нед., так как интенсивный синтез гормонов берет на себя плацента.

До настоящего времени не удалось получить несомненных статистических доказательств эффективности гормонотерапии, отчасти в связи с относительно небольшим числом аборт, связанных с эндокринными нарушениями. Некоторые авторы даже считают нецелесообразным применение гормонов.

В указанных выше дозировках гормональное лечение авторы считают безопасным и попытку его применения оправданной.

Предлагается использование комбинации прогестерона с эстрадиолом при гипопластической матке, прежде всего, когда беременность возникла на фоне гормональной индукции. Лечение начинают сразу же после задержки менструаций при подтверждении наличия беременности.

Стимуляция функции желтого тела может быть предпринята путем введения чХГ в первые дни беременности (особенно медикаментозно индуцированной).

Методика лечения:

- через 7 дней после овуляции начать введение чХГ по 10 000 ЕД 3 раза в неделю и продолжать до конца 3-й нед. с возможным последующим профилактическим введением прогестерона с эстрадиолом.

Нами у 22 беременных с двумя и более выкидышами применялось лечение чХГ. Лечение следует начать сразу после постановки диагноза беременности и продолжать до 8 нед. беременности у всех беременных. После применения начальной дозы 10 000 ЕД вводится чХГ в дозе 5000 ЕД дважды в неделю до 12 нед. В дальнейшем вводится 1 раз в неделю 5000 ЕД до 16 нед. беременности.

Отсутствие эффекта отмечено лишь у 2 беременных (Абрамченко В. В., 1983). Из данных М. Энкин и соавт. (1999) следует, что в 3 небольших контролируемых испытаниях изучалось влияние хорионического гонадотропина человека на частоту самопроизвольного аборта у женщин с привычным выкидышем на ранних сроках беременности. Полученные данные свидетельствуют, что такое лечение может оказаться эффективным для профилактики самопроизвольного привычного аборта. Результаты этих испытаний (Harrison, 1985 и др.) должны интерпретироваться с большой осторожностью из-за методологической слабости исследований и небольших групп женщин, участвовавших в испытаниях. Необходимы повторные исследования в больших объемах, прежде чем можно будет сделать какие-либо рекомендации относительно использования чХГ в клинической практике.

9.5. К ВОПРОСУ О ТЕРАТОГЕННОМ ДЕЙСТВИИ ГОРМОНОТЕРАПИИ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

В 1950-е годы преимущественно в США в клинической практике для сохранения беременности широко применяли высокие дозы диэтилстильбестрола. Было выявлено, что у $1/3$ родившихся девочек он вызывает нарушение дифференцировки эпителия в переходной области между шейкой и влагалищем со склонностью к злокачественному перерождению (аденозу влагалища). В связи с этим применение диэтилстильбестрола при беременности признано противопоказанным.

Природные эстрогены и прогестерон длительное время подозревали в тератогенном действии. Следует отметить, что во всех исследованиях не проводилось дифференцированной оценки стероидов и пероральных эстрогенов и аналогов гестагенов. Несколько перспективных эпидемиологических исследований дали противоречивые результаты. Осуществленные в США исследования показали возможность положительной связи между возникновением ано-

малей сердечно-сосудистой системы и приемом половых стероидов в ранние сроки беременности.

При этом изучались эстрогены, гестагены и пероральные контрацептивы. Однако другие подобные исследования не подтвердили данный вывод. Таким образом, по мнению В. Карол, Х. Шамбах (1988), современное состояние вопроса можно резюмировать следующим образом: применение природных эстрогенов (эстрадиола бензоат или валерат) и прогестерона в вышеуказанных дозах считается безопасным; напротив, применение пероральных препаратов эстрогенов и аналогов гестагенов при беременности противопоказано; ошибочный прием пероральных контрацептивов не влечет за собой необходимости прерывания беременности.

9.6. ЛЕЧЕНИЕ ПРОГЕСТАГЕНАМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Johnson и соавт. (1979) показали высокую эффективность применения 17-альфа-гидроксипрогестерона капроната в лечении преждевременных родов. При этом выявлено снижение перинатальной смертности в группе получавших лечение, по сравнению с плацебо или группой не получавших лечения женщин (40,9 против 25% в группе лечившихся). Определялись уровни стероидов в плазме крови и было показано, что низкие уровни прогестерона и 17-альфа-гидроксипрогестерона предшествовали началу преждевременных родов, а успешное лечение сопровождалось повышением уровней стероидов в плазме крови. В то же время уровни эстрадиола и кортизола не изменялись при лечении гестагенами. Болгарские ученые Ат. Кацулов, В. Дончев (1985) провели собственный опыт гормонального лечения спонтанных аборт у 587 беременных в различные сроки угрожающего и начавшегося выкидыша. Авторы установили, что среди беременных, которых лечили гормонами (прогестероном), процент неуспешных результатов терапии выше, чем при воздержании от гормонотерапии. Сделан вывод, что гормонотерапия не улучшает прогноз вынашивания беременности и что она, по меньшей мере, является ненужной.

Установлено также, что среднее время пребывания больных в стационаре меньше в случаях, когда не применяли гормонов, что имеет и значительный экономический эффект.

Показан высокий терапевтический эффект оксипрогестерона капроната в ряде исследований. Препарат является синтетическим аналогом гормона желтого тела (прогестерона). Оксипрогестерона капронат более стоек в организме, чем прогестерон, действует медленнее и оказывает пролонгированный эффект. После однократной внутримышечной инъекции масляного раствора оксипрогестерона капроната его действие продолжается 7–14 дней. По биологическим свойствам оксипрогестерона капронат сходен с прогестероном. Вводят внутримышечно в виде раствора в масле. С целью профилактики и лечения угрожающего и начавшегося выкидышей назначают по 0,125–0,25 г (1–2 мл 12,5% раствора) 1 раз в неделю. Оксипрогестерона капронат применяют только в первой половине беременности. Выпускается в виде 12,5 и 25% раствора в масле в ампулах по 1 мл (0,125 и 0,25 г). М. Д. Машковский, 2000). Yemini и соавт. (1985) применили оксипрогестерона капронат с целью профилактики преждевременных родов в дозе 250 мг 1 раз в неделю, начиная на сроках беременности 12–15 нед. и до 37 нед. гестации. Частота преждевременных родов снизилась до 16,1% против 37,8% в группе сравнения. Эпизоды угрожающих преждевременных родов в группе с оксипрогестерона капронатом были 29% против 59,4% в группе сравнения. Не выявлено аномалий развития плода и не было перинатальной смертности. Масса детей в группе получавших лечение была существенно выше – $3119,4 \pm 905$ г против $2690,0 \pm 813,4$ г в группе сравнения. Эти результаты согласуются с исследованиями В. В. Абрамченко (1973). Johnson и соавт. (1975, 1979) об эффективности оксипрогестерона капроната в профилактике и лечении угрожающих преждевременных родов. Механизм действия гестагенов до конца еще неизвестен. Препарат не обладает тератогенным действием (Darling et al., 1981; Varma et al., 1982).

Tomasi и соавт. (1985) изучили эффект оксипрогестерона капроната на модели преждевременных родов у овец. У беременных овец измеряли внутриматочное давление, а в маточной вене определяли

концентрацию прогестерона, 17-бета-эстрадиола и 15-кето-13, 14-дигидроксипростагландин F_{2a} . Преждевременные роды вызывались введением дексаметазона плоду в дозе 1 мг/24 ч, отмечали падение в плазме крови прогестерона. Оксипрогестерона капронат может отсрочивать преждевременные роды, и начало родов также пролонгируется, если препарат вводить до начала вызывания преждевременных родов дексаметазоном. Когда наступают вызванные дексаметазоном преждевременные роды, отмечается повышение метаболитов простагландина F_{2a} и эстрадиола, а концентрация прогестерона в плазме крови снижается. Таким образом, повышение уровня эстрадиола предшествует повышению уровней метаболитов ПГФ $_{2a}$.

У овец прогестерон в больших дозах угнетает сокращения миометрия, снижает чувствительность к окситоцину и пролонгирует роды. Прогестерон вызывает существенные изменения в межмостиковых соединениях миометрия («gap junction» по Garfield et al., 1982), т. е. вызывает противоположный эффект. Во время родов прогестерон метаболизируется в малоактивное соединение путем воздействия 17-альфа-гидроксилазы, а по данным Barbieri, Ryan (1980), мед-роксипрогестерон ацетат угнетает 17-альфа-гидроксилазу. Схожий механизм может иметь место и в плаценте, так как его действие способно повышать концентрацию прогестерона на длительное время, и таким образом поддерживается так называемый прогестероновый блок по Csapo. Не исключено прямое воздействие оксипрогестерона капроната на миометрий (Tomasi et al., 1985).

Учитывая противоречивые результаты о пероральном применении прогестерона при преждевременных родах, представляет интерес исследование Egnu и соавт. (1986). Токолитическое действие естественного прогестерона при преждевременных родах изучено двойным слепым методом у 57 женщин с угрожающими преждевременными родами. Из них 29 получали прогестерон в капсулах, 28 – плацебо. Каждая капсула содержала 100 мг микронизированного прогестерона или плацебо, общая доза для каждого препарата составила 4 капсулы. Через 1 ч после приема препарата определяли уровень прогестерона в сыворотке крови. Показано, что постельный режим и применение плацебо вызывают снижение активности матки в 42%, применение

прогестерона – в 75–88% случаев. Токолитическое действие перорального применения прогестерона является менее быстрым и менее интенсивным, чем бета-миметических препаратов, в 80% случаев оно оказывается достаточным для подавления преждевременных родов.

Л. В. Вавилова (2000) изучила прогестеронсинтезирующую функцию плаценты при угрожающих преждевременных родах. С этой целью было обследовано 200 женщин с угрожающими преждевременными родами и физиологическим течением беременности на сроках 28–36 нед. гестации. Определялось содержание прогестерона в плазме крови методом радиоиммуноанализа. Установлено, что уровень прогестерона в плазме крови был достоверно снижен на всех сроках беременности. В 28–30 нед. беременности его содержание составило $212,13 \pm 48,41$ нг/мл, в 31–33 нед. – $372,24 \pm 54,22$ нг/мл, в 34–36 нед. – $394,39 \pm 81,20$ нг/мл. Эти данные, по мнению автора, свидетельствуют о существенных сдвигах прогестеронсинтезирующей функции плаценты. Оценка выявленных данных будет способствовать ранней диагностике нарушений эндокринной функции плаценты, а также рациональной тактике ведения и профилактике преждевременных родов.

По-видимому, это токолитическое действие связано с повышением уровня гормона не только в плазме крови, но и в миометрии.

Токолитический эффект прогестерона теоретически представляет большой интерес, так как он угнетает активность окситоцина, простагландинов и альфа-адренергической стимуляции миометрия при отсутствии какого-либо токсического влияния на организм матери и плода. Оксипрогестерона капронат используется при терапии преждевременных родов, однако его связывание прогестероновыми рецепторами миометрия человека макросомальной мембраной очень слабое, и данный эффект может полностью отличаться от натурального гормона. Fegte и соавт. (1984) показали, что микроиницированный стероид повышает в плазме крови и в миометрии уровень прогестерона в поздние сроки беременности. Поэтому введение натурального прогестерона усиливает эффект лечения. Токолитический эффект 400 мг перорально примененного прогестерона и плацебо, возможно, коррелируется со снижением адренергической стимуля-

ции вместе со снижением образования надпочечниками глюкокортикоидов и дегидроэпиандростерона. Эти два гормона, образование которых повышается во время стресса, обладают способностью угнетать синтез прогестерона в плаценте и плодовой мембране (Mitchell et al., 1982; Branchaud et al., 1983; Grimshaw et al., 1983; Lageson et al., 1983).

Постельный режим и плацебо могут повышать концентрацию прогестерона в миометрии и плодовой мембране, в то время как стресс оказывает противоположный эффект.

Когда вводится плацебо и параллельно отмечается улучшение в клинике заболевания, то в плазме крови у 78% беременных имеет место повышение уровня прогестерона и отмечено лишь 17% случаев отсутствия клинического улучшения.

Введение 400 мг прогестерона существенно повышает у 50% больных в плазме крови уровень прогестерона через 1 час после начала лечения. Это повышение уровня прогестерона тесно связано со снижением маточной активности с терапевтическим эффектом у 75–88% пациенток. Приблизительно у 30% беременных не выявлено корреляции между клиническим улучшением и уровнями прогестерона в плазме крови. Таким образом, токолитический эффект прогестерона вызван другими причинами (Block et al., 1984). При применении прогестерона он не проявляется сразу так сильно, как при применении бета-миметиков, но этот эффект сильный и достаточный (не было преждевременных родов), без побочных реакций. Лишь у 3 беременных он был недостаточным. Поэтому использование прогестерона в специфически галеновой форме (utrogestan) является эффективным и безопасным препаратом (Erny et al., 1986).

Аналогичное исследование с использованием микронизированного прогестерона в терапии угрожающих преждевременных родов Noblot и соавт. (1991). Применение натуральных прогестинов является полностью безвредными соединениями (Sureau et al., 1983; Check et al., 1986). Лишь один побочный эффект отмечается при применении прогестерона – сонливость у некоторых беременных. Прогестерон абсолютно не вызывает явлений токсичности у плода (Sureau et al., 1983). Механизм его действия, возможно, связан с антагонис-

тическим эффектом на образование ПГФ_{2а} и альфа-адренергическую стимуляцию (Williams et al., 1977). Кроме того, прогестерон снижает количество альфа-адренергических рецепторов в матке, таким образом увеличивая бета-адренергический ответ. Имеется лишь одна работа с коротким применением микроинизированного прогестерона в условиях двойного слепого опыта (Erny et al., 1986). Дальнейшие клинические испытания требуют изучения в условиях клиники пролонгированного применения прогестерона. Noblot и соавт. (1991) сравнили эффективность длительного применения микроинизированного прогестерона с бета-миметиком ритодрином.

Синтез сильнодействующих прогестагенов, применение их в клинике, сопоставление их эффектов и знание о количестве гормонов, секретируемых в организме, показали, что в прошлом нередко применялись слишком большие дозы прогестерона. Терапевтическое действие прогестагенов четко не определено, лечение ими должен проводить высококвалифицированный специалист. В последние два триместра беременности большие количества прогестерона секретируются плацентой. Избыточные количества прогестагенов могут обусловить вирилизацию плода женского пола вплоть до неопределенности половой принадлежности, что реже встречается при использовании производных прогестерона (дидрогестерон, гидроксипрогестерон), чем тестостерона.

К прогестагенам, принимаемым внутрь, относятся этистерон, аллилэстренол, нозтистерон, дидрогестерон, медроксипрогестерон. В форме суппозиториев или пессариев выпускается прогестерон, в форме для инъекций – прогестерон, гидроксипрогестерон, медроксипрогестерон (Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н., 1991, 1999).

Noblot и соавт. (1991) применяли натуральный прогестерон – утрожестан по 4 капсулы (1 капсула содержит 100 мг микроинизированного натурального прогестерона), которые вводились каждые 6 ч в первые 24 ч, затем по 4 капсулы (400 мг) с интервалом 8 ч в течение 24 ч и далее 3 капсулы (300 мг) каждые 8 ч, начиная с 3-го дня и по мере прогрессирования беременности.

Наблюдение за детьми в течение 2 лет не выявили какого-либо риска натурального прогестерона для плода или матери.

Токолиз ритодрином начинался с внутривенного введения препарата в дозе 0,2 мг/мин, 2 ампулы 50 мг ритодрина разводились в изотоническом растворе хлорида натрия или в 500 мл изотонической глюкозированной сыворотки с частотой 20 кап/мин. Ритодрин в этой дозе вводился в течение 1 ч. Оценивалась индивидуальная адаптация пациентки к препарату, и прекращение инфузии ритодрина осуществлялось не ранее чем через 24 ч с момента начала терапии. Маточные сокращения контролировались кардиотокографом.

Таким образом, у 44 беременных применялся ритодрин внутривенно и у 22 – утрожестан, 22 беременные составили группу плацебо. Средний индекс пролонгирования беременности в этих группах был одинаковым. Однако, если бета-миметики вводились на фоне введенного утрожестана, то длительность инфузии и количество ритодрина было значительным меньшим для достижения терапевтического эффекта, средний койкодень был короче ($< 0,05$). Себестоимость лечения и возможные осложнения наблюдались реже. Исследования авторов были продолжением работ, осуществленных в клинике Баделока (Париж) Sureau и соавт. (1983), которые не выявили существенных различий между токолитическим эффектом 17-альфа-гидроксипрогестерона ацетата или хлормадина (chlormadinone), а также коллабораторным исследованием Eгпу и соавт. (1986). Исследования показали, что пероральное применение прогестерона в среднем оказывает терапевтический эффект у 80% пациенток, в то время как постельный режим или применение плацебо эффективны в 42% случаев. Однако эти разработки касались короткого периода времени применения утрожестана.

Меньший эффект проявляется в случае лечения ритодрином и прогестроном в течение первого часа от начала лечения, по сравнению с применением лишь одного ритодрина или плацебо. Не выявлено различий между ритодрином и прогестроном на маточную активность при угрожающих преждевременных родах, особенно в группах женщин, где частота маточных сокращений была меньше 30 за 1 час; при выраженной маточной активности (30 сокращений и более за 1 ч) отмечено различие между этими двумя группами: почасовая маточная активность снижалась с 40–45 сокращений до

8,3 сокращений матки. После 24 ч комбинированного применения ритодрина и прогестерона результаты были лучше, чем при комбинации ритодрин–плацебо (различие статистически достоверно). Согласно исследованиям клиники Баделока, эффективный для миометрия пик прогестерона достигается приблизительно через 150 мин после перорального применения 400 мг утрожестана (Ferre et al., 1984). В то же время уровни прогестерона в плазме крови не коррелируются с маточной активностью, а уровни прогестерона в ткани оказывают ингибирующий эффект на маточные сокращения (Block et al., 1984).

После 1 ч с момента введения комбинации ритодрин–прогестерон теоретически не должен наблюдаться даже самый низкий токолитический эффект. Механизм адьювантной терапии прогестероном неясен. Noblot и соавт. (1991) полагают, что прогестерон изменяет концентрацию простагландинов: уровни ПГФ_{2a} и коррелятивно реактивность окситоцина могут зависеть от соотношения эстрадиол/прогестерон (Garfield et al., 1982). Прогестерон может также угнетать функцию альфа-адренорецепторов (Check et al., 1986) и таким образом увеличивать эффекты бета-адреномиметиков. Адьювантная терапия прогестероном не приводит к улучшению токолитического эффекта, поэтому среднее время пролонгирования беременности было одинаковым в обеих группах. В то же время эта комбинация веществ ведет к укорочению длительности применения ритодрина и его количества, что является очень важным в связи с побочными эффектами бета-миметиков при их длительном применении. Таким образом, применение одного натурального прогестерона перорально вызывает умеренный токолитический эффект, с появлением у части пациенток центрального седативного эффекта (сонливость). Однако прогестерон повышает токолитический эффект бета-миметика ритодрина по мере насыщения бета-адренорецепторов (Clemente и соавт., 1990). Бета-миметики остаются ключевыми препаратами в начале лечения угрожающих преждевременных родов. Однако их токсичность и побочные эффекты на системную гемодинамику у матери и плода могут быть опасными, особенно при многоплодной беременности. Noblot и соавт. (1991) показали, что пероральное

применение микронизированного прогестерона (утрожестана) с ритодрином дает возможность достичь того же эффекта, но уменьшается доза ритодрина, что позволяет соответственно уменьшить и побочные эффекты бета-миметиков.

В настоящее время для лечения угрожающих преждевременных родов, как известно, применяют различные токолитические средства и среди них наиболее часто бета-миметики, антипростагландины и гестагены. Описан механизм их действия, положительные и отрицательные стороны, показания к применению. Гестагены недостаточно эффективны при выраженной угрозе преждевременных родов, когда необходимо получить быстрый токолитический эффект. Бета-миметические средства обладают наиболее выраженным токолитическим действием, особенно при внутривенном введении. При учете противопоказаний к их применению осложнений не наблюдается. Антипростагландиновый препарат индометацин эффективен при лечении угрожающих преждевременных родов; его побочное действие, возможно, преувеличено. При противопоказаниях к применению бета-миметических средств целесообразно назначать препараты антипростагландиновой действия (Ciraru-Vigneron, Barrier, 1986).

Анализ эффективности прогестерона при угрожающем аборте с применением двойного слепого метода проведен в исследовании Gerhard и соавт. (1987). Авторы наблюдали 56 женщин с угрожающим абортом в I триместре беременности. 27 из них получали влагалищные свечи, содержащие 25 мг прогестерона, 29 – свечи с полиэтиленгликолем. Эти препараты назначали ежедневно 2 раза в день до прерывания или отсутствия в течение 14 дней симптомов угрожающего аборта. В сыворотке крови определяли содержание β -ХГ, 17-бета-эстрадиола (E_2) и прогестерона. 4 женщины исключены из исследования (внематочная беременность, внутриматочная инфекция). Аборт произошел у 3 из 26 женщин, получавших прогестерон, и у 5 из 26 женщин, получавших плацебо. Применение прогестерона вызывало значительное повышение его концентрации в сыворотке крови, содержание β -ХГ и E_2 не менялось. Результаты исследования подтвердили, что исход беременности является благоприятным при

нормальном содержании гормонов в сыворотке крови и неблагоприятным при снижении концентрации β -ХГ и E_2 . Свечи с прогестероном можно применять во время беременности для защиты функции желтого тела при отсутствии повышенного тератогенного и мутагенного риска в отношении плода у некоторых групп женщин с наличием факторов риска. Прогестерон следует использовать при начале кровотечения до 7-й нед. беременности и нормальном уровне β -ХГ и E_2 .

Влияние поддерживающего лечения прогестероном при беременности у женщин с повторным спонтанным абортom и метаанализа при контролируемых исследованиях приведен в работе Dava (1989). Изучено влияние в первые 20 нед. беременности медроксипрогестерона ацетата, а также 17-гидроксипрогестерона капроната и имплантации прогестерона в виде специальных капсул в подкожную клетчатку. Эффект соответственно получен у 77,8, 75 и у 80% пациенток. В контрольной группе донашивание беременности отмечали соответственно в 55,6 и 46,7% случаев. Разница в результатах лечения группы, получавшей лекарственные средства, и контрольной группы не была статистически достоверной. Был проведен метаанализ результатов указанных работ и сделан вывод, что имеются данные о положительной роли применения прогестерона (начиная с ранних сроков беременности) в профилактике повторных спонтанных абортов.

Во второй работе с использованием метаанализа рандомизированных контролируемых исследований по применению прогестерона во время беременности Goldstein и соавт. (1989) сделали заключение, что прогестерон оказывает положительный эффект в пролонгировании беременности. Метаанализ показал отсутствие эффекта прогестерона в сохранении беременности (Goldstein et al., 1989). Исходя из двух метаанализов контролируемых исследований о применении прогестагенов во время беременности (Dava, 1989; Goldstein et al., 1989), Keirse осуществил третий метаанализ в плацебо-контролируемых исследованиях (1990), включающих профилактическое использование одного гестагена – 17-альфа-гидроксипрогестерона кап-

роната. Из 7 сообщений 6 включены в метаанализ у женщин высокого риска невынашивания и преждевременных родов. Данный анализ не позволил поддержать точку зрения ряда авторов, что 17-альфа-гидроксипрогестерона капронат профилактирует от повторных выкидышей, но показал, что препарат уменьшает эпизоды угрожающих преждевременных родов. Это привело к тому, что уменьшилось количество детей с малой массой при рождении, но не сократилась достоверно перинатальная заболеваемость и смертность. Различие между приведенными данными и результатами двух предыдущих метаанализов указывает на трудности подбора субгрупп и недостаточное количество наблюдений.

Ю. М. Пайкачева (2000) при изучении проблемы профилактики и лечения невынашивания беременности у женщин после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) считает, что пациентки ЭКО по совокупности факторов, связанных с возрастом, наличием экстрагенитальной и эндокринной патологии, характером и длительностью бесплодия, являются группой риска по невынашиванию беременности, осложненному течению беременности и родов. Всем пациенткам с ЭКО вне беременности должно проводиться гормональное обследование, включающее определение ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона и пролактина в сыворотке крови. При выявлении отклонений в содержании этих гормонов целесообразно назначать соответствующую терапию. В динамике беременности следует проводить гормональный мониторинг (определение прогестерона, эстрадиола и хорионического гонадотропина в сыворотке крови) – 1 раз в 4 нед. при неосложненном течении беременности и дополнительно при появлении признаков угрозы прерывания. Необходимо проведение гормональной поддерживающей терапии с самых ранних сроков беременности. Гормональная поддержка беременности включает введение прогестерона (20–25 мг) в день до 12 нед. беременности и ХГ (1000–1500 Ед) 1–2 раза в нед. (кроме пациенток со склерокистозными яичниками) до 14–16 нед. беременности. В дальнейшем продолжается терапия прогестинами – 17-альфа-оксипрогестерона капронатом 125 мг 1 раз в нед. до 28 нед. при одноплодной беременности и до 32 нед. – при двойне.

У пациенток с беременностью, наступившей на фоне гиперстимуляции яичников, ХГ следует вводить только при снижении его содержания в сыворотке крови.

Утрожестан (одобрен Государственным фармакологическим комитетом 4 марта 1999 года), представляет собой прогестерон натуральный микронизированный, 100 мг в капсуле. Фармакологическое действие обусловлено наличием прогестерона, являющегося одним из гормонов желтого тела. Способствует образованию нормального секреторного эндометрия у женщин. Показанием к применению утрожестана являются нарушения, связанные с недостатком прогестерона.

