


В. В. Абрамченко

A faint, blue-tinted silhouette of a fetus in a womb, positioned in the upper left quadrant of the cover. The fetus is curled, with its head towards the right and its limbs tucked in. The background is a solid blue color with a large, light blue, curved graphic element on the right side.

Фармакотерапия
преждевременных
родов

Том 2

В. В. Абрамченко

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ
РОДОВ**

В трех томах
Том 2



Москва «МедЭкспертПресс»
Петрозаводск
Издательство «ИнтелТек»
2004

УДК 615.2:618.5
ББК 52.817.5
А16

Абрамченко, В. В.

А16 Фармакотерапия преждевременных родов: В 3 т. Т. 2 / В. В. Абрамченко. М.: МедЭкспертПресс; Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – 349 с.

ISBN 5-98157-004-0

В книге представлены различные группы препаратов, используемых в профилактике и лечении преждевременных родов. Даны необходимые сведения об отдельных препаратах: показания и противопоказания, способы применения и дозы, побочные и токсические эффекты, а также результаты взаимодействия лекарственных средств и использование их при беременности.

В частности, освещены вопросы применения ингибиторов синтеза простагландинов, антагонистов кальция, оксида азота, антибактериальной терапии, магния сульфата и адренергических средств (α -адреностимуляторов и адrenoблокаторов).

Представлены хирургические методы ведения беременных при недоношенной беременности (лечение истмико-цервикальной недостаточности, кесарево сечение при недоношенной беременности), а также методика лечения острой и хронической гипоксии плода.

Книга адресована акушерам-гинекологам, врачам общей практики, студентам и ординаторам медицинских вузов.

УДК 615.2:618.5
ББК 52.817.5

ISBN 5-98157-004-0

© В. В. Абрамченко, 2004
© МедЭкспертПресс, 2004
© Издательство «ИнтелТек», 2004

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| Глава 1. Ингибиторы синтеза простагландинов при угрожающих и начавшихся преждевременных родах. | 6 |
| 1.1. К обоснованию применения ингибиторов синтеза простагландинов при преждевременных родах | 6 |
| 1.2. Нестероидные противовоспалительные средства в профилактике и лечении преждевременных родов. | 8 |
| Глава 2. Антагонисты Са при лечении преждевременных родов. | 22 |
| 2.1. Общие представления. | 22 |
| 2.2. Сочетанное применение антагонистов Са и β -адреномиметиков | 39 |
| Глава 3. Хирургические методы при ведении преждевременных родов (Лечение истмико-цервикальной недостаточности). | 45 |
| Глава 4. Кесарево сечение при недоношенной беременности. | 63 |
| Глава 5. NO и преждевременные роды | 77 |
| 5.1. Терапевтическая роль NO-доноров при лечении преждевременных родов | 81 |
| 5.2. NO и родовая деятельность | 84 |

| | |
|---|-----|
| Глава 6. Современные методы лечения острой и хронической гипоксии плода | 102 |
| 6.1. Лечение гипоксии плода инфузиями раствора 5% глюкозы | 102 |
| 6.2. Применение сигетина для лечения гипоксии плода. | 106 |
| 6.3. β -Адреномиметики при лечении гипоксии плода | 108 |
| 6.4. Антигипоксанты в клинической медицине | 110 |
| 6.5. Применение сочетания сигетина с унитиолом, аскорбиновой кислотой и милдронатом для лечения острой и хронической гипоксии плода при беременности и родах. . . 120 | |
| 6.6. Лечение гипоксии плода вазоактивными и метаболически активными субстанциями (инстенон). | 124 |
| Глава 7. Методы лечения острой и хронической гипоксии плода при преждевременных родах | 127 |
| Глава 8. Антибактериальная терапия при преждевременных родах | 141 |
| Глава 9. Нарушения магниевого обмена | 174 |
| 9.1. Общие представления | 174 |
| 9.2. Запасы Mg в организме | 175 |
| 9.3. Баланс Mg | 176 |
| 9.4. Уровни Mg при беременности | 179 |
| 9.5. Гипомагниемия | 185 |
| 9.6. Лечение гипомагниемии | 188 |
| 9.7. Гипермагниемия | 190 |
| 9.8. Лечение гипермагниемии | 193 |
| 9.9. $MgSO_4$ в фармакотерапии неотложных состояний. | 194 |
| 9.10. $MgSO_4$ в терапии гестоза | 198 |
| Глава 10. $MgSO_4$ и преждевременные роды | 212 |
| 10.1. $MgSO_4$ и сократительная активность миометрия. | 225 |
| 10.2. Дозы и режим введения $MgSO_4$ | 228 |
| 10.3. Влияние $MgSO_4$ на плод и новорожденного | 230 |
| 10.4. $MgSO_4$ и современная терапия в неонатологии | 233 |

| | |
|---|-----|
| Глава 11. Адренергические механизмы в регуляции сократительной функции матки | 236 |
| 11.1. Катехоламины | 236 |
| 11.2. Методы ингибирования преждевременных родов | 246 |
| 11.3. Катехоламиновые рецепторы | 262 |
| 11.4. Влияние стероидных гормонов на катехоламины, адренореактивность миометрия | 273 |
| 11.5. Участие адренергического механизма в регуляции маточно-плацентарного кровообращения | 292 |
| Глава 12. α-Адреностимуляторы (клофелин, клонидин) и преждевременные роды | 315 |
| 12.1. Адренорецепторы, их стимуляторы и блокаторы | 315 |
| 12.2. Клофелин (клонидин гидрохлорид) | 317 |
| 12.3. Адреноблокаторы | 322 |
| 12.4. Клиническое и экспериментальное обоснование использования клофелина при лечении преждевременных родов | 323 |
| Список использованной литературы | 340 |
| Преждевременное начало родовой деятельности | 342 |
| Преждевременное излитие околоплодных вод | 345 |

ГЛАВА 1. ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ ПРИ УГРОЖАЮЩИХ И НАЧАВШИХСЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

1.1. К ОБОСНОВАНИЮ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ СИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Началом современной эры фармакологии нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) можно считать 1971 год, когда появилось первое сообщение об ингибировании ацетилсалициловой кислотой циклооксигеназы-фермента, катализирующего превращение свободных полиненасыщенных жирных кислот (в том числе арахидоновой) в простагландины, а также другие эйкозаноиды-тромбоксаны и простаглицлин.

Новейшие данные свидетельствуют, что НПВС не только угнетают циклооксигеназный метаболизм арахидоновой кислоты, но активно влияют и на синтез ПГ, связанный с мобилизацией Ca^{2+} в гладких мышцах. Существенно отметить, что и противовоспалительный эффект глюкокортикоидов и их синтетических аналогов объясняется уменьшением образования ими эйкозаноидов вследствие воздействия на фосфолипазу A_2 – энзим, катализирующий высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран. Предполагается, что эффект этот может быть опосредован через макромолекулярные ингибиторы фосфолипазы A_2 – липокортины (Клебанов Б. М., 1992).

Фармакологические воздействия на различные ферментные системы, участвующие в превращении арахидоновой кислоты, наряду с угнетением синтеза ПГЕ и F изменяют образование других ее метаболитов-тромбоксанов и простаглицина. Кортикостероиды реализуют этот эффект на уровне фосфолипазы A_2 , а НПВС – тормозя активность циклооксигеназы.

В то же время НПВС в больших дозах могут угнетать синтез другого метаболита арахидоновой кислоты – простаглицина, оказывающего антиагрегационное действие.

Б. М. Клебанов (1992) полагает, что восстановление с помощью НПВС гомеостатического баланса между тромбоксан- и простаглицингенерирующими системами значительно расширит возможность фармакологической регуляции не только гемостаза при лечении тромбоэмболических заболеваний и нарушений микроциркуляции, но и функциональных состояний различных органов и систем при воспалении. Вот уже почти 100 лет ацетилсалициловая кислота (аспирин) остается наиболее широко применяемым во всем мире лекарством, и с каждым годом открываются все новые области его применения.

Наряду с использованием в качестве аналгетического, противовоспалительного и жаропонижающего средства, препарат также применяется для предупреждения тромбозов при инфаркте миокарда, инсульте, приступах стенокардии, тромбоэмболическом синдроме. В результате исследований было установлено угнетающее действие аспирина на синтез тромбоксана A_2 и ПТГ₂ веществ, участвующих в тромбообразовании. Установлен молекулярный механизм действия ацетилсалициловой кислоты на синтез ПГ. Имеются данные о благоприятном действии препарата при диабете беременных, задержке развития плода вследствие патологии плаценты и других акушерских осложнениях.

Согласно современной концепции, активирующим фактором при наступлении родов является повышенный синтез ПГ в децидуальной оболочке и миометрии. В настоящее время в ряде работ рассмотрены теоретические и практические аспекты использования ингибиторов простаглицинсинтетазы для предупреждения преждевремен-

ных родов. Учитывая данные о роли ПГ в активации сократительной деятельности миометрия при родах, а также при спонтанных и вызванных абортах, использование НПВС в качестве токолитических средств представляется вполне рациональным. Доказана способность подобных препаратов, в частности ацетилсалициловой кислоты и индометацина, пролонгировать беременность, подавлять сократительную активность миометрия, а также предупреждать преждевременные роды.

Важна своевременная диагностика преждевременных родов в связи с применением НПВС в акушерской практике, что позволит разработать оптимальные дозы, найти способ введения препарата, определить длительность его применения.

1.2. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Zuckerman, U. Reiss, Rubinstein (1974) были первыми, кто показал возможность использования индометацина* угнетать активность простагландинов. Авторы применили индометацин у 50 беременных с угрожающими преждевременными родами, и у 40 из них полностью отмечено прекращение маточных сокращений. Авторы отметили хорошее состояние детей при рождении, при этом 38 новорожденных были доношенными и 12 – недоношенными. Отмечено 4 неонатальных смерти новорожденных, и 1 ребенок родился мертвым. Лауреат Нобелевской премии Vane и Williams (1972) показали что индометацин одновременно угнетает высвобождение ПГ и спонтанные сокращения беременной матки крыс в условиях *in vitro*. Zuckerman и соавт. (1974) подтвердили, что индометацин одинаково эффективен как с целым плодным пузырем, так и при дородовом излитии околоплодных вод. Общая доза индометацина, необходимая для полного эффекта, колебалась в пределах 200–1100 мг. При этом,

* Индометацин – нестероидное противовоспалительное средство (НПВС, Фармацевтическая компания «Берлин-Хеми»/Группа Менарини).

спустя 30 мин после введения индометацина, сокращения матки уменьшались в частоте и интенсивности и полная релаксация матки отмечена у 24 беременных в течение 2 ч, у 15 – в течение 2–5 ч и у 5 – в течение 5–7 ч. Не выявлено изменений в величинах артериального давления, состояния плода по данным кардиотокографии. При приеме препарата незначительный дискомфорт замечен у 4 беременных. У 3 беременных выявлены побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота и диспепсия. В ряде экспериментальных исследований было показано, что индометацин угнетает синтез или высвобождение ПГ. Кроме того, индометацин предохраняет высвобождение ПГЕ₂ из перфузируемой селезенки собаки (Ferreira et al., 1971). Vane (1971) показал, что аспирин и индометацин блокируют синтез ПГЕ₂, ПГF_{2a} и арахидоновой кислоты (предшественника ПГ) в легких кролика. Концентрация аспирина и индометацина, необходимая для блока 50% синтеза ПГ, была 6,3 и 0,27 мкг/мл соответственно. У крыс, согласно исследованиям Orczyk и соавт. (1972), индометацин и аспирин отчетливо уменьшали в гипоталамусе, гипофизе и в плазме крови уровни ПГF_{2a}. Индометацин устранял маточные сокращения у беременных крыс (Vane, 1972).

Waltman и соавт. (1973) показали, что прием внутрь индометацина отчетливо удлинял время наступления аборта, индуцированного введением гипертонического солевого раствора. Эти экспериментальные работы дают основание полагать, что индометацин угнетает синтез или высвобождение ПГ. В более поздней работе Zuckerman и соавт. (1984) применили индометацин у 297 беременных при преждевременных родах. У 83% беременных выявлено достаточное подавление сократительной активности матки в течение 1–12 нед. беременности, у 10% беременных – на 2–7-й день и у 7% беременных использование индометацина не имело эффекта. Суммарная суточная доза препарата составила 200–300 мг. Эффективность лечения зависела от степени раскрытия маточного зева: при раскрытии маточного зева 4 см эффективное лечение отмечено у 58% беременных, при раскрытии маточного зева 3 см и менее – у 90% беременных. При целом плодном пузыре и родовом излитии околоплодных вод эффективность была соответственно 88, 53%. У 49 беременных бере-

менность удалось пролонгировать на 11–12 нед. Родился 51 недоношенный ребенок, у 15 из них масса при рождении составляла 700–1500 г. У всех этих детей был респираторный дистресс-синдром, все 15 детей умерли. У остальных новорожденных (36 недоношенных и 246 доношенных) побочного воздействия индометацина не выявлено. Существенно отметить, что авторы наблюдали за состоянием детей в течение последующих 5 лет, отклонений в их развитии не установлено. Авторы полагают, что индометацин является эффективным и хорошо переносимым препаратом с целью профилактики и лечения преждевременных родов.

Н. И. Мискевич (1984) при обосновании лечения невынашивания беременности антисеротониновыми препаратами и ингибиторами простагландинов также выявил высокую клиническую эффективность лечения угрозы прерывания беременности димедролом и индометацином. При этом наблюдалась частичная или полная нормализация показателей обмена серотонина, и они существенно не отличались от аналогичных при физиологически протекающей беременности. Автор применял индометацин в драже комплексно с физическим покоем и психотерапией с 16 нед. беременности по следующей схеме: в 1-й день – по 25 мг 3–4 раза, во 2-й день – по 25 мг 3 раза в день, в 3-й день – по 25 мг 2 раза в день, в 4–7-й день – по 25 мг 1 раз в день с учетом клинического эффекта. Интервал между курсами лечения – 2 нед. Проводилось не более 2 курсов лечения индометацином.

Atad, Moise, Abramovici, David (1980) предложили классификацию угрожающих преждевременных родов и описали шкалу оценки преждевременных маточных сокращений по 10-балльной системе, позволяющей, по мнению авторов, определять необходимую дозу индометацина и длительность его применения. Авторы показали, что индометацин полностью подавляет маточные сокращения через 1–8 ч после его введения. Терапевтическая доза препарата – 100 мг (1 свеча) и 25 мг (1 капсула). При отсутствии эффекта через 2 ч вновь назначали 100 мг в свече, а через 4–6 ч – 100 мг в свече и 25 мг в капсуле. Промежуточная доза индометацина – 200–250 мг в сутки, поддерживающая доза – 50–75 мг в сутки. Авторы провели лечение

индометацином у 68 женщин при сроках беременности 28–36 нед. Препарат оказался эффективным для всех женщин и хорошо переносился, побочные явления были минимальны, исход беременности вполне удовлетворительный. Результаты лабораторных тестов, проведенных у беременных женщин во время и после лечения индометацином, а также у новорожденных, были нормальными.

Болгарские ученые Ат. Кацулов, Ил. Борисов (1982) изучили изменения в реактивности мышцы матки к окситоцину при эндогенном подавлении синтеза простагландинов. Авторы сравнивали с помощью методики кумулятивных доза–ответ кривых ответ окситоцина на изолированную мышцу матки беременных крыс к сроку родов (21-й день) и при продлившейся беременности. Пролонгирование беременности осуществлялось предварительным воздействием индометацина, начиная с 17-го дня, в течение 5 дней. У изолированной мышцы матки к сроку родов rD_2 окситоцина была $3,52 \pm 0,28$ Ед, а под воздействием индометацина и окситоцина – $4,67 \pm 0,19$ Ед. Результаты показали, что мышца матки при эндогенном подавлении синтеза простагландинов имела повышенную способность связываться с окситоцином, но способность реализации эффекта окситоцина была пониженной. Авторами обсуждается возможность участия эндогенных простагландинов в механизме действия окситоцина и подчеркивается необходимость использования более низких доз окситоцина в случаях перенесенной беременности.

Клинические исследования, проведенные у 30 беременных с поздним выкидышем (25 нед. беременности) при раскрытии зева на 4 см и более, показали, что лечение индометацином в начальной дозе 50 мг внутрь и далее по 25 мг каждые 4 ч в течение 24 ч эффекта не дали (Blake et al., 1980). Halle и соавт. (1980) при отсутствии эффекта лечения β -адреномиметиками (буфенин/дилатол и фенотерол/партусистен) применили индометацин (метиндол), достигнув хорошего эффекта у 155 беременных в сроки беременности от 26–35 нед. (в среднем 31 нед. беременности) в дозе 200 мг в сутки (4 однократных дозы по 50 мг внутрь). Идентичные результаты были получены в исследовании Van Kets и соавт. (1980), которые назначали индометацин с 20-й по 34-ю нед. беременности 51 беременной, у которых

β -адреномиметик ритодрин не оказывал терапевтического эффекта. У женщин авторы не выявили серьезных осложнений. Из 59 новорожденных детей умерли 8, при этом в 5 случаях смерть новорожденного не была связана с назначением индометацина. В 3 случаях в известной степени результат можно связать с назначением индометацина. Авторы полагают, что опасность преждевременного закрытия артериального протока у плода при систематическом приеме индометацина матерью преувеличена. Однако индометацин необходимо назначать в самых низких эффективных дозах и прерывистыми курсами.

Известный исследователь из Балтимора Niebyl и Witter (1986) назначали индометацин перорально по 50 мг, затем по 25 мг каждые 4 ч в течение 24 ч. При возобновлении схваток курс лечения повторяли. Лечение проводили до 34 нед. беременности. 46 детей, подвергавшихся действию индометацина, сравнивали с детьми 2 контрольных групп. Значительного различия в оценке по шкале Апгар, массе тела при рождении и гестационному возрасту в группе не выявлено. Частота осложнений, включая гипокальциемию, гипогликемию, респираторный дистресс-синдром, сепсис, а также неонатальная смертность во всех группах были приблизительно одинаковыми. Случаев преждевременного зарращения артериального протока или персистирующего плодового кровообращения не отмечено.

Интенсивно изучаются вопросы фармакодинамики и фармакокинетики НПВС как у небеременных, так и у беременных женщин (Шварц Г. Я., Сюбаев Р. Д., 1984; Owen, 1989 и др.). Так, Г. Я. Шварц, Р. Д. Сюбаев (1984) разработали ибупрофен и показали, что он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Наиболее полно и быстро всасывание препарата происходит в тонком кишечнике. После приема однократной дозы 200 или 400 мг максимальная концентрация препарата в плазме крови людей наблюдается через 1,5 ч и составляет примерно 15 и 30 мкг/мл соответственно. Ибупрофен интенсивно (до 99%) связывается с белками плазмы. Выведение ибупрофена происходит быстро: спустя 24 ч после приема в крови не определяется ни препарат, ни его метаболиты. Соотношение меж-

ду выведением препарата с мочой и калом составляет 2:1. С желчью за 3 ч выводится около 26% введенной дозы.

Значительными являются также работы, прослеживающие пути влияния НПВС на состояние плода и новорожденного ребенка. В ряде исследований выявлены сужение артериального протока при лечении индометацином, нарушение функции правого желудочка и диффузные изменения перикарда как при многоплодной беременности, так и при наличии угрожающих преждевременных родов одним плодом. После прекращения лечения явления эти проходят, и все новорожденные развиваются нормально (Moise et al., 1988; Eronen et al., 1991; Hallak et al., 1991 и др.). В равной степени необходим тщательный контроль за объемом амниотической жидкости, так как могут быть явления выраженного маловодия на фоне лечения НПВС. Поэтому некоторые авторы используют терапию индометацином с целью лечения многоводия (Matoropoulos et al., 1990). Так, у 15 беременных с многоводием в сроки 27,4–32,9 нед. был назначен индометацин в дозе 2,0–2,2 мг на 1 кг массы тела женщины в сутки внутрь или ректально в свечах. Длительность терапии не превышала 4 нед. Уменьшение объема амниотической жидкости наступало в течение 1-й нед. Все беременные родоразрешены в сроки не менее 38 нед. Средняя масса новорожденного составила 3543 ± 586 г. Обследование новорожденных при рождении, через 3 месяца, 6 месяцев и 1 год не выявило неблагоприятного влияния индометацина на состояние и развитие детей.