Пероральный путь введения:

- предменструальный синдром (ПС);
- нарушения менструального цикла вследствие дизовуляции или ановуляции;
- фиброзно-кистозная мастопатия;
- менопауза;
- заместительная гормонотерапия менопаузы (в сочетании с эстрогенными препаратами).

Вагинальный путь введения:

- заместительная гормонотерапия при нефункционирующих (отсутствующих) яичниках в случае дефицита прогестерона (донорство яйцеклетки);
- поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению;
- поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле;
- эндокринное бесплодие;
- преждевременная менопауза;
- менопауза и постменопауза (в сочетании с эстрогенными препаратами);
- бесплодие из-за лютеиновой недостаточности;
- профилактика привычного и угрожающего выкидыша вследствие прогестероновой недостаточности;
- угроза прерывания беременности;

- профилактика миомы матки;
- эндометриоз.

Вагинальный путь введения представляет альтернативу пероральному пути при наличии следующих факторов:

- возникновение сонливости;
- противопоказания для перорального пути введения в случае выраженных нарушений функции печени.

Режим дозирования: продолжительность лечения определяется характером и особенностями заболевания.

Вагинальный путь введения: на фоне эстрогенной терапии по 1 капсуле на 13-й и 14-й день цикла, затем по 1 капсуле два раза в сутки с 15-го по 25-й день цикла, с 26-го дня и в случае определения беременности доза возрастает на одну капсулу в сутки каждую неделю, достигая максимально 6 капсул в сутки, разделенных на 3 приема. Такая дозировка может применяться на протяжении 60 дней. Поддержка лютеиновой фазы во время проведения ЭКО: рекомендуется принимать от 4–6 капсул в сутки, начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина до 12 нед. беременности.

В случае угрозы аборта или в целях профилактики привычных абортов, возникающих на фоне недостаточности прогестерона: 2–4 капсулы ежедневно в два приема до 12 нед. беременности.

Противопоказания: пероральный путь введения в случае выраженных нарушений функции печени. Прием внутрь: рекомендуется принимать препарат, запивая водой. Введение во влагалище: вводить капсулу глубоко во влагалище. Лекарственное взаимодействие не выявлено, однако в единичных работах указывается на потенцирование действия бета-миметиков при угрозе невынашивания.

Побочные эффекты:

- сонливость или скоропреходящее головокружение, подавляющееся через 1–3 ч после приема препарата;
- сокращение менструального цикла и промежуточное кровотечение.

Эти нежелательные действия наблюдались только при приеме препарата внутрь. Следует с осторожностью применять во II и III триместрах беременности из-за риска нарушений функции печени.

Выпускается в 2 блистерах – 30 мягких капсул со сроком годности 3 года и хранении при температуре не выше 25 °С (лаборатория Безен-Исковеско, Париж, Франция). Применяется с 1980 года в клинической практике во многих странах мира.

К натуральным прогестагенам относится лишь прогестерон. В России он выпускается в масляном растворе (1, 2,5%) для внутримышечного применения.

Утрожестан – микронизированный прогестерон. Микронизация прогестерона позволила увеличить эффективность его абсорбции при приеме внутрь и избежать осложнений, которые наблюдаются при других способах введения, например, при внутримышечных инъекциях. Интестинальная абсорбция происходит быстро, что обусловлено микронизацией, при которой увеличивается площадь поверхности контакта между стероидом и слизистой мембраной. Опубликованные результаты клинических исследований показали минимальное влияние микронизированного прогестерона на липидный профиль, артериальное давление и метаболизм углеводов (Сметник В. П., 1999).

А. А. Кожин (1999) изучил влияние препарата утрожестана при угрозе прерывания беременности 7–8 нед. у 30 женщин. Определяли содержание в крови кортизола, эстрадиола, прогестерона и ХГ в суточной моче, исследовались кольпоцитогаммы. Использован вагинальный путь введения препарата. Капсулы больные вводили сами ежедневно в 2 приема (утром и вечером) в течение 10 дней. Беременная за курс получала 2000 мг препарата. После курса применения утрожестана клинические симптомы угрожающего прерывания беременности исчезли у всех обследованных больных. (Преимуществом является вагинальный путь вместо парентерального.) Нормализовались показатели лабораторного обследования (кортизол, эстрадиол, прогестерон, ХГ) и показатели антиоксидантной защиты. В акушерской практике при угрожающем прерывании беременности в ранние сроки и при привычном невынашивании с документированной недостаточностью лютеиновой фазы рекомендуется интравагинальное введение утрожестана 2–4 капсулы каждые 8 ч до 12 нед. гестации.

При угрожающих преждевременных родах рекомендуется пероральное применение утрожестана от 2 до 4 капсул каждые 6–8 ч, в зависимости от степени выраженности угрозы прерывания беременности. В острых случаях, когда утрожестан применяется в комбинации с бета-миметиками, дозы и длительность внутривенной инфузии бета-миметиков существенно уменьшаются.

Дюфастон (дигрогестерон) – оральный аналог природного прогестерона. Дюфастон представляет собой ретропрогестерон. Это сильный и активный при пероральном применении прогестаген, молекулярная структура и фармакологическое действие сходны с эндогенным прогестероном. В то же время, в отличие от большинства других синтетических гестагенов, он не обладает эстрогенным, андрогенным, анаболическим и другими нежелательными эффектами.

Дюфастон – это сильный и активный при пероральном применении прогестаген, эффективность которого в отношении целого ряда заболеваний доказана в клинических испытаниях:

- симптомы менопаузы (ЗГТ);
- предменструальный синдром (ПС);
- дисменорея;
- эндометриоз;
- привычные выкидыши, обусловленные недостаточностью прогестерона;
- бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью.

Препарат не вызывает маскулинизации плода женского пола, не нарушает углеводный обмен, т. е. дюфастон не оказывает влияния на толерантность к глюкозе и уровень инсулина в крови. Препарат не влияет на липидный профиль крови. Дюфастон не обладает свойствами анаболика или минералокортикоида, т. е. применение дюфастона не сопровождается увеличением массы тела; он также не оказывает гипертензивного действия и не приводит к задержке жидкости в организме. Препарат неэстрогенный – не обладает феминизирующим действием на плод мужского пола и не влияет на функцию печени и систему свертывания крови. Препарат нетермо-

генный, не имеет контрацептивного действия, т. е. отсутствуют достоверные данные о влиянии на овуляцию дюфастона, применяемого в обычно рекомендуемых дозах. Отмечается хорошая переносимость препарата.

Дюфастон не является производным тестостерона. Его структура отличается от состава большинства синтетических прогестагенов и он, по-видимому, не оказывает нежелательных побочных эффектов, характерных для «андрогенных» прогестагенов.

По своему молекулярному строению дюфастон весьма близок к природному прогестерону. Высокая активность препарата, его эффективность при пероральном применении и отсутствие эстрогенных свойств связано с особенностями структуры препарата.

При пероральном приеме дюфастон быстро всасывается, экскреция метаболитов с мочой начинается через 20 мин после поступления в организм.

Дюфастон метаболизируется, главным образом, в дигидроксидпрогестерон, который сохраняет свой гестагенный эффект, не оказывая андрогенного действия. Следует также отметить, что дигидроксидпрогестерон отличается от прегнандиола, являющегося метаболитом прогестерона. Таким образом, при применении дюфастона можно определять продукцию натурального прогестерона.

Воздействие на матку. В исследованиях гестагенной активности дюфастона и его влияния на сохранение беременности у животных с удаленными яичниками было показано, что препарат оказывает прогестагенное действие, идентичное таковому для прогестерона, но является намного более эффективным и по своей силе достигает результата, характерного для производных нортестостерона. Было показано, что действие дюфастона в 10–30 раз сильнее, чем у прогестерона (на примере задержки месячных, индукции прекратившихся кровотечений и др.). Наиболее оптимальной является доза дюфастона 20 мг в сутки в течение 12 дней.

Привычные выкидыши. Причины выкидышей разнообразны. Однако есть основания полагать, что важнейшей среди них является дефицит эндогенного прогестерона во время лютеиновой фазы цикла. Среди причин выкидышей выделяют истмико-цервикальную недо-

стабильность, гибель плода, проблемы, связанные с плацентой, миомой и другими опухолями, а также такие общие заболевания, как сахарный диабет. Частота спонтанных выкидышей составляет 10–20% всех случаев беременности, хотя считают, что гораздо больше оплодотворенных клеток отторгается еще до прекращения менструации. Диагноз «привычный выкидыш» ставится после 2–3 имевших место спонтанных выкидышей.

Роль прогестерона. В значительном числе случаев выкидыш обусловлен дефицитом эндогенного прогестерона. Частота случаев дефицита прогестерона, установленного на основании низкого уровня прегнандиола, составляет 20%. Полагают, что прогестерон защищает центры имплантации в эндометрии и тормозит сокращение мускулатуры матки. Гормональный статус можно установить по определению экскреции прегнандиола – метаболита прогестерона; в качестве альтернативного подхода выступает цитологическое исследование вагинального мазка. В норме вагинальный мазок обычно демонстрирует одну из двух типичных картин: эстрогеновой и прогестагенной фаз. В эстрогеновой фазе имеет место пролиферация, особенно поверхностного эпителиального слоя. Видны зрелые поверхностные клетки, окрашивающиеся в красный цвет (метод Nargis – Schott) и имеющие покнотичные ядра.

В. В. Абрамченко и соавт. (1978) разработана классификация люминесцентной кольпоцитологической диагностики при угрозе невынашивания беременности после обследования свыше 1000 беременных женщин. Вопрос ранней диагностики угрозы прерывания беременности и контроля за проведением лечения остается весьма актуальным. Метод люминесцентной кольпоцитологии позволяет объективно отражать уровень половых гормонов в организме женщины и тем самым выявлять отклонения в балансе половых гормонов.

При исследовании влагалищных мазков у женщин с угрозой прерывания беременности нами выявлено два основных вида нарушений в балансе половых гормонов:

- повышение уровня эстрогенов относительно нормы для данных сроков беременности;

- снижение уровня эстрогенов относительно нормы для данных сроков беременности.

Исходя из этих данных, нами предложена следующая классификация. Выделяются 2 основных типа мазков:

1. Гиперэстрогенный.
2. Гипоэстрогенный.

В зависимости от степени выраженности цитологических изменений во влагалищном мазке в каждом типе выделяются 3 подтипа:

- цитологически признаки выражены «слабо»;
- цитологически признаны выражены «умеренно»;
- цитологически признаки выражены «резко».

Конечное заключение при данной классификации звучит следующим образом: «умеренно выражены признаки прерывания беременности по гиперэстрогенному типу», «слабо выражены признаки угрозы прерывания беременности по гипоэстрогенному типу» и т. д.

Подобная классификация должна помочь врачу в понимании гормональных изменений при угрозе невынашивания беременности, степени их выраженности и направления гормональной терапии.

При сроках беременности до 20 нед. нормой является реакция влагалищного мазка 2–3.

Гиперэстрогенный тип нарушений:

- цитологически признаки прерывания беременности выражены «слабо» – реакция мазка 3–2;
- цитологически признаки прерывания беременности выражены «умеренно» – реакция мазка 3;
- цитологически признаки прерывания беременности выражены «резко» – реакция мазка 3–4 или 4–3.

Гипоэстрогенный тип нарушений:

- цитологически признаки прерывания беременности выражены «слабо» – $1/3$ плоского эпителия поражена дегенеративными изменениями;
- цитологически признаки прерывания беременности выражены «умеренно» – $2/3$ плоского эпителия поражены дегенеративными изменениями;

- цитологически признаки прерывания беременности выражены «резко» – $\frac{3}{3}$ плоского эпителия дегенеративно изменены.

При сроках беременности 20–36 нед. нормой является реакция влагалищного мазка 2 или 2, единичные 3.

Гиперэстрогенный тип нарушений:

- цитологически признаки прерывания беременности выражены «слабо» – реакция мазка 2–3;
- цитологически признаки прерывания беременности выражены «умеренно» – реакция мазка 3–2 или 3;
- цитологически признаки прерывания беременности выражены «резко» – реакция мазка 3–4 или 4–3.

Подразделение гипозэстрогенного типа такое же, как и при сроках беременности до 20 нед. беременности.

При дегенеративных изменениях плоского эпителия отмечается «расплывчатость контур ядер и цитоплазмы, клетки, как правило, промежуточные, находятся в пластах. Часто имеет выход ядер за пределы клетки, так образуются безъядерные клетки чешуйки и голые ядра.

Отмечается в пластах клеток большое количество лейкоцитов на фоне I степени частоты влагалищного мазка (много палочек Додерляйна). Очень важно подчеркнуть, что подобные изменения могут трактоваться как результат гипозэстрогении только при полном отсутствии воспалительных изменений эпителия. Выход ядер за пределы клеток может быть связан и с цитоллизом, но при цитоллизе контуры клеток и ядер остаются ровными и четкими. Цитоллиз является физиологическим явлением, так как возникает в результате изменения осмотического внутриклеточного давления за счет изменения кислотности влагалищной среды. Изменение кислотности влагалищного содержимого происходит в результате жизнедеятельности большого количества палочек Додерляйна. Таким образом, цитоллиз наиболее часто наблюдается при I степени чистоты влагалища.

Метод люминесцентной кольпоцитологии обладает рядом существенных преимуществ, по сравнению с цитологией окрашенного мазка, особенно в акушерской практике:

1. На люминесцентное кольпоцитологическое исследование затрачивается значительно меньше времени, чем на исследование ок-

рашенного мазка, что особенно существенно в условиях акушерского стационара.

2. При люминесцентном исследовании эритроциты не светятся, поэтому исследование может быть произведено и при значительных кровянистых выделениях.
3. При люминесцентном исследовании сохраняется нативность элементов влагиалищного мазка, что повышает информативность изучения. Введение различных красителей в клетки влагиалищного мазка меняет их складчатость и расположение друг относительно друга, а следовательно, мазок уже не является нативным.
4. При люминесцентной кольпоцитологии удается выявить новый диагностический тест (дегенерация плоского эпителия), который свидетельствует о снижении уровня эстрогенов, что является очень существенным для диагностики угрозы прерывания беременности и переносенной беременности. При цитологии окрашенного мазка дегенерация плоского эпителия выявлена быть не может, так как краситель внутри клетки, высыхая, образует четкие контуры как ядра, так и цитоплазмы.

Под влиянием прогестерона происходит пролиферация в основном промежуточного слоя: видны базофильные (окрашенные в синий цвет) клетки со сморщенными краями. Имеет место тенденция к образованию кластеров, так что нельзя различить границы клеток – видна лишь огромная темная масса цитоплазмы с ядрами.

При нормальном течении беременности эстроген и прогестерон продуцируются в значительных количествах сначала желтым телом, а затем плацентой. В подавляющем большинстве случаев влияние столь высоких концентраций указанных гормонов на вагинальный эпителий выражается в преобладании прогестерона. В течение беременности не происходит циклических вариаций в характере вагинального мазка, при этом, как правило, наблюдается очень немного поверхностных клеток. Когда же происходит снижение уровня прогестерона, не сопровождающееся соответствующим снижением уровня эстрогена, равновесие между двумя гормонами нарушается. Прогестерон в малой концентрации не ингибирует эффект эстрогена, и в результате вагинальный эпителий начинает пролиферировать

и созревает до состояния, когда продуцируются поверхностные клетки. Отсюда следует, что снижение уровня прогестерона при беременности с угрозой выкидыша можно распознать с помощью цитологического исследования вагинального мазка.

К преимуществам цитологического метода, по сравнению с определением уровня гормона в моче, можно отнести простоту и небольшую стоимость теста, а также возможность быстрого получения результатов. При анализе мазка можно, кроме того, обнаружить цитологические аномалии, не отражающиеся в изменении уровня прогестандиола.

Профилактика выкидышей с помощью терапии дюфастоном. В тех случаях, когда привычные выкидыши обусловлены дефицитом эндогенного прогестерона, выкидыш можно предотвратить путем применения прогестагена. В ряде клинических испытаний дюфастон с успехом был применен для прекращения привычных выкидышей (Backer, 1962; In Whan Chang, 1962; Ullery et al., 1963; Mauvais, Jarvis et al., 1965; Gelle, Schaeffer, 1969).

Одно из наиболее тщательно проведенных исследований включало 103 женщины в I триместре беременности, у каждой из которых в анамнезе было отмечено 3 и более последовательных выкидыша. Им было назначено профилактическое лечение дюфастоном. Результаты превзошли все ожидания: у 74 из 103 женщин, включенных в исследование, родились нормальные младенцы: 68 из них родились в срок, и у 6 роды были преждевременными; 10 женщин еще продолжали вынашивать беременность.

Если у матери или плода не обнаруживается явных отклонений, которые могли бы вызвать привычные выкидыши, терапию дюфастоном предпочтительнее начинать до зачатия. Однако в тех случаях, когда время ограничено, лечение дюфастоном необходимо начинать как можно раньше.

Препарат следует назначать по 1 таблетке 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла до зачатия и затем непрерывно. После 20-й нед. беременности дозу препарата можно постепенно снизить.

Примечательно, что дюфастон не оказывает нежелательного побочного действия, и поэтому его с уверенностью можно назначать

больным, страдающим патологией. Не отмечено появления признаков вирилизации у матери или признаков маскулинизации у плода женского пола.

В работе проф. М. А. Репиной и соавт. исследована эффективность агониста прогестерона дидрогестерона (дюфастона) при лечении угрожающего аборта. Несмотря на значительные гормональные нарушения у пациенток с угрозой аборта, назначение дидрогестерона способствовало более высокой частоте сохранения беременности, по сравнению с таковой у получавших лечение препаратом натурального прогестерона. Не отмечено каких-либо побочных действий дюфастона на беременных женщин. Авторы подчеркивают, что в течение многих лет основными гормональными препаратами для поддержания беременности в I триместре и лечения угрозы аборта оставались прогестерон и туринал. Прогестерон синтезируется желтым телом яичников (95%) и корой надпочечников (5%). Как и все половые стероидные гормоны, прогестерон водонерастворим, поэтому лечебный препарат представляет собой 1-процентный масляный раствор для внутримышечного введения, что создает определенные неудобства при необходимости его длительного назначения. Туринал (аллилэстренол) является агонистом прогестерона (прогестагеном) норстероидного происхождения, без проявления андрогенных свойств.

М. А. Репиной и соавт. (2000) были обследованы 34 пациентки в возрасте от 16 до 40 лет, которые поступили в стационар по поводу угрожающего аборта в I триместре беременности. 17 пациенток получали дюфастон перорально по 10–20 мг/сутки (1–2 табл./сутки), 17 беременных – внутримышечные ежедневные инъекции прогестерона (2 мл 1-процентного раствора). Остальная поддерживающая терапия была одинаковой. Назначали метацион, сернокислую магнезию, токоферола ацетат по стандартным нормативам.

Обследование перед началом лечения угрозы аборта выявило более тяжелые гормональные нарушения в группе беременных женщин, получавших лечение дюфастоном. Как известно, нормальная концентрация эстрадиола в I триместре беременности (т. е. до формирования плаценты) мало колеблется в отдельные недели, несколько превышая уровни, характерные для лютеиновой фазы цикла (соот-

ветственно 400–450 нг/мл в I триместре беременности и 50–250 нг/мл в лютеиновую фазу). Установлено, что у пациенток контрольной группы (получивших лечение прогестероном) уровень эстрадиола фактически был в пределах нормы. В то же время в группе женщин, принимавших дюфастон, этот уровень был почти в 1,5 раза выше нормальных значений, характерных для данных сроков беременности, хотя разница не являлась достоверной.

Значительные изменения в обеих группах обнаружены в концентрации прогестерона плазмы. При норме в I триместре беременности 25–30 нг/мл его уровень в группах составлял всего $11,6 \pm 0,8$ и $3,28 \pm \pm 1,0$ нг/мл соответственно в основной и контрольной группах. Обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе пациенток, получивших лечение дюфастоном, концентрация прогестерона была низкой и в 3 раза ниже, чем в контрольной группе.

Анализ клинического течения угрозы аборта показал, что на фоне лечения дюфастоном почти в 2 раза сократилась длительность периода кровоотделения (соответственно 4,1 и 7,3 дня). Выше в группе получавших дюфастон оказалась продолжительность стационарного лечения – 12,5 против 10,8 дня в контроле. Однако этот факт объясняется единственной причиной – увеличением числа прогрессирующих беременностей на фоне лечения дюфастоном; несмотря на критические уровни прогестерона плазмы, у 15 пациенток этой группы удалось сохранить беременность, лишь в двух случаях произошел аборт, а в контрольной группе беременность прервалась у трех (17,6%), хотя и исходный уровень прогестерона в этой группе был достоверно выше. Более высокий процент прерывания беременности в основной группе объясняет и более низкий показатель длительности стационарного лечения в случаях назначения прогестерона. Таким образом, показаны определенные преимущества дюфастона в лечении угрожающего аборта: назначение препарата не требует внутримышечных инъекций, он безопасен для матери и плода и эффективнее при лечении угрозы аборта, чем препарат натурального прогестерона.

Функциональная истмико-цервикальная недостаточность (ИНЦ) и ее терапия дюфастоном в амбулаторных условиях. Одной из причин

невынашивания беременности является истмико-цервикальная недостаточность, которая обуславливает 16–20% выкидышей во II триместре беременности.

Роль истмико-цервикальной недостаточности в спонтанном прерывании беременности до конца не выяснена. При этом существенное место занимает разработка различных модификаций хирургического лечения ИЦН, что привело к очень широкому применению хирургических вмешательств на шейке матки, в том числе и «профилактического» характера. Наложение кругового шва на шейку матки целесообразно только в тех случаях, когда имеется органический вариант данной патологии (Абрамченко В. В., 1973).

Дифференциальная диагностика органической и функциональной ИЦН при беременности довольно трудна.

Недостаточность шейки матки является зачастую причиной повторных выкидышей, так называемого привычного невынашивания. ИЦН чаще всего проявляется в виде безболезненной, прогрессирующей дилатации шейки матки и сглаживания шейки матки, возникающих, как правило, между 16-й и 22-й нед. беременности. ИЦН характеризуется повторными выкидышами во II триместре беременности или в начале III, без болей, схваток или кровотечения и обычно сопровождается разрывом плодных оболочек или пролабированием плодного пузыря во влагалище.

Общепринято разделение ИЦН на органическую и функциональную. При функциональной ИЦН нет механического повреждения шейечно-перешеечного отдела матки. Выделяют также врожденную ИЦН.

Диагностика ИЦН включает динамическое наблюдение за состоянием шейки матки; как главный фактор автор оценивает длину шейки матки, особенно с использованием ультразвукового метода оценки состояния шейки матки (с применением эндовагинального ультразвукового датчика).

В Институте акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта Н. В. Аганезова (1995) разработана новая методика диагностики органической ИЦН вне беременности с использованием регистрации тономоторной реакции мускулатуры на растяжение.

Нами было проведено лечение 23 беременных, страдающих невынашиванием на почве ИЦН, причем у 12 она была расценена как функциональная и у 11 как органическая. В последнюю группу вошли те беременные, у которых по разным соображениям оперативное вмешательство не было показанным (загрязненное патогенной флорой отделяемое цервикального канала, наличие некоторых экстрагенитальных заболеваний, хронической инфекции, деформации шейки матки, повышенная возбудимость матки, многоводие, гестоз и др.).

Консервативное лечение ИЦН у данного контингента беременных проводилось дюфастоном. При повышенной возбудимости матки беременные в начале принимали одномоментно 40 мг дюфастона, затем – по 10 мг каждые 8 ч. При сохранении возбудимости матки и признаков функциональной ИЦН, по данным клиники, ультразвукового исследования состояния шейки матки трансвагинальным датчиком, доза дюфастона повышалась на 10 мг каждые 8 ч. Затем дозу дюфастона постепенно снижали по мере исчезновения признаков функциональной ИЦН.

Все женщины были повторнобеременными и имели в прошлом 97 беременностей. Из них 68 беременностей закончились самопроизвольным выкидышем, 7 – родами, из них преждевременными в 2 случаях и в 22 – искусственным абортom. Таким образом, невынашивание беременности было в прошлом в 72,2% случаев, а при редукции искусственных абортов – в 93,3% случаев.

Частота недонашивания при предшествующих беременностях в среднем составляла 3 беременности, доходя у отдельных лиц до 6 беременностей.

Сроки беременности ко времени начала лечения были 13–16 нед. у 10 женщин, 17–20 нед. – у 7 и 21–25 нед. – у 6 женщин.

Важно подчеркнуть один из существенных признаков эффективности лечения дюфастоном – после 3–5 дней лечения препаратом отмечается сужение, в той или иной степени выраженное, *внутреннего зева*, бывшего до того свободно проходимым для исследуемого пальца. Наряду с этим отмечено повышение *тургора* тканей шейки матки. Лечение проводилось в амбулаторных условиях под контролем кольпоцитологии и ультразвукового исследования состоя-

ния шейки матки и рутинного влагалищного исследования до 33–36 нед. беременности еженедельно. Эффективность лечения была следующей. У 20 женщин наступили роды, в том числе у 18 в срок живыми доношенными детьми. У двух произошли преждевременные роды при сроках беременности 35 и 36 нед. также живыми жизнеспособными детьми. В дальнейшем развитие детей до выписки из стационара протекало без особенностей. У детей женского пола ни в одном случае явлений маскулинизации не было отмечено.

У 3 беременных из 23 женщин через 3–4 нед. после лечения наступил самопроизвольный выкидыш. При этом 2 случая относятся к попытке лечения препаратом беременных женщин с органической ИЦН за счет значительной травматической деформации шейки матки с выраженными повреждениями мышечной ткани, не отреагировавшей на гормональную терапию. В одном наблюдении была отмечена функциональная ИЦН с высокой сократительной активностью матки. Установить связь неблагоприятного исхода лечения со сроками беременности при начале лечения не удалось.

С целью дифференциальной диагностики функциональной и органической ИЦН при привычном выкидыше М. М. Абрамовой, А. И. Любимовой, И. С. Розовским (1968) была предложена адреналинопрогестероновая проба. Авторы полагают, что сужение истмуса после пролонгированной адреналинопрогестероновой пробы свидетельствовало о наличии ИЦН нейроэндокринного генеза. Если же сужения перешейка матки не наблюдалось, то речь шла об ИЦН органического происхождения. По данным А. И. Любимовой (1970), ИЦН наблюдается у 34% женщин, страдающих недонашиванием беременности. М. Я. Мартыншин (1971) считает, что если при клинических признаках недостаточности внутреннего зева шейки матки по данным гистерографии выявляется повышенная сократительная активность матки, то такие беременные относятся к группе больных с «мнимой» (функциональной) ИЦН. У данного контингента беременных терапия, направленная на нормализацию повышенной сократительной деятельности матки, дает положительный результат.

Hertel и соавт. (1969) выделяют две формы ИЦН: «чистую» и сочетанную с повышенным тонусом матки и даже наличием схваток.

В медицинской литературе имеются единичные сообщения об успешном применении при лечении привычных выкидышей, функциональной ИЦН, а также сочетанных методов оперативного и медикаментозного лечения оксипрогестерона капронатом (Scherman, 1968; Šas et al., 1968; Allan et al., 1968; Hertel et al., 1969). При этом необходимо подчеркнуть, что общая доза оксипрогестерона капроната на протяжении беременности колебалась в пределах от 2000 мг до 12 000 мг и выше в отдельных наблюдениях

На основании изучения данных специальной литературы видно, что до настоящего времени не выработаны оптимальные дозы препарата на курс лечения, не определены интервалы между его введением и длительность применения. Это, в известной степени, можно объяснить тем обстоятельством, что большинство авторов дозу оксипрогестерона капроната определяли эмпирическим путем без объективных критериев эффективности применяемого препарата.

Гестагены оказывают этиопатогенетическое лечение. При привычном недонашивании отмечается снижение экскреции прегнандиола в моче в 2 раза, по сравнению с неосложненным течением беременности (Тетер Е., 1968; Барановская Ф. С. и соавт., 1971 и многие др.). При этом уменьшение количества прегнандиола в моче служит показанием для лечения прогестероном. Усиленная продукция прогестерона или введение его в достаточных дозах извне в организм беременной женщине будет, вероятно, способствовать стимуляции рецепторов, что, в свою очередь, будет вызывать расслабление матки и сужение истмуса.

Исследования Н. К. Москвитиной (1966), А. И. Любимовой и соавт. (1971) показывают, что, по данным электрогистерографии при ИЦН, особенно функциональной, отмечается резкое повышение биоэлектрической активности матки. На фоне лечения отмечалось снижение и последующая нормализация в ближайшие 3–4 нед. биоэлектрической активности матки. Лечение прогестероном в дозе 10 мг, внутримышечно на протяжении 10–15 дней при угрозе прерывания беременности является малоэффективным (Мартыншин М. Я., 1971).

Как известно, клинически ИЦН проявляется только во время беременности, чаще всего в начале II триместра. При этом отмечает-

ся прогрессирующее раскрытие канала шейки матки, протекающее чаще всего без выраженных субъективных симптомов. Шейка матки раскрывается следующим образом: вначале происходит раскрытие наружного зева, затем цервикального канала; наконец, происходит раскрытие внутреннего зева и пролабирование плодного пузыря в просвет цервикального канала (Любимова А. И., 1970). Некоторые авторы предлагают с целью диагностики ИЦН использовать следующий прием: если цервикальный канал свободно проходим для расширителя Гегара № 8 и больше, то имеет место ИЦН.

При наличии функциональной ИЦН, сопровождающейся повышенной маточной активностью (наличие 3–4 «малых» маточных сокращений длительностью 30–45 с и одного «большого» маточного сокращения длительностью свыше 60 с) и свободно проходимом цервикальном канале за внутренний зев в виде «воронки», основанием обращенной вверх, показано более длительное применение дюфастона.

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение функциональной диагностики ИЦН при беременности, роли при этом гормонального фактора, уточнение методики лечения и оптимальных дозировок препарата дюфастон, возможности сочетания консервативного и оперативного методов лечения.

Однако уже теперь можно констатировать важный для практики факт высокой эффективности лечения дюфастоном привычного невынашивания на почве ИЦН, дающей возможность почти в 80% случаев добиться у женщин с отягощенным акушерским анамнезом рождения живых жизнеспособных детей (Абрамченко В. В., 1999).

ГЛАВА 10. МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

10.1. АБДОМИНАЛЬНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Имеются единичные сообщения о применении абдоминальной декомпрессии при преждевременных родах.

Как известно, с целью болеутоления и регуляции сократительной активности матки в родах некоторые отечественные ученые предлагали воздействовать на область кожных зон Захарьина–Геда такими физическими факторами, как холод и тепло, местный вакуум (Архангельский П. И., 1897; Третьяков В. В., 1937; Беккер С. М., 1940; Кулавский В. А., 1967 и др.).

В последние годы с целью обезболивания и регуляции родовой деятельности был предложен метод абдоминальной декомпрессии, который в первом периоде родов приводит к снижению или полному прекращению болевых ощущений у 75–86% рожениц (Heyns, 1959, 1963; Mentasti, 1965 и др.). Кроме того, имеются указания, что этот метод не только способствует более быстрому течению родов, но и благоприятно влияет на внутриутробный плод (Heyns, 1963 и др.).

Оригинальное устройство для декомпрессии живота, предложенное в 1959 году, распространения не получило в виду недостатков, которые состояли в том, что полиэтиленовый «мешок», герметично закрывающий большую часть тела, приводит к нарушению термомо-

регуляции и накапливанию пота. К тому же в «мешке» задерживаются выделения из половых путей и отсутствует возможность во время декомпрессионного воздействия исследовать роженицу.

С целью устранения указанных недостатков в акушерском отделе Института акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта академиком М. А. Петровым-Маслаковым и доц. В. А. Рындиным в соавторстве изготовлена камера, максимально соответствующая форме живота беременной женщины, что было достигнуто путем выполнения каркаса камеры по гипсовому слепку с туловища женщины в конце беременности. В готовом виде камера повторяет форму живота беременной женщины, края камеры соответствуют периметру живота и, плотно прилегая к телу, проходят в области реберных дуг, боковых поверхностей живота, паховых складок и лона. Края камеры обрамлены специальной прокладкой, которая представляет собой мягкую, эластичную, влаго- и вакуум-устойчивую резину, смягчающую пояс соприкосновения (Рындин В. А., 1970).

Методика декомпрессии, разработанная по предложению академика М. А. Петрова-Маслакова, осуществляется следующим образом: слегка растянув края, камеру накладывают на живот роженицы. Затем из пространства между стенками камеры и поверхностью живота с помощью компрессора во время каждой схватки откачивают воздух, снижая давление в камере на 50 мм рт. ст., и поддерживают его между схватками на уровне 20 мм рт. ст. Для откачивания воздуха может быть использован хирургический отсос, который в течение 6–8 с создает разрежение в камере до 50 мм рт. ст. При этом камера обладает достаточной плотностью, проста в обращении, легко и быстро надевается и снимается. Декомпрессия применяется в I периоде родов при наличии регулярной родовой деятельности. Максимальная длительность декомпрессии с небольшими перерывами для контроля за сердцебиением плода составляет 3 ч, минимальная – 30 мин. (Петров-Маслаков М. А., Абрамченко В. В., 1977).

Абдоминальная декомпрессия по методике, разработанной в Институте акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта, была применена у 204 рожениц в I периоде родов. Хороший обезболивающий эффект отмечается у 51% рожениц. Существенно отметить, что

сократительная деятельность матки при неосложненном течении родов под влиянием абдоминальной декомпрессии у большинства рожениц усиливается, что наиболее ярко проявляется во время декомпрессионного воздействия, а это, в свою очередь, способствует укорочению I периода родов у первородящих в среднем на 3 ч и у повторнородящих на 1 ч. При слабых схватках метод абдоминальной декомпрессии оказался недостаточно эффективным как средство, стимулирующее роды, однако применение его в сочетании с окситотическими средствами (окситоцин) оказывает значительно лучший эффект, чем применение одного окситоцина. Причиной такого действия можно считать снижение внутриматочного давления при слабых схватках (Рындин В. А., 1971). Идентичные закономерности при использовании метода абдоминальной декомпрессии были отмечены и в исследованиях, проведенных Г. П. Умеренковым (1971). Метод абдоминальной декомпрессии не оказывает отрицательного влияния на внутриутробный плод, новорожденных и их развитие в последующие дни жизни (Петров-Маслаков М. А., Абрамченко В. В., 1977).

В. В. Ковалев (1985) изучил сократительную деятельность матки и состояние плода при ведении преждевременных родов с использованием абдоминальной декомпрессии. С этой целью автор обследовал 165 рожениц в I периоде преждевременных родов с использованием абдоминальной декомпрессии. Установлено, что исходная сократительная деятельность матки отличалась высокой частотой схваток, их разноамплитудностью, отсутствием регулярности, что сопровождалось наложением одного сокращения на другое. В целом, по мнению автора, гистерографическая картина могла быть охарактеризована как гипердинамика и дискоординация родовой деятельности. После абдоминальной декомпрессии заметно снижалась частота схваток, восстанавливалась регулярность сокращений, несколько увеличивалась их амплитуда и достоверно уменьшалась продолжительность сокращения. По данным кислотно-основного состояния, у недоношенных детей отмечался компенсированный метаболический ацидоз. Разработанный автором режим применения абдоминальной декомпрессии с разрежением 50 мм рт. ст. не приводил к родо-

ускоряющему эффекту, сохраняя способность нормализовать сократительную деятельность матки.

По данным М. А. Петрова-Маслакова, В. В. Абрамченко, В. А. Рындина (1971, 1977), метод абдоминальной декомпрессии оказывает достаточный обезболивающий эффект, который зависит, возможно, от подавления как условно-рефлекторных, так безусловно-рефлекторных болевых компонентов. Важное место в механизме обезболивающего действия метода абдоминальной декомпрессии занимает влияние его на порог кожной болевой чувствительности, особенно на участках кожи под камерой, где происходит выраженное снижение такого действия. Эти моменты оказывают также нормализующее влияние на маточную активность как при срочных, так и при преждевременных родах.

М. А. Репина, Б. Н. Новиков, Л. А. Романова, И. Р. Гайдукова (2001) в целях лечения невынашивания беременности и хронической маточно-плацентарной недостаточности предложили высокоэффективный немедикаментозный способ лечения – метод абдоминальной декомпрессии. Результаты обследования 37 женщин с указанной патологией, находящихся во II или III триместрах беременности, показывают, что он может стать реальной альтернативой традиционным методикам, и его целесообразно рекомендовать к применению в широкой акушерской практике.

Невынашивание беременности – чрезвычайно актуальная проблема современного акушерства. Влияя на перинатальную заболеваемость, невынашивание беременности отражается на физическом и психическом развитии детей, является причиной нарушения их здоровья в течение многих лет.

Частота данной патологии колеблется от 25 до 30%. Невынашивание беременности зависит от многих этиологических факторов: наличия инфекционного процесса, эндокринных расстройств, экстрагенитальных заболеваний, гестозов, изосерологической несовместимости крови матери и плода и т. д. Действие повреждающих факторов на плод, первичная и вторичная плацентарная недостаточность приводят к развитию хронической гипоксии и задержке развития плода. Несмотря на достижения перинатологии, введение в практику ле-

чения невынашивания новых фармакологических средств, частота досрочного прерывания беременности по-прежнему остается значительной.

Основной задачей лечения угрозы прерывания беременности является снижение тонуса матки, что благоприятно сказывается на состоянии маточно-плацентарного кровотока и плода. Для достижения этого эффекта используются различные фармакологические препараты (серноокислый магний, бета-адреномиметики, спазмолитические средства и др.), физиотерапевтические методы воздействия (эндо-назальный электрофорез, центральная электроанальгезия, игло-рефлексотерапия). К сожалению, эффективность используемых методов не всегда достаточна. Более того, даже сочетание нескольких методик не гарантирует сохранения беременности.

Энкин М. и др. (1999) полагают, что снижение уровня материнского кровотока к плаценте является важной причиной как нарушения развития плода, так и гипертензии беременных. Концепция повышения притока крови к плаценте путем повторных кратковременных декомпрессий абдоминальной области заинтересовала многих энтузиастов, но не вошла в широкую акушерскую практику.

Целью нашего исследования явилось использование метода абдоминальной декомпрессии для достижения токолитического эффекта при лечении угрозы прерывания во II и III триместрах беременности, а также оценка результатов применения вышеуказанного метода при лечении хронической маточно-плацентарной недостаточности и задержке развития плода.

Проведены медицинские испытания аппарата абдоминальной декомпрессии «Надежда АДТ-02». Работа выполнена в отделении дородовой патологии родильного дома им. профессора В. Ф. Снегирева г. Санкт-Петербурга.

Для участия в исследовании были отобраны 37 женщин (10 во II триместре и 27 в III триместре беременности). Средний возраст обследуемых колебался от 22 до 28 лет в первой группе и от 24 до 32 лет во второй группе беременных. Следует отметить, что анамнез 4 женщин был отягощен хроническим пиелонефритом. У 18 беременных имела место угроза прерывания, по поводу которой они были гос-

питализированы в более ранние сроки, 8 женщин получали сохраняющую терапию в условиях стационара более 2 раз.

Угрозу прерывания оценивали по субъективным ощущениям (тянущие боли внизу живота и поясничной области) и объективным данным (повышение тонуса матки при пальпации, локальные сокращения мышц матки по данным ультразвукового исследования, структурные изменения шейки матки). До начала проведения сеансов абдоминальной декомпрессии всем беременным проведено полное клинико-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование, осуществлена консультация терапевта, окулиста (по показаниям).

Результаты обследования показали, что у 7 женщин беременность протекала на фоне хронической урогенитальной инфекции (микоплазменной, хламидийной, герпетической), у 12 беременных с угрозой прерывания имела место анемия I степени, у 9 симптомы угрозы прерывания беременности сочетались с легкой преэклампсией. У 14 беременных с помощью ультразвукового исследования выявлена хроническая маточно-плацентарная недостаточность, из них у 9 – субкомпенсированная с задержкой развития плода.

Противопоказанием для проведения сеансов абдоминальной декомпрессии у беременных с угрозой прерывания являлось низкое расположение или предлежание плаценты, острое многоводие, наличие рубца на матке, кровянистые выделения из половых путей, исходно низкие цифры артериального давления (80/60 мм рт. ст. и менее), острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита.

С момента поступления в стационар и до начала сеансов абдоминальной декомпрессии все беременные получали традиционную сохраняющую терапию, включающую спазмолитические средства, бета-адреномиметики, серноокислый магний внутримышечно. У 15 беременных отмечен нестабильный положительный эффект, у 8 не наблюдалось положительного эффекта от проводимой терапии. При наличии хронической урогенитальной инфекции беременным проводилась этиотропная антибактериальная терапия.

Согласно предлагаемым рекомендациям по использованию метода абдоминальной декомпрессии, беременным с угрозой прерывания сеансы проводились в режиме трех циклов по 6 минут с интервалом

30 секунд, беременные с хронической маточно-плацентарной недостаточностью получали 5 циклов по 3 минуты с интервалом 30 секунд. Число сеансов колебалось от 7 до 12. Режим разрежения № 10, 12, 14. В трех случаях проведение сеансов прекратили в связи со срочной выпиской беременных из стационара по семейным обстоятельствам. Эти пациентки, не прошедшие предполагаемый полный курс лечения, были исключены из нашего обследования.

Проведенное исследование показало, что использование метода абдоминальной декомпрессии в лечении невынашивания беременности привело к более быстрому позитивному эффекту: в 70% случаев он был достигнут после 2–3 сеансов, в 24,5% – после 4–5 сеансов. Исчезли основные жалобы беременных: боли внизу живота и периодическое повышение тонуса матки. Пролонгировать беременность удалось у 35 женщин (94,5%), они были выписаны с прогрессирующей беременностью под наблюдение врача женской консультации. У 2 беременных имело место преждевременное излитие околоплодных вод при сроках 34/35 и 35/36 нед. беременности. Угроза прерывания беременности у этих женщин сочеталась с хронической маточно-плацентарной недостаточностью и легкой преэклампсией; им было проведено 5 и 6 сеансов соответственно. Они родоразрешились живыми недоношенными детьми массой 2300 г, длиной 45 см и 46 см, с оценкой по шкале Апгар $7/8$ баллов и $7/7$ баллов соответственно.

Сеансы абдоминальной декомпрессии у беременных с хронической маточно-плацентарной недостаточностью проводили при отсутствии эффекта от предшествующей комплексной терапии, направленной на улучшение маточно-плацентарного кровотока (бета-адреномиметики, спазмолитические, мембраностабилизирующие, антиоксидантные препараты). Среднее число сеансов составило 10–12. Результаты ультразвукового исследования показали, что у 11 беременных (83%) с хронической маточно-плацентарной недостаточностью произошли позитивные изменения в плаценте; наблюдалась положительная динамика роста плода.

Следует отметить, что у 24 беременных (65%) после окончания сеанса отмечалось снижение артериального давления на 10 мм рт. ст.,

что не сопровождалось негативными субъективными ощущениями. У 2 беременных имело место снижение артериального давления до 80/60, 80/50 мм рт. ст. с развитием головокружения и головной боли, в связи с чем проведение последующих сеансов было прекращено. У 94,5% беременных не отмечалось никаких побочных эффектов.

С целью уточнения влияния курса абдоминальной декомпрессии на психоэмоциональное состояние беременных проведено специальное анкетирование. Анкеты САН – самочувствие (С), активность (А), настроение (Н) – заполнялись беременными самостоятельно до начала терапии (n-21), после 3 сеансов (n-20) и после окончания курса (n-18) декомпрессии.

До начала терапии критерии САН находились в пределах, характерных для женщин с осложненным течением беременности (т. е. менее 1,0 балла). После завершения курса абдоминальной декомпрессии критерии САН значительно повысились, по сравнению с исходным уровнем, и составили по С – 1,1; по А – 1,15; по Н – 1,38 балла.

Оценена реакция плода на сеансы абдоминальной декомпрессии. 10 беременных (27%) отмечали повышение двигательной активности плода, однако, по данным кардиомониторного наблюдения и подсчета частоты сердечных сокращений, достоверной разницы в результатах до и после проведения сеанса не получено.

20 беременным дважды (перед проведением сеансов и после окончания курса лечения) выполнены коагулограммы. Небольшое количество исследований не дает нам возможность однозначно трактовать полученные результаты, но следует отметить, что проведение 10–12 сеансов абдоминальной декомпрессии у 9 беременных привело к нормализации показателей в системе гемостаза. Отсутствие изменений в коагулограмме у остальных беременных, возможно, объясняется недостаточным числом сеансов. Сложность регуляции в системе гемостаза при беременности и ее патологическом течении требует дополнительных исследований по проведению сеансов абдоминальной декомпрессии для максимально верной трактовки полученных результатов.

Таким образом, за период клинического испытания метода проведено 278 сеансов абдоминальной декомпрессии в режимах ле-

чения угрозы прерывания беременности и хронической маточно-плацентарной недостаточности. Результаты исследования показали хорошую переносимость метода, удобность и легкость в управлении аппаратом, высокую эффективность метода для лечения данной акушерской патологии. Снижение тонуса матки, умеренное снижение артериального давления, улучшение маточно-плацентарного кровотока, коагуляционных свойств крови, полученные в результате использования этого метода, отражают позитивный эффект в лечении и открывают перспективу пролонгирования беременности при угрозе ее прерывания. Следует особенно учитывать, что данный метод использован у беременных с нестабильным положительным или отрицательным эффектом при использовании других методов лечения.

Абдоминальная декомпрессия – высокоэффективный немедикаментозный метод лечения невынашивания беременности, хорошо переносимый пациентками, что позволяет рекомендовать его к широкому применению как в амбулаторной, так и в стационарной практике.

10.2. АКУПUNKТУРА

Иглорефлексотерапия является перспективным методом регуляции маточной активности при срочных и преждевременных родах. Фармакотерапия преждевременных родов в ряде случаев нежелательна из-за того, что, кроме непосредственного влияния на патологический процесс, лекарственные средства могут отрицательным образом воздействовать на различные органы и системы, вызывая такие последствия, как аллергические реакции, интоксикацию, торможение иммунитета, дисбактериоз и др. (Бодяжина В. И., 1983 и др.). Кроме того, применение окситотических средств в акушерской практике имеют свои особенности. Отмечая высокую эффективность применения окситотических средств при недостаточности родовой деятельности, в 20–25% случаев увеличение доз окситоцина приводит к повышению маточной активности, но не способствует раскрытию маточного зева.

Стремление акушеров использовать физиологические механизмы регуляции родовой деятельности, а также желание снизить количество лекарств, применяемых в родах, заставило обратиться к изучению немедикаментозных, рефлекторных методов лечения.

Из множества методов рефлексотерапии как наиболее приемлемый для акушерства был выделен и получил широкое распространение метод иглоукалывания. В современной медицинской литературе широко используются два термина, обозначающие один и тот же метод лечения. В иностранной медицинской литературе, как правило, используют термин «акупунктура», отечественные исследователи придерживаются термина «иглорефлексотерапия» (ИРТ). Иглоукалывание и прижигание как дополняющие друг друга методы с целью лечения используются человеком давно. Первые литературные данные, касающиеся этого метода лечения, относятся к VI веку до н. э. В Европе первая книга о данном методе была опубликована в XVII веке.

С 30-х годов XX столетия в Европе получил распространение метод электроакупунктуры (ЭЛАП) как модификация классического иглоукалывания путем дополнительного воздействия электрическим током на иглы, введенные в акупунктурные точки. В нашей стране было разработано несколько аппаратов и ряд методик для использования этого метода при различных функциональных заболеваниях и болевых синдромах. В настоящее время большинство отечественных и зарубежных авторов придерживаются мнения о том, что иглоукалывание является одним из методов рефлекторной терапии. С этой позиции эффект иглоукалывания объясняется тем, что искусственно вызванный таким образом синхронный поток афферентных сигналов запускает определенную рефлекторную реакцию, которая, в свою очередь, влияет на те или иные функции организма. Отсюда следует правомочность термина «иглорефлексотерапия» (Дуринян Р. А., 1981).

Опыт использования ИРТ в акушерстве сравнительно невелик. Полагают, что ИРТ во время родов выполняет две функции: облегчает боль и регулирует или усиливает маточные сокращения. Однако, как свидетельствуют некоторые авторы, в Китае традиционно для

обезболивания родов акупунктура не применялась. Уменьшению болей в родах способствует, как правило, спазмолитический эффект раскрытия шейки матки.

Использование ИРТ оказалось более эффективным при подготовке беременных к родам, родовозбуждении и регуляции родовой деятельности. Так, было показано, что после подготовки беременных к родам с помощью ИРТ раскрытие шейки матки идет быстрее, сокращается общая продолжительность родов (Абрамченко В. В. и соавт., 1981).

При родовозбуждении с помощью ЭЛАП родовая деятельность обычно развивается через 30–50 мин, ЭЛАП проводится в течение 2–4 ч, а иногда и на всем протяжении родов. Эффект родовозбуждения бывает более выражен, если за 1–2 нед. до родов проводится предварительная подготовка сеансами акупунктуры с целью подготовки шейки матки. На фоне применения ЭЛАП отмечается сокращение латентной фазы родов, а также отсутствие различий в течении родов, если сразу же после ЭЛАП проводится вскрытие плодного пузыря.

В дальнейшем, при использовании ЭЛАП у рожениц с утомлением в родах отмечена интенсификация обмена серотонина (Маркалова В. Ф. и соавт., 1984).

В работах последних лет (Tempfer et al., 1998) изучалось влияние акупунктуры на уровни в сыворотке крови интерлейкина-8, простагландина F_{2a} и бета-эндорфина. Авторы показали, что родовое применение акупунктуры существенно уменьшает длительность родов. Содержание интерлейкина-8, бета-эндорфинов и ПГ F_{2a} не изменяется под влиянием акупунктуры. При этом средняя длительность родов составила 307 мин (с колебаниями от 74 до 906 мин). Средняя длительность I периода родов и II была соответственно 245 мин (40–685 мин) и 44 мин (7–221 мин).

В ряде работ было показано, что использование акупунктурных точек метамерносегментарной иннервации в зонах Захарьина–Геда, связанных с маткой, вызывало возрастание ацетилхолина и серотонина в крови рожениц с одновременным падением активности хо-

линэстеразы и церулоплазмينا, что способствовало началу родовой деятельности.