В более ранних работах в эксперименте и в клинике детально изучалось влияние НПВС на состояние плода, его кровообращение, зарращение артериального протока (Rudolph, Heymann, 1978, 1981; Tripp et al., 1978; Heymann, Rudolph, 1978 и др.). Авторы подчеркивают, что имеется незначительная информация о возможном эффекте ПГ на плод при введении препарата матери с целью родовозбуждения или родостимуляции и не известно, как ПГ трансформируются в кровообращении плода. Ингибиторы простагландин-синтетазы – ацетилсалициловая кислота, индометацин, как это было показано Sharpe, Larsson, Thalme (1975), переходят через плаценту к плоду. Эти авторы в эксперименте на беременных крысах доказали, что

салицилаты и индометацин вызывают констрикцию артериального протока у плода, хотя другие сосудистые структуры под их воздействием не описаны. В серии работ Moise и соавт. (1988, 1990) изучен переход индометацина через плаценту человека и его влияние на сужение артериального протока. Авторы у 13 беременных женщин изучили влияние различных доз индометацина (100–175 мг) в сутки в течение 3 дней и при сроках беременности 26,5–31,0 нед. с помощью эхокардиографии. Существенно отметить, что не выявлено связи между уровнем индометацина в сыворотке крови у матери и сужением артериального протока. У 7 из 14 плодов отмечено сужение артериального протока, которое возвращалось к прежнему уровню через 24 ч после отмены приема препарата. Даже кратковременные нарушения кровообращения у детей сразу после рождения не выявлены. Авторы полагают, что лечение преждевременных родов индометацином может вызвать сужение артериального протока у некоторых плодов даже при кратковременной терапии индометацином. В другой современной работе Moise и соавт. (1990) изучен трансплацентарный переход индометацина у человека. Авторы считают, что в настоящее время нет достаточной информации о переходе индометацина через плаценту. С этой целью у 26 женщин при сроках беременности $29,4 \pm 0,5$ нед. после назначения 50 мг индометацина внутрь и через $6,08 \pm 0,07$ ч проводили 42 кордоцентеза по специальным показаниям и определяли также концентрацию индометацина в сыворотке крови матери, плода и в амниотической жидкости. Установлено, что уровни индометацина в крови матери и плода существенно не отличались (218 ± 21 и 219 ± 13 нг/мл). Таким образом, материнско-плодовое соотношение в сыворотке крови составило $0,97 \pm 0,07$, и это соотношение не связано со сроками беременности. Однако необходимо отметить, что уровень индометацина в сыворотке крови плода был существенно выше, чем в амниотической жидкости (219 ± 16 против 21 ± 2 нг/мл, $p = 0,001$). Плодово-амниотическое соотношение составило $10,0 \pm 1,2$ и не изменялось по мере прогрессирования беременности. Таким образом, очевидно, что индометацин легко проникает через плаценту, и лишь незначительное количество препарата обнаружено в амниотической жидко-

сти. Данные исследования важны потому, что в связи с появлением работ о констрикции артериального протока у плода появились рекомендации не применять индометацин после 34 нед. беременности (Dudley, Hardie, 1985; Niebyl, Witter, 1986). Эти рекомендации базировались на сообщениях о неонатальной персистенции плодовой циркуляции, которая была обусловлена сужением артериального протока при антенатальном приеме длительное время индометацина после 34 нед. беременности (Niebyl, 1981). В свое время Rudolph, Neumann (1981), изучая эффекты ПГ и ингибиторов простагландин-синтеза у плода и новорожденного, показали, что ткани плода, включая плаценту, отчетливо содержат ПГ и имеют возможность их синтезировать. Более того, ПГЕ₂ и ПГФ_{2a} в крови плода существуют, но их циркуляция быстро после рождения падает. ПГЕ₁, введенный плоду овцы, вызывает отчетливое повышение кровотока в легких, миокарде, надпочечниках и мышечно-скелетной мускулатуре. Угнетение синтеза ПГ у плода овцы в матке способствует незначительному повышению желудочкового выброса и пупочно-плацентарного кровотока, отчетливо повышает в миокарде и надпочечниках кровоток и вызывает незначительное повышение кровотока в легких. Кровоток на периферии и желудочно-кишечном тракте уменьшен. Таким образом, ПГ не влияют отчетливо и не играют существенной роли в регуляции кровотока в плаценте или легких у нормальных плодов, оказывают умеренный периферический сосудорасширяющий эффект. ПГ играют существенную роль в поддержании расширения артериального протока в течение жизни плода (Е₁ и Е₂ вызывают релаксацию изолированных полосок артериального протока). Обнаружено, что ацетилсалициловая кислота, индометацин, напроксен вызывают сужение артериального протока с повышением в легких артериального давления у плодов овец в матке. Однако еще неизвестно, за счет каких ПГ обеспечивается поддержание расширения артериального протока: местно синтезируемых или циркулирующих в крови. Установлено, что артериальный проток образует в малых количествах ПГЕ₂ и ПГФ_{2a}, однако главное образование является 6-кето ПГФ_{1a}, который как продукт метаболизма является более активным.

Dudley, Hardie (1985) полагают, что отсутствие неонатальных осложнений связано с незначительным переходом индометацина к плоду в сроки до 34 нед. беременности. Хотя плацентарный переход индометацина в экспериментах на крысах и подтверждает эту теорию (Klein et al., 1981), однако современные исследования, проведенные на человеке, показали, что сужение артериального протока наблюдается значительно раньше 26 нед. беременности, по данным эхокардиографического исследования (Moise et al., 1988). Экспериментальные исследования на беременных крысах, проведенные Klein и соавт. (1981), включали прием индометацина внутрь. В результате было установлено, что уровень индометацина в плазме крови матери был в 37–66 раз больше, чем у плода, а непосредственно перед родами (21-й день беременности) в 3–4 раза больше, чем у плода. В другом исследовании (Moomma, Такао, 1987) в эксперименте беременным крысам давали 10 мг/кг индометацина и определяли уровни индометацина в крови матери и плода спустя 8 ч после его приема внутрь. Материнско-плодовое соотношение прогрессивно снижалось по мере прогрессирования беременности с 5,0 – на 19-й день беременности до 3,5 – на 20-й день беременности и 2,8 – на 21-й день беременности. Parks и соавт. (1997) изучили трансплацентарный переход индометацина у беременных крольчих. Индометацин определялся в крови плода через 15 мин после введения препарата матери. Хотя уровни индометацина у плода оставались ниже, чем у матери, в течение 120 мин его определения, авторы все же отметили тенденцию по направлению установления равновесия в его концентрации в крови матери и плода. Кроме того, определение концентрации препарата в амниотической жидкости показало, что его уровни были выше, чем соответствующие уровни у плода через 60 мин, но отмечено быстрое падение содержания индометацина в амниотической жидкости спустя 2 ч.

Traeger и соавт. (1973) исследовали содержание препарата в крови матери при беременности, в родах, у новорожденных и в амниотической жидкости при его введении в дозе 2 мг/кг внутрь. Спустя 5 ч после введения индометацина отмечено равное его количество в крови матери и в пуповине. В амниотической жидкости индомета-

цин находился в более низкой концентрации, что удивляет, так как плодовая моча – первичный источник амниотической жидкости во II и III триместрах беременности. У взрослых людей только 12% индометацина выделяется почками в неизменном виде (Duggan et al., 1972) и подвергается в печени биологическому распаду. В условиях *in vitro* показано, что распад индометацина снижается у плодов кролика, по сравнению с новорожденными (Evans et al., 1981), и поэтому период полураспада у новорожденных отмечается более длительное время, чем у взрослых людей (Talji et al., 1980). Можно предположить, что главный источник его концентрации в амниотической жидкости экскретируется в неизменном виде. Более правдоподобное объяснение этому явлению состоит в том, что высокий уровень индометацина в сыворотке крови у плода, по сравнению с амниотической жидкостью, есть результат изменения в образовании мочи почками под воздействием индометацина. Kirshon и соавт. (1998) показали, что введение индометацина при преждевременных родах приводит к снижению экскреции мочи почками спустя 5 ч. Таким образом, олигурия у плода приводит к снижению экскреции индометацина в амниотическую жидкость. Эта теория экспериментально подтверждена на животных в исследованиях Parks и соавт. (1977). Вскоре после введения индометацина матери в амниотической жидкости уровень его выше, чем в сыворотке крови плода, а спустя 2 ч этот процесс изменяется – отмечается снижение продукции мочи и повышение концентрации индометацина в сыворотке крови плода. Спустя приблизительно 6 ч после введения индометацина матери, авторы установили время, когда начинает отмечаться снижение экскреции мочи у плода, как это описано у Kirshon и соавт. (1988). Поэтому рекомендации применять индометацин у женщин до 34 нед. беременности, потому что он якобы плохо проходит в эти сроки беременности через плаценту, не подтверждаются исследованиями на животных. Очень недоношенные плоды менее чувствительны к суживающему действию индометацина на артериальный проток у плода, чем доношенные (Momma, Такао, 1987). Для подтверждения этих экспериментальных данных относительно человека необходимы дальнейшие исследования.

В связи с широким использованием НПВС в клинической практике серьезную проблему представляют вызываемые ими побочные явления.

Наиболее известны неблагоприятные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. В основе их лежат различные, зачастую взаимопотенцируемые, механизмы как связанные с ПГ, так и независимые от них: ингибирование циклооксигеназы, китотоксическое действие на париетальные клетки, уменьшение образования слизи, нарушения клеточной регенерации (Rainsford, 1989). Так как развитие гастропатий может сопровождаться кровотечениями и появлением язв, на первый план выступает проблема профилактики и лечения повреждений антифлогистиками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (Roth, 1990). С этой целью используются антациды, ингибиторы секреции, защищающие язвенную поверхность от раздражающих факторов, а также блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и простагландины.

Считается, что существующие методы гастропротекции не позволяют полностью решить проблему гастропатий, вызванных НПВС (Клебанов Б. М., 1992).

Кроме неблагоприятного действия НПВС на желудочно-кишечный тракт, наблюдаются и другие побочные явления: изменения функции почек, печени, центральной нервной системы, нарушения гемопоза, возникновение кожных синдромов, развитие аллергических реакций. В перинатологическом плане также важно учитывать ряд экспериментальных данных (которые, правда, не подтверждаются клиническими наблюдениями), свидетельствующих, что НПВС могут оказывать влияние на плод и новорожденного ребенка. Это могут быть преждевременное закрытие артериального протока, первичная легочная гипертензия, поражение функции почек, нарушение функции тромбоцитов, нарушение плацентарного кровотока, вытеснение билирубина из связи с белками плазмы крови (Niebyl, 1981). Н. П. Скакун, Е. В. Климяк (1990) дают экспериментальное обоснование фармакотерапии поражений печени, вызванных индометацином. Авторы, в частности, показали, что поражение печени, вызванное индометацином, характеризуется повреждением мембран

гепатоцитов, желчеобразовательной и белковообразовательной функций, усилением перекисного окисления липидов, снижением фонда восстановленного глутатиона. В то же время антиоксиданты (токоферола ацетат, эссенциале, легалон и др.) ограничивают проявление гепатотоксичности индометацина, в результате чего в меньшей степени наблюдаются функционально-биохимические нарушения в печени.

Имеются единичные экспериментальные работы, в которых показано введение беременным собакам ацетилсалициловой кислоты в дозах 100 и 400 мг/кг ежедневно с 15-го по 22-й день беременности и с 23-го по 30-й день беременности. Животных забивали на 46–50-й день, извлекали плоды, взвешивали их – при дозе 400 мг/кг возрастали гибель зародышей и аномалии развития: расщепление неба, отеки, нарушения сердечно-сосудистой системы (Robertson, Henry, Bonelman, Delwin, 1979). Были исследованы 20-дневные плоды крыс (взрослым особям на 10-й день беременности однократно вводили 500 мг/кг ацетилсалициловой кислоты). У 20% плодов обнаружены добавочные кости черепа, локализовавшиеся между носовыми и лобными костями (Mitala, Boardman, Carrano, Iulincsi, 1984).

Нами индометацин был применен у 120 женщин с угрозой прерывания беременности при сроках назначения препарата 27–36 нед. беременности. Группу сравнения составили 80 беременных, которым по тем или иным причинам не проводилась токолитическая терапия. Возраст женщин колебался от 18 до 40 лет. Первородящих было 100, повторнородящих – 20 женщин.

Экстрагенитальные заболевания отмечались у 38 беременных, среди них такие, как вегетососудистая дистония по гипертоническому типу, – у 11, хронический тонзиллит – у 4, хронический холецистит в стадии ремиссии – у 9, хронический пиелонефрит в стадии субкомпенсации – у 11, гипертоническая болезнь I стадии – у 5, диффузный нетоксический зоб – у 3, прочие заболевания – у 7 человек.

Резус-отрицательная принадлежность отмечена у 9 беременных. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез отмечен у 68% беременных. Привычное невынашивание беременности было у 29%, аборт – у 36%, бесплодие – у 8%, нарушения менструального цикла – у 14%. Беременность протекала с осложнениями – у 61% бере-

менных. Угроза прерывания беременности до настоящей госпитализации в более ранние сроки беременности наблюдалась у 24%, пиелонефрит беременных – у 6%, отеки беременных – у 36%, кольпиты – у 9%, анемия беременных – у 6%.

Степень угрозы оценивалась по индексу Баумгартена от 0,5 до 5 баллов и по показателю Цана-Трощинского от 1 до 13 баллов.

С учетом степени угрозы по указанным индексам индометацин применяли при выраженной степени угрозы в дозе вначале 100 мг внутрь и далее каждые 4 ч по 25 мг внутрь. При умеренно выраженной степени угрозы индометацин в начальной дозе применялся по 50 мг внутрь и далее по 25 мг внутрь каждые 4 ч. Средняя продолжительность лечения 3–5 дней. Эффективность терапии по этим индексам составила соответственно 0,8 балла и 4,2 балла.

Лечение считалось абсолютно эффективным, если удавалось пролонгировать беременность до полных 37 нед., относительно эффективным, если удавалось пролонгировать беременность на 10 дней и более, малоэффективным, если удавалось сохранить беременность в течение 3–7 суток, и неэффективным, если удавалось сохранить беременность не более 2 суток.

При модифицированном индексе Баумгартена 0,4–0,7 балла и Цана-Трощинского – 2,7–4 балла эффективность индометацина достигала 91%. При более выраженных индексах угрозы прерывания беременности наиболее эффективным оказался индометацин, но в более высоких дозах, особенно при применении начальной дозы 100 мг внутрь.

При применении индометацина, с учетом противопоказаний, выраженных осложнений у матери, плода и новорожденного не было отмечено.

Течение родов удалось проследить у 80 рожениц, так как остальные беременные выписались с прогрессирующей беременностью. В результате родилось 84 ребенка (2 двойни). С массой более 2500 г родилось 60 детей, с массой 2001–2499 г – 11 детей и 9 детей – с массой 1500–2000 г. Все дети были выписаны в удовлетворительном состоянии домой. Из особенностей течения родового акта следует отметить, что 3 родов были стремительные, 18 родов быстрые.

Продолжительность родов 6–20 ч у 10 женщин. Кровопотеря не превышала физиологическую – до 400 мл. Перинеотомия была произведена у 46 рожениц. Операция кесарева сечения произведена 3 роженицам. В дальнейшем, до выписки из стационара, развитие детей было без особенностей.

В сопоставлении с группой сравнения, применение индометацина с целью лечения угрожающих преждевременных родов является высокоэффективным методом, особенно в условиях умеренно выраженной степени угрозы беременности при ее определении по индексу Баумгартена и Цана-Трошинского.

ГЛАВА 2. АНТАГОНИСТЫ Са ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

2.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Прежде всего, представляется важным уточнить всасывание Са, которое происходит главным образом активно, хотя небольшая часть поступающего с пищей Са может пассивно всасываться в 12-перстной и подвздошной кишках. Усвояемость Са изменяется в соответствии с потребностями организма. В регуляции всасывания Са участвуют витамин Д, паратгормон и кальцитонин. Для переноса Са через стенку кишечника необходим витамин Д, Са-связывающий белок и определенные аминокислоты (лизин, L-аргинин). Всасывание Са угнетается в том случае, когда этот ион образует нерастворимые соли (оксалаты и фосфаты), а также при дефиците витамина Д и белков (Вальдек Ф., 1986). По мнению Г. Ульмер (1986), потребность в Са увеличивается в те периоды жизни, когда происходит рост костей (у беременных женщин и детей). Возникновению недостаточности Са способствует потребление пищи с высоким содержанием щавелевой кислоты (например, какао, шпинат и ревень). Эта кислота связывает пищевой Са, переводя его в нерастворимый оксалат Са и препятствуя тем самым его всасыванию. Особенно богаты Са молоко и молочные продукты.

Паратгормон и кальцитонин, наряду с витамином Д₃, принимают участие в регуляции равновесия Са. Паратгормон и кальцитонин

образуются парашитовидными железами, а кальцитонин – особыми клетками щитовидной железы – С-клетками (Гарт О., 1986).

Паратгормон – белок, образованный цепью с молекулярной массой 8500. Кальцитонин также является белковым гормоном: его молекулярная масса равна приблизительно 3600.

Эффекты этих гормонов. Как паратгормон, так и кальцитонин представляют собой контролирующие элементы регуляторной системы, поддерживающей содержание Са в крови (Ca^{2+}) на постоянном уровне. Паратгормон действует в двух основных участках. Стимулирует активность остеокластов, что приводит к освобождению ионов Са и фосфата из минерального вещества, образующего кость (гидроксиапатита). Усиливает реабсорбцию Ca^{2+} в почке, способствуя таким образом повышению в плазме крови уровня Са, который у человека в норме очень постоянен и равен 2,5 ммоль/л 0,1 г/л плазмы. Паратгормон усиливает также абсорбцию Са в кишке, если имеется достаточный уровень витамина Д. Уровень фосфата в плазме увеличивается незначительно или не меняется после введения паратгормона, потому что гормон увеличивает экскрецию ионов фосфата в системе почечных канальцев.

Кальцитонин. Этот гормон является антагонистом паратгормона в отношении влияния на уровень Са в крови, т. е. кальцитонин снижает уровень Са, тормозя выделение Са из костей.

Витамин Д₃. Гормон. Витамин Д₃ (холекальциферол) превращается в печени в 25-гидроксихолекальциферол, который, в свою очередь, подвергается окислению в почке до 1,25 дигидрокси-холекальциферола – биологически активного метаболита. Последний транспортируется кровью к его органам-мишеням – скелетной системе и тонкому кишечнику и называется витамином Д₃ гормонов. Главное его действие заключается в обеспечении всасывания Ca^{2+} в кишке и кальцификации кости.

Паратгормон и кальцитонин регулируют выведение почками неорганического фосфата и Са.

Под влиянием паратгормона снижается канальцевая реабсорбция фосфата, что сопровождается увеличением его экскреции. Скорость выведения Са при этом уменьшается. Кроме того, паратгормон тормозит реабсорбцию Na^+ и HCO_3^- в проксимальных канальцах и секрецию H^+ . Кальцитонин также угнетает канальцевую реабсорбцию фосфата, увеличивая тем самым его выведение, но, в отличие от паратгормона, этот гормон повышает скорость экскреции Са. Кальцитонин обладает салуретическим эффектом (увеличивает выведение NaCl).

Регуляция секреции гормонов. К. Брюк (1986) считает, что секреция паратгормона не регулируется специальным тропным гормоном. Показано, что клетки паращитовидной железы сами отвечают на изменения концентрации Са, меняя скорость секреции паратгормона.

Секреция кальцитонина регулируется сходным образом – увеличение уровня Са в крови вызывает непосредственную стимуляцию секреции гормона С-клетками щитовидной железы.

Постоянный уровень Са особенно важен для функции возбудимых структур. Поэтому даже небольшое снижение уровня Са в крови до 0,08 г/л повышает возбудимость нервно-мышечной системы.

Таким образом, в мышце, по мнению И. Рюэгл (1986), передача сигнала о сокращении от возбудимой клеточной мембраны к миофибриллам в глубине клетки (электромеханическое сопряжение) состоит из нескольких последовательных процессов, ключевую роль в которых играют ионы Ca^{2+} .

Этапы генерации сокращения:

1. Стимуляция мышечного волокна.
2. Потенциал действия (возбуждение мембраны).
3. Электромеханическое сопряжение:
 - проведение возбуждения по Т-системе;
 - высвобождение Ca^{2+} из проводящей системы;
 - действие Ca^{2+} на миофибриллы.
4. Сокращение миофибрилл.

Локализация и механизм действия Ca^{2+} . Внутриклеточная инъекция Ca^{2+} вызывает сокращение мышечных волокон. При изучении хранения и высвобождения ионов Са необходимо учитывать, что в состоянии расслабления мышца содержит более 1 мкмоль Ca^{2+} на 1 г сырого веса.

В акушерской клинике ИАГ РАМН им. Д. О. Отта Ш. И. Нацвлишвили (1991) показал, что при подготовке беременных к родам β -адреномиметиком партусистеном статистически достоверные различия были получены из 8 изученных гормонов в отношении лишь паратгормона, кальцитонина и кортизола. Не исключено, что изменения этих гормонов обусловлено накоплением Са в миоцитах, что и привело к более благоприятному течению родов у этих беременных. Эти наблюдения согласуются с предположением Р. А. Чез (1984) о том, что под действием β -адреномиметиков происходит переход ионов Ca^{2+} из межклеточной среды внутрь клетки, за счет чего его содержание в сыворотке крови снижается. В отношении уровня альдостерона, инсулина, С-пептида, пролактина и тестостерона статистически достоверных различий не обнаружено. В этой связи заслуживает внимания исследование Quan-Sheng, Miller (1989) об уровне кальцитропных гормонов и всасывания Са во время беременности у крыс. Авторы установили, что концентрация общего и ионизированного Са, 25-гидроксивитамина Д, 1,25-дигидроксивитамина Д, паратгормона в сыворотке крови и всасывание Са в кишечнике крыс на 7-й день беременности не отличаются от этих показателей у небеременных животных. На 14-й день беременности, в период, предшествующий минерализации скелета плода, наблюдается достоверное увеличение концентрации ионизированного Ca^{2+} , снижение концентрации 25-гидроксивитамина Д, увеличение массы слизистой 12-перстной кишки и усиление всасывания в ней Са *in vitro* и *in situ* при отсутствии существенных изменений концентрации 1,25-дигидроксивитамина Д и паратгормона. Перечисленные изменения усиливаются к 20-му дню беременности. Одновременно в этот период наблюдается достоверное снижение концентрации общего Са в сыворотке крови, увеличение концентрации в ней 25-гидроксивитамина Д и 1,25-дигидроксивитамина Д, а также паратгормона.

В обстоятельной работе Т. Chimura (1980) был изучен ингибирующий эффект 17 токолитиков на беременную матку крыс, в частности на спонтанные маточные сокращения у беременных крыс в поздние сроки беременности. Автор показал, что длительность и частота угнетающей активности различна у различных веществ, показывая при этом дозозависимые взаимоотношения. При этом наиболее эффективными оказались антагонисты Са, β_2 -адреномиметики, дибутирил и сАМФ. Ингибиторы простагландин-синтетазы и аминофиллин были наиболее слабыми ингибиторами сокращений матки. Автором также было исследовано влияние β -адреномиметиков – тербуталина и индометацина (ингибитора простагландин-синтетазы или ингибитора циклооксигеназы). По современным представлениям, ацетилсалициловая кислота и индометацин блокируют ключевой фермент окисления арахидоновой кислоты – *циклооксигеназу*, что прерывает синтез простагландинов и ТХА₂ в тромбоцитах, и тем самым тормозится вторая необратимая фаза агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ или адреналина, уменьшается ответ на тромбин и коллаген, так как не происходит характерного уменьшения цАМФ и увеличения цГМФ в тромбоцитах в ответ на действие агрегантов (Федоров Н. А. и др., 1990).