В экспериментальных исследованиях на животных было установлено: после сеансов ИРТ происходит выход катехоламинов в ткань матки из адренергических нервных волокон, что рассматривается как один из местных нейрогуморальных факторов, обеспечивающих развитие родовой деятельности. Был изучен также и характер биоэлектрической активности матки в ответ на сеансы ИРТ в остром и хроническом опытах путем вживления электродов в миоэлектрический беременным крольчих. В результате этих опытов установлено, что имеет место увеличение амплитуды и частоты как медленных, так и быстрых потенциалов миоэлектрического, что расценивается как доказательство возбуждающего влияния акупунктуры на сократительную функцию матки при беременности. Наряду с этим существует мнение, что влияние ИРТ на сократительную деятельность матки осуществляется через увеличение выброса окситоцина в кровь и продукции простагландинов.

В настоящее время в нейрофизиологических механизмах влияния ИРТ на родовую деятельность выделяют три звена по уровню замыкания ответных реакций на организм матери. На органном уровне влияние ИРТ осуществляется по принципу соматовисцерального рефлекса за счет преимущественной реактивации интрамурального холинергического аппарата, что в итоге способствует возбуждению м-холино и альфа-адренорецепторов при торможении бета-адренорецепторов миоэлектрического. На спинальном уровне ИРТ обеспечивает усиление сегментарных вегетативных нейрофизиологических механизмов при параллельном торможении соматической рефлекторной деятельности сегментов спинного мозга. Надсегментарные генерализованные нейрофизиологические механизмы ИРТ осуществляются по системному принципу преимущественной активации трофотропной системы регуляции висцеральных функций. В процессе изучения влияния ИРТ на развитие родового акта в клинике и эксперименте были установлены селективные и генерализованные нейрофизиологические механизмы, приводящие к развитию

родового процесса, определена общая закономерность усиления сокращения матки в ответ на применение ИРТ.

Данные об изменениях сократительной деятельности матки при использовании ИРТ довольно немногочисленны. Как правило, авторы указывают на общую тенденцию усиления активности матки по разным параметрам при недостаточной родовой деятельности в условиях использования одноканальной наружной гистерографии. Отрицательного влияния ЭЛАП на состояние плода ни в одном исследовании не выявлено.

Таким образом, возможность использования ЭЛАП для регуляции аномалий родовой деятельности при срочных и преждевременных родах, с одной стороны, определяется принципами и механизмами действия классической акупунктуры, а с другой – особенностями возникновения аномалий родовой деятельности, течением родового акта, поведением роженицы в родах. Следует признать, что использование ИРТ в акушерстве и оценка ее эффективности до сих пор в основном проводилась эмпирически. Вместе с тем при использовании в лечении акупунктуры издавна соблюдается принцип, который с развитием кибернетики получил название «принцип обратной связи». В акушерстве в современных условиях при использовании ИРТ роль обратной связи может, вероятно, сыграть количественная и качественная оценка сократительной деятельности матки.

Эффект применения ИРТ зависит в основном от правильной скрупулезной оценки признаков нарушения функций органов, с тем чтобы сделать вывод: гипо- или гиперфункция имеет место в конкретном случае. Врач, использующий ИРТ, должен руководствоваться так называемым классическим правилом «трех М». В соответствии с этим правилом, ИРТ нужно проводить в определенный *момент* (время суток – биоритм), определенным *методом* (стимуляцией или подавлением функции) и в определенном *месте* (конкретном сочетании акупунктурных точек). При этом активация функции органа может осуществляться двумя путями: с одной стороны, активацией стимулирующей системы, с другой – подавлением системы торможения. Вместе с тем необходимо помнить, что ИРТ и ЭЛАП – это

методы, применение которых в различных областях медицины имеет свои особенности. Так, например, использование ИРТ у роженицы, которая не может длительное время находиться в вынужденном положении, или когда действия акушера ограничены рамками безводного промежутка, намного сложнее, чем в условиях неврологической или терапевтической клиники, где результат лечения допустимо ожидать после проведения целого лечебного курса.

Нами (Белов Д. Ю., Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., 1984, 1986) были изучены особенности клинического течения родов, особенностей сократительной деятельности матки и состояния плода у 122 рожениц, у которых с целью регуляции родовой деятельности применялась методика ЭЛАП; у 80 рожениц в связи с недостаточным темпом родов и у 42 с целью родовозбуждения по поводу преждевременного излития околоплодных вод. Первую контрольную группу составили 148 рожениц с физиологическим течением родов. Во второй контрольной группе находились 150 рожениц, у которых в родах применялись окситотические средства: у 100 – по поводу слабости родовой деятельности и у 50 – с целью родовозбуждения при преждевременном излитии околоплодных вод. Проводилась двухканальная внутренняя гистерография как объективный метод оценки воздействия иглорефлексотерапии.

Методика проведения ЭЛАП у рожениц была построена на основе опыта проведения ЭЛАП в более ранних исследованиях (Kubista, Kusoga, 1974; Duparc et al., 1979), а также рекомендаций выбора и сочетания точек классической акупунктуры (Чжу Лянь, 1959). В лечебную комбинацию были включены точки, влияющие как на тело, так и шейку матки (Сань Инь Цзяо, Чжун Цзи, Гуань Юань), так и на общий сосудистый тонус (Нэй Гуань). Таким образом, учитывался принцип сочетания локального и общего воздействий.

Установлено, что частота стимуляции до 2 Гц при небольшой величине тока оказывает стимулирующее действие на сократительную деятельность матки, а стимуляция с частотой 2,5–5 Гц оказывает подавляющее действие. Длительность проведения сеанса ЭЛАП составляла 1,5–2 ч, так как при воздействии меньшей длительности

ЭЛАП оказывала нестабильный эффект. Изменения сократительной деятельности матки отмечались через 25–30 мин после начала применения ЭЛАП.

Анализ сократительной деятельности матки проводился по 14 параметрам, широко используемым в научных исследованиях (Караш Ю. М., 1982). С помощью множественного корреляционного анализа установлено, что скорость раскрытия маточного зева в динамике родов зависит от совокупности значений 3 интегральных показателей, включающих все основные параметры маточного цикла. Такими показателями являются: величина маточной активности, выраженная в александрийских единицах, коэффициент полезной работы сокращения, рассчитываемый как процентное отношение внутриматочного давления схватки к общему внутриматочному давлению, и скорость повышения внутриматочного давления в период сокращения, получаемая как отношение внутриматочного давления схватки ко времени сокращения. Указанная зависимость была прослежена при различном темпе родов. При этом было отмечено, что только одновременное возрастание 3 приведенных параметров может характеризовать достаточный темп родов.

Хронометрический контроль работы дна и нижнего сегмента матки показал, что в норме время начала сокращения для обоих отделов матки практически идентично, частота сокращений обоих отделов полностью совпадает. При этом для нижнего сегмента матки наблюдалось меньшее время расслабления и более длительная пауза между схватками. Базальный тонус для нижнего сегмента матки на протяжении всего I периода родов был по величине меньше, а внутриматочное давление схватки выше. Таким образом, было отмечено, что для физиологических родов на протяжении I периода родов характерно нарастание активности обоих отделов матки, при более высоком темпе нарастания активности ее нижнего сегмента.

Математический кластерный анализ сократительной деятельности матки у рожениц с недостаточным темпом родов позволил выделить и детально охарактеризовать два различных типа сократительной деятельности матки.

Таким образом, было подтверждено, что замедление темпа родов нельзя однозначно связывать с ослаблением родовой деятельности (Караш Ю. М., 1982). Вместе с тем было продемонстрировано, что гипердинамический тип маточной активности развивался только в 24% случаев в равной степени при наличии зрелой и незрелой шейки матки. Кроме того, было отмечено, что величина базального тонуса матки по данным двухканальной внутренней гистерографии при сравнении двух типов сократительной деятельности матки достоверно различалась как для дна, так и для нижнего сегмента матки. Регуляция базального тонуса приводила к нормализации родовой деятельности и возрастанию темпа родов. В соответствии с положением профессора И. И. Яковлева (1957, 1961), изменения тонуса и возбудимости матки являются определяющими при возникновении родовой деятельности.

Эти результаты подтвердили мнение ряда исследователей о том, что интегративные показатели маточной активности принципиально могут характеризовать динамику раскрытия маточного зева (Steer et al., 1975; Seitchik, Castillo, 1983; Gibb et al., 1984). Вместе с тем было показано, что сократительная деятельность матки в динамике родов необходимо оценивать по совокупности интегральных показателей с учетом исходной величины базального тонуса матки. Такой способ оценки маточной активности позволяет правильно дифференцировать достаточную родовую деятельность без нарастания величин параметров сократительной деятельности матки от гипердинамического типа маточной активности при слабости родовой деятельности, а также выявлять патологию, когда нарастание интенсивности сокращений и, следовательно, увеличение показателя маточной активности не ведут к прогрессивному раскрытию маточного зева. Наряду с этим было продемонстрировано, что скорость раскрытия маточного зева определяется не только абсолютным приростом показателя величины маточной активности, но и соотношением этих величин для сокращений дна и нижнего сегмента матки. Возрастание показателя маточной активности для сокращений нижнего сегмента матки может приводить даже к снижению величины этого показателя.

теля для сокращений дна матки без уменьшения скорости раскрытия маточного зева. Это свидетельствует об активной роли нижнего сегмента матки в сократительной деятельности и, кроме того, подтверждает мнение о возможности изменения интенсивности сокращений дна матки в зависимости от податливости выходного сегмента, включающего нижний сегмент и шейку матки по принципу обратной связи (Gee, 1983).

При использовании ЭЛАП у рожениц с первичной и вторичной слабостью родовой деятельности время от начала стимуляции до окончания родов было достоверно меньше за счет более высокой скорости раскрытия маточного зева и составляло соответственно $4,54 \pm 0,45$ и $2,27 \pm 0,55$ ч. Общая продолжительность родов в условиях применения ЭЛАП колебалась от 6 до 14 ч в 93,7% случаев, от 14 до 19 ч – в 3,2% случаев и свыше 24 ч – в 3,1% случаев. В группе рожениц, которым для лечения слабости родовой деятельности назначался окситоцин, длительность родов от 14–19 ч составила 21,5%, от 19–24 ч – 7,1% случаев и свыше 24 ч – 8,4% случаев.

Анализ динамики сократительной деятельности матки при слабости родовой деятельности в условиях применения ЭЛАП и окситоцина выявил некоторые различия действия этих двух методов на различные типы маточной активности. При гиподинамическом типе сократительной деятельности матки на фоне применения окситоцина быстрее нарастает величина таких показателей, как внутриматочное давление «чистой» схватки, базального тонуса дна и нижнего сегмента матки. Частота сокращений увеличивается за счет сокращения длительности схватки и времени паузы между схватками. В условиях применения ЭЛАП показатели внутриматочного давления «чистой» схватки и базального тонуса матки для дна и нижнего сегмента матки достоверно не различались. Длительность сокращений нижнего сегмента была достоверно меньше, а пауза между сокращениями достоверно больше. При этом не отмечалось увеличение числа комплексов ординированных маточных сокращений. Средняя скорость раскрытия маточного зева на фоне родостимуляции тем и другим методом была сходной.

При гипердинамическом типе сократительной деятельности матки в условиях ЭЛАП показатели базального тонуса для дна и нижнего сегмента матки достоверно уменьшаются, внутриматочное давление «чистой» схватки остается на уровне исходного, частота схваток уменьшается за счет увеличения длительности схватки и паузы между сокращениями. При этом уменьшается количество дискоординированных маточных сокращений, комплексов дискоординации. Указанные изменения сократительной деятельности матки в конечном итоге, по-видимому, приводят к увеличению скорости раскрытия маточного зева.

В этой же ситуации на фоне применения окситоцина базальный тонус дна и нижнего сегмента матки увеличивается, возрастает величина внутриматочного давления «чистой» схватки для сокращения дна матки, за счет сокращения времени паузы между схватками возрастает их частота, увеличивается число комплексов дискоординированных маточных сокращений. Активность сокращений матки увеличивается, однако средняя скорость раскрытия маточного зева не растет. Прогресс родов в этом случае активизируется применением спазмолитиков и анальгетиков при раскрытии маточного зева приблизительно на 4 см.

При сравнении интегральных показателей сократительной деятельности матки было выявлено, что на фоне окситоцина активность сокращений была выше, причем преобладала активность сокращений дна матки. Вместе с тем интенсивные сокращения матки гипердинамического типа сократительной деятельности на фоне действия окситоцина имеют сравнительно низкий коэффициент полезной работы сокращений и для дна, и для нижнего сегмента матки, что можно объяснить повышенным базальным тонусом. В этой ситуации применение спазмолитиков и спазмоанальгетиков способствует повышению коэффициента полезной работы сокращений нижнего сегмента матки.

На фоне применения ЭЛАП показатели маточной активности остаются более стабильными, быстрее возрастает активность работы нижнего сегмента матки. При этом увеличение активности сокра-

щений нижнего сегмента матки сочетается с увеличением коэффициента полезной работы его сокращений. Клинически регулирующая роль ЭЛАП проявляется тем, что длительность родов от начала стимуляции до начала потуг при гипердинамическом типе сократительной деятельности матки достоверно меньше и составляет $4,74 \pm 0,48$ ч против $6,83 \pm 0,51$ ч в контроле.

Анализ результатов родовозбуждения с применением ЭЛАП позволяет заключить, что эффект родовозбуждения зависит от исходного состояния шейки матки. При наличии зрелой шейки матки активная фаза родов была достигнута у всех рожениц. Нарастание темпа родов происходит за счет преимущественной активации работы нижнего сегмента матки, при умеренном нарастании активности сокращений дна матки. Таким образом, прогресс родов обеспечивается минимальной активностью работы дна матки за счет снижения сопротивления выходного сегмента. Клинический эффект родовозбуждения проявляется более быстрым, по сравнению с группой сравнения, раскрытием маточного зева и достоверно меньшим временем продолжительности I периода родов.

При незрелой шейке матки в трети случаев перевести роды в активную фазу не удастся, для чего в дальнейшем требуется применение медикаментозной родостимуляции. Продемонстрировано, что влияние ЭЛАП на нижний сегмент в этой ситуации развивается медленнее, что соответствует процессу созревания шейки матки. Повышение активности сокращений дна матки было недостаточным, чтобы обеспечить продвижение плода по родовому каналу. Вместе с тем последующее применение окситоцина приводило к развитию достаточной родовой деятельности, в то время как использование окситоцина при незрелой шейке матки приводило к развитию гипердинамического типа сократительной деятельности матки. Не выявлено неблагоприятного влияния ЭЛАП на состояние плода и новорожденного.

Результаты изучения нормальной родовой деятельности с помощью двухканальной трансцервикальной гистерографии оказались несколько отличными от полученных ранее и полностью не могут быть уложены в концепцию «тройного нисходящего градиента». От-

сутствие достоверной временной разницы между моментом начала сокращения дна и нижнего сегмента матки, одинаковая длительность периода работы обоих отделов, полное совпадение графического изображения изменения внутриматочного давления в течение всего цикла работы для дна и нижнего сегмента как в норме, так и при патологии – все эти данные заставляют рассматривать аномальную сократительную деятельность матки не как результат нарушения «нисходящей волны сокращения», а как невозможность синхронной работы обоих отделов матки в силу определенных причин. В свою очередь, дискоординированная родовая деятельность представляется как следствие невозможности адекватного расслабления матки в целом.

Принимая во внимание тот факт, что одним из критериев разделения типов сократительной деятельности матки при слабости родовой деятельности является величина базального тонуса матки и то, что изменение этой величины способствовало нормализации родовой деятельности при проведении ЭЛАП, вероятно, следует согласиться с мнением И. И. Яковлева (1957, 1961) об основополагающей роли основного (базального) тонуса в характеристике рабочей готовности матки к активному сокращению.

Практически во всех исследованиях, посвященных изучению механизма действия ИРТ, отмечается, что на фоне ИРТ всегда можно проследить регионарное изменение гемодинамики. Именно с влиянием на системную гемодинамику, сосудистый тонус различных гуморальных факторов связывают успешное применение ИРТ при различных заболеваниях. Кроме того, было показано, что акупунктура в точки, используемые для родостимуляции, избирательно влияет на тонус сосудистого бассейна матки, не оказывая воздействия на артериальное давление в большом круге кровообращения (Куприянов В. С. и соавт., 1980). Роль сосудистого фактора, особенно в отношении беременной матки с ее весьма развитой сосудистой сетью и обширным бассейном кровообращения, представляет собой уникальное явление. Отсюда можно предположить, что недостаточный приток или избыток крови в маточных сосудах проявляется различными формами нарушения сократительной деятельности матки.

В этом отношении результаты данного исследования согласуются с выводами концепции биомеханизма родовой схватки, в основе которой лежит положение о ведущем значении изменения гемодинамики беременной матки в генезе раскрытия шейки матки (Савицкий Г. А., Моряк М. Г., 1983, 1999).

Таким образом, разработанная методика проведения ЭЛАП у рожениц, включающая использование акупунктурных точек – Нэй Гуань, Сань Инь Цзяо, Чжун Цзи, Гуань Юань, дополнительное воздействие электрическими биполярными импульсами длительностью от 0,2–1 с за полупериод в диапазоне частот 0,5–6 Гц, позволяет оказывать активирующее и подавляющее действия на родовую деятельность, являясь при этом безопасной для роженицы.

ЭЛАП, проводимая по предложенной методике, является эффективным методом регуляции родовой деятельности в 85% случаев родов со слабостью родовой деятельности и в 92,6% случаев родовозбуждения в условиях биологической готовности организма беременной к родам при преждевременном излитии околоплодных вод. При незрелой шейке матки в $\frac{1}{3}$ случаев требуется дополнительная медикаментозная стимуляция окситоцином. На фоне применения ЭЛАП происходит активное созревание шейки матки, что позволяет использовать ЭЛАП как эффективное средство подготовки шейки матки к родам.

Регуляция маточной активности различных типов сократительной деятельности матки, присущих слабости родовой деятельности, осуществляется опосредованно – через влияние на базальный тонус матки. Воздействие на акупунктурные точки с частотой 0,5–2 Гц увеличивает базальный тонус, что необходимо при лечении слабости родовой деятельности гиподинамического типа, а с частотой 2–6 Гц снижает величину базального тонуса матки при наличии гипердинамического типа сократительной ее деятельности с элементами дискоординации родовой деятельности.

Родовая деятельность, индуцированная с помощью ЭЛАП, характеризуется синхронностью сокращений дна и нижнего сегмента матки и преобладанием значений показателя маточной активности для сокращений нижнего сегмента матки.

При проведении ЭЛАП необходима предварительная психопрофилактическая подготовка женщины, знакомство пациентки с методикой проведения, информирование о влиянии метода на родовую деятельность и состояние плода. При негативном отношении роженицы к процедуре проведение ЭЛАП нецелесообразно.

С целью усиления спазмолитического эффекта на шейку матки, в точки, расположенные на передней брюшной стенке (Чжун Цзи, Гуань Юань), иглы следует вводить подкожно, перпендикулярно средней линии живота. В этих точках иглы могут оставаться до конца родов.

ЭЛАП целесообразно применять при слабости родовой деятельности гипердинамического типа с элементами дискоординации родовой деятельности, для подготовки шейки матки к родам с целью активации ее созревания и для родовозбуждения при зрелой шейке матки и преждевременном излитии околоплодных вод. Учитывая длительность развития эффекта ЭЛАП в течение 20–30 мин, использование этого метода при чрезмерной родовой деятельности нецелесообразно. Не рекомендуется применять ЭЛАП у рожениц с выраженным ожирением (II–III степень) и предполагаемой массой плода свыше 4000 г.

Отсутствие нарастания темпа родов в течение 3 ч с момента начала проведения ЭЛАП служит показанием к ее прекращению и проведению медикаментозной родостимуляции (Белов Д. Ю., Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., 1986, 1991).

10.3. АНТАГОНИСТЫ ОКСИТОЦИНА

Несколько антагонистов – аналогов окситоцина – исследуются в настоящее время. Пока на основании полученных данных нельзя предложить каких-либо рекомендаций для практического родовспоможения (Энкин М. и соавт., 1999). Антагонисты окситоцина в эксперименте на крысах подавляют *in vitro* и *in vivo* сократительную активность матки у небеременных животных, обработанных экзогенным окситоцином; подавляют лактацию; приостанавливают сократительную активность матки в родах. Установлено также, что

антагонист окситоцина способен ингибировать в опытах *in vitro* (на кусочках миометрия, полученного во время кесарева сечения) ответную реакцию маточной мускулатуры на экзогенный окситоцин. Wilson и соавт. (1990) полагают, что антагонист окситоцина может быть использован как для научных целей – изучения роли окситоцина в родовой деятельности, так и в качестве нового токолитика, эффективного для предупреждения преждевременных родов.

Несмотря на то что механизм возникновения родовой деятельности точно не установлен, современные данные показывают, что окситоцин играет важную роль в развитии и поддержании родовой деятельности (Абрамченко В. В., 1993). По мнению Chan и соавт. (1982), начало родов обусловлено прямым воздействием окситоцина на миометрий с последующим высвобождением простагландинов. Это положение находит подтверждение в исследованиях, проведенных на человеке (Fuchs et al., 1982). По мнению Takahashi и соавт. (1980), срочные и преждевременные роды обусловлены повышением чувствительности миометрия к окситоцину, в то время как переносимая беременность – отсрочкой развития чувствительности к окситоцину. Эти лабораторные и клинические наблюдения показывают, что специфические антагонисты окситоцина могут быть эффективными в профилактике преждевременных родов. Окситоциновые пептиды имеют очень короткую длительность действия, и поэтому необходимо изыскание длительно действующих окситоциновых антагонистов. Chan и соавт. (1986) разработали 3 новых окситоциновых антагониста. При изучении механизма действия антагонистов окситоцина на матку беременных женщин, Lopez, Bernal и соавт. (1989) исследовали влияние антагониста окситоцина I-дезамино-2-D-Тур-(OEt)-4-Thr-8-8-Orn-Ок (САР 440) на связывание с рецепторами окситоцина и нарушение образования фосфатов инозита в матке беременных женщин. Показано, что окситоцин вместе с антагонистом окситоцина или без него стимулировал продукцию общего фосфата инозита на 365%. Сам антагонист окситоцина не оказывал такого стимулирующего влияния, но ингибировал стимулирующее влияние окситоцина и вазопрессина. Антагонист окситоцина конкурировал за рецепторы с окситоцином и вазопрессином в мембранах

миометрия. Подобные результаты были получены и с другими антагонистами, но не с агонистами окситоцина и вазопрессина. Таким образом, антагонисты окситоцина и вазопрессина подавляют связывание окситоцина и вазопрессина с рецепторами, изменяют продукцию фосфата инозита и могут использоваться для регуляции активности матки у беременных женщин. Thornton и соавт. (1992) изучили эффекты антагониста окситоцина (САР 476) на мобилизацию кальция в культуре клеток миометрия. Как известно, окситоцин вызывает повышение внутриклеточного Ca^{2+} , которое предшествует маточным сокращениям. В то же время механизм действия антагониста окситоцина САР 476 неизвестен. Применение окситоцина (10^{-7} М) приводит к временному повышению внутриклеточного Ca^{2+} . Перфузия антагониста окситоцина САР 476 (2 мкМ) полностью предохраняет окситоцинвызванное повышение внутриклеточного Ca^{2+} . При этом необходимо подчеркнуть, что это обратимое влияние. В то же время перфузия 120 мкМ приводит к деполяризации мембраны, а САР 476 не предохраняет повышение внутриклеточного Ca^{2+} . Небольшое количество культуры клеток миометрия развивают спонтанное временное повышение внутриклеточного Ca^{2+} без стимуляции антагонистом. Частота этого явления была уменьшена САР 476. Этот факт доказывает, что даже в отсутствие экзогенного окситоцина контрактильность миометрия может быть уменьшена. Таким образом, Thornton и соавт. (1992) продемонстрировали, что САР 476 предотвращает окситоцинвызванное повышение внутриклеточного Ca^{2+} . САР 476 уменьшает частоту спонтанных временных повышений внутриклеточного Ca^{2+} в культуре клеток миометрия. Эти данные находят подтверждение в работе Fejgin и соавт. (1994), в которой показано, что антагонист окситоцина угнетает сокращения матки крыс и бабуинов в течение часов и даже дней, но в то же время не изменяет ответ матки на введение простагландинов.

Антагонисты окситоцина были предложены как токолитические вещества за счет потенциального блокирования окситоциновых рецепторов. Их потенциальная привлекательность, эффективность, может быть ограничена существенными побочными эффектами. Так, в двух неконтролируемых исследованиях короткая инфузия одного

из аналогов антагониста окситоцина привела к ингибированию преждевременных родов у всех 13 беременных женщин (Akerlund et al., 1987) и у 9 из 12 беременных в другом исследовании (Andersen et al., 1989).