По данным Т. Chimura (1980), цАМФ существенно снижался после введения аналога ПГЕ₁, окситоцина и ПГФ_{2a}. В то же время уровни цАМФ существенно повышались после введения β -адреномиметика тербуталина и цАМФ – верапамила. Уровни цАМФ существенно не изменялись после введения индометацина и аминофиллина. При этом повышение цАМФ отмечено в условиях как *in vivo*, так и *in vitro*. Таким образом, цАМФ можно рассматривать как важный диагностический параметр, указывающий на степень угнетения маточных сокращений.

Как известно, регуляторные механизмы маточных сокращений как во время преждевременных, так и срочных родов, не ясны, в то время как новые разработки в эндокринологии и физиологии родов проливают свет на многие осложнения, возникающие между материнским организмом и плодом.

Установлено взаимодействие между стимуляцией β -адренорецепторов и повышением уровней цАМФ, который регулирует поступление Ca^{2+} внутрь саркоплазматического ретикулума. Са есть триггерный фактор для маточных сокращений, а уровень цАМФ во многом определяет степень клеточной релаксации (Weidinger, Wiest, 1973). Т. Chimura установлено, что индометацин и аминофиллин оказывают слабый ингибирующий эффект на маточные сокращения, в то время как антагонисты Са дают наибольший токолитический эффект. Таким образом, антагонисты Са, β_2 -адреноблокаторы и дибутирил-цАМФ потенциально эффективны, а индометацин и аминофиллин оказывают только умеренный эффект.

Автор приводит токолитические дозы препарата и рассматривает их эффективность (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика токолитических препаратов

| <i>β-Адреномиметики</i> | <i>Концентрация (мг/мл)</i> | <i>Эффективность</i> |
|---|-----------------------------|----------------------|
| Изоксуприн | 25,2 | + |
| Орципреналин | 16,8 | + |
| Сальбутамол | 2,1 | + |
| Тербуталин | 0,25 | ++ |
| Гексопреналин | 0,26 | ++ |
| <i>Ингибиторы простагландин-синтетазы</i> | | |
| Дифлорентин фосфат | 55 | + |
| Полифлорентин фосфат | 25 | + |
| Индометацин | 12,5 | + |
| Дисодиум кромогликате | 149,4 | \pm |
| Альклофенак | 107,90 | \pm |
| <i>Другие вещества</i> | | |
| Диазоксид | 5 | + |
| Этанол | - | - |
| Прогестерон | 70 | \pm |
| Допамин | 10 | + |
| Кальцитонин | 0,4 | - |

Таким образом, уровни цАМФ существенно снижались после введения стимулятора – аналога ПГЕ₁, окситоцина и ПГФ_{2a}. Напротив, цАМФ существенно повышался при введении тербуталина и верапамила. Не отмечено изменений после введения индометацина и аминофиллина.

Существенно отметить, что уровни ПГЕ₁ и ПГЕ₂ после введения тербуталина и индометацина были существенно снижены в связи с угнетением маточных сокращений. В условиях *in vivo* автор исследовал эквивалентные дозы, применяемые в клинике, и изучил уровни цАМФ в различных тканях. При этом уровни цАМФ в плаценте и матке были выше в группе дибутирил-цАМФ и в группе с тербуталином и не изменялись в группе с индометацином. Таким образом, фармакологический эффект токолитический в отношении маточной мускулатуры при беременности имеет биохимическую основу. Внутриклеточный цАМФ участвует в переносе Ca²⁺ внутрь саркоплазматического ретикулума, митохондрий и микросом, уровни внутриклеточного Ca в конечном счете определяют релаксацию мышцы матки. Начальный механизм внутриклеточного цАМФ заключается в накоплении внутриклеточного Ca. Можно утверждать, что интенсификация аденилатциклазы и активности метилксантинов повышает внутриклеточную цАМФ, зависящую от ионов Ca²⁺, и имеет обратную связь.

Антагонисты Ca наибольшее распространение получили в кардиологии при лечении стенокардии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Мало исследований посвящено релаксирующему эффекту этих веществ на миометрий, и еще меньше изучены детали механизмы этой релаксации. На основании этих работ можно предполагать, что все вещества, которые повышают внутриклеточную концентрацию цАМФ, снижают возбудимость миометрия и повышают концентрацию связанного Ca²⁺ в саркоплазматическом ретикулуме, что может вызвать ингибирующий эффект на маточные сокращения. Уровни цАМФ *in vitro* и *in vivo* существенно повышались при применении антагонистов Ca, β₂-адреномиметиков и дибутирил-цАМФ. Таким образом, цАМФ играет важную роль в физиологических условиях в отношении регуляции сократительной активнос-

ти миометрия при беременности. Эти экспериментальные данные находят подтверждение в клинических опытах, демонстрирующих увеличение в 2 раза экскреции цАМФ с мочой у беременных и снижение ее в 2 раза при позднем токсикозе беременных, а также нормализацию цАМФ после лечения β -адренергическими средствами (Raji, 1980).

Магуяма и соавт. (1982) установлено усиление кальмодулином вызванного Ca^{2+} натяжения обработанных сапонином гладкомышечных волокон матки крысы. При этом влияние Ca^{2+} на натяжение обработанных сапонином продольных мышечных волокон матки крыс зависело от сроков беременности. Чувствительность мышечных волокон к Ca^{2+} на ранних сроках беременности снижалась и была минимальной на 6–7-й день беременности, впоследствии она повышалась и достигала максимального уровня во время родов. Вне беременности и на 7-й день беременности натяжение мышечных волокон под влиянием Ca^{2+} усиливалось под воздействием кальмодулина (100–500 нг/мл), и усиление натяжения находилось в прямой зависимости от дозы кальмодулина, а на 21-й день беременности подобное усиление отсутствовало. Не исключено, что кальмодулин принимает участие в контроле натяжения мышечных волокон путем взаимодействия с внутриклеточным свободным Ca^{2+} .

Как показано в современном исследовании Veg и соавт. (1989), окситоцин регулирует уровень Ca^{2+} в миометрии посредством влияния на метаболизм фосфоинозотида. С этой целью авторы изучили влияние окситоцина на обмен фосфоинозотида и фосфорилирование белков в плазматических мембранах миометрия беременных (20 дней) крыс.

Окситоцин дозозависимо увеличивал включение 32 p (с помощью метода электрофореза и тонкослойной хроматографии и последующей радиоавтографии) в мембранные фосфолипиды в течение первых 30 с. Основным продуктом реакции был фосфатидил-инозитол 4,5-дифосфат. Он также оказывал влияние на фосфоинозитид, уровень которого зависел от присутствия Ca^{2+} , Ca^{2+} -кальмодулина и цАМФ. Эффект окситоцина проявлялся только в присутствии Ca^{2+} -кальмодулина.

Нами (Шелковников С. А., Савицкий Г. А., Абрамченко В. В., 1986) была определена степень оптимального растяжения изолированной полоски миометрия человека, когда наблюдаются максимальные частота и амплитуда спонтанных сокращений. Установлено, во-первых, что все препараты миометрия человека обладают спонтанной активностью независимо от функционального состояния матки или области, из которой выделена полоска. При определенной степени растяжения миометрия пейсмекерная активность свойственна гладкомышечным пучкам при самых различных функциональных состояниях матки. Во-вторых, максимальная спонтанная активность наблюдается при растяжении полоски в 2 раза независимо от того, из какого участка дна или тела матки она выделена. Степень растяжения миометрия следует учитывать при физиологических и фармакологических исследованиях изолированных полосок миометрия. В-третьих, сила и частота спонтанных сокращений не зависят от того, в каком направлении и из какого слоя матки была взята полоска миометрия.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что мышечные волокна в матке, растянутой концептом, образуют трехмерную структуру. Следовательно, миоархитектоника матки человека при беременности в значительной степени определяется растяжением матки растущим концептом.

В исследовании Roubuck и соавт. (1985) было показано влияние антагониста Са – нифедипина на состояние плода и сократительную активность миометрия беременных овец во время вызванных окситоцином сокращений. Было исследовано 15 беременных овец со сроками беременности 132–140 дней. При внутривенном введении нифедипина в дозе 20 мкг/кг/мин препарат эффективно прекращал маточную активность, вызванную окситоцином у беременных овец. Olson и соавт. (1985) в своих исследованиях показали, что Са включался в процесс синтеза простагландинов амнионом человека, особенно это касалось кальмодулина, который активно участвовал в синтезе простагландинов амнионом человека.

Fleckenstein, Grün (1969, 1971) были первыми исследователями, которые в эксперименте продемонстрировали, что антагонисты Са

(АК) – верапамил Д-600, прениламин оказывают угнетающее действие на миоэлектрическую активность крыс. Эти данные были подтверждены и развиты в работе Granger и соавт. (1985), которые определяли активность АК на полосках миоэлектрической активности крыс при доношенной беременности. При этом авторы изучали действие препаратов при спонтанных маточных сокращениях и вызванных окситоцином. Эффективность АК в убывающем порядке была следующей: нифедипин Д-600, дилтиазем, циннаризин. Спонтанные маточные сокращения были более чувствительны к этим веществам (10_{50} – 0,44; 6,66 и 1300 пМ соответственно), чем в окситоцинвызванных сокращениях (10_{50} – 7,2; 11,5; 1700 и 7900 пМ соответственно). Таким образом, циннаризин оказался наименее эффективным средством в плане угнетения сократительной активности миоэлектрической. K^+ (135 мМ), стимулировавший вход ^{45}Ca внутрь клетки матки крыс, был устранен нитрендипином (10 пМ) и Д-600 (2–10 мМ), а также угнетался высокой концентрацией (10_{50} 4 мМ) диэтилстильбестрола (Tritthart et al., 1970; Kroeger et al., 1975; Mirgoneau et al., 1984; Bata, 1985). Кривая Ca^{2+} – концентрация – эффект была смещена вправо P_N -200–110, нитрендипином, нифедипином, Д-600, дилтиаземом (Grover, Oakes, 1985).

Снижение маточной активности было показано в ряде других исследований при применении АК (Forman A., Andersson, Ulmsten U., 1981). В условиях *in vitro* верапамил и нифедипин эффективно угнетают контрактильную активность миоэлектрической беременности и небеременной матки (Fleckenstein et al., 1971; Ulmsten U. et al., 1978; Forman A. et al., 1979, Andersson et al., 1983). При этом нифедипин оказывал наиболее выраженный токолитический эффект у женщин с гиперактивностью сократительной деятельности матки и при дисменорее (Andersson et al., 1978), а также эффективно ингибировал как спонтанную, так и простагландинвызванную маточную активность в ранние сроки беременности (Andersson et al., 1979), при доношенной беременности (Ulmsten U. et al., 1980) и после родов (Forman A. et al., 1982, 1983; Ingemarsson et al., 1989).

В то же время верапамил, даже если он был эффективен в условиях *in vitro*, не давал достаточного токолитического эффекта на маточную активность у беременных женщин. Более того, важно от-

метить, что, в противоположность нифедипину, верапамил может повышать риск отрицательного влияния на атриовентрикулярную проводимость сердца (Rowland et al., 1979). Однако, с другой стороны, верапамил часто используется одновременно с β -адреномиметиками для уменьшения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у беременных женщин (Mosler et al., 1972; Weidinger et al., 1973; Neubüser et al., 1974).

Andersson и соавт. (1983) считают, что применение АК в акушерской практике ограничено из-за отсутствия обстоятельных знаний о влиянии этих средств на плод. Однако в ряде немногочисленных клинических исследований не выявлено отрицательного влияния антагонистов Са на плод у беременных с преждевременными родами (Ulmsten U. et al., 1980).

Другим веществом, имеющим ограниченное применение при преждевременных родах, является диазоксид (Landesman et al., 1968, 1969; Morris I. et al., 1977; Scheider, Affeld, Kubli, 1978). Хотя механизм действия диазоксида не установлен (Johansson et al., 1977), однако подчеркивается, что препарат действует как антагонист Са (Wohl et al., 1968; Janis et al., 1973).

Таким образом, ионы Ca^{2+} имеют решающее значение для активации актомиозина, и препараты, подавляющие переход внеклеточного Са через возбудимые мембраны внутрь клетки, оказывают расслабляющее действие на сокращения гладкой мускулатуры как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Поэтому АК находят широкое применение в клинической медицине так же, как и токолитические препараты в акушерской практике, особенно при лечении преждевременных родов. Вместе с тем важно учитывать, что в больших дозах эти препараты нарушают атриовентрикулярную проводимость. Из препаратов этого типа наиболее широко применяется верапамил, который наиболее часто используется в сочетании с β -адреномиметиками, чтобы уменьшить побочные эффекты последних на сердечно-сосудистую систему беременных женщин. Но при тех дозах, которые допустимы для верапамила, он не оказывает никакого или почти никакого действия на миометрий.

Нифедипин меньше влияет на атриовентрикулярную проводимость и более избирательно действует на сократительную активность миометрия. При приеме нифедипина внутрь в дозе 10–30 мг отмечается значительный токолитический эффект как у беременных, так и небеременных женщин. Установлено, что нифедипин уменьшает амплитуду маточных сокращений. Так U. Ulmsten, Andersson, Wingerup (1980) у 10 беременных с преждевременными родами при сроках беременности 28–31 нед. (в среднем 31,4) и при раскрытии маточного зева менее 5 см у первородящих с одноплодной беременностью применили нифедипин в дозе 30 мг внутрь (3 капсулы по 10 мг). Если сократительная активность матки продолжалась, то дополнительно применяли еще 20 мг препарата внутрь с интервалом в 5 ч. Суточная доза нифедипина не превышала 60 мг внутрь. Одновременно в течение 3 суток применяли глюкокортикоиды. Масса новорожденных колебалась от 1720 до 2000 г. Частота рождения детей с массой менее 1500 г составила приблизительно 50%. По данным наружной токографии, через 20 мин отмечалось уменьшение сократительной активности миометрия. У 2 беременных потребовалось только 30 мг препарата. У остальных 8 беременных маточная активность возобновилась через 4–6 ч после приема нифедипина. Поэтому 4 беременным в дальнейшем назначали 20 мг нифедипина внутрь. У остальных 4 беременных нифедипин назначали по 20 мг внутрь 2 раза в сутки еще в течение 2 дней. Не выявлено отрицательного влияния нифедипина на организм матери и плода. У всех беременных в течение 15 мин после применения нифедипина отмечалась гиперемия лица и временное учащение пульса на 10–25 уд/мин. Артериальное давление и показатели кардиотокографии были без изменений.

M. Read, D. Wellby (1986) также применяли нифедипин при преждевременных родах с целью токолиза. При этом авторами проведена сравнительная оценка нифедипина и ритодрина. Лечение беременных осуществлено в сроки 20–35 нед. У каждой беременной проведен только 1 курс лечения. Ритодрин вводили внутривенно, начиная с 50 мкг/мин, с последующим повышением дозы на 50 мкг каждые 10 мин до максимальной дозы 300 мкг/мин или до прекращения схваток. Эффективную дозу поддерживали в течение 12 ч, затем ее

постепенно снижали. Нифедипин назначали внутрь с начальной дозой 30 мг, затем в течение 48 ч каждые 8 ч по 20 мг в течение 3 дней. По мнению авторов, нифедипин оказался эффективнее ритодрина. Оба препарата повышали ЧСС у плода и частоту пульса у матери после введения ритодрина. Еще в 1979 году Bolton в эксперименте *in vitro* показал, что активность миометрия зависит от внеклеточно-го Са, и поэтому сокращения миометрия могут быть ингибированы АК. Несмотря на то что β -адреномиметики, в частности ритодрин, наиболее широко применяются при лечении преждевременных родов, их применение внутрь с профилактической целью не дало ожидаемого эффекта (Walters, Wood, 1977; O'Connor et al., 1979), а при внутривенном введении получены довольно противоречивые результаты (Hemminki, Starfield, 1978; Spellacy et al., 1979; Merkatz et al., 1980). По сравнению с β -адреномиметиками, антагонисты Са даже теоретически должны оказывать меньшее влияние на сердечно-сосудистую систему (Nayler, Horowitz, 1983). Важно подчеркнуть, что нифедипин оказывает более избирательное влияние на маточную активность, по сравнению с его сердечно-сосудистыми эффектами (Granger et al., 1985).

Таким образом, нифедипин оказался более эффективным, по сравнению с ритодрином, без существенных побочных эффектов. Read, Wellby (1986) полагают, что нифедипин наиболее показан при коротких курсах лечения угрожающих преждевременных родов у беременных с сахарным диабетом.

Среди других АК наиболее перспективным препаратом является никардипин, который в экспериментах на матке кроликов временно устранял спонтанную маточную активность в концентрации 1 мкг/мл, а при вызывании сокращений электростимуляцией устранял эти сокращения в дозе 10 мкг/мл. *In situ* никардипин в дозе 100 и 500 мкг обратимо временно устранял спонтанную маточную активность послеродовой матки крыс в течение 34 ± 6 мин и 94 ± 9 мин соответственно. Кроме того, важно отметить, что внутриматочное введение ПГФ_{2a} (10 мкг/мл) или оксидина в дозе 10 мЕд на фоне инъекции никардипина в дозе 207 ± 28 мкг не приводило к повышению внутриматочного давления. Введение никардипина сразу после спонтан-

ных родов и рождения первого плода у крыс приводило к остановке родов, и рождение последующих плодов отчетливо удлинялось, по сравнению с контролем.

Схожие результаты были получены и в тех экспериментах, когда преждевременные роды были вызваны овариэктомией на 16-й день беременности. В контрольной группе овариэктомированных крыс, получавших 5 мкг/день эстрадиола, роды наступили у 82% животных на протяжении 48 ч после овариэктомии, а при введении никардипина – только у 4%. Все родоразрешенные плоды были живыми и без отклонений в развитии. Авторы считают, что так как уровни эстрадиола, прогестерона и простагландинов в плазме крови сердца, в маточной вене и тканях матки были одинаковыми как в эксперименте, так и в контроле, то профилактика преждевременных родов есть результат действия никардипина на обмен Ca. Очевидно, что миоцит имеет два пула Ca^{2+} : внеклеточный несвязанный Ca^{2+} и связанный мембраной Ca^{2+} . Таким образом, никардипин оказывает действие или путем ингибирования трансмембранного входа Ca^{2+} , или путем угнетения выделения внутриклеточного Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума.

Эти данные находят подтверждение в клинической работе по применению нового препарата из группы АК-израдипина на послеродовую маточную активность и сердечно-сосудистую систему родильницы (Ingemarsson et al., 1989). Маточная активность изучалась микротрансдучером, вводимым в полость матки. Израдипин вводили в виде болюса внутривенно в дозе 0,5 мг в течение 5 мин у 7 родильниц со спонтанной маточной активностью и 1 мг в течение 15 мин 8 родильницам с окситоциновызыванной маточной активностью. У 3 родильниц эффекты 1 мг израдипина сравнивали с контрольной группой и с родильницами, которым вводили 0,25 мг тербуталина внутривенно в виде болюсной инъекции. Препарат имел ингибирующий эффект как на спонтанные маточные сокращения, так и окситоциновызываемые маточные сокращения. При этом ингибирующий эффект израдипина проявлялся на 1–2-й мин после инъекции и продолжался в течение 2 ч. Отмечено временное снижение артериального давления: систолического приблизительно на 10–15%

и диастолического приблизительно на 15–20%, что отмечалось главным образом во время инъекции препарата. Гипотензии с артериальным давлением ниже 80 мм рт. ст. не отмечено. Умеренное повышение ЧСС на 22–27% наблюдалось у всех рожениц. Таким образом, израдипин оказывает ингибирующий эффект на маточную активность послеродовой матки с минимальными побочными эффектами.

Что же касается роли кальмодулина в действии антагонистов Са на миометрий, то по этому поводу имеются довольно противоречивые мнения. Lechner и соавт. (1989) в своих исследованиях в поисках новых токолитических средств, подавляющих сокращение матки, обнаружили такую способность у АК третьего поколения – дилтиазема. Са²⁺ не оказывал прямого сократительного действия, но увеличение сокращений матки происходило при влиянии Са на специфические белки. АК-фелодипин обладает способностью подавлять стимулирующий эффект кальмодулина *in vitro*. Авторами исследована сократимость фрагментов миометрия, полученных при кесаревом сечении у 22 женщин, в исходных условиях и при добавлении в жидкость для культуры тканей фелодипина. Уже через 10 мин после добавления фелодипина отмечено уменьшение сократимости миометрия на $52 \pm 12\%$. Через 20 мин сократительная активность миометрия составила уже $20 \pm 7\%$, через 60 мин – $12 \pm 4\%$ от исходной величины. Lechner и соавт. (1989) полагают, что комплекс Са–кальмодулин влияет на увеличение сократимости миометрия вследствие воздействия на актомиозин, увеличения синтеза ПГА₂, а также за счет активации аденилатциклазы и фосфодиэстеразы.

Подавление активности кальмодулина фелодипином вызывает снижение сократимости миометрия. В этой связи представляет интерес работа Ibba и соавт. (1988), которые в условиях *in vitro* определяли влияние дигидропиридинового блокатора входа Са²⁺ REC 15 (2375) на активность фосфодиэстеразы 1 и 2 и на кальмодулинзависимую активность фосфодиэстеразы 1. REC 15(2375) оказывал слабое ингибирующее влияние на активность фосфодиэстеразы 1 как потенцированную, так и не потенцированную кальмодулином, и на активность фосфодиэстеразы 2; значение I₅₀ во всех случаях превышали 100 мкМ.

Другие динитропиридиновые блокаторы Ca^{2+} ингибировали активность фосфодиэстеразы 1, действуя в более низких концентрациях (дозах); 1050 для наиболее активного из них, фелодипина, была равна 6 мкМ.

Ингибирующее влияние на активность фосфодиэстеразы 2 было обнаружено только при действии фелодипина ($10_{50} = 68$ мкМ).

Верапамил, дилтиазем и флунаразин не влияли или слегка подавляли активность фосфодиэстеразы 1 и 2.