В исследовании Husslein, Schatten, Helmer (2001) приведен опыт лечения атосибаном у пациенток с риском преждевременных родов. В Австрии атосибан используется в настоящее время для рутинного применения при угрожающих преждевременных родах. Авторы применили препарат у 83 пациенток на сроках беременности 21–33 нед. при угрожающих преждевременных родах. Для диагностики преждевременных родов использовались следующие критерии: определение концентрации фибронектина в вагинальном секрете, наличие не менее 4 маточных сокращений за 30 мин и длина шейки матки менее 30 мм по данным ультразвукового исследования трансвагинальным датчиком. Эффективность терапии определялась пролонгированием беременности на 48 ч и 7 дней. Продемонстрировано, что после 48 ч и 7 дней беременность была пролонгирована соответственно у 85,4 и 72,5% женщин соответственно. Показано, что атосибан (atosiban) приводил к снижению частоты маточных сокращений с $8,0 \pm 4,9$ маточных сокращения до $2,4 \pm 3,2$ сокращения за 30 мин после начала лечения препаратом. Атосибан в начале лечения применялся в болюсной форме. Побочные эффекты проявлялись в виде тошноты, головокружения и гиперемии в течении 1–2 мин у 33% пациенток и у 6% женщин во время инфузии атосибана. Перинатальные и неонатальные исходы были такими же, как и при применении других токолитиков. Антенатальной гибели плода не было. Husslein и соавт. (2001) E. V. Cosmi (2001) полагают, что атосибан является эффективным токолитическим средством при терапии угрожающих преждевременных родов, а также и при доношенной беременности, осложнившейся дородовым излитием околоплодных вод. При этом важно подчеркнуть, что атосибан имеет существенно меньше побочных эффектов, в основном связанных с отсутствием его влияния на сердечно-сосудистую систему матери, по сравнению с другими токолитиками. В современном рандомизированном контролируемом двойным слепым опытом исследовании

было показано, что двухчасовая инфузия антагониста окситоцина оказывает более существенное ингибирование преждевременных родов, по сравнению с контрольной группой (Goodwin et al., 1993), однако в этом плане необходимы дальнейшие исследования.

Атосибан является конкурирующим с окситоцин-вазопрессином антагонистом, способным ингибировать окситоцинвызванные сокращения матки. В настоящее время исследования, проведенные в Европе и США, являются немногочисленными. Goodwin и соавт. (1995) в своем обстоятельном обзоре привели фармакокинетику атосибана и его влияние в подавлении преждевременных маточных сокращений. Атосибан может оказывать неблагоприятный эффект на экскрецию воды у матери (Parsons, Spellacy, 1997).

10.4. ДИАЗОКСИД

Широко применяемый для лечения злокачественной и тяжелой гипертензии, диазоксид является мощным ингибитором сократительной способности матки как *in vivo*, так и *in vitro*. Для прекращения сокращения матки препарат назначается в дозе 0,005 г/кг массы тела беременной (схема 6). Его следует вводить в виде внутривенных инфузий с скоростью 0,125 мг/кг в мин (содержимое 1 ампулы – 0,3 г диазоксиды – растворяют в 250 мл 0,5 Na раствора NaCl и вводят со скоростью 6 мл/мин на 60 кг массы тела беременной).

Приготовление препарата. Развести 0,3 г (1 ампула) диазоксиды (гиперстата) в 250 мл Na раствора NaCl; готовый раствор содержит приблизительно 0,0011 г диазоксиды в 1 мл.

Начальная доза. Диазоксид вводят со скоростью 6–7 мл/мин беременной с массой тела 60 кг (0,125 мг/кг в 1 мин) с помощью помпы для дозированного внутривенного введения лекарственных средств.

Повторная доза. Следующую дозу вводят не менее чем через 6 ч после первой дозы. Не следует вводить более 4 доз в течение 24 ч.

Схема 6. Применение диазоксиды при преждевременных родах (Ариас Ф., 1989)

При медленном внутривенном введении препарат почти не влияет на артериальное давление матери и маточно-плацентарный кро-

воток. Однако для лечения преждевременных родов диазоксид широко не применялся, а его возможные побочные действия еще плохо известны (Martona, Bethea, 1982). К одному из таких побочных действий относится развитие гипергликемии у матери, что может привести к стимуляции образования инсулина в организме плода и к последующей гипогликемии у новорожденного. Другим потенциально неблагоприятным действием препарата является увеличение внутрисосудистого объема. На фоне применения диазоксида может также возникнуть гипотензия. По мнению Ф. Ариас (1989), использование данного лекарственного средства должно быть ограничено исследовательскими целями.

Диазоксид относится к гипотензивным средствам, используемым во время беременности в начальной дозе 30 мг внутривенно с пиком действия в течение 2–5 мин и продолжительностью действия 4–24 ч (Сильвер Х., 1999). Диазоксид имеет преимущество в виде простоты введения – внутривенно струйно. Препарат действует преимущественно на артериолы. К недостаткам относится то, что применение в обычных дозах часто вызывает артериальную гипотонию у матери и внутриутробную гипоксию, поэтому рекомендуется назначать минимальные дозы. У препарата отмечается большая продолжительность действия, он вызывает легкую гипергликемию у матери и плода. Снижает тонус матки.

Диазоксид значительно снижает артериальное давление, которое может периодически повышаться в течение ряда дней при введении болюсной формы препарата внутривенно, и его не рекомендуется применять во время беременности. Длительное введение диазоксида способно вызывать нежелательную гипергликемию и угнетение маточных сокращений в родах, при введении больших доз у новорожденных может возникнуть алопеция (Milner, Chouksey, 1972).

Диазоксид был исследован подробно как у беременных животных, так и у человека с целью угнетения преждевременно начавшейся родовой деятельности, а также для снижения артериального давления у матери.

В нескольких из подобных исследований (Milner, Chouksey, 1972; Morishima et al., 1973, 1975; Newayhild et al., 1975; Hawkins, 1987)

было установлено, что диазоксид угнетает активность матки и снижает артериальное давление у плода. Отмечено также, что диазоксид может угнетать высвобождение инсулина и вызывать развитие гипергликемического состояния, подобного тому, которое наблюдается при его использовании для лечения небеременных женщин. В исследовании, выполненном Neuman и соавт. (1979), быстрое внутривенное введение диазоксида оказывало сильное влияние на кровообращение у матери и вызывало изменение частоты сердечных сокращений у плода по типу позднего замедления.

На основании опыта применения диазоксида для лечения взрослых людей, страдающих гипертонией, по-видимому, будет разумным воздержаться от быстрого внутривенного введения этого препарата. Было показано, что медленные вливания диазоксида могут вызывать постепенное снижение артериального давления без развития у пациента острых эпизодов ишемии миокарда и головного мозга, связанных с внезапным резким падением величины артериального давления. Беременные женщины не являются исключением, и быстрое внутривенное введение диазоксида им противопоказано. Учитывая влияние диазоксида на метаболизм глюкозы, этот препарат может оказаться малопригодным для проведения длительной терапии (Бэннер В., 1987).

Диазоксид, помимо антигипертензивного, оказывает угнетающий эффект на гладкую мускулатуру миометрия (Landesman et al., 1968, 1969), однако препарат оказывает диабетогенное воздействие и может вызывать гипотензию.

Диазоксид (гиперстат) по химической структуре имеет элементы сходства с тиазидными диуретиками, однако диуретического действия он не вызывает, а обладает антигипертензивной активностью, расширяя артериолы и снижая периферическое сосудистое сопротивление. Рассматривается как один из основных периферических вазодилататоров. Механизм действия недостаточно изучен.

Применяется внутривенно для быстрого снижения артериального давления при злокачественной гипертонии и гипертонических кризах. Гипотензивное действие развивается через 1 мин после введения, достигает максимума через 2–5 мин и продолжается до 2–12 ч.

Доза для взрослых составляет 1–3 мг/кг = 150 мг. При необходимости вводят повторно (через 5–15 минут) до достижения необходимого эффекта, в дальнейшем, при необходимости, с промежутками 4–24 ч. Обычно назначают в течение 4–5 дней, переводя постепенно больную на прием антигипертензивных препаратов внутрь.

При применении диазоксиды могут наблюдаться задержка натрия в организме с развитием отеков, гипергликемии, жажды, сонливости, тахикардии (Машковский М. Д., 2000).

Форма выпуска: 1,5% раствор в ампулах по 20 мл (0,3 г).

Препарат вызывает уменьшение гломерулярной функции почек, задержку воды и натрия и повышает образование ренина. На метаболическом уровне вызывает гипергликемию, что коррелируется с угнетением образования инсулина в клетках поджелудочной железы, повышением гликогенолиза в печени, как результатом высвобождения катехоламинов, одновременно сопровождается повышением в плазме крови свободных жирных кислот. Продемонстрирован релаксирующий эффект диазоксиды на тонкий кишечник, уретры и матки с вазодилатирующим эффектом на артериолы. Уменьшение продукции кортизона наблюдается через 1–2 нед. терапии диазоксидом.

Побочные эффекты диазоксиды проявляются в виде гиперурикемии, отеков и повышения объема плазмы крови, что приводит к нарушению баланса сердечной функции, тошноте, рвоте, экстрапиримидным симптомам, запорам, лейкопении, тромбоцитопении, эозинофилии и гипертрихозу (после нескольких месяцев лечения). В плазме крови период полураспада препарата составляет около 28 ч, и он связывается с белками крови на 90%. Диазоксид конкурирует с другими веществами, такими как пероральные антикоагулянты и фенитоин (Onnis, Grella, 1984). В акушерской практике используется при лечении гестоза и преждевременных родов.

Диазоксид переходит через плацентарный барьер (Beck, 1973; Onnis, Grella, 1970; Milner, Chouksney, 1972; Boulos et al., 1970; 1971; Nuwayhid et al., 1975). Концентрация препарата в крови пуповины составляет половину концентрации крови матери. Диазоксид также обнаружен в амниотической жидкости, в моче у новорожденных

в течение первой недели жизни в неонатальном периоде (Milner, Chouksney, 1972). У овец и коз введение препарата в дозе 5 мг/кг вызывает в крови плода повышение уровня диазоксида, составляющее половину от концентрации в крови матери (Boulos et al., 1971). У коз, овец, морских свинок внутривенно введение 5 мг/кг диазоксида каждые 8 ч приводит к появлению препарата в крови плода, составляющее примерно 50% от концентрации в крови матери, и постоянный уровень диазоксида достигается в крови плода через 120 мин после его введения матери (Nishimura, Tanimura, 1976).

Диазоксид используется для лечения гестоза (Morris et al., 1977; Finnerty et al., 1963, 1970, 1971; Michael, 1972; Pennington, Picker, 1972; Pohl et al., 1972) и как токолитическое средство при лечении угрожающих преждевременных родов (Landesman et al., 1969; Barden, Keenan, 1971), без отрицательного воздействия на организм матери или плода. В некоторых исследованиях указывается на фетотоксическое действие препарата. Так, 12 пациенток, у 9 из которых имело место тяжелая преэклампсия и у 3 – эклампсия, проводилось лечение диазоксидом в дозе 300 мг. Отмечено быстрое уменьшение систолического и диастолического артериального давления без серьезных влияний на организм матери или состояние плода (Morris et al., 1977).

Применение диазоксида в дозе от 60 до 300 мг у 16 рожениц при нормальном течении родов с оценкой его токолитического эффекта показало, что во всех случаях препарат приводит к уменьшению интенсивности и частоты маточных сокращений, которые были прямо пропорциональны вводимой дозе диазоксида. Не было выявлено побочных эффектов у плода (Landesman et al., 1969). 15 беременным женщинам при срочных или преждевременных родах вводился диазоксид в дозе 60 мг, подразделенный на части, внутривенно. Продемонстрировано угнетение сокращений матки без выраженных побочных эффектов у матери или плода (Barden, Keenan, 1971). Michael (1972) применил у 9 беременных с гестозом сочетание диазоксида с диазепамом, получив хороший терапевтический результат. У 4 новорожденных, матери которых получали во время беременности ди-

азоксид, в течение 19–69 дней наблюдались симптомы алопеции. В то же время у новорожденных не выявлено никаких изменений в артериальном давлении или гипергликемии (Milner, Chouksney, 1972).

У лабораторных животных диазоксид переходит плацентарный барьер (Boulos et al., 1970, 1971; Nuwayhid et al., 1975). В опытах на обезьянах продемонстрировано токолитическое действие препарата (Wilson et al., 1974; Morishima et al., 1976). У овец и коз выявлен диабетогенный эффект препарата (Boulos et al., 1971) или его гипергликемический эффект у плода (Nuwayhid et al., 1975) при отсутствии изменений в системной гемодинамике. У обезьян применение внутривенно диазоксида в дозе 0,065 мг/кг в мин в течение 4 ч угнетает маточную активность при преждевременных родах. Препарат приводит к тахикардии у матери, но без изменений в системной гемодинамике и кислотно-основного состояния крови у плода (Morishima et al., 1976). Были проведены исследования, когда использовалось несколько методик введения диазоксида: 7 овцам на сроках беременности 94–131 день гестации осуществлялось быстрое введение диазоксида в дозе 5 мг/кг в мин или в дозе 0,06 мг/кг в мин в течение 3 ч. Установлено, что быстрое введение препарата приводило к тахикардии у матери с гипотензией и существенным уменьшением маточного кровотока, а при медленном введении вещества не выявлено этих эффектов. В обоих случаях, не выявлено признаков дистресса плода (Caritis et al., 1976). У коз и овец диазоксид, примененный на сроках беременности 110–115 дней, приводил к деструкции клеток поджелудочной железы плода. Одновременно отмечена существенная гипергликемия у плода (Boulos et al., 1971). У коз, овец, морских свинок диазоксид, вводимый внутривенно в дозе 5 мг/кг каждые 8 ч, приводил к существенной гипергликемии у плода. У всех трех видов особей 75% новорожденных имели признаки диабетогенного воздействия препарата. Гистологическое исследование плодов, полученных при аборте или при антенатальной гибели в результате лечения диазоксидом в течение 5 дней, выявило дегенерацию бета-клеток поджелудочной железы. Может иметь место появление гиалиновых мембран (Boulos et al., 1970). По данным О. И. Карпова, А. А. Зайцева (1998), риск для плода у животных проявлялся в ви-

де аномалий скелета и поджелудочной железы. У человека препарат быстро проникает через плацентарный барьер и в крови плода создает концентрации, равные материнским. Диазоксид может уменьшать перфузию плаценты, требуется внимательное наблюдение за скоростью его введения. Диазоксид является потенциальным релаксантом маточной мускулатуры, действует дозозависимо. Может вызывать транзиторную гипергликемию у плода.

Диазоксид в неонатологии. Диазоксид используют для терапии трудноизлечимой гипогликемии при упорном гиперинсулизме.

Диазоксид применяется для лечения тяжелой гипертензии во время беременности, проникает через плаценту, и его длительное применение может нарушать гомеостаз глюкозы у новорожденного. Его использование во время беременности также связывают с развитием у новорожденного алопеции и гипертрихоза. При назначении во время родов он может влиять на тонус матки и задерживать наступление родов, пока не назначается окситоцин.

У младенцев диазоксид применяется для лечения гипогликемии, развивающейся при гиперинсулизме. Секретция инсулина бета-клетками поджелудочной железы контролируется АТФ-чувствительными калиевыми (K_{ATP}) каналами. В присутствии глюкозы каналы закрываются, что приводит к деполяризации клеточной мембраны, притку ионов кальция и секреции инсулина. Диазоксид подавляет секрецию инсулина, открывая K_{ATP} каналы.

Гиперинсулинизм новорожденных иногда разрешается в течение 1–2 дней (например, у детей, рожденных от матерей, страдающих сахарным диабетом), и в этих случаях в применении препарата нет необходимости. У других детей гиперинсулинизм может длиться в течение 2–4 нед. (обычно при задержке внутриутробного развития или перинатальной асфиксии), в этих случаях применение диазоксида может оказаться полезным. Персистирующая младенческая гиперинсулинемическая гипогликемия («незидиобластоз») является гетерогенным заболеванием, но в большинстве случаев обнаруживается какой-либо генетический дефект. Применение диазоксида оказывается эффективным в большинстве случаев относительно умеренного течения заболевания. В тяжелых случаях происходит потеря функ-

ционирующих $K_{ATФ}$ каналов, что может объяснять плохую чувствительность к лечению диазоксидом, эти случаи обычно требуют проведения субтотальной панкреатомии.

Для лечения гиперинсулинизма диазоксид должен назначаться внутрь, так как он хорошо всасывается при пероральном приеме и имеет длительное время полужизни (10–20 ч). Назначение хлоротиазида (10 мг/кг дважды в день) предотвращает задержку жидкости и солей и помогает повысить концентрацию глюкозы.

При лечении персистирующей гипогликемии диазоксид назначается по 5 мг/кг внутрь или внутривенно 2 раза в день. Дозы препарата, превышающие 15 мг/кг в сутки, редко имеют какое-либо дополнительное преимущество (BMJ. 2000. Под ред. проф. Н. П. Шабалова).

10.5. γ -АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА

В 1950 году в головном мозге млекопитающих была идентифицирована нейтральная аминокислота, представляющая собой γ -аминомасляную кислоту (ГАМК). Были получены сведения об участии ГАМК в регуляции сердечно-сосудистой системы, секреции гормонов, процессов сна, специальных сенсорных функций и др. (Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987, 2000).

По локализации можно различать пре- и постсинаптические ГАМК-рецепторы, а также центральные и периферические.

ГАМК является тормозным нейромедиатором, несмотря на то что она может вызывать как гиперполяризацию, так и деполяризацию мембран клеток, содержащих ГАМК-рецепторы.

П. В. Сергеев и соавт. (1994) представили экспериментальное обоснование для клинического изучения ГАМК – положительных веществ при угрозе невынашивания беременности. С помощью метода бароутерографии установлено, что фенибут в дозе 50 мг/кг и феназепам в дозе 2,5 мг/кг внутривенно оказывают угнетающее действие на сократительную изометрическую (плодоизгоняющую) деятельность матки небеременных и беременных крольчих.

Показано, что фенибут (150 мг/кг) и феназепам (3 мг/кг) не вызывают отрицательного влияния на развитие плода у крыс. Авторы

рекомендуют клиническое изучение фенибута и феназепама в качестве гравидопротекторов при угрозе невынашивания беременности. Фенибут обладает элементами ноотропной активности; оказывает транквилизирующее действие, уменьшает напряженность, тревогу, улучшает сон; удлиняет и усиливает действие снотворных, наркотических, нейролептических веществ; противосудорожной активностью не обладает (Машковский М. Д., 2000).

Нами (Абрамченко В. В., Каплун И. Б., 1995) с целью нормализации психосоматического состояния беременных и нормализации сократительной деятельности рекомендован транквилизатор бензодиазепинового ряда, нозепам на сроках беременности 38–40 нед. Нозепам рекомендован короткими курсами в дозе 10–20 мг на однократный прием в зависимости от массы тела беременной. Применение нозепама в 50% случаев приводит к снижению психосоматического напряжения, в основном за счет улучшения нервно-психического состояния беременных. В 75% применение нозепама нормализует сократительную активность матки, в частности, дна, тела и нижнего сегмента матки, улучшат координацию сокращений миометрия. Применение нозепама в III триместре беременности практически не влияет на длительность родового акта и не оказывает неблагоприятного влияния на состояние плода. П. В. Сергеев и соавт. (1994) осуществили поиск потенциальных токолитиков среди веществ, активирующих ГАМК-ергическую систему. У беременных крольчих (26–30-й дни) фенибут (50 мг/кг) и феназепам (2,5 мг/кг) оказывают угнетающее влияние на сокращения матки вплоть до их полного прекращения. При введении фенибута в дозе 100 мг/кг наблюдается прекращение схваток. Препарат рекомендуется назначать в первые 2 дня по 0,75 мг/кг через 8 ч, на 3 сутки – по 0,5 мг/кг через 8 ч в течение еще 3–5 суток (Волков А. Е. и соавт., 1989).

Фенибут и феназепам обладают физиологическим ГАМК-ергическим механизмом торможения сократительной активности матки (Сизов П. И., Яснецов В. С., 1990). ГАМК-положительные вещества, в частности фенибут, обладают ноотропным и антигипоксическим действием (Островская Р. У., Трофимов С. С., 1984). Феназипам-транквилизатор ГАМК-ергического действия (Воронина Т. А. и соавт.,

1982) является эффективным гравидопротектором при угрозе невынашивания беременности.

10.6. ТРИПСИН

Эндогенный протеолитический фермент, разрывающий пептидные связи в молекуле белка, расщепляет также высокомолекулярные продукты распада белков, полипептиды типа пептонов, а также некоторые низкомолекулярные пептиды, содержащие определенные аминокислоты (аргинин, лизин).

Трипсин представляет собой белок с относительной молекулярной массой 21 000. Образуется в поджелудочной железе млекопитающих, где содержится в виде неактивного трипсиногена; переход последнего в трипсин происходит под влиянием другого фермента – энтерокиназы, а также под действием самого образовавшегося трипсина.

Для применения в медицинской практике трипсин получают из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Основным лекарственным препаратом является *трипсин кристаллический*. Этот препарат разрешен как для местного, так и для парентерального применения. Трипсин кристаллический вводят внутримышечно взрослым по 0,005–0,01 г (5–10 мг) 1–2 раза в день. Непосредственно перед применением 0,005 г (5 мг) трипсина кристаллического растворяют в 1–2 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида или 0,5–2% раствора новокаина. Раствор вводят глубоко в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы. На курс рекомендуется 6–15 инъекций. После внутримышечного введения трипсина кристаллического могут возникнуть болезненность и гиперемия на месте инъекции. Иногда наблюдаются повышение температуры и тахикардия. Выпускается препарат в виде порошка в ампулах или герметически закрытых флаконах по 0,005 и 0,01 г (5 и 10 мг). Futamura и соавт. (1999) в эксперименте на мышах разработали профилактику преждевременных родов с помощью ингибитора трипсина мочи. Известно, что ингибитор трипсина мочи оказывает угнетающий эффект на образование цитокинов из макрофагов, стимулируемых липополисахари-

дами (Kobayashi et al., 1998). Разработка новых экспериментальных моделей на животных включает применение низких доз липополисахаридов 2 раза с 3-часовым интервалом гибридным мышам на 15–17-й день беременности (Kaga et al., 1996). Используя эту новую модель, Futamura и соавт. (1999) продемонстрировали превентивный эффект ингибитора трипсина мочи, ритодрина и магния сульфата. Установлен также синергический эффект ингибитора трипсина мочи в сочетании с ритодрином или влияния сульфата магния на преждевременные роды (Kaga et al., 1996, 1997; Kajikawa et al., 1998).

В соответствии с превентивным эффектом ингибитора трипсина мочи (urinary trypsin inhibitor) на преждевременные роды, Futamura и соавт. (1999) оценили влияние его на маточные сокращения, созревание шейки матки, трофобластический апоптоз, амниотическую проницаемость и определение уровней цитокинов в плазме крови и амниотической жидкости. Показано, что ингибитор трипсина мочи эффективен в профилактике преждевременных родов (Kaga et al., 1996; Kakinuma et al., 1997). Таким образом, гипотеза, что превентивный эффект ингибитора трипсина мочи в профилактике преждевременных родов у мышей опосредуется через профилактику активации цитокинов в виде цепной реакции подтверждается. Однако механизм профилактического действия ингибитора трипсина мочи на продукцию цитокинов, вызываемых липополисахаридами, остается неясным. В 1996 году Kaga и соавт. сообщили о превентивном эффекте ингибитора трипсина мочи, вызванном липополисахаридами преждевременных родов у мышей. Кроме того, продемонстрировано, что ингибитор трипсина мочи оказывает ингибирующий эффект на маточные сокращения и созревание шейки матки, трофобластический апоптоз, амниотическую проницаемость и уровни цитокинов в плазме крови и в амниотической жидкости в разработанной модели преждевременных родов у мышей (Kaga et al., 1996, 1997; Kakinuma et al., 1997; Kajikawa et al., 1998). Таким образом, эти результаты показывают, что ингибитор трипсина мочи предохраняет патогенетически преждевременные роды при угнетении образования цитокинов. В акушерском отделе Института акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта В. В. Ананьевой (2000) была изучена

роль биологически активных продуктов плацентарного происхождения в механизмах родовой деятельности. Установлено, что с развитием родовой деятельности активность плацентарных макрофагов, выражаемая в том числе и в секреторной способности, изменяется. В супернатантах, полученных после культивирования клеток, по мере прогрессирования беременности содержание интерлейкина-1а и интерлейкина-1в увеличивается. В околоплодных водах, независимо от сроков беременности, при развитии родовой деятельности значительно возрастает содержание интерлейкина-8. Полученные результаты иммунологических исследований свидетельствуют об активации компонентов иммунной системы при развитии родовой деятельности, что, в частности, выражается в изменении продукции цитокинов и оксида азота иммунокомпетентными клетками маточно-плацентарного комплекса.

Futamura и соавт. (1999), используя ряд методик, в эксперименте четко показали, что липополисахаридная связывающая способность к макрофагам *снижается* при внесении клеток ингибитора трипсина мочи. Этот эффект развивается на рецепторном уровне липополисахаридов, при этом большая часть ингибитора трипсина мочи связывается с клеточной мембраной макрофагов, и потом часть из них становится инкорпоративной внутри их. Авторы исследовали эффект ингибитора трипсина мочи на внутриклеточный сигнал транскрипционной системы в макрофагах, стимулируемых липополисахаридами. Ингибитор трипсина показал ингибирующий эффект через снижение активности протеинкиназы С в макрофагах мыши. Кроме того, показано, что интерлейкин-1а и НФО-а приводят к повреждению плаценты крыс, и интерлейкин-1, очевидно, является триггером преждевременных родов (Steinbirm et al., 1988).

Таким образом, эти результаты экспериментальных исследований и клинических исследований, проведенных В. В. Ананьевой (2000), подтверждают гипотезу, что ингибитор трипсина мочи оказывает превентивный эффект на возникновение преждевременных родов за счет профилактики активации цитокинов. Известно, что плацентарные макрофаги являются многофункциональными клетками, они секретируют более 100 цитокинов и синтезируют большое количество

эффektorных молекул, таких как простагландины серии E₁ и E₂, тромбоксаны A₂ и B₂, реактивные кислородные метаболиты, компоненты системы комплемента, оксид азота, а также многие другие. Таким образом, антицитокининовая терапия является патогенетически обоснованной в профилактике преждевременных родов.

10.7. ЭТАНОЛ

Этанол используют в течение последних 30 лет для угнетения преждевременно начавшейся родовой деятельности, хотя его эффективность в этом отношении никогда не была доказана. По данным Fuchs и соавт. (1967), применение этанола при преждевременных родах и целом плодном пузыре приводило к задержке родов на 72 ч у 67% (у 35 из 52 женщин). В 1976 году Fuchs подробно описал опыт применения этанола для сохранения беременности. Из 319 новорожденных уровень неонатальной смертности составил 135 на 1000 рождений. Steer, Petrie (1977) обнаружили, что если шейка матки в начале терапии раскрыта не более чем на 1 см, то у 83% женщин беременность будет продолжаться, и сократительную деятельность матки удастся остановить на один день или больше. У женщин этой группы, получавших этанол, лечение было успешным в 73% случаев, у женщин, принимавших раствор сульфата магния, – в 96%, а в группе с плацебо (5-процентный водный раствор декстрозы) – в 60% случаев. Однако если в момент начала лечения шейка матки была раскрыта на 2 см и более, то результаты оказывались совсем другими. В этом случае только 16% беременностей сохранялись 24 ч и дольше. В группе получавших этанол беременность успешно сохранялась у 8% женщин, в то время как раствор магния сульфата и 5-процентный водный раствор декстрозы оказывались эффективными в 25% случаях каждый. На основании этих результатов Steer, Petrie делают вывод, что «как этанол, так и раствор сульфата магния оказывают определенный эффект при лечении с целью сохранения беременности. По-видимому, этот эффект непосредственно связан со степенью раскрытия шейки матки в момент начала терапии. Если лечение начать, пока шейка матки раскрылась не бо-

лее чем на 1 см, то весьма вероятно, что преждевременные родовые схватки прекратятся». Возможна и другая интерпретация: у женщины с болезненными схватками и раскрытием шейки матки на 2 см и более скорее можно предположить истинные преждевременные роды, чем у женщины с раскрытием шейки матки всего на 1 см или меньше.

Представления о роли нейрогипофизарных гормонов в физиологии родов с течением времени менялись. В целом показано, что введение этанола подавляет выделение окситоцина задней долей гипофиза (Fuchs F., Fuchs A., 1973). После первых сообщений в 1965 году F. Fuchs и соавт. (1967), A. Fuchs (1979) опубликовали ряд экспериментальных и клинических работ о применении этанола, и эти препараты стали основными простагландинами данного вида терапии. С тех пор в их клинике более 450 женщин с преждевременными родами прошли лечение этанолом. Метод получил широкое распространение, особенно в США, где бета-миметические препараты были разрешены к применению для предотвращения преждевременных родов только в 1980 году. Сначала в течение 2 ч производится нагрузка этанолом по 75 мл/кг в час в виде 10% раствора, затем доза этанола уменьшается до 1,5 мл/кг в час и дается в течение следующих 10 ч. У женщин, поступивших с целым плодным пузырем, общий успех определялся по прекращению схваток или задержке родов не менее чем на 72 ч и составлял около 65%. Однако ретроспективное обследование 165 родившихся живыми детей в сравнении с контрольной группой показало, что у новорожденных с массой тела 1000–1500 г, если их матери получали этанол, оценка по шкале Апгар сразу после рождения была значительно ниже, а уровень неонатальной смертности выше, чем в контрольной группе (Fuchs F. et al., 1979). Кроме того, в группе, где применялся этанол, чаще встречался респираторный дистресс-синдром, особенно у детей с массой тела выше 2000 г. Эта проблема, по-видимому, чаще всего возникала у детей, которые родились после неудачи данной терапии, когда в крови матери еще оставалось некоторое количество этанола. Авторы делают вывод, что в случае, когда применение этанола явно не прекращает схватки, терапию следует поскорее отменить, чтобы до родов из орга-

низма матери удалить по возможности больше этанола. Те же исследователи сравнили действие этанола и ритодрина, показав, что применение бета-миметических препаратов дает лучшие результаты, чем этанол. Sprearing (1979) провел аналогичную работу по сравнению этанола и сальбутамола. Родовая деятельность была приостановлена на 48 ч и более у 32% женщин первой группы и у 60% женщин второй группы. Однако статистической достоверности это различие не имеет, поскольку обследованы были всего 22 женщины в одной и 20 женщин в другой группе. Для беременных и для врачей сальбутамол был более приемлемым, чем этанол. Gruff (1971) не смог обнаружить различия между действием этанола и глюкозы для сохранения беременности. При терапии этанолом отмечены такие осложнения, как лактоацидоз, аспирационная пневмония и метаболический ацидоз (Ott et al., 1976), а также нервная депрессия после окончания терапии (Greenhouse et al., 1969). Тошнота, рвота, головная боль и беспокойство представляют собой частые, но менее опасные побочные реакции при внутривенном вливании этанола.

В заключение необходимо сказать, что хотя этанол, как было показано, обладает определенной способностью прекращать схватки, однако бета-миметические препараты более приемлемы для беременных и, возможно, связаны с меньшей частотой неонатальной заболеваемости, чем этанол. Можно было бы утверждать, что механизм действия этанола отличается от аналогичного у бета-миметических препаратов и что сочетание этих двух методов способно усилить эффективность лечения. Однако в Европе, где есть широкий выбор бета-адренергических стимуляторов, едва ли найдутся больницы, в которых терапия этанолом рекомендуется в качестве основной (Виквист Н., 1984). Но как бы ни смотрел на это тот или иной врач, ясно, что алкоголь, который всегда есть в наличии, все еще может пригодиться в критических ситуациях, когда бета-миметических препаратов не будет под рукой или они будут противопоказаны. Поэтому до того как бета-миметики получили широкое распространение, наиболее изученным лекарственным средством, применяемым для угнетения преждевременных родов, был вводимый внутривенно этанол. Хотя как в неконтролируемых, так и контролируемых с по-

мощью плацебо исследованиях было показано, что для успешного действия такого лечения помехой к его применению была необходимость достижения уровня содержания этанола в крови матери приблизительно в 0,12–0,18%.

Проводимые в последнее время кампании против употребления алкоголя во время беременности привели к тому, что такое лечение стало психологически неприемлемым для многих женщин и врачей-акушеров. Время от времени публиковались сообщения о тяжелых осложнениях, развившихся у матерей (Виквист Н., 1981, 1984). Основной документированной опасностью, связанной с лечением этанолом, является увеличение показателя неонатальной смертности среди детей, родившихся с массой 1000–1500 г, и увеличение частоты случаев респираторного дистресс-синдрома с несколько большей массой тела при рождении (Lauersen et al., 1977; Zervoudakis et al., 1980). Сообщалось также о случаях нарушений поведенческих реакций у новорожденных. По мнению Дж. Ламли (1991), такие результаты, наблюдаемые в неонатальном периоде, не позволяют рекомендовать использование этанола.

Н. П. Скакун (1981) указывает, что всасывание этанола в желудочно-кишечном тракте беременных происходит менее интенсивно. Его концентрация в крови беременных не столь высока, как у небеременных, однако удлиняется период нахождения этанола в тканях организма и тем самым замедляется его элиминация. Распределение этанола в организме происходит по законам диффузионного равновесия и зависит от содержания воды в органах и тканях. С увеличением сроков беременности повышается объем клеточной жидкости, что сопровождается относительным снижением концентрации этанола в крови и уменьшением его фетопатического эффекта.

Основное количество (до 90%) введенного в организм этанола метаболизируется в печени путем гидроксирования до ацетальдегида. Этот процесс обеспечивается ферментом алкогольдегидрогеназой. Затем происходит окисление ацетальдегида. Этанол и ацетальдегид обладают выраженными липотропными свойствами и поэтому легко проникают через различные биологические мемб-

раны. Метаболизм этанола в организме беременных происходит приблизительно с такой же скоростью, как и вне беременности (Кирищенко А. П., Тараховский М. Л., 1990).

В США 19% беременных женщин употребляют алкоголь, 20% – курят сигареты и 5,5% – употребляют запрещенные наркотические вещества (Раут Ч. П. и соавт., 1998).

Внутриутробное воздействие алкоголя приводит к появлению ряда проблем от врожденных пороков до неврологических расстройств и нарушений развития. Хотя последствия воздействия алкоголя хорошо распознаются, механизмы их формирования под влиянием проникающего через плаценту алкоголя и/или его метаболитов точно неизвестны.

Этанол накапливается в амниотической жидкости и присутствует там даже тогда, когда он уже отсутствует в крови матери. Это значит, что однократно принятый алкоголь длительно действует на плод.

Употребление алкоголя будущей матерью в I триместре беременности может привести в дальнейшем к существенным и часто повторяющимся проблемам в обучении и поведении появившегося на свет ребенка.

Воздействие алкоголя вместе с умеренным употреблением сигарет ослабляет и изменяет процесс познания у новорожденных. Однако неясно, как никотин или другие наркотические вещества, включая кофеин и диазепам, усиливают действие алкоголя.

Постнатальные окружающие условия могут изменить проявления воздействия алкоголя на плод.

При употреблении будущей матерью алкоголя риск выкидыша увеличивается в 2–4 раза (Раут Ч. П. и соавт., 1998).

Однако, справедливости ради, следует отметить, что при обсуждении данных медицинской литературы по оценке эффективности внутривенного введения этилового спирта при угрожающих преждевременных родах, а также побочного действия этилового спирта на плод ни один из авторов, изучавших эту проблему, не зарегистрировал отрицательного влияния однократного капельного внутривенного введения матери 10-процентного раствора этилового спирта. У детей

в раннем неонатальном периоде и в более поздние сроки их жизни не отмечено отклонений в психоневрологическом статусе.

Обращает на себя внимание, в противоположность более ранним исследованиям, что частота развития респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей, родившихся после лечения 10-процентным раствором этилового спирта, ниже, чем таковая при обычном лечении угрожающих преждевременных родов (Krasomski et al., 1988). По данным Czapla (1981), у 101 пациентки проведено лечение угрожающих преждевременных родов 10-процентным раствором этанола. В первый день лечения 700 мл с этанолом вводились со скоростью: первые 250 мл – 80 кап/мин и остальные 500 мл – со скоростью 30 кап/мин. Во второй день вводили 500 мл со скоростью 30 кап/мин, а в третий и последующие сутки – 250 мл со скоростью 30 кап/мин. Средняя продолжительность лечения составила 5 дней. Концентрация в крови матери алкоголя составила 0,5% в первый день лечения и в последующие – 0,2%. Срочные роды после лечения наступили у 70% женщин, что эффективнее, чем обычными методами. В обзоре A. Fuchs, F. Fuchs (1981) этиловый спирт назван наиболее эффективным средством для предупреждения преждевременных родов. В механизме токолитического действия этанола, по-видимому, основным является угнетение высвобождения окситоцина, роль последнего рассматривается с точки зрения его способности запускать роды. Предполагают, что этанол может также угнетать родовую деятельность за счет:

- влияния на другие эндогенные вещества, стимулирующие родовую деятельность (простагландины, норадреналин);
- высвобождения веществ, тормозящих матку;
- прямого угнетающего влияния на миометрий;
- изменения метаболизма в миометрии.

Вводят этанол, как правило, внутривенно в виде 10-процентного раствора в 5-процентном растворе декстрозы. Изменения в дозировке или длительности введения этанола резко снижают его эффективность. Эйфории не отмечено. При необходимости этанол можно применять внутрь, а также в сочетании с другими токолитическими средствами – бета-миметиками, гормонами, ингибиторами простаг-

ландинсинтазы. Хочется отметить исследование Schröck и соавт. (1989) о применении низких доз этанола для торможения преждевременной активности матки. Среди токолитиков наиболее распространены бета-миметики. Однако введение этих препаратов не всегда эффективно, связано с потенциальным риском для плода и имеет ряд противопоказаний. Ранее в качестве токолитика использовали этанол в виде инфузий в интоксикационных дозах, в настоящее время этот метод применяется редко. Schröck и соавт. (1989) изучили эффективность инфузии этанола при малой скорости введения, одного или в комбинации с ритодрином. Обследовано 54 женщины с угрозой преждевременных родов на 20–36-й нед. беременности. 14 беременным бета-миметические препараты были противопоказаны, поэтому использовали только этанол. У 40 женщин последний применяли вместе с ритодрином после того, как один ритодрин (0,2 г/мин) не тормозил активность матки. Этанол с ритодрином применяли в инфузиях, доза ритодрина составляла 0,2 г/мин, доза этанола – 0,11 г/кг в ч. В общей сложности было проведено 64 курса лечения, 14 – одним этанолом, 50 – комбинацией этанола с ритодрином. Успешное торможение схваток достигнуто в 81% случаев в среднем через 15,3 ч. Рождение недоношенного ребенка (с массой тела менее 2500 г) было предотвращено у 70% женщин. Никаких побочных эффектов этанола не наблюдали. Таким образом, этанол является достаточно эффективным методом лечения преждевременных родов. В то же время недостаточно изучены возможные механизмы эффекта этанола при угрозе преждевременных родов.

Таким образом, начиная с 1967 года, когда F. Fuchs впервые ввел этанол в клиническую практику для лечения преждевременных родов и дал обоснование эффекта его возможного действия на сократительную деятельность матки, которое заключалось в угнетении высвобождения окситоцина и вазопрессина из задней доли гипофиза. Необходимо учитывать, что при введении этанола в течение 6–12 часов чаще развивается дистресс-синдром, по сравнению с контролем. Этанол целесообразно применять при следующих показаниях:

- сроки беременности до 36 нед.;
- раскрытие шейки матки до 3 см;

- при наличии целого плодного пузыря;
- при наличии маточных сокращений продолжительностью 30 с с интервалом каждые 10 мин при регистрации маточной активности в течение 30 мин.

Этанол вводится в виде 10-процентного раствора в 5-процентном растворе декстрозы в дозе 60 мл (4,8 г/ч), и затем необходимо повышать дозу до 90 мл (7,2 г/ч). Максимальное количество составляет 120 мл (9,6 г/ч). Инфузионная терапия должна продолжаться в течение 12 ч и затем постепенно уменьшаться каждые 12 ч до 30 мл/ч (2,4 г/ч). У беременных женщин весом 60–80 кг происходит метаболизм около 6–8 г этанола в час, а средняя концентрация в среднем составляет 7,2 г и, таким образом, ожидаемая концентрация в крови составляет 20 мг/100 мл. Длительность токолиза составляет 8–27 ч в дозе 0,11 г/кг массы тела с колебаниями от 0,025 до 0,183 г/кг в ч. Общая доза равна 19–4371 г, в среднем 838 г (около 12 г/кг). При токолизе этанолом, на 28 нед. гестации прекращение родов отмечено у 90% беременных, а на сроках беременности меньше 28 нед. зарегистрирован меньший эффект: только у 5 из 11 беременных (45%) отмечено прекращение родовой деятельности (Schröck et al., 1989). Таким образом, этанол является достаточно эффективным методом лечения преждевременных родов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Абдулкеримов С. А., Слепцова С. И., Голяс Ю. Е.* Методологическое обеспечение разработки моделей индивидуального прогноза исхода беременности // Вестник АМН СССР. 1990. № 5. С. 15–17.
- Абрамченко В. В.* Методика двухканальной внутренней гистерографии // Казанский медицинский журнал. 1981. № 5. С. 53–55.
- Абрамченко В. В.* Перинатальная фармакология. СПб.: Издательство «Логос», 1994. 464 с.
- Абрамченко В. В., Гладун Е. В., Корчмару В. И.* Профилактика и лечение некоторых осложнений беременности и родов адренергическими средствами. Кишинев: Штиинца, 1991. 129 с.
- Абрамченко Е. В., Капленко О. В.* Адренергические средства в акушерской практике: Петрополис, 2000. 270 с.
- Ананьева В. В.* Роль биологически активных продуктов плацентарного происхождения в механизмах родовой деятельности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000.
- Аржанова О. Н.* Патогенетические механизмы гипертензивного синдрома при позднем токсикозе беременных, его лечение и профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1993. 30 с.

- Базян А. С. Физиологическая роль аутоадренорецепторов. М.: Наука, 1991. 160 с.
- Бакшеев Н. С., Орлов Р. С. Сократительная функция матки. Киев: Здоровья, 1976. 183 с.
- Брендел К. (Brendel K.), Дахэмел Р. К. (Duhamel R. C.). Эмбриотоксические лекарственные препараты // Клиническая фармакология при беременности / Под ред. Х. П. Кьюмерле, К. Брендела; Пер. с англ. В. А. Косаренкова: В 2 т. Т. 2. М.: Медицина, 1987. С. 87–121.
- Бурлев Б. А., Волобуев А. И., Сидельникова Б. М., Оганесян А. Ж. Взаимосвязи между маточно-плацентарным кровотоком и показателями гормональной и метаболической активности у беременных с угрозой прерывания // Вестник АМН СССР. 1990. № 5. С. 10–14.
- Бурн Г. Р., Робертс Д. М. Лекарственные рецепторы и фармакодинамика // Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. Т. 1. М.; СПб.: Биом-Невский Диалект, 1998. 612 с.
- Воскресенский С. Л. Основы физиологии и патологии сократительной функции матки // Клиническое акушерство / Под ред. И. В. Дуда, В. И. Дуда. М.: Высшая школа, 1997. С. 80–107.
- Вошева Т. П. Особенности центральной гемодинамики при угрозе прерывания беременности поздних сроков с учетом типа кровообращения и метода лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997. 23 с.
- Вуд Э. К. Дальнейшие исследования проблемы недоношенности // Недоношенность: Пер. с англ. / Под ред. В. Х. Ю. Виктора, Э. К. Вуда. М.: Медицина, 1991. С. 359–368.
- Вьяскова М. Г., Сорокина З. Х. Показатели физического развития маловесных новорожденных 22–28 недель гестации // Вестник АМН СССР. 1990. № 5. С. 36–40.
- Голота В. Я., Бенюк В. А. Прогнозирование преждевременных родов // Материалы VI съезда акушеров-гинекологов Казахстана. Алма-Ата, 2000. С. 15–16.

- Громыко Г. Л.* Дифференциальный подход к лечению плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1995. 22 с.
- Гуськова Н. А.* Сравнительная оценка эффективности применения бета-адреномиметиков и их сочетания со спазмолитином при угрожающих и начавшихся преждевременных родах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1984. 22 с.
- Дворянский С. А., Арасланова С. Н.* Преждевременные роды (продолгование недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием вод). М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Издательство НМГА, 2002. 93 с.
- Дуда И. В.* Нейрогуморальные нарушения при патологии сократительной деятельности матки и методы ее лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Минск, 1984. 33 с.
- Дуда И. В., Дуда В. И.* Клиническое акушерство. Минск: Вышэйш. шк., 1997. 604 с.
- Катцунг Б. Г.* Базисная и клиническая фармакология: В 2 т.; Пер. с англ. М.; СПб.: Бином-Невский Диалект, 1998. 612 с.
- Кочиева С. К., Малышева В. А., Прохорова Л. М. и др.* Послеродовый период после преждевременных родов // Вестник АМН СССР. 1990. № 5. С. 29–31.
- Кулаков В. И., Мурашко Л. Е.* Преждевременные роды. М.: Медицина, 2002. 176 с.
- Кулаков В. И., Червакова Т. В., Сидельникова В. М., Романова Е. А.* Состояние проблемы невынашивания беременности // Вестник АМН СССР. 1990. № 5. С. 3–6.
- Кьюмерле Х. П.* Общая клиническая фармакология диаплацентарного и раплацентарного переноса // Клиническая фармакология при беременности: В 2 т. Т. 1. / Под ред. Х. П. Кьюмерле, К. Брендла; Пер. с англ. В. А. Косаренкова. М.: Медицина, 1987. С. 88–103.

- Ламли Дж.* Прогнозирование преждевременных родов // Недоношенность: Пер. с англ. / Под ред. В. Х. Ю. Виктора, Э. К. Вуда. М.: Медицина, 1991. С. 61–75.
- Ламли Дж.* Профилактика преждевременных родов // Недоношенность: Пер. с англ. / Под ред. В. Х. Ю. Виктора, Э. К. Вуда. М.: Медицина, 1981. С. 75–105.
- Ланге С. З.* Пресинаптические адренорецепторы и регуляция высвобождения // Освобождение катехоламинов из адренергических нейронов: Пер. с англ. / Под ред. Д. М. Патона. М.: Медицина, 1982. С. 59–82.
- Лиу Д. Т. Й., Фейрузер Д. В. И.* Ведение преждевременных родов. // Преждевременные роды: Пер. с англ. / Под ред. М. Г. Эльдера, Ч. Х. Хендрикса. М.: Медицина, 1984. С. 214–238.
- Мальгина Г. Б.* Стресс и беременность; Перинатальные аспекты. Екатеринбург: Издательство «Чароид», 2002. 188 с.
- Мамедалиева Н. М., Елизарова И. П., Разумовская И. Н., Казьмин А. М.* Привычное невынашивание как фактор высокого риска формирования перинатальной патологии и нарушения психомоторного развития детей // Вестник АМН СССР. 1990. № 5. С. 31–33.
- Мартынин М. Я.* Дифференциальная диагностика, прогноз и определение эффективности профилактики и лечения угрожающих преждевременных родов: Дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1970. С. 464.
- Мельникова Л. Б., Юшкова А. А., Калинина Т. С.* Взаимосвязь плотности β -адренорецепторов с уровнем норадреналина в коре головного мозга неонатальных крысят // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999. Т. 128. № 12. С. 616–618.
- Михайленко Е. Т.* Слабость родовой деятельности. Киев: Здоровья, 1978. 166 с.
- Михайлов А. В.* Патогенез и принципы профилактики патологии развития плода при угрожающих преждевременных родах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань, 1999. 43 с.

- Мурашко Л. Е., Федоров Н. А.* Лечение угрожающих преждевременных родов партусистеном и сальбутамом // Вестник АМН СССР. 1990. № 5. С. 26–29.
- Нигматуллина Р. Р., Абзалов Р. А., Миннибаев Э. Ш.* Показатели сердечного выброса у крыс разного возраста при блокаде β_1 - и β_2 -адренорецепторов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999. Т. 127. № 6. С. 638–641.
- Ньюком Р. Г., Чалмерз Й.* Оценка степени риска преждевременных родов // Преждевременные роды: Пер. с англ. / Под ред. М. Г. Эльдера, Ч. Х. Хендрикса. М.: Медицина, 1984. С. 49–61.
- Ольбинская Л. И.* Антагонисты кальция в кардиологической практике // Кардиология. 1990. № 12. С. 100–103.
- Ольбинская Л. И.* Артериальные гипертонии // Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство / Под ред. В. И. Чазова. М.: Медицина, 2000. С. 117–222.
- Ольбинская Л. И., Морозова Т. Е., Вартанова О. А.* Антагонист кальция исрадипин (ломир) при лечении больных эссенциальной гипертонией // Терапевтический архив. 1992. Т. 64. № 9. С. 98–100.
- Омельянюк Е. В.* Профилактика и лечение аномалий родовой деятельности в современном акушерстве: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1989. 28 с.
- Павлова Н. Г.* Антенатальная диагностика, профилактика и лечение функциональных нарушений развития ЦНС плода: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000. 36 с.
- Пайкачева Ю. М.* Профилактика и лечение невынашивания беременности у женщин после экстракорпорального оплодотворения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. 23 с.
- Перцева М. Н.* Молекулярные основы развития гормонокомпетентности. Л.: Наука, 1989. 251 с.

- Проймина Ф. И., Ракицкая В. В.* Об источниках адренергической иннервации матки крысы // Физиологический журнал СССР. 1990. Т. 76. № 9. С. 1245–1249.
- Раевский В. В.* Онтогенез медиаторных систем мозга. М., 1991. 169 с.
- Ракицкая В. Р., Чудинов Ю. В., Шалыпина В. Г.* Адренергическая иннервация матки крыс в норме и во время беременности // Физиологический журнал СССР. 1990. Т. 76. № 9. С. 1251–1258.
- Райс Г. Э., Дженкин Г., Торберн Дж. Д.* Физиология и эндокринология преждевременных родов // Недоношенность: Пер. с англ. / Под ред. В. Х. Ю. Виктор, Э. К. Вуда. М.: Медицина, 1991. С. 40–61.
- Самородинова Л. А.* Клиническое течение родов, сократительная деятельность и гемодинамика матки в зависимости от локализации плаценты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1980. 53 с.
- Сирота Т. Е.* Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использования его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии. 1999. Т. 45. Вып. 3. С. 263–272.
- Сидельникова В. М.* Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002. 304 с.
- Сидельникова В. М., Стадник И. А., Мурашко Л. Е.* Применение бриканила в терапии угрозы прерывания беременности во II и III триместрах беременности // Венгерская фармакотерапия. 1984. № 2. С. 51–56.
- Слепцова С. И., Глазкова Т. Г.* Информативность и относительный риск факторов, формирующих невынашивание беременности // Вестник АМН СССР. 1990. № 5. С. 7–10.
- Стрелков Р. Б.* Метод вычисления стандартной ошибки и доверительных интервалов средних арифметических величин с помощью таблицы. Сухуми: Алашара, 1966. 41 с.
- Токова З. З., Волгина В. Ф.* Смертность рожениц и родильниц при преждевременных родах // Вестник АМН СССР. 1990. № 5. С. 17–20.