Прениламин подавлял только активированные кальмодулином активность фосфодиэстеразы 1 ($10_{50} = 86$ мкМ). Ibba и соавт. (1983) приходят к выводу, что ингибирование ФДЭ 1 и ФДЭ 2 под влиянием REC 15(2375) слишком слабо выражено и не может обуславливать вазодилаторный эффект. По мнению Н. А. Федорова и соавт. (1990), фосфодиэстераза цАМФ присутствует во всех тканях животных и осуществляет гидролиз цАМФ в присутствии миллимолярных концентраций Mg^{2+} или Mn^{2+} . Изофермент ФДЭ с высокой чувствительностью имеет молекулярную массу 45 000–60 000 (ФДЭ-I), характеризуется высокой специфичностью к цАМФ, не регулируется кальмодулином и Ca^{2+} , но аллостерически активируется цГМФ. Напротив, изофермент ФДЭ (ФДЭ-II) с низким сродством (высоким значением K_m) активируется кальмодулином и Ca^{2+} , состоит из двух субъединиц с молекулярной массой 58 000, каждая из которых способна связывать 2 молекулы кальмодулина. В природе широко распространены вещества, модулирующие активность ФДЭ, преимущественно ингибирующие ее, например метилксантины, алкалоиды (папаверин и др.), жирные кислоты, фосфолипиды и многие другие. Но в первую очередь факторами быстрой регуляции ФДЭ являются сами субстраты реакции, т. е. цАМФ и цГМФ, а также АТФ и ГТФ. При этом АТФ, помимо непосредственного ингибирующего влияния на активность ФДЭ, может усиливать фосфорилирование фермента и тем самым изменять его каталитические свойства. Значительное число фармакологических препаратов также опосредуют свое действие через модуляцию активности ФДЭ клеток (Pang, 1988).

В то же время фармакологические уровни нитрендипина не оказывают влияния на актин-миозиновые взаимодействия в матке и пла-

центе человека (Sakamoto, Huszar, 1986). Нитрендипин оказывает прямое действие на миометрий, так как снижение уровня в сыворотке крови прогестерона у крыс, которое предшествует родам, было одинаковым в контроле и при применении нитрендипина (Sakamoto, Huszar, 1984).

Поэтому антагонисты Са получают все большее распространение для профилактики и лечения преждевременных родов, а также первичной дисменореи с гиперактивностью миометрия у небеременных женщин (Mosler, Rosenboom, 1972; Sandahl et al., 1979; Ulmsten et al., 1980; Osapo et al., 1982; Huszar et al., 1983; Forman, 1984; Lirett et al., 1985).

Huszar и соавт. (1983) показали, что нитрендипин существенно удлиняет роды первым плодом и не оказывает влияния на эндокринный профиль родов (Sakamoto, Huszar, 1984). In vivo релаксирующий и токолитический эффекты АК были подтверждены в экспериментах при спонтанной маточной активности и простагландин-вызванных маточных сокращениях (Csapo et al., 1982; Lirett et al., 1985). При этом на изолированных полосках миометрия АК дозозависимо ингибировали спонтанные или окситоцинвызванные маточные сокращения. Полное угнетение маточной активности миометрия было достигнуто при концентрации нитрендипина приблизительно 10^{-9} моль/л концентрации (Andersson et al., 1983; Maigaard et al., 1983). По мнению Huszar, Haftolin (1984), АК целесообразно применять в сочетании с β -адреномиметиками при лечении преждевременных родов.

Ингибирующее влияние нитрендипина на гладкую мускулатуру миометрия и сосудов беременной матки и плаценты человека показано в исследованиях Maigaard и соавт. (1986). Нитрендипин (10^{-7} М) блокировал спонтанную сократительную активность и угнетал сокращения полосок миометрия, вызванные K^+ (24 мМ), окситоцином (2×10^{-8} М) и ПГФ_{2а} (10^{-5} М) более эффективно, чем сокращения изолированной артерии миометрия и плаценты. Предварительная инкубация в безкальциевой среде предотвращала сократительный ответ полосок миометрия на K^+ , окситоцин и ПГФ_{2а}, но лишь ослабляла

сокращение сосудов миометрия и плаценты, вызванное норадреналином (10^{-8} – 10^{-4} М), ВП ($2,6 \times 10^{-8}$ М), ППГ_{2a}.

Таким образом, сократительная активность миометрия, по сравнению с сосудами, в большей степени определяется концентрацией внеклеточного Ca²⁺. Maigaard и соавт. (1986) полагают, что в поздние сроки беременности блокаторы кальциевых каналов могут вызывать расслабление миометрия, а также расширение сосудов матки и плаценты.

2.2. СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ Ca И β -АДРЕНОМИМЕТИКОВ

Здесь уместно напомнить работу Takanashi, Miyano (1987), которые у 18 беременных с целью лечения преждевременных родов применяли АК нифедипин в дозе 20 мг внутрь до начала инфузии тербуталина и сульфата магния, так как, по мнению авторов, главной целью лечения преждевременных родов антагонистом Ca нифедипином является снижение маточной активности. Результаты проведенных клинических исследований показали, что применение 20 мг внутрь нифедипина пролонгирует беременность в среднем на 16 ± 4 дня, по сравнению с $2,3 \pm 0,9$ дня у 16 беременных, не получивших нифедипин ($p = 0,005$). Существенно отметить, что средняя масса новорожденного ребенка была существенно выше $2,36 \pm 0,15$ кг, по сравнению с $1,95 \pm 0,13$ кг в группе матерей, не получавших нифедипин. Различие было статистически достоверным ($p = 0,05$). Не отмечено существенных побочных эффектов при применении нифедипина, таких как гипотензия у матери и гипокальциемия у новорожденных. Авторы пришли к заключению, что, учитывая быстрый эффект и простоту применения АК, в частности нифедипина, последний повышает эффективность лечения преждевременных родов.

В исследовании Voemi, Reitano, Platania, Rizzari (1985) сделана попытка осветить некоторые аспекты применения АК в акушерстве, в частности изучено влияние АК-прениламина и нифедипина раздельно или в сочетании с β -адреномиметиками, как это было ранее проведено в работе Fleckenstein и соавт. (1969, 1972). Авторы на до-

статочном большом клиническом материале (452 повторнобеременных) в возрасте 19–36 лет показали целесообразность применения этих веществ с целью профилактики поздних самопроизвольных выкидышей или преждевременных родов, особенно у тех беременных, у которых в анамнезе отмечено 2 и больше медицинских или самопроизвольных абортс или сочетание абортс и преждевременных родов.

В другой работе итальянских ученых Piovano, Carboni, Casale и соавт. (1985) раздельно изучался эффект β -адреномиметиков и их сочетаний с антагонистами Са при лечении угрожающих преждевременных родов. Важно отметить строгий методологический подход. При проведении этой работы использовались строго дозированные комбинации АК и β -адреномиметиков. Изучались некоторые показатели сердечно-сосудистой системы у матери, в частности артериальное давление, частота пульса а также некоторые показатели электрокардиограммы: PQ, QRS, QT, а также ЧСС плода и сократительная активность миомеррия. Наиболее существенными выводами следует считать следующие: во-первых, во время сочетанного токолиза АК и β -адреномиметиками дозы лекарств были существенно ниже; во-вторых, ЭКГ у матери и ЧСС у плода существенно не различались в группе с применением лишь одного фенотерола (партусистена) и при сочетании партусистена и верапамила; в-третьих, частота выраженных побочных эффектов была существенно выше в группе беременных, получавших β -адреномиметики (партусистен). В то же время средняя продолжительность положительного влияния сочетания верапамила и партусистена на функцию сердца у матери и плода нуждается в дальнейшем исследовании. Не исключено, что, как это показано в работе Kleinstein, Renoldi (1985) на морских свинках, кальциевые каналы регулируют сосудистую резистенцию путем контроля частоты кальциевого входа в гладкие мышцы клетки. Авторы с целью определения значения кальциевых каналов для регуляции маточного кровотока с помощью микрохирургической техники изолировали спиральные артерии у беременных морских свинок. Это исследование важно еще и потому, что еще в 1973 году Moll, Künzel показали, что маточный кровоток у некото-

рых биологических особей с гемохориальным типом плаценты ограничен сосудистой резистенцией артерий материнской стороной плаценты. Kleinstein, Renoldi (1985) с помощью специальной техники изучили кальциевые каналы в мембранах гладких мышц клеток. Их насыщение наступало при концентрации 2 пМ (^3H)-нимодипина, что подтвердило значение кальциевых каналов в регуляции маточного кровотока.

Ducsay и соавт. (1985), Roobuck и соавт. (1985) изучили в эксперименте на беременных резус-обезьянах и овцах кардиореспираторное влияние АК-нифедипина в дозе 3 мкг/кг/мин в виде болюса. Отмечено статистически достоверное различие в амплитуде маточных сокращений – уменьшение с $28,4 \pm 3,0$ мм рт. ст. до $16,9 \pm 1,4$ мм рт. ст., а также области активного давления под кривой маточного сокращения с $19,207 \pm 2633$ до $8,200 \pm 2002$ мм рт. ст. Остальные параметры состояния плода (ЧСС, рН, PO_2) были без изменений как в контроле, так и при применении нифедипина. Таким образом, постоянное введение нифедипина в дозе 3 мкг/кг/мин в течение 1 ч оказывает выраженный токолитический эффект у беременных резус-обезьян. У беременных овец нифедипин в дозе 20 мкг/кг/мин эффективно действует в угнетении окситоциновывзванных маточных сокращений. В то же время в эксперименте и в клинике получены довольно противоречивые результаты в плане влияния АК на состояние внутриутробного плода, что, вероятно, зависит от биологических особей (обезьяны, морские свинки, овцы, крысы), дозы, способа введения препарата и длительности инфузии препарата. Из современных работ заслуживает внимания исследование Magi и соавт. (1989) о состоянии плода и маточно-плацентарного кровообращения при лечении преждевременных родов нифедипином. Авторы изучили состояние 11 плодов, матери которых получали нифедипин с целью лечения преждевременных родов. При этом максимальный кровоток при доплерометрии был отмечен в средней церебральной артерии плода, почечной артерии, ductus arteriosus и в пупочной артерии. Изучены были также кровообращение в маточной артерии до и спустя 5 ч после приема нифедипина. Доза нифедипина составила 30 мг однократно и в последующем по 20 мг каждые 4 ч.

Эти исследования показывают, что короткая терапия нифедипином не влияет отрицательно на состояние плода и маточно-плацентарное кровообращение.

Исходя из сложности данной проблемы, важно учитывать фармакокинетику АК при лечении преждевременных родов. Однако по этому вопросу имеются лишь единичные сообщения. Так, I. Ferguson и соавт. (1989) изучили у 13 беременных фармакокинетику нифедипина при лечении преждевременных родов. Авторы установили, что пик концентрации нифедипина при приеме внутрь колебался в пределах 23,4–197,9 нг/мл. В среднем у беременных, получавших 20 мг препарата внутрь каждые 6 ч, концентрация нифедипина составила $7,2 \pm 5,5$ нг/мл. У матери же период полураспада препарата колебался в пределах 49–137 мин, в среднем был 81 мин. У 6 из 11 новорожденных уровень нифедипина нельзя было определить, у 5 – его концентрация колебалась в плазме крови (29,5–1,8 нг/мл). Таким образом, нифедипин переходит через плаценту.

Как известно, фармакокинетика изучена у здоровых субъектов и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Lederballe et al., 1980; Raemsch, Sommer, 1983; Kleinboesem et al., 1984).

При этом некоторые авторы полагают, что абсорбция идет быстрее при сублингвальном приеме (Raemsch, Sommer, 1983), но McAlliste (1986) показал, что эта абсорбция может быть ограничена и активная абсорбция проявляется лишь в том случае, когда нифедипин попадает в желудок при приеме внутрь. Kleinbloesem и соавт. (1984) указывает на окислительный полиморфизм препарата, и фенотипически больные могут подразделяться на группы с быстрым метаболизмом препарата (около 20%) и, вероятно, медленным метаболизмом. Хотя физиологические изменения при беременности и имеют свои особенности, но I. Ferguson и соавт. (1989) было показано, что подобные характеристики свойственны и небеременным женщинам. При этом есть исследования о фармакокинетики нифедипина при сублингвальном применении 10 мг (Raemsch, Sommer, 1983) у 10 пациентов. По данным Kleinbloesem и соавт. (1984), период полураспада нифедипина составляет $1,7 \pm 0,4$ ч у 6 мужчин-добровольцев при внутривенном введении препарата в дозе 0,015 мг/кг, а также когда был

применен нифедипин в виде капсулы в дозе 20 мг внутрь. При этом при приеме внутрь нифедипина период полураспада составил $1,26 \pm 0,55$ ч у 7 добровольцев и приблизительно 2,5 ч при сублингвальном применении (Raemsch, Sommer, 1983).

По данным I. Ferguson и соавт. (1989), период полураспада препарата у беременных составил $1,35 \pm 0,43$ ч после приема сублингвально 10 мг препарата, и эти данные не отличаются от других сообщений относительно небеременных женщин. Raemsch, Sommer (1983) при даче 20 мг нифедипина внутрь отметили его средний уровень в сыворотке крови, в течение 6 ч равный 17 нг/мл у 5 добровольцев. Данный уровень выше, чем был отмечен у беременных I. Ferguson и соавт. (1989). Это касается 9 беременных при приеме нифедипина по 20 мг внутрь каждые 6 ч – 7,2 нг/мл. Raemsch, Sommer (1983) изучили фармакокинетику препарата в течение 21 курса лечения в дозе 10 мг \times 3 раза в сутки и определяли на 1-й и 7-й день лечения концентрацию нифедипина. Исследователи не выявили существенных различий в концентрации препарата в процессе 21-дневного курса лечения. У беременных также не отмечено кумулятивного эффекта нифедипина, когда лекарственное вещество вводилось внутрь в дозе 20 мг каждые 6 ч. Поэтому препарат можно принимать беременным каждые 6 ч по 20 мг без опасений кумулятивного эффекта. Вопрос о трансплацентарном переходе АК недостаточно изучен. Так, I. Ferguson и соавт. (1988) сообщили о трансплацентарном переходе верапамила. В отношении нифедипина I. Ferguson и соавт. (1989) показали, что у 2 новорожденных, матери которых за 3 ч до этого получали нифедипин, и в тех ситуациях, где токолиз нифедипином не оказал эффекта, препарат был определен в пуповинной крови. В среднем концентрация нифедипина в пуповинной крови составила 6 нг/мл. Для сравнения этих цифр можно привести лишь экспериментальные данные, полученные Narake и соавт. (1987) в опыте на 8 беременных овцах при инфузии препарата в дозе 5–10 мкг/кг/мин. При этом плодово-материнское соотношение было при дозе 5 мкг/кг/мин 29 ± 5 нг/мл и при дозе 10 мкг/кг/мин – 110 ± 12 нг/мл.

Эти данные показывают, что имеет место трансплацентарный переход нифедипина как в экспериментах на животных, так и у человека.

Таким образом, АК должны найти более широкое применение в акушерской практике при профилактике и лечении преждевременных родов у беременных групп высокого риска по недонашиванию как отдельно, так и в сочетании с адренергическими средствами. Необходимы дальнейшие исследования о влиянии этих веществ на организм матери, состояние плода и новорожденного ребенка, а также разработка показаний и противопоказаний, уточнение доз, определение длительности лечения и способа введения антагонистов Ca, изучение маточно-плацентарного кровообращения при нормальном состоянии плода и в условиях гипоксии.

Несомненно, АК являются перспективными препаратами при лечении преждевременных родов.

ГЛАВА 3. ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРИ ВЕДЕНИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ЛЕЧЕНИЕ ИСТМИКО- ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ)

В настоящее время придается большое значение патологии шейки матки в этиологии и патогенезе прерывания поздних сроков беременности.

Согласно представлениям классического акушерства, патологии шейки матки не уделялось достаточного внимания в этиологии и патогенезе невынашивания беременности. Видимо, этому способствовало представление о нежелательности вагинальных исследований при явлениях угрозы прерывания беременности.

Отсутствие достаточных данных о состоянии шейки матки на различных этапах беременности послужило толчком для расширения исследований по изучению роли шейки матки в этиопатогенезе угрожающих преждевременных родов. Разработка вопросов патологии шейки матки, и особенно истмико-цервикальной недостаточности, при беременности позволила в последние годы уменьшить число невыясненных причин этиологии недонашивания. В последние 10–15 лет вопрос о структурных и воспалительных изменениях шейки матки при беременности все чаще освещается в медицинской литературе.

Демонстративным примером значения патологии шейки матки в этиологии и патогенезе невынашивания беременности является истмико-цервикальная недостаточность. Частота этой патологии к общему

числу беременных составляет 0,2–0,6, по данным ИАГ РАМН им. Д. О. Отта – 1,03% к общему числу беременных, госпитализированных в Институт акушерства и гинекологии. Среди женщин с привычным выкидышем истмико-цервикальная недостаточность наблюдается в 34% случаев (Абрамова М. М., Любимова А. И., Розовский И. С., 1968; Бодяжина В. И., Любимова А. И., Розовский И. С., 1973; Абрамченко В. В., 1973; Сидельникова В. М. и соавт., 1988; Сидельникова В. М., 2002; Кулаков В. И., Мурашко Л. К., 2002).

Диагностика истмико-цервикальной недостаточности основана на тщательном акушерско-гинекологическом анамнезе с обращением особого внимания на чадородную функцию.

Недостаточность запирающей функции шейки матки возникает чаще всего на почве повреждений области внутреннего зева или на фоне существующей врожденной (или функциональной) недостаточности указанного отдела. О травматических повреждениях шейки матки можно судить по выкидышам, абортam, родам крупным плодом, оперативным вмешательствам (акушерским щипцам, вакуум-экстракции, ручном отделении последа или обследовании полости матки), операциях на шейке матки в связи с наличием эрозий, полипов, эктропиона и др. (Мартыншин М. Я., Абрамченко В. В., Монастыренко А. Я., 1980).

Среди причин, ведущих к органической или функциональной истмико-цервикальной недостаточности, видное место занимает инфантилизм, гипоплазия и пороки развития матки. По данным И. С. Розовского (1971), примерно у 10% женщин, страдающих привычным выкидышем вследствие нейроэндокринных нарушений, выявляется прогрессирующая истмико-цервикальная недостаточность.

Различают врожденную и приобретенную недостаточность шейки матки (Горн Б., Гимеш Р., 1961; Любимова А. И., 1964). Выделяют также анатомическую и функциональную недостаточность шейки матки. Приобретенная истмико-цервикальная недостаточность может быть обусловлена разрывами матки во время родов, травмой при абортam, при диатермокоагуляции эрозий или других операциях на шейке матки.

Клинические симптомы прерывания беременности при данной патологии обычно мало выражены. Как правило, первые симптомы проявляются при значительных структурных изменениях шейки матки и раскрытии цервикального канала, пролабировании плодного пузыря. При этом беременные женщины отмечают давление внизу живота и ощущение тяжести. В случае отслойки плодного пузыря могут появиться сукровичные выделения из влагалища. Важным клиническим признаком истмико-цервикальной недостаточности в ранние сроки беременности (в первые недели II триместра) является укорочение шейки матки, зияние наружного зева шейки и расширение цервикального канала, которые выявляются «случайно», без каких-либо других клинических проявлений угрожающего прерывания беременности.

При клиническом обследовании имеет значение учет следующих объективных данных: малые размеры шейки матки, выявление деформации шейки матки рубцами после перенесенных разрывов, большой наружный зев шейки матки, вялые его края, шеечный канал свободно пропускает палец.

Следует помнить, что осмотр необходимо проводить осторожно, обязательному пальцевому исследованию должен предшествовать осмотр шейки матки в зеркалах (Мартыншин М. Я., Абрамченко В. В., Монастыренко А. Я., 1980).

Большинство авторов, изучавших роль шейки матки в недонашивании беременности, считают, что диагностика истмико-цервикальной недостаточности при беременности не представляет особых затруднений.

Таким образом, диагноз ставится на основании следующих признаков:

1. Наличие в прошлом у женщины повторных выкидышей или преждевременных родов, которые протекали без видимой клинической картины угрозы прерывания беременности, а также несмотря на применение медикаментозного лечения.
2. Преждевременное прерывание беременности, часто сопровождавшееся преждевременным отхождением вод.

3. Обнаружение при влагалищном исследовании укорочения шейки матки, раскрытия цервикального канала, зияющего внутреннего зева, пролабирования плодного пузыря.

Разумеется, такую диагностику нельзя считать своевременной, поскольку она основывается на наличии в анамнезе повторных выкидышей.

Более эффективной следует считать диагностику истмико-цервикальной недостаточности и определение степени ее выраженности до наступления беременности. Существенным для профилактики привычного невынашивания беременности является устранение причин данной патологии до наступления беременности. Тем не менее надо признать, что это направление профилактики изучено недостаточно и эффективность его пока невелика.

Наиболее эффективным методом предупреждения невынашивания беременности при истмико-цервикальной недостаточности считается хирургическое наложение кругового шва на уровне внутреннего зева шейки матки по методу Широкара или с помощью одной из многочисленных модификаций этого метода. Прежние консервативные методы лечения недостаточности внутреннего зева шейки матки при беременности путем применения половых гормонов и абсолютного постельного режима были малоуспешными и представляли большую нагрузку для беременной, так как длительное соблюдение постельного режима и применение медикаментозных средств едва ли возможно.

Нами проанализированы данные многих авторов, проводивших хирургическое лечение недостаточности шейки матки у беременных женщин. Обращает на себя внимание тот факт, что примерно у 25% беременных не было достигнуто удовлетворительных результатов, и беременность прервалась раньше срока. По сводным сообщениям 20 исследователей, на общее число 740 выполненных операций успешные результаты были получены у 543 женщин, т. е. в 73,4% случаев.

Следует отметить, что с операцией связаны также некоторые осложнения: поперечные и лоскутные разрывы шейки матки (Люби-

мова А. И., 1964 и др.), образование шеечно-влагалищных свищей, разрыв супрацервикального сегмента, разрывы матки в родах.

Неудачи хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности у некоторых беременных нельзя объяснить только техникой операции, так как были использованы различные модификации оперативного укрепления внутреннего зева шейки матки. Можно предположить, что в ряде наблюдений недостаточная эффективность операции и отмеченные осложнения были связаны с неточностью диагностики особенностей истмико-цервикальной недостаточности и, следовательно, неправильным отбором больных для хирургического лечения.

Наши собственные клиничко-физиологические исследования свидетельствуют о том, что эффективность хирургического лечения недостаточности внутреннего зева шейки матки при беременности может быть повышена до 93–95%, что превосходит данные, приводимые в медицинской литературе даже в последние годы.

Высокая эффективность хирургического лечения недостаточности внутреннего зева может быть достигнута, если соблюдать ряд необходимых условий:

1. Правильный отбор больных для хирургического лечения, который подразумевает также и дифференциальную диагностику между истинной и мнимой истмико-цервикальной недостаточностью.
2. Строгий учет противопоказаний при планировании хирургического лечения.
3. Оптимальный срок производства операции.
4. Совершенствование методики хирургического укрепления внутреннего зева шейки матки.
5. Применение токолитиков в предоперационном и послеоперационном периодах.
6. Обезболивание операции должно обеспечивать хороший токолитический эффект, профилактику осложнений для матери и плода и достаточную анестезию.
7. Правильное ведение беременных после операции с обязательной повторной госпитализацией на протяжении беременности и снятием кругового шва с шейки матки в 36–39 нед. беременности.

8. Лечение должно обеспечивать спонтанное родоразрешение через естественные родовые пути.

Таким образом, необходимо, чтобы лечение истмико-цервикальной недостаточности было комплексным – хирургическим и медикаментозным.

При лечении истмико-цервикальной недостаточности получили распространение различные модификации операций вне беременности, а также предложенные Широкарком при беременности. Ценность каждой из предложенных модификаций следует оценивать по ряду показателей:

- эффективности хирургического лечения для сохранения беременности;
- профилактике осложнений для матери и плода;
- возможности родоразрешения через естественные родовые пути и применения повторных операций в последующем.

Отбор больных для хирургического укрепления внутреннего зева шейки матки основан на правильной диагностике этой патологии. При этом важно учитывать целенаправленно собранный акушерский анамнез, данные о травматизации шейки матки. Диагноз истмико-цервикальной недостаточности до беременности может быть уточнен при рентгенологическом исследовании области цервикального канала и внутреннего зева шейки матки. Необходимо учитывать и контрацептивный анамнез в связи с широким распространением в настоящее время внутриматочных противозачаточных средств (ВМС). В этом отношении важны сведения о спонтанной экспульсии ВМС или беспрепятственном прохождении за внутренний зев шейки матки проводника при введении контрацептива.

При проведении маточного зонда или проводника с ВМС через цервикальный канал в области внутреннего зева определяется как бы «провал» и отсутствие препятствия при прохождении в полость матки.

Диагностика истмико-цервикальной недостаточности при беременности основана на выявленном укорочении шейки матки, которая приобретает воронкообразную форму. Особенность этого состоит в том, что укорочение шейки матки возникает при отсутствии дру-

гих клинических признаков угрожающего прерывания беременности и отмечается уже в первой половине беременности. Естественно, что обнаружение зияния наружного зева шейки матки и выпячивания нижнего полюса плодного пузыря нельзя рассматривать в качестве своевременного диагноза угрозы прерывания беременности.

Учитывая трудности диагностики истмико-цервикальной недостаточности, представляют интерес данные Института акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта по изучению сократительной функции матки методом пятиканальной гистерографии (Мартышин М. Я. и др., 1980).

Установлено, что при истмико-цервикальной недостаточности нормальная для данных сроков беременности сократительная активность матки приводит к прерыванию беременности, даже несмотря на проведение общепринятой медикаментозной терапии, направленной на сохранение беременности. По-видимому, сопротивление сфинктера шейки матки в области внутреннего зева при истмико-цервикальной недостаточности настолько незначительно, что сократительная активность матки, свойственная нормально прогрессирующей беременности, приводит к раскрытию шейки матки, выпячиванию плодного пузыря и преждевременному прерыванию беременности. В подобных случаях хирургическое укрепление внутреннего зева шейки матки оказывает хороший лечебный эффект. Если у беременной женщины отсутствует истмико-цервикальная недостаточность, нормальная сократительная активность матки не может привести к преждевременному прерыванию беременности.

Наши клинико-гистерографические исследования позволяют считать свидетельством наличия истмико-цервикальной недостаточности (даже при отсутствии в анамнезе у больных невынашивания беременности) укорочение или сглаживание шейки матки, зияние внутреннего зева и выпячивание плодного пузыря при нормальной для данных сроков беременности активности матки.

Подобные наблюдения, заканчивающиеся, как правило, преждевременным прерыванием беременности, при нормальной сократительной функции матки мы считаем истинной истмико-цервикальной недостаточностью. Хирургическое укрепление внутреннего

зеву шейки матки при этом является методом выбора и позволяет продлить беременность до рождения жизнеспособного плода или до родов в срок.

Однако, по нашим данным, у некоторых женщин с диагнозом «истмико-цервикальная недостаточность» укорочение и сглаживание шейки матки и другие изменения, характеризующие различные этапы процесса прерывания беременности, обусловлены повышенной сократительной функцией матки, которая отчетливо не проявлялась клинически, а была выявлена лишь при специальном анализе особенностей сократительной функции матки. Указанные случаи следует отнести к «мнимой» истмико-цервикальной недостаточности. Наши наблюдения позволяют считать представления отдельных авторов о том, что при истмико-цервикальной недостаточности может оказать лечебный эффект терапия прогестероном в обычных дозах (10–30 мг/сут), недостаточно обоснованными. У этих больных наиболее эффективна терапия 17-оксипрогестерона капронатом в дозе 500 мг внутримышечно (12,5% – 4 мл) еженедельно, особенно при функциональной истмико-цервикальной недостаточности или при комбинированном хирургическом и консервативном лечении органической истмико-цервикальной недостаточности (Абрамченко В. В., 1973). Благоприятный результат оказывает правильно проведенная медикаментозная терапия, направленная на торможение повышенной сократительной функции матки и на устранение этиологического фактора угрозы прерывания беременности. Хирургическое лечение у больных этой группы противопоказано ввиду повышенной сократительной функции матки, которая может привести к опасным осложнениям – разрыву шейки матки, нижнего сегмента и другим.

Можно предположить, что определенный процент неудач при хирургическом лечении истмико-цервикальной недостаточности шейки матки и возможные при этом осложнения были вызваны применением операции при мнимой недостаточности шейки матки, которая была обусловлена повышенной сократительной активностью матки. Следовательно, проведенными в ИАГ РАМН им. Д. О. Отта исследованиями уточнен патогенез истмико-цервикальной недостаточности и ее значение в этиологии невынашивания беременности. Данные

гистерографии важны для дифференциальной диагностики между истинной и мнимой истмико-цервикальной недостаточностью, их целесообразно учитывать при отборе беременных для хирургического укрепления внутреннего зева шейки матки.

Степени выраженности недостаточности внутреннего зева шейки матки могут быть различными. Истинная истмико-цервикальная недостаточность является показанием для хирургического лечения.

Противопоказанием для оперативного лечения следует считать наличие мнимой истмико-цервикальной недостаточности, воспалительного процесса шейки матки, матки и ее придатков, повышение тонуса и сократительной функции матки, воспалительные процессы влагалища и/или наличие патогенной микрофлоры, другие инфекционные заболевания у беременной.

Наиболее благоприятным для операции наложения кругового шва в области внутреннего зева шейки матки является беременность 14–16 нед. В этом случае обязательно следует убедиться в интактности развития беременности. При менее выраженных степенях истмико-цервикальной недостаточности ее клинические проявления могут выявиться после 20 нед. беременности. Поэтому хирургическое лечение допустимо у таких женщин проводить и в более поздние сроки беременности.

Вопросы хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности разрабатываются сравнительно недавно, и поэтому еще нет единого метода, который бы полностью удовлетворял запросы практического акушерства. Как осложнения описанных способов известны доскутные разрывы шейки матки, ампутация шейки матки, пролежни, цервико-вагинальные свищи, необходимость родоразрешения операцией кесарева сечения и т. п. Кроме того, для хирургического лечения многие авторы отмечают ряд противопоказаний, к которым относятся рубцовая деформация шейки матки, боковые ее разрывы, значительное укорочение шейки.

Таким образом, особенности хирургического лечения недостаточности шейки матки имеют важное значение и сказываются не только на течении беременности и родов, но и на характере возможных осложнений.

Необходимо подчеркнуть, что консервативное лечение истмико-цервикальной недостаточности в настоящее время сводится к назначению гормона желтого тела в дозах, значительно превышающих обычные. Основанием к этому послужили исследования, показавшие, что ежедневная потребность организма беременной в прогестероне составляет, по крайней мере, 0,05 г. А если учесть, что введенный извне прогестерон быстро исчезает из организма, эта доза должна быть увеличена. По нашим данным (Абрамченко В. В., 1973, 1987), таким препаратом, успешно примененным при лечении привычных выкидышей на почве функциональной истмико-цервикальной недостаточности, оказался оксипрогестерона капронат, содержащий в 1 мл 0,125 г вещества. Дозы гормона желтого тела в разных его препаратах, назначаемые на курс лечения истмико-цервикальной недостаточности, колеблются от 2 до 12 г и выше при дозировке препарата на одну инъекцию 0,125–0,25 г 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 не определились твердые установки по целому ряду вопросов, связанных с консервативным лечением истмико-цервикальной недостаточности большими дозами гормона желтого тела. Это касается выбора контингента беременных для лечения, оптимальных доз препарата и т. п.

У данного контингента беременных лечение необходимо начинать не ранее 12 нед. беременности, учитывая возможное неблагоприятное влияние препарата на органогенез внутриутробного плода. Как известно, имеются указания о вирилизующем действии гестагенов на внутриутробный плод женского пола, однако есть препараты типа аллилэстронола (гестанон), которые не оказывают такого влияния.

Лечение необходимо начинать с внутримышечного введения 1 мл 12,5% раствора оксипрогестерона капроната (0,125 г) каждую неделю, а при установлении наружной гистерографией повышенной маточной активности пауза между повторными введениями препарата должна сокращаться до 3–5 дней. Важно подчеркнуть один из существенных признаков эффективности лечения оксипрогестерона

капрономатом: после 3–4 инъекций препарата отмечается в той или иной степени выраженное сужение внутреннего зева, бывшего до того свободно проходимым для исследуемого пальца. Наряду с этим подмечено повышение тургора тканей шейки матки. Лечение в условиях стационара необходимо проводить на протяжении 3–4 нед., а в дальнейшем – амбулаторно с назначением препарата каждые 1–2 нед. до 33–35 нед. беременности. Общая доза введенного оксипрогестерона капроната колеблется у разных беременных от 2 до 4 г вещества.

Эффективность лечения следующая: у каждой пятой наступил самопроизвольный выкидыш через 3–4 нед. после лечения, при этом $\frac{1}{3}$ женщин были с признаками органической истмико-цервикальной недостаточности, в силу ряда противопоказаний им не была произведена операция Широкара (загрязненное патогенной флорой отделяемое цервикального канала, наличие некоторых экстрагенитальных заболеваний, хронической инфекции, деформации шейки матки, повышенная возбудимость матки, многоводие, поздний токсикоз беременных и др.) (рис. 1). Неудачу лечения можно объяснить на-

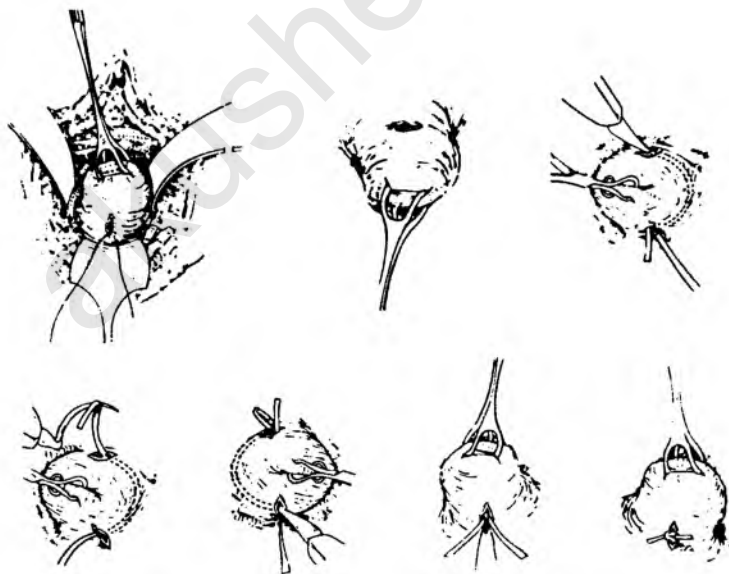


Рис. 1. Этапы операции Широкара

личием у пациенток значительной травматической деформации шейки матки с выраженными повреждениями мышечной ткани, не отреагировавшей на гормональную терапию. При функциональной истмико-цервикальной недостаточности может иметь место неудача в случаях высокой активности матки, которую не удастся снять не только оксипрогестерона капронатом, но и другими средствами (метацион, параверин, β -адреномиметики). Не удастся установить связь неблагоприятного исхода лечения со сроками беременности в начале лечения.

Роды протекали без особенностей, рождение детей и их последующее развитие с применением оксипрогестерона капроната проходили без отклонений от нормы.

Как мы уже указывали, основным методом лечения истмико-цервикальной недостаточности травматической природы является хирургический. В. Широкар (Shirodkar) в 1954 году впервые предложил укреплять внутренний сфинктер шейки матки круговым швом нейлоновой нитью. В последующие годы был предложен ряд модификаций этой операции (рис. 2, 3А, 4). Наиболее благоприятными для производства операции считаются сроки беременности 12–20 нед., т. к. эффективность будет выше, ибо раскрытие шейки матки

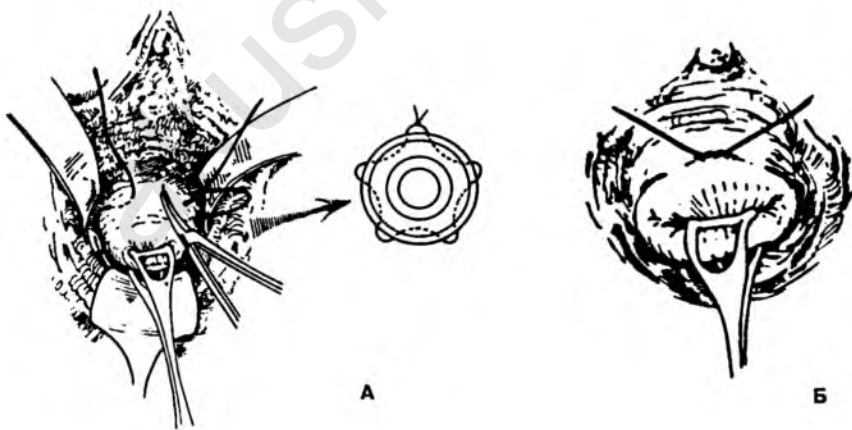


Рис. 2. Операция МакДоналда: А – наложение кисетного шва путем многократного прокалывания стенки влагалища; Б – сужение истмического отдела матки стягиванием кисетного шва

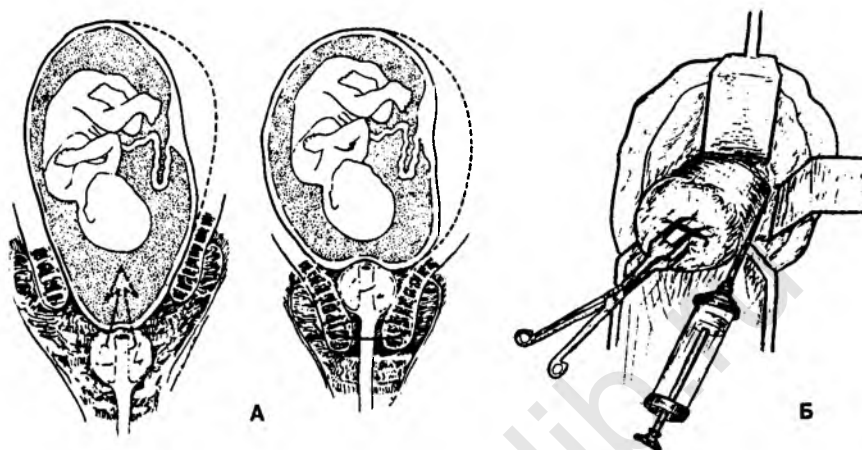


Рис. 3. А – постоянный шов, обрамляющий шейку матки при пролабировании плодного пузыря; Б – местная анестезия

еще не достигнет значительной степени. Кроме того, целесообразность хирургического лечения в эти сроки беременности подтверждают и данные о повышении чувствительности матки к раздражениям шейки с увеличением сроков беременности. Рекомендуется при гладком течении беременности снимать шов на 36–38-й нед., а в случае появления схваток и кровянистых выделений – прибегать к этому немедленно. Однако операция Широкара и ее модификации устраняют истмико-цервикальную недостаточность только временно. При последующих беременностях требуется обычно повторное оперативное лечение.

Подготовка к операции. В ИАГ РАМН им. Д. О. Отта используется модификация операции Широкара (Абрамченко В. В., Зубарева Л. П., 1973, 1985). Акушерка вечером, накануне операции, ставит беременной очистительную клизму. На ночь назначают люминад (0,1 г) и пипольфен (0,025 г) внутрь. Операцию производят под внутривенным наркозом (тиопентал) или под местной анестезией (рис. 3Б) в положении беременной с приподнятым тазом (рис. 5). В отличие от операции Широкара, при модификации операции, разработанной в акушерском отделе ИАГ РАМН, стенка влагалища широко не вскры-

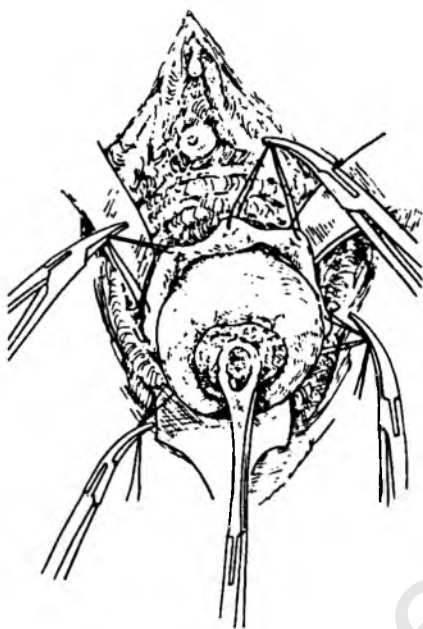


Рис. 4. Операция при пролабировании плодного пузыря с введением катетера Фолля

вается, мочевой пузырь не смещается, и в связи с этим кровотечения не бывает. Кроме того, в качестве шовного материала применяется летилановая лента, обладающая бактерицидными свойствами.

Техника операции. Обе губы обнаженной ложкообразными зеркалами шейки матки захватывают щипцами Мюзо и подтягивают книзу. На границе перехода слизистой оболочки переднего свода влагалища на шейку матки производится скальпелем срединная продольная насечка свода влагалища длиной 0,5 см. Далее шейку отводят вверх и кпереди. На границе перехода слизистой оболочки заднего свода вла-

галища в шейку матки производится вторая, параллельная первой, продольная насечка свода влагалища длиной 0,5 см. Иглой с тупым концом под стенкой влагалища проводится летилановая лента шириной 0,5 см последовательно через передний и задний разрезы. Свободные концы ленты, выведенные через передний разрез, затягиваются по введенному за внутренний зев катетеру, диаметром 0,5 см. Концы ленты завязываются двумя узлами.

Для облегчения снятия шва концы ленты оставляют длиной 3 см. Подобная методика операции не дает осложнений: ни разрыва околоплодных оболочек, ни кровотечения, ни прорезывания ленты.

Беременные в послеоперационном периоде первые 3 дня должны соблюдать строгий постельный режим, находясь в положении с приподнятым тазом; в течение 2 дней вводится внутримышечно антибиотик и одновременно на протяжении 10 дней проводится те-

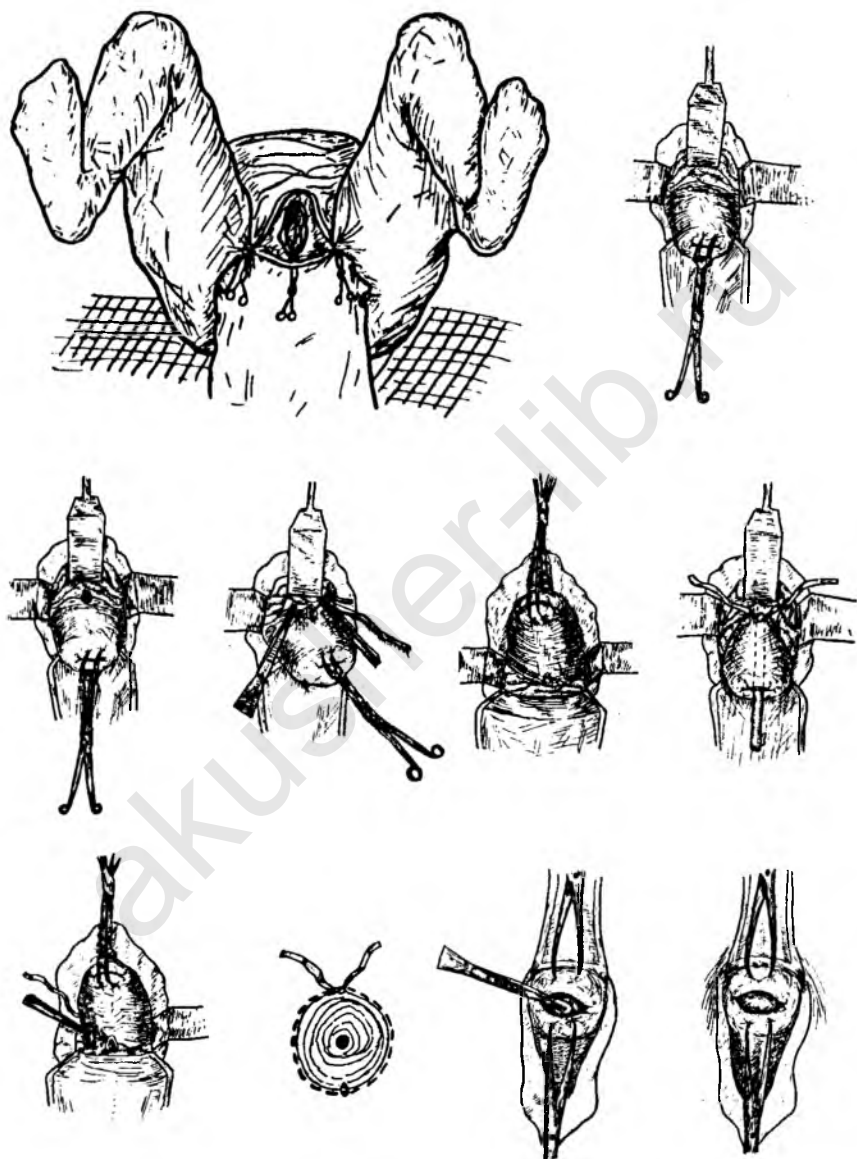


Рис. 5. Положение беременной перед операцией. Наложение кругового шва для устранения истмико-цервикальной недостаточности

рапия (прогестерон, метацин, β -адреномиметики, $MgSO_4$), направленные на снижение возбудимости матки. В послеоперационном периоде беременным разрешается вставать с постели на 4-й день, выписка из стационара – на 10-й день. У всех беременных подобная модификация операции в послеоперационном периоде не дает лихорадки, пролежней, уплотнения тканей, а также ишемии и отека шейки. Удаление ленты происходит без каких-либо затруднений.