- Федорова М. Б., Калашишникова Е. П.* Плацента и ее роль при беременности. М.: Медицина, 1986. 256 с.
- Флекенштейн А., Флекенштейн-Грюн Г.* Характеристика и механизм действия кальциевых антагонистов и других антиангинальных препаратов // Физиология и патофизиология сердца: В 2 т. Т. 1.; Пер. с англ. / Под ред. Н. Сперелакиса. М.: Медицина, 1988. С. 475–503.
- Фоменко Б. А.* Влияние условий внутриутробного развития на формирование перинатальной патологии ЦНС у недоношенных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1995. 19 с.
- Фролова О. Г., Ильичева И. А.* Информация «О стандарте нормальных родов» // Акушерство и гинекология. 2000. № 3. С. 62–64.
- Хейл П., Уильямс М.* Преждевременные роды // Акушерство: Справочник Калифорнийского университета / Под ред. К. Нисвандера, А. Эванса. М.: Практика, 1999. С. 550–575.
- Хили Д. Д.* Акушерское ведение преждевременных родов // Недоношенность: Пер. с англ. / Под ред. В. Х. Ю. Виктора, Э. К. Вуда. М.: Медицина, 1991. С. 105–133.
- Хогуд С.* Дефицит сурфактанта у недоношенных детей // Недоношенность: Пер. с англ. / Под ред. В. Х. Ю. Виктора, Э. К. Вуда. М.: Медицина, 1991. С. 225–259.
- Хоукис Я. Ф., Хиллиер А.* Клиническая фармакология беременной матки женщины // Клиническая фармакология при беременности: В 2 т. Т. 1; Пер. с англ. / Под ред. Х. П. Кьюмерле, К. Брендела. М.: Медицина, 1987. С. 256–281.
- Циркин В. И., Дворянский С. А.* Сократительная деятельность матки (механизмы регуляций). Киров, 1997. 270 с.
- Циркин В. И., Дворянский С. А., Джергения С. Л.* β -адреномиметические и β -адреномодулирующие свойства мочи человека // Физиология человека. 1997. Т. 23. № 5. С. 85–92.

- Чез Р. А. Преждевременные роды: Применение β -миметических препаратов // Преждевременные роды: Пер. с англ. / Под ред. М. Г. Эльдера, Ч. Х. Хендрикса. М.: Медицина, 1984. С. 117–140.
- Чинкин А. С. Соотношение адреналин/норадреналин и альфа/бета-адренорецепторы в миокарде и адренергические хроно- и инотропные реакции при экстремальных состояниях и адаптации // Успехи физиологических наук. 1992. Т. 23. № 3. С. 97–106.
- Чудинов Ю. В. Адренергическая иннервация матки в разные периоды репродуктивной деятельности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1987. 22 с.
- Шалаяпина В. Г., Арутюнян Н. А., Бабичев В. Н. и др. Физиология гормональной рецепции / Под ред. В. Г. Шалаяпиной. Л.: Наука, 1986. 231 с.
- Шалаяпина В. Г., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В. Адренергическая иннервация матки. Л.: Наука, 1988. 143 с.
- Шимонович В. Перивентрикулярное кровоизлияние и ишемия у недоношенных детей // Недоношенность: Пер. с англ. / Под ред. В. Х. Ю. Виктор, Э. К. Вуда. М.: Медицина, 1991. С. 259–291.
- Штамм Х. β -адренергические стимуляторы // Клиническая фармакология при беременности: В 2 т. Т. 2; Пер. с англ. / Под ред. Х. П. Кьюмерле, Д. Брендела. М.: Медицина, 1987. С. 254–255.
- Штамм Х. (H. Stamm). Катехоламины // Клиническая фармакология при беременности: В 2 т. Т. 2; Пер. с англ. / Под ред. Х. П. Кьюмерле, К. Брендела; В. А. Косаренкова. М.: Медицина, 1987. С. 186–188.
- Энкин М., Кейрс М., Ренфрью М., Нейлсон Д. Руководство по эффективной помощи при беременности и в родах. 2-е изд. СПб.: Нордмед-Издат., 1999. 544 с.
- Ahlquist R. P. Functional significance of adrenoceptors // Rec. Adv. Pharmacol. Adrenoceptors. Amsterdam, 1978. P. 187–200.

- Alvares H., Caldeyro R.* Abnormal contractile waves of the uterus during labor // *Gynaecol.* 1954. Vol. 2. P. 190–212.
- Alvares H., Caldeyro R.* Contractility of the human uterus recorded by new methods // *Surg. Gynecol. Obst.* 1950. Vol. 91. № 1. P. 1–13.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Preterm Labor. Technical Bulletin. № 206. June. 1995.
- Anderson A., Turnbull A.* Relationship between length of gestation and cervical dilatation, uterine contractility and other factors during pregnancy // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1969. V. 105. P. 1207–1214.
- Anderson A., Tutnbull A.* Spontaneous contractility and oxytocin sensitivity of the human uterus in midpregnancy // *J. Obst. Gynaecol. Brit. Cwlth.* 1968. Vol. 75. № 5. P. 271–277.
- Andersson K.-E.* Pharmacological inhibition of uterine activity // *Act. Obst. Gynecol. Scand.* 1982. Vol. 108. P. 17–23 (Suppl.).
- Andersson K.-E., Ingemarsson I., Persson C. G. A.* Relaxing effects of β -receptor stimulators in isolated, gravid human myometrium // *Life Sciences.* 1973. Vol. 15. P. 335–344.
- Andersson R. G. G., Berg G., Johansson S. R. M., Ryden G.* Effects on non-selective and selective beta-adrenergic agonists on spontaneous contractions and cyclic AMP levels in myometrial strips from pregnant women // *Gynecol. Obst. Invest.* 1980. Vol. 11. P. 286–293.
- Angel J. L., O'Brien W. F., Knuppel R. A. et al.* Carbohydrate intolerance in patients receiving oral tocolytics // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1988. Vol. 159. P. 762–766.
- Arabin B., Rüttgers H., Kubli F.* Clinical study of alternating treatment with fenoterol and hexoprenaline // *Beta-mimetic drugs in obstetrics and perinatology* / Ed. by H. Jung and G. Lamberti. Stuttgart, 1982. P. 92–98.
- Bader A. M., Datta S., Arthur G. R.* Maternal and fetal catecholamines and uterine incision-to-delivery interval during elective cesarean // *Obst. Gynecol.* 1990. Vol. 75. P. 600–603.

- Baumgarten K.* Criteria in the treatment of threatening premature labour with beta-mimetic (tocolyse-index): «Premature labour score» // Labour inhibition beta-mimetic drugs in obstetrics. Leipzig, 1977. P. 185–195.
- Beall M. H., Edgar B. W., Paul R. H., Smith-Wallace T.* A comparison of ritodrine, terbutaline, and magnesium sulfate of preterm labor // Am. J. Obst. Gynecol. 1985. Vol. 153. P. 854–859.
- Bell R.* Measurement of a spontaneous uterine activity in the antenatal patient // Am. J. Obst. Gynecol. 1981. Vol. 140. P. 713–717.
- Bell R.* The prediction of preterm labor by recording spontaneous antenatal uterine activity // Brit. J. Obst. Gynecol. 1983. Vol. 90. P. 884–887.
- Bell R.* The prediction of preterm labor // PhD Thesis. Melbourne: Monash University, 1982. P. 110.
- Bellville F., Lasbennes A., Nabet P., Paysant P.* HCS-HOG regulation in cultured placenta // Act. Endocrinol. 1978. Vol. 88. P. 169–175.
- Brettes J. P., Renaud R., Gandar R.* A double-blind investigation into the effects of ritodrine on uterine blood flow during the third trimester of pregnancy // Am. J. Obst. Gynecol. 1976. Vol. 124. P. 164–168.
- Breuille-Fouche M., Doualla-Bell F., Kotto Maka et al.* Alpha-1 adrenergic receptor: binding and phosphoinositide breakdown in human myometrium // The J. of Pharmacol. and Exper. 1991. Vol. 166. P. 82–87.
- Bruce S. L., Morishima H. O., Petrie R. H. et al.* Response of ovine uterine blood flow to angiotensin II: Effect on the fetus // Am. J. Obst. Gynecol. 1981. Vol. 141. P. 495–498.
- Carritas S. N.* A pharmacologic approach to the infusion of ritodrine // Am. J. Obst. Gynecol. 1988. Vol. 158. P. 380–387.
- Carritas S. N., Chiao J. P., Kridgen P.* Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration: Effects on uterine contractility and β -adrenergic receptor cascade // Am. J. Obst. Gynecol. 1991. Vol. 164. P. 1005–1009.

- Carritas S. N., Chiao J. P., Moore J. J. et al.* Myometrical desensitization after ritodrine infusion // *Am. J. Physiol.* 1987. Vol. 253. P. E410–E415.
- Carritas S. N., Lin L. S., Toig G. et al.* Pharmacodynamics of ritodrine in pregnant women during preterm labor // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1983. Vol. 147. P. 752–756.
- Carritas S. N., Venkataramanan R., Cotroneo M. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ritodrine after intramuscular administration to pregnant women // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1990 b. Vol. 162. P. 1215–1219.
- Carritas S. N., Venkataramanan R., Cotroneo M. et al.* Pharmacokinetics of orally ritodrine administered ritodrine // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1989. Vol. 161. P. 32–37.
- Carritas S. N., Venkataramanan R., Darby M. J. et al.* Pharmacokinetics of ritodrine administered intravenously: Recommendations for changes in the current regimen // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1990 a. Vol. 162. P. 429–433.
- Casye M. L., MacDonald P. C.* Characterization of catechol-0-methyltransferase activity in human uterine decidua vera tissue // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1983. Vol. 145. P. 453–457.
- Cerdard L., Alsot E., Varangot J.* Studies on the mode of action of LH and HCG on estrogenic biosynthesis and glycogenolysis by human placenta perfused in vitro // *Steroids.* 1970. Vol. 16. P. 361–366.
- Cohn H. E., Piasecki G. J., Jackson B. T.* The role of autonomic nervous control in the fetal cardiovascular response to hypoxemia // *Fetal and Newborn Cardiovascular Physiology* / L. D. Long, D. D. Reveau (eds). Vol. 2. New-York: Garland STPM Press, 1978. P. 249–253.
- Cole H. M.* Home monitoring of uterine activity: Questions and answers // *JAMA.* 1989. Vol. 261. P. 3027–3032.
- Collaborative home uterine monitoring study group: A multicenter randomized, controlled trial of home uterine monitoring: Active versus sham device // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1995. Vol. 173. P. 1170–1176.

- Colton T., Kayne H. L., Zhang Y., Herren T.* A meta-analysis of home uterine activity monitoring // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1995. Vol. 173. P. 1499–1501.
- Conradt A., Bodenstein J., Weidinger H.* Rise of the fetus in the conservative management of premature rupture of membranes with fenoterol // *Beta-mimetic drugs in obstetrics and perinatology* / Ed. by H. Jung and G. Iamberti. Stuttgart, 1982. P. 169–172.
- Crabben H., Boden W., Potthoff S.* Wehenhemmung mit Th 1165a // *Methoden der pharmakologischen geburtserleichterung und uterus-relaxation* / H. Jung (Hrsg.). Stuttgart, 1970. S. 155–159.
- Creasy R. K.* Preterm labor and delivery // *Maternal-fetal medicine*. 3d edition / Ed. by R. K. Creasy and R. Resnik, 1994. P. 494–521.
- Cunningham F. G., MacDonald P. C., Gant N. F. et al.* Williams Obstetrics. 20th edition, 1997. P. 797–827.
- Czekanowski R.* The action of beta-mimetics on the myometrium // *Labour inhibition beta-mimetic drugs in obstetrics* / Ed. by H. Weidinger. Leipzig, 1977. P. 11–22.
- Divers W. A., Wilkes M. M., Babaknia A. et al.* Amniotic fluid catecholamines and metabolites in intrauterine growth retardation // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1981. Vol. 141. P. 608–610.
- Dorand R. D.* Neonatal asphyxia an approach to physiology and management // *Pediatr. Clin. North Am.* 1977. Vol. 24. P. 455–459.
- Drews K., Malewski Z., Seremak-Mrozikiewicz A., Slomko Z.* Preterm premature rupture of the membranes-prediction of the labor // 4th World Congress of perinatal medicine. Buenos Aires, 1999. P. 183–186.
- Elnas S., Joelsson I., Lewander H. et al.* The effect of beta-receptor-stimulating agents on the utero-placental blood flow // *Acta Obst. Gynecol. Scand.* 1977. Vol. 56. P. 297–303.
- Embrey M.* A new multichannel external tocograph // *J. Obst. Gynecol. Brit. Emp.* 1958. Vol. 62. № 1. P. 1–5.

- Embrey M.* External tocography in the study of uterine motility // *J. Obst. Gynecol. Brit. Emp.* 1958. Vol. 65. № 2. P. 200–207.
- Emorine L. J., Marullo S., Briend-Sutzen M. et al.* Molecular physiology of adrenergic receptor // *Progr. Asthma and yCOPD.* Amsterdam, 1989. P. 113–121.
- Erkkola R. U., Pirhonen J. P.* Flow velocity waveforms in uterine and umbilical arteries during the angiotensin II sensitivity test // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1990. Vol. 162. P. 1193–1197.
- Erkkola R., Tabsh K., Ushioda E. et al.* Responses of the pelvic vascular bed to intra-arterial stimulation of beta-adrenergic and cholinergic receptors in pregnant and nonpregnant sheep // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1981. Vol. 141. P. 599–607.
- Ferguson J. E.* Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1989. Vol. 161. P. 1485–1490.
- Ferguson J. E., Dyson D. C., Holbrook R. H. et al.* Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1989. Vol. 161. P. 788–795.
- Ferguson J. E., Dyson D. C., Schutz T. et al.* A comparison of tocolysis with nifedipine and ritodrine: Analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1990. Vol. 163. P. 105–109.
- Ferguson J. E., Hensleigh P. A., Kredenster D.* Adjunctive use of magnesium sulfate with ritodrine for preterm labor tocolysis // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1984. Vol. 148. P. 166–171.
- Ferguson J. E., Schutz T., Pershe R. et al.* Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1989. Vol. 161. P. 1485–1490.
- Fleckenstein A.* History and prospects in calcium antagonist research // *J. Mol. and Cell Cardiol.* 1990. Vol. 22. P. 241–251.
- Fleckenstein A., Grun G., Byon K. Y.* Hemmung der uterus-kontraktilitat dureh Ga^{++} -antagonistische inhibatoren der alekthro-mech anischen koppelung //

- Methoden der pharmakologischen geburtserleichterung und uterus-relaxation / H. Jung (Hrsg.). Stuttgart, 1970. S. 107–116.
- Fletcher S. E., Fyfe D. A., Case C. L. et al.* Myocardial necrosis in a newborn after long-term maternal subcutaneous terbutaline infusion for suppression preterm labor // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1991. Vol. 165. P. 1401–1406.
- Flier J. S., Underhill L. H.* Adrenergic receptors-evolving concepts and clinical implications // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 580–584.
- Fuchs F.* Discussion // *Beta-mimetic drugs in obstetrics and perinatology* / Ed. by H. Jung and G. Lamberti. Stuttgart, 1982. P. 99–100.
- Fuchs F., Parahani G., Hobbins J. C., Stubblefield Ph. G.* Comparison of fenoterol and ethanol in preterm labor // *Beta-mimetic drugs in obstetrics and perinatology* / Ed. by H. Jung and G. Lamberti. Stuttgart, 1982. P. 35–59.
- Gamissans O.* A study of indometacin combined with ritodrine in threatened preterm labor // *Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.* 1978. Vol. 8. P. 123–127.
- Gamissans O., Cararach V., Serra J.* The role of prostaglandin-inhibitors, beta-adrenergic drugs and glucocorticoids in the management of threatened preterm labor // *Beta-mimetic drugs in obstetrics and perinatology* / Ed. by H. Jung and G. Lamberti. Stuttgart, 1982. P. 71–84.
- Gandar R., de Zoeten L. W., van der Schoot J. B.* Serum level of ritodrine in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1980. Vol. 80. P. 117–121.
- Ginsberg J., Jecock M. K.* Effect of epinephrine of placental carbohydrate metabolism // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1968. Vol. 100. P. 357–563.
- Godziejewski J., Maruchin J., Lipski S.* Catecholamines and their metabolites in human amniotic fluid in the first stage of spontaneous labour // *Gin. Polska.* 1986. Vol. 57. P. 514–517.
- Goldenberg R. L., Clilver S. P., Bronstein J. et al.* Bedrest in pregnancy // *Obst. Gynecol.* 1994. Vol. 84. P. 131–134.

- Gomes R., Romero R., Yoon B. H.* Cytokines in preterm delivery. The fetal inflammatory response syndrome // 4th World Congress of perinatal medicine. Buenos Aires, 1999. P. 247–255.
- Greiss F. A.* A clinical concept of uterine blood flow during pregnancy // *Obst. Gynecol.* 1967. Vol. 30. P. 595–599.
- Greiss F. C.* A mechanical zeroreference for implanted flowmeter systems // *J. Appl. Physiol.* 1962. Vol. 17. P. 177–178.
- Greiss F. C.* Pressure-flow relationships in the gravid uterine vascular bed // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1966. Vol. 96. P. 41–48.
- Greiss F. C.* The uterine vascular bed: effect of adrenergic stimulation // *Obst. Gynecol.* 1963. Vol. 21. P. 295–301.
- Greiss F. C., Anderson S. G., King L. C.* Uterine vascular bed: effects of acute hypoxia // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1972. Vol. 113. P. 1057–1062.
- Grimes D. A., Schulz K. F.* Randomized, controlled trials of home uterine activity monitoring: A review and critique // *Obst. Gynecol.* 1992. Vol. 79. P. 137–141.
- Gross G. L., Chatteraj S. C., Schinfeld I. S. et al.* Catecholestrogen concentration in maternal and umbilical circulation at different modes of delivery // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1988. Vol. 158. P. 1196–12000.
- Grün G., Hillemanns H. G., Fleckenstein A.* Hemmung der kontraktilität des graviden myometrium durch Ca^{++} -antagonisten und sympathi-komimetika // *Methoden der pharmakologischen geburtserleichterung und uterus-relaxation* / H. Jung (Hrsg.). Stuttgart, 1970. S. 116–122.
- Gyevai K., Hannan M. E., Hodnett E. D., Ohlsson A.* Tocolytics for preterm labor: A systematic review // *Obst. Gynecol.* 1999. Vol. 94. P. 869–877.
- Halberstadt E., Gerner R., Schuhmann R.* Der einfluß von fenoterol auf die lezithinsynthese der fetalen lunge // *Fenoterol (Partusisten) bei der behandlung in der gebutshilfe hilfe und perinatologie* / H. Jung und E. Friedrich (Hrsg.). Stuttgart, 1977. S. 219–223.

- Halberstadt E., Schuhmann R., Gerner R., Roos H.* Die enterale gabe von clenbuterol zur tokolyse // *Neueste ergebnisse uber betamimetica* / H. Jung, H. Fendel, C. Karl (Hrsg.). Darmstadt; Steinkopff, 1985. S. 81–87.
- Hankins G. D. V.* Complications of beta-sympathomimetic tocolytic agents // *Critical Care Obstetrics* / S. L. Clark et al. (eds). Blackwell Scientific. Boston, 1991. P. 231–244.
- Hankins G. D. V., Leveno K. J., Whalley P. J. et al.* Maternal, fetal, neonatal, and infant outcomes with expectant management for preterm rupture of the membranes. Paper presented at the Society of Perinatal Obstetricians. San Antonio, 1984.
- Hatjis O. G., Swain M.* Systemic tocolysis for premature labor is associated with an increased incidence of pulmonary edema in the presence of maternal infection // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1988. Vol. 159. P. 723–727.
- Hatjis C. G., Swain M., Nelson L. H. et al.* Efficacy of combined administration of magnesium sulfate and ritodrine in the treatment of preterm labor // *Obst. Gynecol.* 1987. Vol. 69. P. 317–321.
- Hassart T. H., de Haan J.* Effect of continuous infusion of norepinephrine on maternal pelvic and fetal umbilical blood flow in pregnant sheep // *J. Perinat. Med.* 1986. Vol. 14. P. 211–218.
- Hausdorff W. P., Caron M. G., Lefkowitz R. J.* Turning off the signal: Desensitization of β -adrenergic receptor function // *FASER.* 1990. Vol. 4. P. 2881–2885.
- Heilmann L.* Ein vergleich der wehenhemmung und der kardiovaskularen wirkungen von fenoterol und hexoprenalin // *Neueste ergebnisse uber betamimetika* / H. Jung, H. Fendel, C. Karl (Hrsg.). Darmstadt; Steinkopff, 1985. S. 123–131.
- Hein P. R.* Der einfluß von Th 1165a und alupent auf die aktivitat des nichtschwangeren uterus // *Th 1165a (Partusisten) bei der behandlung in der geburtschiife und perinatologie* / H. Jung und F. K. Klock (Hrsg.). Stuttgart, 1973. S. 29–35.

- Helfgott A. W., Willis D. C., Blanco J. D.* Is hydration and sedation beneficial in the treatment of threatened preterm labor?: A preliminary report // *J. Matern. Fetal. Med.* 1994. Vol. 3. P. 37–42.
- Hesseldahl H. A.* Danish multicenter study of ritodrine in the treatment of preterm labor // *Danish Med. Bull.* 1979. Vol. 25. P. 126–129.
- Hof R. P.* Calcium antagonist and the peripheral circulation: differences and similarities between PY 108–068, nicardipine, verapamyl and diltiazem // *Br. J. Pharmacol.* 1983. Vol. 78. P. 375–394.
- Hof R. P.* Comparison of cardio-depressant and vasodilator effects of PN 200–110 (Isradipin), nifedipine and diltiazem in anesthetized rabbits // *Am. J. Cardiology.* 1987. Vol. 59. P. 37B–42B.
- Hof R. P.* Interaction between two calcium antagonists and two beta-blockers in conscious rabbits: hemodynamic consequences of differing cardio-depressant properties // *Am. J. Cardiol.* 1987. Vol. 59. P. 43B–51B.
- Hollander D. I., Nagey D. A., Pupkin V. J.* Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: A randomized comparison // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1987. Vol. 156. P. 631–638.
- Homey Ch. J., Vainer S. F., Vatner D. E.* Physiology of adrenergic receptor // *An. Rev. Physiol. Calif.* 1991. Vol. 53. P. 137–159.
- Hord J., Zidovsky J., Stembera Z. K.* FHR patterns, values of index of cervix, vaginal cytotypes in therapy of imminent premature labors // *Labour inhibition beta-mimetic drugs in obstetrics.* Leipzig, 1977. P. 67–74.
- Hosier K. H.* Die klinische anwendung des tokolytikum Th 1165a // *Th 1165a (Partusisten) bei der behandlung in der geburts – hilfe und perinatologie / H. Jung und F. K. Klock (Hrsg.). Stuttgart, 1973. S. 35–42.*
- Hosier K. H., Exner K.* Angriffspunkte und wirkungsmechanismus der beta-mimetika im vergleich mit calcium-antagonisten // *Fenoterol (Partusisten) bei der behandlung in der geburts-hilfe und perinatologie / H. Jung und E. Friedrich (Hrsg.). Stuttgart, 1977. S. 2–15.*

- How H. Y., Hughes S. A., Vogel R. L. et al.* Oral terbutaline in the outpatient of management preterm labor // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1995. Vol. 173. P. 1518–1522.
- Hudgens D. R., Gonradi S. E.* Sudden death associated with terbutaline sulfate administration // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1993. Vol. 169. P. 170–175.
- Husslein P.* Kritische gegenrede zur anwendung der betamimetika beider drohenden Frühgeburt // *Tokolyse und betamimetika* / H. Jung, M. Hermer (Hrsg.). Darmstadt; Steinkopff, 1990. S. 113–116.
- Iams J.* Prevention of preterm birth // *New Engl. J. of Med.* 1998. Vol. 338. P. 54–55.
- Ingemarsson I.* Inhibition of myometrial activity during human pregnancy by β -adrenoceptor stimulation. Sweden; Lund, 1985. P. 240 (Monograph).
- Irmer M.* Veränderungen kardiovaskularer parameter unter der tokolyse-möglichkeiten einer therapie // *Tokolyse.* Berlin, 1984. S. 80–88.
- Irmer M., Trolp R., Steim H., Hillemans H. G.* Cardiovascular effects of adrenergic β_2 -receptor stimulation and simultaneous β_1 -blockade in pregnant women in premature labor // *Beta-mimetic drugs in obstetrics and perinatology* / Ed. By H. Jung and G. Lamberti. Stuttgart, 1982. P. 217–222.
- Janke J., Fleckenstein A.* Kardiotoxische nebenwirkungen der tokolyse mit β -adrenergen sympatho-mimetika und deren verhutung mit hilfe des Ca^{++} -antagonisten verapamil // *Fenoterol (Partusisten) bei der behandlung in der geburtshilfe und perinatologie* / H. Jung und E. Friedrich (Hrsg.). Stuttgart, 1977. S. 98–107.
- Jansson T.* Responsiveness to norepinephrine of the vessels supplying the placenta of growth-retarded fetuses // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1988. Vol. 158. P. 1233–1237.
- Jung H., Abramowski P., Klock F. K., Schwenzel W.* Zur wirkung α - und β -adrenergischer substanzen am menschlichen uterus und nebenwirkungen auf mutter und kind // *Methoden der pharmakologischen geburtserleichterung und uterus-relaxation* / H. Jung (Hrsg.). Stuttgart, 1970. S. 130–140.