Таким образом, лечение недонашивания беременности на почве истмико-цервикальной недостаточности путем модифицированной операции Широдкара способствует рождению живых детей у 85% женщин. Неблагоприятный исход оперативного лечения истмико-цервикальной недостаточности чаще наблюдается у беременных с пролабированным плодным пузырем, ко времени хирургического вмешательства и при явлениях угрожающего недонашивания в I триместре беременности.

В случае резко укороченной шейки матки и пролабировании плодного пузыря для предупреждения его повреждения шейку матки лучше захватывать кишечным зажимом, бранши которого меньше травмируют ткани.

Беременным, которым было проведено хирургическое лечение истмико-цервикальной недостаточности, необходимы повторные профилактические госпитализации в дородовое отделение в 28–32 нед. и в 36–38 нед. беременности. Больная должна быть поставлена в известность, что истмико-цервикальная недостаточность может явиться причиной значительного укорочения I периода родов и быстрого их течения. Поэтому могут потребоваться мероприятия для некоторого замедления родового акта.

Показаниями для неотложной госпитализации в дородовое отделение являются: боли в животе или пояснице, кровоотделение из влагалища, схватки, преждевременное подтекание вод. В условиях проводимого в стационаре лечения нарастание указанных симптомов является показанием для снятия шва с шейки матки.

При хирургическом лечении большие требования предъявляются к анестезии, которая должна обеспечить не только хорошее обезболивание, но и токолитический эффект, целью которого является

терапия угрожающего прерывания беременности и профилактика отслойки плаценты.

Менее изучена роль инфекционных поражений шейки матки и влагалища в этиологии угрозы прерывания беременности. Те изменения, которые претерпевают при воспалительном процессе ткани шейки матки, могут также способствовать развитию истмико-цервикальной недостаточности. Поэтому, исходя из приведенных выше данных, следует считать обязательным у женщин, страдающих недонашиванием, или у беременных с признаками угрозы ее прерывания проведение тщательных микроскопических и культуральных исследований флоры влагалища и шейки матки. При наличии воспалительных изменений (цервицит, кольпит) показаны специальные бактериологические и вирусологические, кольпоцитологические исследования для выявления возбудителей заболевания и условнопатогенной флоры в целях проведения целенаправленной санации. Лечение воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки должно стать составной частью комплексной терапии, направленной на ликвидацию недонашивания беременности.

Профилактика воспалительных заболеваний шейки матки состоит в бережном отношении к тканям шейки матки при проведении различных манипуляций, лечении кольпита и воспалительных заболеваний матки, придатков и, несомненно, способствует, наряду с устранением других причин, профилактике недонашивания у женщин (Мартыншин М. Я., Абрамченко В. В., Монастыренко А. Я., 1980).

Профилактическая истморофия при высоком риске развития истмико-цервикальной недостаточности. В одном крупном рандомизированном исследовании при подозрении на истмико-цервикальную недостаточность профилактическая истморофия, по сравнению с отсутствием вмешательства, приводила к статистически значимому снижению частоты наступления преждевременных родов (при сроках беременности < 33 нед.), но вдвое увеличивала риск развития послеродового сепсиса. Выявлено, что для профилактики одних преждевременных родов необходимо произвести истморофию 24 беременным. При этом систематических обзоров о преимуществах

профилактической истморафии не имеется. Лишь в одном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании ассоциации акушеров-гинекологов Великобритании (1993) было обследовано 1292 беременных с ранее перенесенными преждевременными родами или операциями на шейке матки, по отношению к которым обсуждалась возможность выполнения истморафии: сравнивали истморафию и отсутствие этой манипуляции. Вмешательство приводило к статистически значимому снижению частоты наступления родов при сроках беременности < 33 нед. (83 из 647, или 13%; 110 из 645, или 17% участниц соответственно; относительный риск (ОР) = 0,75 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,57–0,98; число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), составляет 24 при 95% ДИ 14–275), но не оказывало статистически значимого влияния на частоту наступления родов при сроках беременности 33–36 нед.

В этом рандомизированном клиническом исследовании истморафия, по сравнению с отсутствием вмешательства, вдвое увеличивала риск развития послеродового сепсиса (24 из 415, или 6%; 11 из 405, или 3% соответственно; ОР = 2,13 при 95% ДИ 1,06–4,15; индекс потенциального вреда (ИПВ) составляет 33 при 95% ДИ 12–607. Данные о частоте развития послеродового сепсиса были получены только после включения в рандомизированное клиническое исследование 360 участниц.

Чаще всего в рандомизированное клиническое исследование включали беременных, ранее перенесших преждевременные роды или выкидыш во II триместре беременности – 74 и 702 участницы соответственно (Olds et al., 1986; MRC. RCOG, 1993; BMJ Publishing Group, 2002).

ГЛАВА 4. КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

На современном уровне развития акушерства особое значение приобретает определение путей снижения показателей материнской, детской, перинатальной заболеваемости и смертности.

В настоящее время с новых позиций рассматривается вопрос определения места операции кесарева сечения в современном акушерстве.

Современное состояние вопроса о показаниях к кесареву сечению характеризуется, с одной стороны, известной незаконченностью в изучении ряда показаний к кесареву сечению, а с другой – расхождениями в понимании сложных вопросов в отношении производства операции кесарева сечения по показаниям со стороны плода.

В зависимости от стажа и опыта работы акушера частота кесарева сечения при доношенной беременности имеет значительные колебания. В США операция кесарева сечения при доношенной беременности в основном проводится по 4 основным показаниям:

- наличие в анамнезе кесарева сечения;
- дистоции (затрудненные роды);
- тазовое предлежание плода;
- гипоксия плода.

При рассмотрении вопроса о показаниях к операции кесарева сечения при недоношенной беременности, важно учитывать данные

3. 3. Токовой о смертности рожениц и родильниц при преждевременных родах, которая составила 26,8% от общего числа умерших в стране женщин, относящихся к вышеперечисленным категориям.

Существенно отметить, что операцией кесарева сечения родоразрешимы 41,4% женщин с экстрагенитальной патологией. Преобладающее большинство женщин (61,8%) были родоразрешены операцией кесарева сечения.

По данным ВОЗ, 63–80% случаев смерти, прямо связанных с беременностью и родами, и 88–98% всех случаев смерти матерей могли быть, по-видимому, предотвращены с помощью соответствующих и своевременно принятых мер. Материалы ВОЗ (1988) также показывают, что перинатальная смертность во многом определяется зрелостью плода, определяемого массой тела при рождении, и сроками беременности.

При решении проблемы кесарева сечения при недоношенной беременности большое внимание в настоящее время уделяется вопросу о связи между родами и способом родоразрешения при недоношенном плоде. В частности, делаются попытки изучить влияние активной фазы родов и способа родоразрешения на частоту внутричерепных кровоизлияний. G. D. Anderson и соавт. (1988) показали, что общая частота кровоизлияний, развившихся в первые 7 дней жизни, была примерно одинаковой у плодов, полученных при операции кесарева сечения как в начале, так и середине I периода родов. Однако время возникновения различалось. У большинства детей, извлеченных путем кесарева сечения до активной фазы родов, кровоизлияния развивались в пределах 1-го часа жизни. У детей рожениц с активной фазой родов отмечено прогрессирование кровоизлияний до III–IV степени независимо от способа родоразрешения.

В последнее десятилетие активно обсуждается вопрос о производстве операции кесарева сечения при тазовом предлежании плода в случае преждевременных родов и многоплодной беременности, с массой плодов менее 2500 г, если один из них находится в тазовом предлежании. Так, по мнению M. Lakut (Израиль), A. Freese (США), прозвучавшему на XII Всемирном конгрессе акушеров-гинекологов в Рио-де-Жанейро (1989), дискутабельным остается во-

прос о целесообразности досрочного оперативного родоразрешения при недоношенной беременности.

В. А. Кулавский, Э. Н. Ахмадеева (1985) показали, что исход операции для недоношенного плода определяется осложнениями беременности, наличием и состоянием рубца на матке, экстрагенитальными заболеваниями матери, а также степенью зрелости плода. Авторы полагают, что в современных условиях кесарево сечение при недоношенной беременности, и в особенности при наличии рубца на матке, должно проводиться только по строгим показаниям со стороны матери.

Таким образом, новые показания к операции кесарева сечения, обсуждаемые в настоящее время на страницах специальных журналов, – это тазовое предлежание плода при преждевременных родах и наличие двойни с плодами массой менее 2500 г, если один из них находится в тазовом предлежании. Так, J. Wojdecki и соавт. (1980) за 5-летний период провели клинический анализ 73 преждевременных родов при тазовом предлежании плода и сроках беременности 32–36 нед. с массой новорожденных 1501–2500 г. При этом 21 из 73 беременных родоразрешена кесаревым сечением. В группе детей, родившихся путем кесарева сечения, погиб лишь 1 новорожденный (4,7%), а при родах через естественные родовые пути умерли 16 младенцев (30,8%). Состояние новорожденных, родившихся путем кесарева сечения, было значительно лучшим. Тяжелая и средняя степени асфиксии были у 25 детей (48%) при спонтанных родах и у 4 детей (19%), родившихся путем кесарева сечения. Поэтому авторы рекомендуют более широко применять эту операцию при преждевременных родах. W. A. Bowes и соавт. (1979) в 460 случаях тазового предлежания плода отметили нарастание частоты операции с 13 до 54%. Существенно подчеркнуть, что состояние новорожденных с массой тела 1501–2500 г было практически одинаковым как у родившихся через естественные родовые пути, так и у появившихся на свет путем операции кесарева сечения. По данным O. Blaskova и соавт. (1977), смерть новорожденных с массой более 1500 г при тазовом предлежании была отмечена в 18,7% случаев. Авторы полагают, что снижение перинатальной смертности должно происходить за счет про-

филактики преждевременных родов, непрерывного мониторингового контроля за состоянием плода, своевременности операции кесарева сечения. На необходимость более широкого использования оперативного родоразрешения указывают и другие зарубежные ученые.

По современным данным, частота операции кесарева сечения при недоношенной беременности составляет около 12%. Почти в половине случаев данная операция проводится в плановом порядке, у каждой 5-й женщины – в связи с кровотечением и тазовым предлежанием плода или гипотрофией плода. У половины женщин операция проводится в процессе родового акта.

Заслуживают внимания и показания к операции кесарева сечения при очень низкой массе тела (менее 1500 г), а также исходы операции кесарева сечения, проведенного до 32 нед. беременности. Основными показаниями к операции в эти сроки беременности являются острое нарушение состояния плода, хроническая гипоксия плода, преждевременные роды сами по себе, многоплодная беременность и неизбежные преждевременные роды, заболевания матери, сочетанные показания. По данным ряда авторов, перинатальная летальность составила 21,9% (редуцированная – 18,5%), у 7,9% детей были серьезные неврологические нарушения, у 8,6% – незначительные неврологические расстройства в течение 1–5 лет, были живы и имели нормальное психомоторное развитие 65,2% детей.

Убедительно показаны преимущества абдоминального родоразрешения в случае недонашивания при тазовом предлежании плода. Особенно отмечено повышение частоты операции кесарева сечения в группе женщин, дети которых имели массу 1500–2499 г. Несмотря на то что многие акушеры воздерживаются от операции кесарева сечения при тазовом предлежании и массе плода менее 1500 г, все же следует отметить, что частота постнатальной гибели таких детей в 2 раза меньше при операции кесарева сечения, в то время как частота низких оценок по шкале Апгар и количество внутричерепных кровоизлияний не отличаются в обеих группах. Так, по данным S. Lewis, H. Sanovirathe (1979), кесарево сечение при тазовом предлежании плода с низкой массой тела может на 50% уменьшить перинатальную смертность. По данным J. de Naap (1987), в Нидерлан-

дах кесарево сечение считается нежелательным и необязательным, так как оперативное родоразрешение оказывает неблагоприятное влияние на перинатальную и материнскую заболеваемость и смертность. Авторы показали, что частота кесарева сечения при тазовом предлежании увеличилась с 8% в 1969 году до 28% в 1983 году. Наибольшая частота отмечена при сроках беременности 29–34 нед. В. Vodmer и соавт. (1986) отмечают, что в Канаде частота кесарева сечения при тазовом предлежании плода увеличилась с 8 до 89%, а при головном предлежании – с 5 до 14%. Авторы, сравнивая результаты кесарева сечения в 1970-х и 1980-х годах, отмечают, что ранее частота гипоксии плода при тазовом предлежании была в 5 раз выше, чем при головном. В 1980-х годах повышенная частота гипоксии при тазовом предлежании плода уже отчасти связывается с общей анестезией, применявшейся в 50% всех случаев кесарева сечения. Частота энцефалопатии после асфиксии и родовой травмы была одинаковой в оба периода наблюдений. В равной степени это касается неонатальной смертности. Поэтому авторы полагают, что применение операции кесарева сечения не снижает частоту гипоксии, родовой травмы, энцефалопатии или неонатальной смертности. Делается вывод о том, что при преждевременных родах плодом в тазовом предлежании применение кесарева сечения в 29–36 нед. не имеет преимуществ перед родоразрешением через естественные родовые пути. В то же время операция, проведенная до 29 нед. беременности, в большинстве случаев может быть оправданной. О. Каурпила и соавт. (1981) отмечают, что в Финляндии также повысилась частота кесарева сечения при ведении беременных и рожениц в случае тазового предлежания плода с массой 1500–2499 г. Многими авторами также установлено, что случаи уродства плода и респираторный дистресс плода чаще отмечаются при тазовом предлежании.

Некоторые исследователи считают, что на исход операции для младенца влияет характер разреза на матке, так как при сроках беременности 26–32 нед. и массе плода 501–1500 г необходимо чрезвычайно бережное родоразрешение. В то же время в эти сроки беременности имеет место плохое разветвление нижнего сегмента матки, а окружность головки в 28 нед. беременности составляет

25 см и около 30 см – в 32 нед. беременности, длина плода соответственно 23 см – в 26 нед. и 28 см – в 32 нед. беременности. В то же время J. Dietl и соавт. (1988) полагают, что исход досрочного абдоминального родоразрешения для жизни и здоровья новорожденного определяется не столько модификацией кесарева сечения в нижнем сегменте матки, сколько искусством и опытом хирурга при извлечении ребенка (рис. 6). Для уменьшения травматизации новорожденных с малой массой тела большое значение придается вертикальному разрезу матки в области нижнего ее сегмента, особенно при поперечном положении плода, предлежании плаценты, гистерэктомии, наличии миомы матки в нижнем сегменте. Особо актуальным остается этот вопрос при извлечении плода с массой 1000–1500 г (истмико-корпоральное с продольным разрезом).

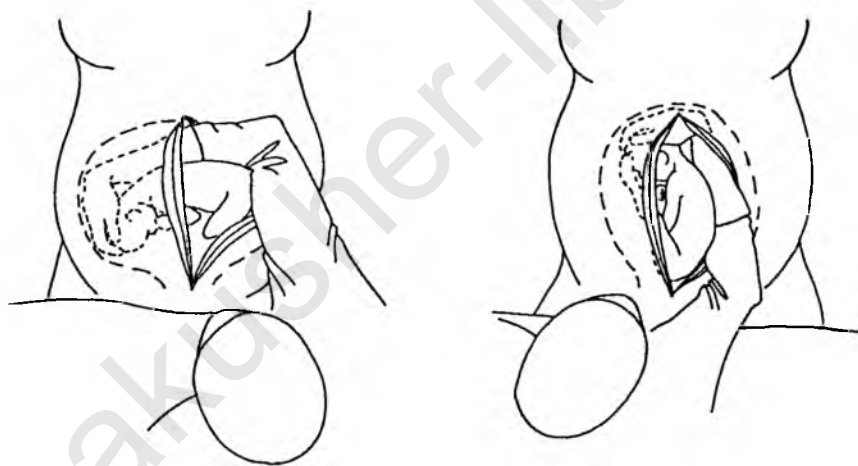


Рис. 6. Сплит техника операции кесарева сечения у недоношенных маловесных детей при аномалиях положения плода (Druzin M. L., 1986)

Заслуживает большого внимания вопрос о заболеваемости и смертности среди недоношенных детей, рожденных в тазовом предлежании с массой тела при рождении менее 1500 г, в зависимости от способа родоразрешения (вагинальный или абдоминальный пути). В немногочисленных исследованиях, основанных на небольшом количестве наблюдений, делается вывод о том, что влияния метода ро-

доразрешения на детскую смертность не выявлено. Причинами детской смертности в обеих группах были внутричерепные кровоизлияния и крайняя незрелость новорожденного. Объективные методы исследования (величина рН крови пуповины, оценка по шкале Апгар и др.) показывают, что новорожденные, извлеченные оперативным путем, имели лучшие адаптационные параметры, по сравнению с детьми, родившимися вагинальным путем. Сделан вывод о благоприятном влиянии своевременного и щадящего родоразрешения путем кесарева сечения на заболеваемость детей с малой массой тела, рожденных в тазовом предлежании (Weisbach et al., 1988).

Актуальной остается оценка риска вагинального родоразрешения в тазовом предлежании 1-го плода из двойни с оценкой по шкале Апгар и смертности. В обстоятельном исследовании Blickstein и соавт. (2000) проведен ретроспективный анализ вагинального родоразрешения в тазовом предлежании 1-го плода двойни по методу случай–контроль из 13 перинатальных центров. Оценка по шкале Апгар проводилась через 5 мин после рождения, а также фиксировалась неонатальная смертность. Вагинальным путем родоразрешено 239 женщины, операцией кесарева сечения – 374 женщины. При этом вагинальные роды осуществлены в 61% случаев из 613 двоен. Отмечено существенно большее количество детей с более низкой оценкой по шкале Апгар и случаев неонатальной смертности у новорожденных с массой менее 1500 г. Эти показатели не распространяются на детей с более высокой массой тела. Как известно, роды двойней с тазовым предлежанием 1-го плода наблюдаются приблизительно у 30% случаев, но данные о предпочтительном способе родоразрешения остаются довольно противоречивыми. Установлено, что лучшие исходы для новорожденных, родоразрешенных операцией кесарева сечения с тазовым предлежанием 1-го плода, имеют дети с массой тела менее 1500 г. Вагинальный путь родоразрешения связан с повышением в 2,4 раза риска низких оценок по шкале Апгар при рождении и в 9,5 раз неонатальной смертности, по сравнению с кесаревым сечением у первородящих. У повторнородящих не выявлено существенных преимуществ применения операции кесарева сечения. Таким образом, Blickstein и соавт. (2000) показали, что операция ке-

сарева сечения не улучшает исход для новорожденных детей с массой 1500 г и более.

Большого внимания заслуживают работы, касающиеся ведения беременности и родов при многоплодной беременности. В ряде современных исследований ставится под сомнение вопрос о том, что повышение частоты операции кесарева сечения улучшило бы состояние детей при рождении. Показано, что после 35 нед. беременности неонатальный исход для 2-го плода не зависит от способа родоразрешения. Другие авторы полагают, что если 2-й плод находится не в головном предлежании, то необходимо производить операцию кесарева сечения даже в условиях, если 1-й плод родился через естественные родовые пути. P. Bell и соавт. (1986) считают, что при массе детей более 1500 г роды через естественные родовые пути так же безопасны, как и при операции кесарева сечения. При этом некоторые авторы считают, что экстракция за тазовый конец 2-го плода с массой тела свыше 1500 г – наиболее целесообразная альтернатива операции кесарева сечения и наружному повороту плода. Таким образом, оптимальный выбор метода родоразрешения 2-го из двойни плода остается спорным вопросом современного акушерства.

При изучении статуса новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, необходимо учитывать влияние анестезии и длительности интервала «разрез матки – родоразрешение». Существенно признать, что увеличение частоты операции кесарева сечения при недоношенной беременности все больше базируется на неонаталогических показателях – незрелость, перинатальная инфекция, риск родового травматизма для матери, плода и младенца. Поэтому некоторые акушеры считают, что кесарево сечение не следует производить ранее 32 нед. беременности. P. Chive и соавт. (1986) при прогностической оценке недоношенных плодов и плодов с гипотрофией (резкая задержка роста) показали: уровень выживаемости составляет соответственно 74,1 и 37,7% детей. Главными причинами смерти были предлежание плаценты (35,2%), пороки развития плода, многоводие, резус-конфликт. В целом риск гибели для плодов с массой тела менее 1500 г был значительно выше при родах влагиалищным

путем, чем при кесаревом сечении. Прогноз для плода при сроках беременности менее 28 нед. обычно сомнителен, при сроках беременности 28–32 нед. более благоприятен.