- Jütting G., Austermann R., Barenzi W., Biemann C.* Beurteilung der gesamt-ostrogenauscheidung bei der überwachung von risikoschwangerschaften während einer wehenhemmenden behandlung mit Th 1165a // Th 1165a (Partusisten) bei der behandlung in der geburtshilfe und perinatologie / H. Jung und F. K. Klock (Hrsg.). Stuttgart, 1973. S. 104–110.
- Karl Ch., Meyer J., Jung H., Fendel H.* Combination treatment of threatened abortion with fenoterol and oral selective β_1 -blockade with metoprolol // Beta-mimetic drugs in obstetrics and Perinatology / Ed. by H. Jung and G. Lamberti. Stuttgart, 1982. P. 229–232.
- Karlsson K.* β -receptor agonists in pregnancy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1982. Vol. 108. P. 71–72 (Suppl.).
- Kaupila A., Kuikka J., Tuimala R.* Effect of fenoterol and isoxsuprine on myometrial and intervillous blood flow during late pregnancy // Obst. Gynecol. 1978. Vol. 52. P. 558–563.
- Katz M., Newman R. B., Gill P. J.* Assessment of uterine activity in ambulatory patients at high risk of preterm labor and delivery // Am. J. Obst. Gynecol. 1986. Vol. 154. P. 44–49.
- Kawarabayashi T., Kuriyama K., Kishikawa T., Sugimori H.* Clinical features of small contraction wave recorded by external tocodynamometer // Acta Obst. et Gynaecol. Jpn. 1987. Vol. 39. P. 1431 (Abstr. 322).
- Keirse MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor // Am. J. Obst. Gynecol. 1995. Vol. 173. P. 618–622.
- Kelly J.* The mystery of myometrial motility // Berichte ges. Gynak. Geburtsh. 1959. Vol. 67. № 3. P. 235–238.
- Klöck F. K.* Die uterine reaktion auf beta-adrenergica dem einfluß der hormonalen situation de uterus // Th 1165a (Partusisten) bei der behandlung in der geburtshilfe und perinatologie / H. Jung und F. K. Klöck (Hrsg.). Stuttgart, 1975. S. 15–28.
- Klöck F. K.* The action of sympathicomimetic drugs on uterine muscle // Labour inhibition beta-mimetic drugs in obstetrics. Leipzig, 1977. P. 27–39.

- Klöck F. K., Jung H.* Extraktion und dunnschichtchromatographische untersuchungen des «Uterus-Hemmstoff» // Methoden der pharmakologischen geburtserleichterung und uterus-relaxation / H. Jung (Hrsg.). Stuttgart, 1970. S. 177–183.
- Klöck F. K., Jung H., Chantraine H.* Behandlung der drohenden frühgeburt mit partusisten // Th 1165a (Partusisten) bei der behandlung in der geburtshilfe und perinatologie / H. Jung und F. K. Klöck (Hrsg.). Stuttgart, 1973. S. 69–74.
- Koepcke E.* In vitro reactions of the myometrium to beta-sympathomimetic agents // Labour inhibition beta-mimetic drugs in obstetrics. Leipzig, 1977. P. 23–26.
- Kosasa T. S., Busse R., Wahl N. et al.* Long-term tocolysis with combined intravenous terbutaline and magnesium sulfate: A 10-year study of 1000 patients // Obst. Gynecol. 1994. Vol. 84. P. 369–373.
- Kubli F., Ruttgers H., Schenk D.* Prevention of premature labour // Labour inhibition beta-mimetic drugs. Leipzig, 1977. P. 177–183.
- Künzel W., Darda S.* Vorwort // Tokolyse. Berlin, 1984. S. 88.
- Lam F., Gill P., Smith M. et al.* Use of the subcutaneous terbutaline pump for long-term tocolysis // Obst. Gynecol. 1988. Vol. 72. P. 810–815.
- Lamont R. F.* New approaches in the management of preterm labour of infective aetiology // Brit. J. Obst. Gynecol. 1998. V. 105. P. 134–137.
- Lamont R. F.* The contemporary use of β -agonist // Brit. J. Obst. Gynaecol. 1995. Vol. 100. P. 890–896.
- Ledward R. S., Hawkins C. P.* Drug treatment in obstetrics. London, 1985. P. 107–120 (Chapman and Hall).
- Lefkowitz R. J.* Adrenergic receptor // Eur. J. Pharmacol. 1990. Vol. 185. P. 53–57.

- Leodolter S., Müller-Tye E., Philipp K. et al.* Der einfluß von ritodrine Hcl (Prepar), Bunitrolol (Steresson) und oxytocin (Syntocinon) auf die utero-plazentare perfusion // *Z. Geburtsh. Perinotal.* 1979. Bd. 183. S. 111–117.
- Leveno K. J., Klein V. R., Guzick D. S. et al.* Single-centre randomised trial of ritodrine hydrochloride for preterm labour // *Lancet.* 1986. Vol. 3. P. 1293–1294.
- Lewis R., Mercer B., Salama M. et al.* Oral terbutaline after parenteral tocolysis // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1996. Vol. 1734. P. 315–318.
- Lewis V., Katz M., Roberts J. M.* Distribution of adrenergic receptors does not explain regional differences in blood flow in the pregnant rabbit uterus // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1984. Vol. 149. P. 860–864.
- Liedtke B., Fendel H., Karl Ch.* Transcutaneous measurement of fetal PO₂ in tocolysis during labor using fenoterol, with simultaneous administration of metoprolol // *Beta-mimetic drugs in obstetrics and perinatology* / Ed. by H. Jung and G. Lamberti. Stuttgart, 1982. P. 173–177.
- Lilja H., Karlsson K., Kjellmer I. et al.* Heart rate variability and electrocardiogram changes in the fetal lamb during hypoxia and beta-adrenoceptor stimulation // *J. Perinat. Med.* 1984. Vol. 12. P. 115–125.
- Lippert T. H., De Grandi P. B., Fridrich R.* Actions of the uterine relaxant, fenoterol, on uteroplacental hemodynamics in human subjects // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1976. Vol. 125. P. 1093–1097.
- Litime M. H., Pointis G., Breuiller M. et al.* Disappearance of β -adrenergic response of human myometrical adenylate cyclase at the end of pregnancy // *J. Clin. Endocrinol.* 1989. Vol. 69. P. 1–6.
- Macones G. A., Berlin M., Berlin J. A.* Efficacy of oral β -agonist maintenance therapy in preterm labor: A meta-analysis // *Obst. Gynecol.* 1995. Vol. 85. P. 313–318.
- Maigaard S., Forman A., Andersson K.-E., Ulmsten U.* Comparison of the effects of nifedipine and nifedipine on isolated human myometrium // *Gynecol. Obst. Invest.* 1983. Vol. 16. P. 354–366.

- Maigaard S., Forman A., Brogaard-Hansen K. P., Andersson K.-E.* Inhibitory effects of nitrendipine on myometrial and vascular smooth muscle in human pregnant uterus and placenta // *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 1986. Vol. 59. P. 1–10.
- Main E. K., Main D. M., Gabbe S. G.* Chronic oral terbutaline therapy is associated with maternal glucose intolerance // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1987. Vol. 157. P. 644–648.
- Mandach U., Huch R., Huch A.* Neuere ergebnisse uber die pharmakokinetik von betamimetika // *Tokolyse und betamimetika / H. Jung, M. Herscher (Hrsg.). Darmstadt; Steinkopff, 1990. S. 15–19.*
- Mari G., Kirshon B., Moise K. J. et al.* Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine for preterm labor // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1989. Vol. 161. P. 1514–1518.
- Matsumoto J., Sakamoto H., Kikuchi S.* Denervation facilitates the gap junction formation in the rat myometrium // *Acta Obst. Gynecol. Jpn.* 1987. Vol. 59. P. 1499. (Abstr. 40).
- Matsuo K., Ohike K., Ishihara K., Kikuchi S.* Outcome of low-lying placenta in the second trimester // *Acta Obst. Gynecol. Jpn.* 1987. Vol. 59. P. 1341 (Abstr. 60).
- Matsuzawa K., Masahashi T., Kihiza M. et al.* Contracture caused by sodium removal in the pregnant rat myometrium // *Acta Obst. Gynecol. Jpn.* 1987. Vol. 39. P. 1499 (Abstr. 39).
- Merkatz I. R., Peter J. B., Barden T. P.* Ritodrine hydrochloride: A beta-mimetic agent for use in preterm labor // *Obst. Gynecol.* 1980. Vol. 56. P. 7–12.
- Moawad A. H., River L. Ph., Chin-Chu Lin.* Estrogen increases β -adrenergic binding in the preterm fetal rabbit lung // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1985. Vol. 151. P. 514–518.
- Moraes V. A., Bertini A. M.* Fetal biophysical profile in premature rupture of the membranes // 4th World Congress of perinatal medicine. Buenos Aires, 1999. P. 187–190.

- Morris J. L., Murphy R.* Vasomotor effects of neuropeptides, noradrenaline and carbachol on the guinea-pig uterine artery // Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc. 1987. Vol. 18. P. 21P.
- Mosler K. H.* Alternatives to the treatment of threatened premature labor by beta-stimulators // Labour inhibition beta-mimetic drugs in obstetrics. Leipzig, 1977. P. 131–133.
- Mosler K. H.* Die klinische anwendung des tokolytikum Th 1165a // Th 1165a (Partusisten) bei der behandlung in der geburtshiife und perinatologie / H. Jung und F. K. Klöck (Hrsg.). Stuttgart, 1973. S. 35–42.
- Mosler K. H.* Potenzierung der uterus-hemmung β -adrenerger sympathikomimetika durch neue kardioprotektive substanzen // Methoden der pharmakologischen geburtserleichterung und uterus-relaxation / H. Jyng (Hrsg.). Stuttgart, 1970. S. 170–177.
- Mosler K. H., Exner K.* Angriffpunkte und wirkungmechanismus der betamimetika im vergleich mit calcium-antagonisten // Fenoterol (Partusisten) bei der behandlung in der geburtshiife und perinatologie / H. Jung und E. Friedrich (Hrsg.). Stuttgart, 1977. S. 2–15.
- Murad S. H. N., Khalil M. A. T., Shilynski G. et al.* Effects of verapamyl on uterine blood flow and maternal cardiovascular function in the awake pregnant ewe // Anesth. Analg. 1985. Vol. 64. P. 7–10.
- Murad S. H. N., Tabsh K. M. A., Conklin K. A. et al.* Verapamyl: placental transfer and effects on maternal and fetal hemodynamics and atrioventricular conduction in the pregnant ewe // Anesthesiology. 1985. Vol. 62. P. 49–53.
- National institutes of health consensus report: Report of the consensus development conference on the effects of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. U. S. Dept. of health and human services, public health service, NIH and NICHD health & human development / NIH pub. 95–578V. Washington (DC: NICHD), 1994.
- Neubüser D.* Clinical comparison of buphenine, TV 399, partusisten and verapamil // Labour inhibition beta-mimetic drugs in obstetrics. Leipzig, 1977. P. 147–151.

- Neuwirth S., Garry D., Figueroa R.* A protocol for prediction of preterm delivery // *Obst. Gynecol.* 1999. V. 93. № 4 (Suppl.).
- Norström A., Bryman I.* Uptake of 3H-norepinephrine in different segments of the human non-pregnant and pregnant uterus // *Gynecol. Obst. Invest.* 1989. Vol. 27. P. 26–28.
- Oakes G. K., Walker A. M., Ehrenkranz R. A., Ohez R. A.* Effect of propranolol on the umbilical and uterine circulation of pregnant sheep // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1976. Vol. 126. P. 1038–1042.
- Ogburn P. L., Hansen C. A., Williams P. P. et al.* Magnesium sulfate and β -mimetic dual-agent tocolysis in preterm labor after single-agent failure // *J. Reprod. Med.* 1985. Vol. 30. P. 53–57.
- Olah K. S., Gee H.* The functional response of the cervix in the first of labour // *Brit. J. Obst. Gynecol.* 1992. Vol. 99. P. 1025.
- Padbury J. P., Hobel C. J., Diakomanolis E. S. et al.* Ontogenesis of beta-adrenergic receptors in the ovine placenta // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1981. Vol. 139. P. 459–464.
- Padbury J. F., Roberman B., Oddie T. H. et al.* Fetal catecholamine release in response to labor and delivery // *Obst. Gynecol.* 1982. Vol. 60. P. 607–611.
- Parilla B. V., Dooley S. L., Minogue J. P., Sokol M. L.* The efficacy of oral terbutaline after intravenous tocolysis // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1995. Vol. 169. P. 965–966.
- Perry K. G., Martin R. W., Blake P. C. et al.* Maternal outcome associated with adult respiratory distress syndrome // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1996. Vol. 174. P. 391–396.
- Perry K. G., Morrison J. C., Rust O. A. et al.* Incidence of adverse cardiopulmonary effects with low-dose continuous terbutaline infusion // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1995. Vol. 175. P. 1775–1778.
- Philipsen T., Erikson P. S., Lynggard F.* Pulmonary oedema following ritodrine-saline infusion in premature labour // *Obst. Gynecol.* 1981. Vol. 58. P. 304–308.

- Presetnik Lj., Milosevic V., Longar Z.* Cervical chlamidia trachomatis infection as possible cause of premature rupture of amniotic membranes // 4th World Congress of perinatal medicine. Buenos Aires, 1999. P. 191–192.
- Power G. C., Longo L. D., Wagner H. N. et al.* 11: Uneven distribution of maternal and fetal placental blood flow, as demonstrated using macroaggregates, and its response to Hypoxia // *J. Clin. Invest.* 1967. Vol. 46. P. 2053–2038.
- Ramzin M. S.* Betamimetika und fetale lungenreife // Fenoterol (Partusisten) bei der behandlung in der geburtshilfe und perinatologie / H. Jung und E. Fridrich (Hrsg.). Stuttgart, 1977. S. 224, 229.
- Resch B. A., Kovacz L., Papp J., Gy.* Präinatale herzwirkungen des fenoterol (Partusisten) in gegenwart von verapamil // *Gynacol.* 1987. Bd. 109. S. 1446–1452.
- Reynolds S., Harris J., Kaiser I.* Clinical measurement of uterinae forces in pregnancy and labor. Illinois, 1954.
- Reynolds S., Hellman L. Bruns P.* Estimation of wave in different uterhe segments during labor // *Arch. Internal. Pharm Therap.* 1949. Vol. 78. № 1. P. 203–209.
- Rhoads G. G., McNellis D. C., Kessel S. S.* Home monitoring of uterine activity: Summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1991. Vol. 165. P. 2–7.
- Richter R.* Efficacy of tocolysis with beta-mimetics in 1,500 cases of threatened premature labor: A multi center study // *Beta-mimetic drugs in obstetrics and perinatology / Ed. by H. Jung and G. Lamberti.* Stuttgart, 1982. P. 42–47.
- Rojas F. J., Moretti-Rojas I. M., Balmaceda J. P., Asch R. H.* Changes in adenylycyclase activity of the human and nonhuman primate corpus luteum during the menstrual cycle and pregnancy // *J. Clin. Endocrinol.* 1989. Vol. 68. P. 379–385.

- Rominger K. L.* Zur pharmakokinetik von partusisten // Fenoterol (Partusisten) bei der behandlung in der geburtshiife und perinatologie / H. Jung und E. Friedrich (Hrsg.). Stuttgart, 1977. S. 15–20.
- Roucort S., Meira A. B. C., Doria S. et al.* Fetal complications related to premature rupture of the membranes // 4th World Congress of perinatal medicine. Buenos Aires, 1999. P. 193–197.
- Ryden G., Andersson R. G. C., Berg G.* Is the relaxing effect of β -adrenergic agonists on the human myometrium only transitory? // Acta Obst. Gynecol Scand. 1982. Vol. 61. P. 47–51 (Suppl.).
- Sachs B. P., Hellerstein S., Freeman R. et al.* Home monitoring of uterine activity. Does it prevent prematurity // N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 325. P. 1374–1377.
- Saito Y., Takanashi S., Sato H., Maki M.* Gap junction formation in the myometrial muscle cells of ovariectomized midpregnant rats during premature labor induced by estradiol // Acta Obst. Gynecol. Jpn. 1987. Vol. 39. P. 1498 (Abstr. 333).
- Schiff E., Siram E., Terry S. et al.* Currently recommended oral regimen for ritodrine tocolysis result in extremely low plasma levels // Am. J. Obst. Gynecol. 1993. Vol. 169. P. 1039–1064.
- Scholtes G.* Prophylaktische tokolytika-gabe bei Zwillingschwangerschaften // Th 1165a (Partusisten) bei der behandlung in der gebutshilfe und perinatologie / H. Jung und F. K. Klock (Hrsg.). Stuttgart, 1973. S. 58–62.
- Seidenschnur G., Koepcke E.* The treatment of impending premature labour with beta-sympathomimetics // Labour inhibition beta-mimetic drugs. Leipzig, 1977. P. 197–202.
- Shenker L.* Effect of isoxsuprine on fetal heart rate and fetal electrocardiogram // Obst. Gynecol. 1965. Vol. 26. P. 104–109.
- Sliwinski W., Lysikiewicz A., Chasinski A., Sternadel Z.* Application of partusisten preparation for the retarding of uterine contractions in cases of premature labors // Labour inhibition beta-mimetic drugs in obstetrics. Leipzig, 1977. P. 139–146.

- Smyth C. N.* The guarding tocodynamometer: Absolute measurement of intra-amniotic pressure by a new instrument // *Obst. Gynecol. Br. Common.* 1957. Vol. 64. P. 59–63.
- Soares de Moura R.* Effect of terbutaline on the human fetal placental circulation // *Brit. J. Obst. Gynecol.* 1981. Vol. 88. P. 730–738.
- Spatling L., Fallenstein F.* Intermittierende parenterale applikation von betamimetika zur wehenhemmung // *Neueste ergebnisse (iber betamimetika)* / H. Jung, H. Fendel, C. Karl (Hrsg.). Darmstadt; Steinkopff, 1985. S. 43–50.
- Steer P. J.* Delivery of the very-low-birth infant // *Advances in perinatal medicine.* XX. Glasgow, 1997. P. 63–65.
- Steyer M., Heidenreich J.* Spezifische enzymkonzentration im mütterlichen serum unter partusisten-tokolyse ohne isoptin // *Fenoterol (Partusisten) bei der behandlung in der geburtshilfe and perinatologie* / H. Jung und E. Friedrich (Hrsg.). Stuttgart, 1977. S. 180–182.
- Stubblefield P. G.* Causes and prevention of preterm birth: An overview // *Fuchs F., Stubblefield P. G. (eds.). Preterm birth: Causes, Prevention and Management.* New-York: Macmillan, 1984.
- Takahashi K., Miyano K.* Treatment of preterm labor with antagonist nifedipine // *Acta Obst. et Gynaecol. Jpn.* 1987. Vol. 39. № 8 (Abstr.), 62.
- Tambyraj R. L., Papiernik E., Bernal L. A.* Can we prevent preterm birth? // *4th World Congress of perinatal medicine.* Buenos Aires, 1999. P. 257–263.
- Trop R., Irmer M., Bernius U. et al.* Comparative investigations into the results of tocolysis with fenoterol, combination therapy with fenoterol (verapamil and combination therapy with fenoterol) metoprolol // *Beta-mimtic drugs in obstetrics and perinatology* / Ed. by H. Jung and G. Lamberti. Stuttgart, 1982. P. 239–245.
- Tulenko T. N.* Drug receptor activity in the small blood vessels of the human placenta and their possible significance // *Longo L. D., Reveau D. D. (eds.)*

- Fetal and Newborn Cardiovascular Physiology. Vol. 2. New-York: Garland STPM Press, 1978. P. 17–23.
- Turnbull A., Anderson A.* Uterine contractility and oxytocinsensitivity during human pregnancy in relation to the onset of labour // *J. Obst. Gynaecol. Brit. Cwlth.* 1968. Vol. 75. № 5. P. 278–288.
- Turnheim K.* Diskussionsbeitrag // *Hexoprenalin / Hrsg. E. Deutsch, K. Irssiger, O. Kraupp, Springer*, 1970.
- Ulmsten U., Andersson K.-E., Wingerup L.* Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine // *Arch. Gynecol.* 1980. Bd. 229. P. 1–6.
- Vetter K.* Auswirkungen der therapie mit beta-sympathikomimetika auf die utero-plazento-fetale einheit // *Arch. Gynecol.* 1936. Bd. 239. S. 174–175.
- Wallenburg H. C. S., Mazer J., Hutchinson D. L.* Effects of a beta-adrenergic agent (metaproterenol) on uteroplacental circulation // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1973. Vol. 117. P. 1067–1071.
- Wapner R. J., Cotton D. B., Artal R. et al.* A randomized multicenter trial assessing home uterine activity monitoring device used in the absence of daily nursing contact // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1995. Vol. 172. P. 1026–1031.
- Watanabe H., Niibe T., Hosoya N. et al.* High pressure liquid chromatographic determination of plasma catecholamine levels in umbilical artery and vein and in maternal vein at delivery // *Recent progress in perinatal medicine / Ed. by I. Gati. Budapest*, 1981. P. 51–54.
- Weidinger H.* Betamimetika in kombination mil magnesiumsulfat zur tokolyse // *Neueste ergebnisse uber betamimetika / H. Jung, H. Fendel, C. Karl (Hrsg.). Darmstadt; Steinkopff*, 1983. S. 105–110.
- Weidinger H.* «Current status of tocolysis» labour inhibition // *Labour inhibition beta-mimetic drugs in obstetrics. Leipzig*, 1977. P. 143–261.
- Weidinger H.* Neuere modellvorstellungen zur wirkung der β -adrenergika am uterus // *Th 1165a (Partusisten) bei der behandlung in der geburtshilfe und perinatologie / H. Jung und F. K. Klock (Hrsg.). Stuttgart*, 1975. S. 9–15.

- Weidinger W.* Tokolyse beim vorzeitigen blasensprung? // Tokolyse. Berlin, 1984. S. 1–11.
- Wernicke K., Schulz J., Berg D.* The effect of the labour inhibitor partusisten on cardiovascular parameters: blood Gases and pH values of dam and fetus sheep // Labour inhibition beta-mimetic drugs in obstetrics. Leipzig, 1977. P. 81–87.
- Wiest W.* Physiologische wirkungen von magnesium und kalcium antagonisten bei der tokolyse // Tokolyse. Berlin, 1984. S. 70–79.
- Wiest W., Hiltmann W.-D., Hettenbach A.* Comparative investigations into the tocolytic and systemic effects of partusisten, hexoprenaline, inolin and terbutaline // Beta-mimetic drugs in obstetrics and gynecology / Ed. by H. Jung and G. Lamberti. Stuttgart, 1982. P. 89–92.
- Wikland G., Lindblom B. O., Dahlstrom A., Haglid K. G.* Structural and functional evidence for the denervation of human myometrium during pregnancy // Obst. Gynecol. 1984. Vol. 64. P. 503–509.
- Williams Obstetrics. 20th Edition / F. G. Cunningham, P. C. MacDonald. N. F. Gant et al. 1997. P. 797–826 (Applet on § Lange).
- Wilk F.* Hexoprenalintokolyse-Nebenwirkungen beim kind? // Z. Geburtsh. Perinatol. 1985. Bd. 189. S. 232–234.
- Wischnik A., Hermer M., Alberti W.* Clenbuterol als neues tokolitikum zur oralen anwendung-klinische ergebnisse // Neueset ergebnisse uber betamimetika / H. Jung, H. Fendel, C. Karl (Hrsg.). Darmstadt; Steinkopff, 1985. S. 88–100.
- Whittsett J. A., Johnson C. L., Nogushi A. et al.* β -adrenergic receptors and catecholamine-sensitive adenylate-cyclase of the human placenta // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980. Vol. 50. P. 27–33.
- Yashiro Y., Kudo T., Kishimoto Y.* Catecholamines in amniotic fluid as indicators of intrapartum fetal stress // Acta Med. Vol. 39. H-4. Okayama, 1985. P. 253–263.
- Ylikorkala O., Kauppila A., Tuimala R. et al.* Effects of intravenous isoxsuprine and dexamethasone, on fetoplacental and pituitary hormones and cyclic

adenosine monophosphate during late pregnancy // *Am. J. Obst. Gynecol.* 1978. Vol. 130. P. 302–306.

Zahradnik H. P., Quaas L. Wirkungsmechanismus der Wehenhemmung // Tokolyse und beta-mimetika / H. Jung, M. Hermer (Hrsg.). Darmstadt; Steinkopff, 1990. S. 7–11.

Zuspan F. P., O'Shaughnessy R., Jams J. D. The role of the adrenal gland and sympathetic nervous system in pregnancy // J. Reprod. Med. 1981. Vol. 26. P. 485–490.

Zuspan F. P., O'Shaughnessy R. W., Vinsel J., Zuspan M. Adrenergic innervation of uterine vasculature in human term pregnancy // Am. J. Obst. Gynecol. 1981. Vol. 139. P. 678–680.

Научно-практическое издание

Абрамченко Валерий Васильевич

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

В трех томах
Том 1

Директор издательства *Е. В. Теплухина*

Редактор *Т. А. Каракан*

Оригинал-макет *А. А. Сироткин*

Компьютерная верстка *А. А. Сироткин*

Художник-дизайнер *В. Д. Сафонов*

Ответственный за выпуск *С. П. Иванова*

Координатор *Ю. М. Рудакова*