Риск развития у новорожденных респираторного дистресс-синдрома пропорционален срокам беременности, и, возможно, выше у младенцев, родившихся путем операции кесарева сечения, чем полученных через естественные родовые пути. Имеются сообщения о повышении риска развития респираторного дистресс-синдрома в зависимости от показаний к операции кесарева сечения, включая дородовые кровотечения, сахарный диабет, симптомы нарушения жизнедеятельности плода по данным кардиотокографии, поздний гестоз. Частота респираторного дистресс-синдрома повышается по мере снижения массы плода: при 1000–1499 г – 25%, при 1500–1999 г – 14%, при 2000 г – 7,1%.

Нами проведен клинический анализ течения беременности, родов, состояния плода и новорожденного ребенка у 240 женщин, родоразрешенных операцией кесарева сечения в плановом и экстренном порядке при недоношенной беременности.

Данные о возрасте женщин, родоразрешенных операцией кесарева сечения, показали, что в общей сложности прооперировано 60 женщин в возрасте до 24 лет. Это составило около $\frac{1}{4}$ части ($25,00 \pm 2,80\%$) всех родоразрешенных путем кесарева сечения беременных и рожениц, 80 женщин в возрасте 25–29 лет, или $\frac{1}{3}$ ($33,3 \pm 3,04\%$) всего количества прооперированных, и 100 женщин в возрасте 30 лет и старше – $41,7 \pm 3,18\%$ всех беременных и рожениц, родоразрешенных абдоминальным путем при недоношенной беременности.

Существенно, что за последние годы наблюдений доля прооперированных первородящих женщин в возрасте 30 лет и старше была примерно одинаковой, составляя около 20% от общего количества женщин, досрочно родоразрешенных операцией кесарева сечения.

Представляет большой интерес частота родоразрешения операцией кесарева сечения при преждевременных родах до начала родовой деятельности и в родах. Установлено статистически достоверное различие в количестве недоношенных детей, извлеченных путем кеса-

рева сечения до начала родовой деятельности и в родах, а именно $73,8 \pm 2,84$ и $26,3 \pm 2,84\%$.

Для оценки исходов преждевременных родов и выработки оптимальной тактики их ведения необходимы данные о сроках беременности, при которых произведена операция кесарева сечения. При сроках 28 нед. беременности родоразрешены 4 женщины (1,7%), 29–30 нед. беременности – 9 ($3,8 \pm 1,23\%$), 31–32 нед. – 24 ($10,0 \pm 1,94\%$), 33–34 нед. – 38 ($15,83 \pm 2,36\%$), 35–36 нед. – 118 ($49,2 \pm 3,23\%$) и при сроках 37 полных нед. – 47 беременных и рожениц ($19,6 \pm 2,5\%$). Отсюда следует, что 49,2% (практически половина) операций кесарева сечения были произведены при сроках 35–36 нед. беременности.

Особый интерес представляют данные о массе тела новорожденных, извлеченных в результате операции кесарева сечения при преждевременных родах. Установлено, что вес до 1000 г был у 2 детей, вес 1000–1499 г – у 15, вес 1500–2499 г – у 87, масса тела 2500 г и выше – у 146, в том числе двоен 10 – всего 250 детей.

Больше количество детей с массой тела 2500 г и выше (соответственно весьма высокая частота рождения таких детей при недоношенной беременности) объясняется тем, что в группе прооперированных нами беременных и рожениц было много больных, страдающих сахарным диабетом.

При разработке показаний и противопоказаний к операции кесарева сечения при преждевременных родах представлялось очень важным провести анализ причин перинатальной гибели младенцев при родоразрешении операцией кесарева сечения с учетом массы тела недоношенных детей.

Для разграничения показаний к кесареву сечению при преждевременных родах мы провели отдельный анализ результатов операции до начала родовой деятельности (в том числе плановое родоразрешение) и в родах.

Кесарево сечение без родовой деятельности произведено в общей сложности 177 беременным, в т. ч. в плановом порядке 78 ($66,7 \pm 4,34\%$), и у 63 пациенток в родах.

Признаки нарушения жизнедеятельности плода нами были выявлены у 112 из 250 детей, извлеченных при операции кесарева се-

чения, что составляет $44,8 \pm 3,15\%$. Оценка по шкале Апгар, равная 8–10 баллам, установлена у 66 детей ($26,4 \pm 2,79\%$), 6–7 баллам – у 123 новорожденных ($49,2 \pm 4,16\%$), 1–5 баллам – у 46 детей ($18,4 \pm 2,45\%$), без оценки остались 4 младенцев ($1,6 \pm 1\%$). Всего мертворожденных было 11 (из 250), что составляет $4,4 \pm 1,30\%$, при этом антенатально погибли 6, т. е. $2,4 \pm 0,97\%$, интранатально – 5 детей ($2,0 \pm 0,89\%$).

В 2000 году в ИАГ РАМН им. Д. О. Отта было принято 96 преждевременных родов, что составляет $5,97\%$ (в 1999 году $7,9\%$), в том числе у 59 первородящих, из которых 20 были первородящими старшего возраста.

Многоплодных беременностей в этой группе было 17; 16 из них составили двойни, 1 – тройня. Родилось всего 114 детей, из них 109 живыми. Ниже приведены показатели массы тела недоношенных детей, родившихся в 1999 году, а также в 2000 году (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика показателей
массы тела недоношенных детей**

| Масса тела недоношенных детей, г | 2000 год | | 1999 год, % |
|----------------------------------|----------|------|-------------|
| | всего | % | |
| До 1 000 | 3 | 2,6 | 3,4 |
| 1 001–1 500 | 11 | 9,7 | 5,1 |
| 1 501–2 000 | 36 | 31,6 | 20,6 |
| 2 001–2 500 | 27 | 23,9 | 47,4 |
| Более 2 501 | 37 | 32,7 | 39,6 |

Осложнения и сопутствующие заболевания:

1. Гестоз – 55.
2. Анемия беременных – 21.
3. Сопутствующая патология мочевыводящих путей – 1.
4. Сахарный диабет – 19, в том числе:
 - I типа – 11;
 - II типа – 1;
 - беременных – 7;
 - в том числе на инсулинотерапии – 2;

5. Дисфункция щитовидной железы – 18, в том числе:
 - диффузный нетоксический зоб – 15;
 - аутоиммунный тиреоидит – 3;
 - тиреотоксикоз – 0.
6. Хроническая урогенитальная инфекция – 10, в том числе:
 - хламидиоз – 4;
 - микоплазмоз – 6.
7. Миома матки – 3.
8. Варикозная болезнь – 6.
9. Истмико-цервикальная недостаточность с наложением шва на шейку матки – 4.
10. Аномалии развития матки – 2.
11. Предлежание плаценты – 3.
12. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 5.
13. Рубец на матке – 9.
14. Хроническая фетоплацентарная недостаточность – 34.
15. Гипотрофия плода – 24.
16. Начавшаяся гипоксия плода – 10.
17. Изосенсибилизация по резус-фактору и системе АВО – 1.
18. Тазовое предлежание плода – 16.
19. Косое и поперечное положение плода – 1.
20. Выпадение петель пуповины – 0.
21. Аномалии родовой деятельности – 6.
22. Беременность после ЭКО – 9.
Оценка новорожденных по шкале Апгар:
 - менее 5 баллов – 16;
 - 6–7 баллов – 73;
 - более 7 баллов – 20.

Оперативные вмешательства в родах. Кесарево сечение произведено у 43 рожениц (34 случая при одноплодных родах, 9 – при многоплодных) 1 – при тройне, что составляет 44,7% (в 1999 году – 44,7%). В 1 случае произведена также надвлагалищная ампутация матки и в 1 случае – экстирпация матки. Операции наложения аку-

шерских щипцов не было. Ручное удаление последа произведено у 3 женщин, его частей – у 7 и у 2 – ручное обследование полости матки.

Из 114 детей живыми родились 109; мертвыми – 5 детей (1,58%), в 1999 году – 1,5%, в раннем неонатальном периоде умерли 5 детей (4,4%), а в 1999 году – 1,5%. На 5 случаев мертворождения приходится 2 случая антенатальной гибели и 3 случая интранатальной гибели. Перинатальная смертность составила 8,8 на 1000. Причины антенатальной гибели плодов:

- внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная до родов, декомпенсированная хроническая фетоплацентарная недостаточность с массой 900 г и ростом 37 см;
- внутриутробная гипоксия, впервые выявленная до начала родов с мацерацией кожных покровов. Хроническая декомпенсированная недостаточность плаценты. Масса 2600 г, рост 45 см.

Причины интранатальной гибели плодов:

- водянка плода, внутриутробная гипоксия, масса 2600 г, рост 43 см;
- внутриутробная гипоксия, внутрижелудочковые кровоизлияния. Хроническая абсолютная недостаточность плаценты, маловесный плод, масса 850 г, рост 30 см;
- внутриутробная гипоксия плода до родов. Острая плацентарная недостаточность на фоне хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Масса плода 1570 г, рост 47 см.

Причины ранней детской смертности:

- внутриутробная гипоксия, гемолитическая болезнь, недоношенность, масса 1770 г, рост плода 43 см. Оценка по шкале Апгар при рождении 1 балл, ребенок умер через 20 мин после рождения;
- СДР, ателектаз легких, недоношенность, гиалиновые мембраны и кровоизлияние в легкие, масса 1180 г, рост плода 35 см. Оценка по шкале Апгар 7 баллов, ребенок умер на 3-и сутки;
- тяжелая асфиксия при рождении, СДР, дыхательная недостаточность, врожденные пороки развития – аномалии развития

нижних конечностей. Хроническая плацентарная недостаточность; масса плода 1410 г, рост 40 см. Оценка по шкале Апгар 3 балла;

- СДР, гиалиновые мембраны легких, внутрижелудочковые кровоизлияния, гипотрофия плода, недоношенность, масса плода 1220 г, рост 41 см. Оценка по шкале Апгар 3 балла;
- СДР, недоношенность, масса плода 2100 г, рост 43 см. Оценка по шкале Апгар 7 баллов, ребенок умер на 3-и сутки.

Общая перинатальная смертность в группе преждевременных родов составила 8,77% (в 1999 году – 2,96%), после редукции – 7,89% (в 1999 году – 1,48%).

Основными причинами преждевременных родов можно считать:

- хроническую плацентарную недостаточность и гипотрофию плода (53,2%);
- гестоз (50,5%);
- патологию мочевыводящих путей и хроническую урогенитальную инфекцию (10,0%);
- сахарный диабет и его осложнения (17,4%);
- анемию беременных (19,2%);
- рубец на матке (8,3%);
- дисфункцию щитовидной железы (16,5%).

Таким образом, применение операции кесарева сечения при недоношенной беременности почти у половины женщин (44,7%) позволило снизить перинатальную смертность в 1999 году до очень низких цифр – 2,96% (редуцированная – 2,9%), а в 2000 году перинатальная смертность в группе с преждевременными родами составила 8,8% (редуцированная – 7,9%).

ГЛАВА 5. NO И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

NO представляет собой очень маленькую молекулу, биологическое значение которой было впервые определено в 1987 году, когда NO был идентифицирован как эндотелийрелаксирующий фактор сосудов (Palmer и соавт., 1987).

Существует 3 изоформы NO-синтазы (NOS). Их данные представлены ниже (табл. 3).

Таблица 3

Изоформы NO-синтазы (NOS) (Norman, 1997)

| Наименование | | Локализация |
|--------------|------|--|
| NOS – I | bNOS | Нейтральная, NANC |
| NOS – II | iNOS | Макрофаги, нейтрофилы, гладкая мускулатура сосудов |
| NOS – III | eNOS | Эндотелий сосудов |

NANC; неагрнергические и нехолинергические происхождения. NO – синтазы I и NOS – III являются кальцийзависимыми и выделяют небольшие количества NO в ответ на стимулы, типа ацетилхолина, эндотелина. NOS – II является кальцийнезависимой и выделяется в больших количествах, NO – при стимуляции липополисахаридами и У-интерфероном. Образование NO может быть

полностью угнетено такими аналогами L-аргинина, как L-NMMA и L-NAME. За последние более чем 10 лет показано, что NO вовлекается в очень многочисленные физиологические и патофизиологические процессы в человеческом организме (Anggard, 1994). NO является релаксирующим фактором гладких мышц в сосудистой системе, легких и желудочно-кишечном тракте, а также как нейротрансмиттер в мозгу и в периферической нервной системе. Высвобождается из иммунной системы в больших количествах в качестве защиты организма.

Важное значение в акушерском плане приобретает роль NO в начале родов. Экспериментальные исследования, проведенные на крысах и кроликах, показывают, что NO может играть центральную роль в начале родов. NO образуется в матке на протяжении всей беременности и действует как маточный релаксант, образование NO продолжается до срока начала родов (Norman, 1996). С одной стороны, NO может вызывать маточный покой при беременности, с другой – снижение синтеза NO играет роль в контроле начала родовой деятельности. Так как этиология возникновения родовой деятельности у человека остается довольно противоречивой, то большой интерес представляет выяснение роли NO в контроле начала родов у человека. Как было показано выше, четко установлено, что NO оказывает ингибирующий эффект на сократительную функцию миометрия. Образование NO само по себе в беременной матке человека еще не определено, частично из-за практических трудностей измерения NO в матке человека. Однако частично показаны в ряде исследований взаимосвязи NO – цГМФ. Миометрий беременной матки человека в культуре генерирует нитраты (нитриты), продукты распада синтеза NO (и цГМФ), вторичный мессенджер, через который NO проявляет свое действие (Buhimschi и соавт., 1995). Использование иммуноцитохимической техники позволило идентифицировать NOS, энзим, который генерирует NO как в синцитиотрофобласте, так и в сосудистой ткани плаценты (Myatt et al., 1993; Conrad и соавт., 1993; Buttery et al., 1994; Eis et al., 1995). Эти исследования убедительно продемонстрировали, что NO образуется в беременной матке на протяжении всей беремен-

ности и может оказывать влияние на сократительную активность миометрия.

Так как NO образуется в матке на протяжении всей беременности, то изменение его образования может проявиться в виде развязывания родовой деятельности и быть ответственным за начало последней. Наиболее убедительные данные о том, что изменение в синтезе NO способно привести к возникновению родовой деятельности, подтверждаются тем, что в амниотической жидкости концентрация нитратов была ниже в конце беременности (37–41 нед.), чем в I или II триместрах беременности (Morris et al., 1995). Кроме того, низкое содержание цГМФ в миометрии (вторичного мессенджера, через который NO оказывает свое действие) было обнаружено у рожаящих женщин, по сравнению с нерожающими (Buchimschi и соавт., 1995). Эти результаты также показывают, что образование NO в матке постепенно снижается в III триместре беременности. В дальнейшем снижение происходит непосредственно перед родами, обеспечивая тем самым механизм начала родовой деятельности. Другие группы исследователей использовали различные пути определения индекса синтеза NO и потерпели неудачу в определении изменений образования NO во время родов. Некоторые группы исследователей (Di Iulio et al., 1996; Ramsay et al., 1996) сделали попытку определить активность синтеза NO в маточной ткани до и после начала родов путем измерения превращения радиоактивно связанного аргинина в цитруллин при наличии и отсутствии Ca. Активность NO-синтазы (как кальцийзависимой, так и кальцийнезависимой) в плаценте, миометрии, плодовой мембране и хориодецидуа до начала родов представлена ниже (табл. 4).

В противоположность данным, полученным в опытах на животных, *не было выявлено* снижения активности NOS после начала родовой деятельности. Кроме того, *существенное повышение* активности NOS наблюдалось в миометрии. Более того, при изучении генерации миометрием нитратов в культуре не обнаружено различия в способности миометрия в 2 этих группах генерировать нитраты (нитриты) (Buchimschi et al., 1995). Эти результаты заставляют задуматься о том, что падение NO играет ведущую роль в начале родовой

деятельности, и для выяснения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Таблица 4

Активность NO-синтазы после превращения радиосвязанного L-аргинина в цитруллин в тканях миометрия и других тканях до и после начала родовой деятельности (Di Iulio et al., 1996; Ramsay et al., 1996)

| Ткань | Активность NOS до родов (нмоль/мин · г) | Активность NOS во время родов (нмоль/мин · г) |
|--------------|---|---|
| Миометрий | 0,02 | 11,39* |
| Плацента | 10,00 | - |
| | 30,5 | 32,00 |
| Амнион | 0,03 | 0,04 |
| Хориодецидуа | 0,03 | 0,04 |

Примечание: *p = 0,048.

Снижение в чувствительности к токолитическим эффектам NO продемонстрировано при начале родов у человека. Исследования *in vitro* показали, что средняя эффективная доза для угнетения маточных сокращений в 15 раз больше, когда ткань забиралась в процессе родов, по сравнению с концентрацией, требуемой для ткани, забираемой до начала родов (Buhimschi et al., 1995). Даже при отсутствии изменений в образовании NO это снижение в чувствительности к токолитическому эффекту NO во время начала родов должно стимулировать маточную активность. Таким образом, уменьшение чувствительности миометрия к NO может играть роль в контроле начала родовой деятельности.

Итак, можно считать доказанным, что изменения в синтезе эндогенного NO играют важную роль в начале родов у животных. Хотя образование NO продолжается в беременной матке человека, в то же время нет достоверных данных об изменении продукции NO во время начала родов, и это положение остается невыясненным. Однако снижение чувствительности миометрия к токолитическому эффекту NO может иметь значение в развязывании родовой деятельности.

5.1. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РОЛЬ NO-ДОНОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Исследования *in vitro*. Релаксирующий эффект NO на изолированные полоски миометрия был впервые продемонстрирован на крысах (Yallampalli et al., 1993). Дальнейшие исследования также показали, что L-аргинин, предшественник синтеза NO, нитропруссид натрия (NO-донор) и цГМФ (вторичный мессенджер, через который NO проявляет свое действие) также угнетают контрактильную активность миометрия крыс (Yallampalli и соавт., 1993; Izumi и соавт., 1993). Ингибирующий эффект L-аргинина был устранен применением L-NAME и метиленового синего, и эти эффекты можно рассматривать как специфически опосредованные NO действием через повышение активности гуанилатциклазы. Все это показывает, что NO является сильным ингибитором контрактильной активности миометрия крыс и данное ингибирование оказывает влияние через преобладающее образование цГМФ в гладкомышечных клетках.

Ввиду меньшей экстенсивности проведенных исследований влияние NO на сокращения миометрия *in vitro* еще не изучено. В нескольких работах оценивалось влияние соединений, которые высвобождают NO, на контрактильную активность изолированных полосок миометрия, взятых при операции кесарева сечения (Buhimschi et al., 1995; Lee, Chang, 1995; Norman et al., 1997). Оба NO-донора – диэтиламино-NO и стрептозотоцин, которые высвобождают NO в ответ на ультрафиолетовое облучение, приводят к угнетению спонтанных и окситоциновывзванных маточных сокращений, где амплитуда и сила маточных сокращений была определена количественно. Исследования с диэтиламино (NO, концентрация до 10^{-4} моль/л) показали, что это вещество достигает максимального уменьшения спонтанной маточной силы сокращений на 20%, по сравнению с уровнем до начала родов, когда данный препарат еще не применялся, и на 40% до применения этого вещества, по сравнению с уровнем в активную фазу родов.

Стрептозотоцин, который высвобождает NO в ответ на ультрафиолетовую радиацию, уменьшает амплитуду маточных сокращений

на 50%, когда применяется в концентрации 10^{-3} моль/л (Lee, Chang, 1995). Изучение как спонтанных, так и вызванных окситоцином маточных сокращений продемонстрировало, что NO-доноры могут уменьшать амплитуду и силу маточных сокращений. К сожалению, указанные выше соединения непригодны для применения в условиях *in vivo*. Norman и соавт. (1997) изучили эффекты двух NO-доноров, которые можно использовать *in vivo*, – глицерил-тринитрат (GTN), нитропруссид натрия (SNP). Установлено, что глицерил-тринитрат уменьшал амплитуду маточных сокращений максимально на 40%, когда применялся в концентрации 10^{-4} моль/л, а нитропруссид натрия уменьшал амплитуду сокращений на 53% в концентрации 10^{-4} моль/л. В то же время глицерил-тринитрат и нитропруссид натрия существенно отличались по воздействию на частоту маточных сокращений: применение глицерил-тринитрата вызвало уменьшение частоты маточных сокращений на 30%, а использование нитропрussaида натрия в той же концентрации (10^{-4} моль/л) привело к увеличению частоты маточных сокращений на 40%. Эти данные показывают, что NO-доноры могут быть использованы в условиях клиники как токолитические агенты. Однако необходимы большие концентрации NO для существенного ингибирующего эффекта на маточные сокращения. Использование препаратов в клинике может быть ограничено из-за выраженной гипотензии при применении в указанных выше концентрациях в целостном организме (*in vivo*). Необходимы хорошо контролируемые клинические исследования для определения эффективности NO для терапии преждевременных родов.

Исследования *in vivo*. Предварительные исследования эффекта NO-доноров на сокращения миоетрия *in vivo* были проведены лишь в последние годы. Так, Lees и соавт. (1994) применили пластырь с нитроглицерином (глицерил-тринитрат) при преждевременных родах в сроки беременности 22–33 нед. Депонит 10 пластырей (принимали по 10 мг трансдермально свыше 24 ч) прикладывали к брюшной стенке, максимально 2 пластыря в 1-й час и затем еще 2 пластыря с интервалом 24 ч. Этот режим терапии применялся в 20 случаях из 13 у беременных с преждевременными родами. Только одна из этих жен-

щин родоразрешена преждевременно, но и в этом случае преждевременные роды были связаны с истмико-цервикальной недостаточностью. У остальных имело место нормальное прогрессирование беременности. Хотя данные результаты показывают, что применение глицерил-тринитрата может быть эффективным при лечении преждевременных родов, необходимы более обстоятельные исследования. Кроме того, Norman и соавт. (1997) изучили эффект NO-доноров *in vivo* на маточные сокращения, используя модель терапевтического аборта во II триместре. Влияние нитроглицерина на активность миометрия было изучено объективным методом количественного измерения маточной активности. Каждой беременной женщине предварительно назначали мифепристон (200 мг), который вызывал маточные сокращения. Маточная активность была измерена через внутриматочный катетер в ед. Монтевидео. Для контроля применялся физиологический раствор и производилась 15-минутная инфузия нитроглицерина в дозе 20 мкг/мин/кг без существенного эффекта на маточные сокращения. Примененная доза нитроглицерина соответствовала дозе данного препарата при трансдермальном применении 2 пластырей, и каждый такой пластырь высвобождал 10 мг нитроглицерина в течение 24 ч.

Таким образом, можно заключить, что NO угнетает сокращения миометрия у человека. Исследования в условиях *in vitro* показывают, что NO-доноры могут быть с успехом использованы при лечении преждевременных родов, а исследования *in vivo* могут также обеспечить прогресс этих доноров для применения в клинической практике. Если NO окажется эффективным токолитиком, то его использование способно значительно уменьшить неонатальную заболеваемость и смертность.

Нами (Абрамченко В. В., Щербина Л. А., Никитин С. В. и соавт., 1998) разработаны новые подходы, а также определена роль NO и его донаторов в регуляции сократительной деятельности матки. Широко обсуждаются вопросы регуляции сократительной деятельности матки NO. Систематизированы современные данные о состояниях и функциях нитроксидергической вазодилаторной системы у человека. Представлены собственные результаты лечения угрозы пре-

рывания беременности нитроглицерином трансдермальной терапевтической системой «Deponit 5» (Schwarz Pharma, Германия).

5.2. NO И РОДОВАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Преждевременные роды остаются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Механизмы возникновения и развития преждевременных родов еще недостаточно изучены. Имеются данные, что нарушения иммунных взаимоотношений материнского организма и плода могут приводить к досрочному прерыванию беременности. 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, NO, а также многие другие.

NO – один из посредников в механизме гладкомышечной релаксации, основным продуцентом которого в пределах маточно-плацентарных тканей являются макрофаги. В экспериментах на животных показано, что NO продуцируется тканями беременной матки, и уменьшение его эндогенного синтеза является основой начала родов. Нарушение регуляции синтеза и секреции указанных факторов может играть значительную роль в патогенезе преждевременного прерывания беременности.

Нами была изучена NO-синтазная активность в тканях плаценты при преждевременных и срочных родах, а также ее связь с развитием родовой деятельности, была разработана схема и оценена эффективность применения донаторов NO при угрожающем преждевременном прерывании беременности под контролем наружного кардиотокографического исследования.

С целью изучения активности NO-синтазы в тканях плаценты проведено гистохимическое исследование 230 срезов из 38 плацент. Степень активности NO-синтазы оценивали по интенсивности окра-

шивания полученных срезов. При слабой степени окрашивания препарата говорили о низкой активности фермента в ткани плаценты. При средней степени окрашивания активность характеризовали как умеренную. И, наконец, наиболее интенсивную окраску срезов рассматривали как высокую степень активности NO-синтазы. Было выявлено, что гранулы НСТ-формаза, придающие окраску, на основании чего характеризовали НАДФ-диафоразную активность, в основном концентрируются в клетках трофобласта, по ходу эндотелиальной выстилки сосудов плаценты и реже – в пределах децидуальной ткани.

При изучении активности NO-синтазы в тканях плаценты при различных сроках беременности было выявлено, что количество участков с низкой активностью нитроксид-синтазы прогрессивно уменьшается к сроку доношенной беременности как в центральной зоне, так на периферии. При этом количество фрагментов со средней и высокой активностью фермента постепенно увеличивается к этому же сроку, достигая максимального преобладания над фрагментами с низкой активностью в 38–39 нед. во всех отделах плаценты. При сроках 40–41 нед. беременности активность фермента вновь несколько снижается таким образом, что в центральной зоне число участников с различной степенью активности (низкая, средняя и высокая) распределяется в равном соотношении, а в периферических отделах преобладают фрагменты с умеренной интенсивностью окрашивания, практически в 2 раза превышая содержание участков с низкой и высокой активностью. Интересно отметить, что высокая интенсивность окрашивания срезов ткани отмечается в центральных отделах плаценты только при доношенной беременности и несколько раньше – в периферических.

Таким образом, по мере прогрессирования беременности наблюдается возрастание активности NO-синтазы вплоть до 38–39 нед. гестации с некоторым снижением изучаемого показателя в сроки 40–41 нед.

Исследование активности NO-синтазы при различных исходах беременности показало, что плаценты, полученные после планового кесарева сечения при доношенном сроке беременности, характеризовались преобладанием высокой активности фермента. В цент-

ральном отделе определялась более чем в половине случаев высокая интенсивность окрашивания срезов плаценты, а в периферическом – чуть менее чем в половине случаев, в то время как количество участков с низкой активностью было значительно меньшим – всего около 10%.

В плацентах, полученных после нормальных срочных родов, в подавляющем большинстве наблюдений была выявлена умеренная активность NO-синтазы (соответственно каждый 2-й фрагмент из центральной зоны плаценты и каждые 4 из 5 из периферической). Тогда как участки с высокой интенсивностью окрашивания обнаруживались значительно реже (в центре – в 1 из 10 случаев, на периферии – в 1 из 20). Интересно, что в центральной зоне количество участков с низкой активностью фермента было в 3 раза больше, чем в периферической.

В плацентах женщин, подвергшихся абдоминальному родоразрешению при сроках гестации до 37 нед., отмечалась крайне малая частота участков с высокой интенсивностью окрашивания (в центральной зоне таких участков не было, а на периферии – всего 2%). При этом количество участков со средней и низкой степенями активности фермента распределялось приблизительно поровну в обоих отделах плаценты.

В плацентах после спонтанных преждевременных родов преобладала низкая активность NO-синтазы: как в центре, так и на периферии участки со слабым окрашиванием отмечались в 3 из 4 наблюдений. Умеренная активность NO-синтазы в этой группе встречалась менее чем в $1/3$ всех случаев, а фрагментов с высокой активностью практически не было (лишь в периферических отделах около 3%).

Таким образом, при преждевременных родах отмечено резкое снижение активности NO-синтазы в тканях плаценты, по сравнению со срочными родами. Более того, полученные результаты убедительно показывают, что развитие родовой деятельности характеризуется значительными изменениями в активности исследуемого фермента. Как при недоношенной, так и при доношенной беременности, завершившейся спонтанными родами через естественные родовые пути, активность NO-синтазы в плацентарной ткани была меньшей, по

сравнению с аналогичным показателем, полученным при исследовании плацент женщин, не вступивших в роды. Следует отметить, что изменение активности фермента, по всей вероятности, начинается с центральных отделов плаценты, где снижение выражено в большей степени, чем на периферии.

С целью лечения угрозы преждевременного прерывания беременности применяли трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) «Deponit» (Shwarz Pharma, Германия). «Deponit» представляет собой лекарственную форму, содержащую 32 или 16 мг глицеролтринитрата, и является препаратом пролонгированного действия, из которого нитроглицерин постепенно высвобождается в кровоток в течение 24 ч с постоянной скоростью 10 мг/сут и 5 мг/сут соответственно.

Препарат наклеивали на кожу живота на 24 ч, после чего удаляли и наклеивали следующий пластырь на другой участок кожи. Выбор первоначальной дозы зависел от степени выраженности угрозы и исходного уровня систолического артериального давления пациентки. При недостаточном эффекте (по данным наружной кардиотокографии) через 1 ч после аппликации первого пластыря на кожу живота наклеивали второй. Максимальная первоначальная доза препарата была индивидуальна и доходила до 20 мг/сут.

Были обследованы 74 пациентки, течение беременности у которых осложнилось угрозой преждевременного прерывания в сроки 20–36 нед. гестации, в связи с чем им была назначена сохраняющая терапия. 34 пациентки с целью пролонгирования беременности получали лечение с применением пластыря «Deponit». Из них у 19 проводилась монотерапия этим препаратом (1-я основная группа), у 15 «Deponit» назначали на фоне комплексной терапии (2-я основная группа). Группу сравнения составили 40 пациенток, получавших традиционное комплексное лечение угрожающего преждевременного прерывания беременности.

О степени выраженности угрозы прерывания судили по субъективным жалобам беременным, данным наружного и внутреннего акушерского исследования, результатам ультразвукового исследования, наружной кардиотокографии.

Жалобы на тянущие боли внизу живота предъявляли почти все пациентки 1-й основной группы, 3 из 4 беременных 2-й основной группы и 4 из 5 женщин группы сравнения. В то время как напряжения матки в 7 раз чаще беспокоили беременных, которым в дальнейшем был назначен «Deponit», чем пациенток в группе сравнения.

У всех пациенток, получивших впоследствии терапию «Deponit», и $\frac{1}{6}$ части беременных группы сравнения отмечалась повышенная возбудимость матки. По данным наружной кардиотокографии, повышенную маточную активность удалось зарегистрировать в $\frac{3}{4}$ случаев угрозы в 1-й основной группе, чуть меньше, в половине наблюдений, во 2-й группе и лишь у $\frac{1}{6}$ части пациенток в группе сравнения. При этом в 1-й группе помимо напряжения матки, которое имело место во всех группах, у каждой 10-й пациентки регистрировались схватки.

Учитывая разную степень выраженности угрозы и уровень исходного артериального давления, пациентки получали различные дозировки препарата. Из 34 женщин курс «Deponit-5» получили 38%, «Deponit-10» – 29% беременных; в 32% случаев терапию начинали с дозы 5 мг/сут, однако в последующем, ввиду недостаточной эффективности выбранной дозировки, лечение было продолжено пластырем «Deponit-10». Таким образом, в 1-й основной группе приблизительно равное количество беременных получили курс «Deponit-5», «Deponit-10» и сочетание обеих дозировок. Во 2-й основной группе 2 из 5 беременных получили лечение «Deponit-5», каждая 3-я пациентка получила терапию «Deponit-10», у каждой 4-й курс был начат с меньшей дозы с последующим переводом на более высокую.

Во 2-й основной группе «Deponit» был назначен на фоне комплексной терапии, в состав которой входили у $\frac{1}{5}$ части пациенток метацин и блокаторы кальциевых каналов, у $\frac{1}{4}$ – β -адреномиметики и у $\frac{2}{5}$ – сернокислая магнезия.

В группе сравнения беременные получали традиционные схемы сохраняющей терапии. При этом наиболее часто применялась сернокислая магнезия. $\frac{2}{3}$ из них были назначены витамин Е, метацин и блокаторы кальциевых каналов.

Средняя продолжительность одного курса терапии «Deronit» составила 10 дней. В зависимости от клинической ситуации обследованным назначалось 1–7 курсов лечения с перерывами между ними 1–10 дней.

Эффективность терапии оценивалась по изменению характера предъявляемых жалоб и объективного статуса пациенток. Уменьшение или полное исчезновение тянущих болей в нижних отделах живота в 1-й основной группе происходило на 3-й день курса терапии, во 2-й основной группе – на 6-й день, в группе сравнения – на 7-й день ($p < 0,001$, при сравнении с 1-й основной группой). Нормализация тонуса матки наступала в 1-й основной группе в среднем на 4-й день от начала лечения, во 2-й основной группе – на 6-й день, в группе сравнения – на 5-й день. По данным наружной кардиоотографии, в 1-й основной группе нормализация маточной активности наблюдалась почти на 2 дня раньше, чем в 2 других группах ($p < 0,05$).

При анализе кардиоотограмм было отмечено, что снижение маточной активности на фоне терапии «Deronit» наступало в среднем через 40 мин. от момента аппликации первого пластыря. Эти изменения выражались как в уменьшении амплитуды, так и в урежении маточных сокращений.

Средние сроки гестации к моменту начала лечения составляли 32 нед. в 1-й основной группе, во 2-й основной группе – 29 нед., в группе сравнения – 32,5 нед. Роды у пациенток описываемых групп произошли в сроки 39, 37 и 36,5 нед. соответственно.

Основной целью сохраняющей терапии является снижение частоты преждевременных родов. В основных группах практически 90% беременных родоразрешились в срок. Преждевременных родов в 1-й и 2-й группах было в 3 раза меньше, чем в группе сравнения.

Во всех 3 группах у большей части пациенток роды произошли через естественные родовые пути (в 1-й основной группе – у 84%, во 2-й основной группе – у 66%, в группе сравнения – у 75% женщин).

Частота абдоминального родоразрешения была наибольшей во 2-й основной группе. При этом в 1-й основной группе частота кеса-

рева сечения была в 1,5 раза меньше, чем в группе сравнения. Общая продолжительность родов была наименьшей во 2-й основной группе.

Во всех группах была выявлена высокая частота несвоевременного излития околоплодных вод. Преждевременное излитие наиболее часто отмечено в группе сравнения – почти у половины обследованных. Следует отметить, что в случае применения «Deponit» частота преждевременного отхождения околоплодных вод была в 2 раза ниже, чем в группе сравнения. Из других осложнений наиболее часто отмечены быстрые роды: в 1-й основной группе – у $\frac{1}{5}$ части пациенток.

Таким образом, полученные нами результаты гистохимического исследования являются патогенетическим обоснованием применения донаторов NO в терапии угрозы преждевременного прерывания беременности. Препарат нитроглицерина «Deponit» может быть рекомендован как новое эффективное средство лечения угрожающих преждевременных родов.

Для регуляции сократительной деятельности матки у беременных с патологическим прелиминарным периодом авторы успешно применили сублингвальную аппликацию аэрозоля нитролингвал (G. Pohl-Boskamp GmbH&Co, Германия), с пролонгированием эффекта от нитратов системой «Deponit-5». По данным кардиотокографии, уже в течение первых 5 мин после аппликации аэрозоля маточные сокращения приобретали более редкий характер, отчетливо снизилась их продолжительность и интенсивность. Влияя на пост- и преднагрузку, снижая сосудистую резистентность в системе спиральных артерий, периферические вазодилататоры приводят, по данным доплерометрии, к увеличению интенсивности плацентарного кровообращения. Это важно отметить в плане анте- и интранатальной охраны плода и новорожденного. Показаны преимущества донаторов (доноров) NO в акушерстве.

На основании исследования *in vivo* с измерением системного кровяного давления и диаметра базиллярных артерий было выявлено, что нитроксидергическая вазодилататорная система в маточных артериях играет важную роль в маточной циркуляции в связи с изменениями функции миометрия. Мы полагаем правомочным предпо-

ложить, что действие прогестерона опосредовано через синтез NO в матке, что подтверждается возрастанием релаксирующего эффекта L-аргинина в матке в ходе беременности и понижением в родах. Один прогестерон, по-видимому, не способен повышать синтез NO и цГМФ, а для реализации его функции необходим предшествующий прием эстрогенов, что должно быть связано с эстрогенной стимуляцией рецепторов к прогестерону. Вероятно, увеличение уровня эстрогенов или эстроген-прогестеронового соотношения является причиной подавления синтеза NO и цГМФ и ведет к устранению ингибирующего влияния NO и цГМФ на сократимость матки, а также инициирует родовую деятельность. Это может быть одним из важнейших механизмов, посредством которого половые гормоны воздействуют на родовую деятельность.

Известно, что связанная с беременностью активация синтеза NO может быть также опосредована цитокинами (Marletta et al., 1988; Stuehr et al., 1991; Thiemermann, Vane, 1990). В рандомизированном контролируемом исследовании была проведена сравнительная оценка внутривенного введения нитроглицерина и $MgSO_4$ при лечении преждевременных родов в качестве острого токолиза (El-Sayed et al., 1999). При этом авторы применяли высокие дозы как нитроглицерина (100 мкг в виде болюса внутривенно), так и $MgSO_4$ (внутривенно 4 мг $MgSO_4$ в болюсной форме и далее по 2–4 г/ч). Нитроглицерин после болюсной формы далее применялся в дозах 1–10 мкг/кг/мин в течение 12 ч для достижения эффективного токолиза. При этом успешный токолиз нитроглицерином был достигнут у 6 из 16 беременных и $MgSO_4$ – у 11 из 14 беременных (37,5 против 78,6%, $p = 0,033$).

Неудачи токолиза при применении нитроглицерина авторы связывают с наличием маточных сокращений (2 за 10 мин), структурными изменениями шейки матки и дородовым излитием околоплодных вод у 5 из 16 беременных против 2 из 14 беременных, получавших $MgSO_4$.

Гемодинамические изменения у матери были более выражены при использовании нитроглицерина. 25% беременных имели гипотензию, требующую соответствующей терапии. Таким образом, по данным El-Sayed и соавт. (1999), отсутствие эффекта при токолизе нит-

роглицирином было более выражено, чем при использовании $MgSO_4$. Частое развитие гипотензии (25%) ограничивает использование нитроглицерина при внутривенном его введении для острого токолиза при преждевременных родах. Использование авторами максимальной дозы (до 10 мкг/кг/мин) при токолизе преждевременных родов базировалось на данных экспериментальных исследований M. Rosen, которые необходимы для релаксации матки при производстве инвазивных методов на плоде. Токолиз $MgSO_4$ дает положительный терапевтический эффект у 38–93% (Cotton et al., 1984; Cox et al., 1990; Glock, Morales, 1993; Абрамченко В. В., Гуськова Н. А., 1984). Хотя общая частота побочных эффектов при применении $MgSO_4$ была больше, чем при использовании нитроглицерина, однако изменения гемодинамики у матери были сильнее у матерей, получавших нитроглицерин. Кроме того, NO-образование в матке, вероятно, контролируется нервными импульсами, стимулируется гипоксией и увеличением кровотока (Stuehr et al., 1991; Sidney et al., 1994).

Если представленная точка зрения верна, то становится реальной возможность фармакологического воздействия на дистальный отдел системы регуляции сократительной деятельности матки посредством назначения донаторов NO.

В 1881 году F. Barnes, пожалуй, одним из первых успешно применил ингаляционно амилнитрит в акушерстве с целью снижения маточного тонуса у пациентки с ущемлением плаценты, вызванным несвоевременным введением для профилактики кровотечения препарата спорыньи. Из нитратов нитроглицерин – единственный, используемый для внутривенного введения. Повышенный интерес к нему в настоящее время объясняется, в первую очередь, быстротой начала действия и возможностью легкого устранения побочных эффектов.

Campbell (1996), рассматривая клинические аспекты преждевременных родов, в частности диагностику, ведение и токолиз, указывает, что преждевременные роды остаются существенной проблемой современного акушерства. Любое профилактическое лечение может оказать выраженный эффект на неонатальные исходы; в 23–26 нед. беременности, например, шансы у ребенка выжить повышаются на 2% в день. В то же время очень мало известно о патогенезе срочных

и преждевременных родов. Несколько факторов может быть вовлечено в патогенез преждевременных родов, включая инфекцию генитального тракта, материнский и плодовой стресс и децидуальные кровотечения. Наши возможности диагностики преждевременных родов остаются крайне недостаточными, и примерно 30–70% беременных с диагнозом преждевременных родов не имели преждевременных родов. Предлагаются различные методы балльной оценки преждевременных родов, мониторинг маточной активности, некоторые биохимические маркеры (плодовый фибронектин в особенности) и ультразвуковое исследование состояния шейки матки.

В терапии преждевременных родов используется применение антибиотиков и различного рода токолитиков. Несколько рандомизированных контролируемых исследований по применению антибиотиков при преждевременных родах показали довольно противоречивые данные частоты срочных родов, и ни в одном из исследований, однако, не выявлено существенного снижения перинатальной заболеваемости и смертности. В Англии и Европе такие β -агонисты, как ритодрин, наиболее широко используются для токолиза. Недавние исследования, проведенные у 708 беременных в Канаде, продемонстрировали снижение количества преждевременных родов лишь в первые 24–48 ч терапии. Однако не было выявлено снижения неонатальной заболеваемости и смертности в метаанализе 16 контролируемых исследований. Кроме того, β -адреномиметики имеют существенные побочные эффекты у матери. Имеются сообщения о смерти матерей от отека легких. В США использование нестероидных противовоспалительных средств, в частности индометацина, остается широко распространенным, демонстрируя эффективность этой терапии, но их использование связано с существенными плодовыми и неонатальными побочными эффектами. Кроме того, применяют $MgSO_4$, антагонисты Ca и аналог окситоцина – атосибан (atosiban). Таким образом, преждевременные роды нуждаются в более глубоком понимании механизмов, лежащих в их основе, эффективные методы диагностики и лечения требуется еще разработать. Доноры NO, такие как глицерил-тринитрат, могут оказаться очень существенными соединениями для применения при терапии преждевременных родов.

В 1996 году мы (Абрамченко В. В., Щербина Л. А., Никитин С. В., Никитин А. В., 1997) провели аналогичное исследование, в которое были включены 9 беременных с угрозой прерывания беременности на различных сроках (22–30 нед.). Беременность у 4 из них сопровождалась гестозом в сочетании с вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу, с максимальным повышением систолического АД до 135–145 мм рт. ст. У одной беременность была осложнена миокардитическим кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения I ст., у другой протекала на фоне ревматизма в неактивной фазе с комбинированным митральным пороком в стадии умеренной декомпенсации, вызванной беременностью, с недостаточностью кровообращения IIa ст., что само по себе являлось показанием для назначения нитратов. В качестве донатора NO использовался нитроглицерин трансдермальной терапевтической системы «Deronit-5». Система накладывалась 1 раз в сутки на здоровый, чистый, сухой участок кожи внутренней поверхности бедра. Начальная доза составляла 0,025 г. Повторная аппликация на тот же участок кожи не производилась. В качестве пробы на переносимость применялся нитроглицерин 0,0005 г в половинной дозе под язык. При отсутствии побочных эффектов (в виде тошноты, рвоты, артериальной гипотонии) переходили на назначение терапевтической дозы трансдермально. В результате в 8 случаях было достигнуто эффективное подавление сократительной деятельности матки и пролонгирование беременности (в среднем на 43 дня); у беременной с комбинированным митральным пороком и недостаточностью кровообращения IIa ст. роды закончились операцией наложения выходных акушерских щипцов ввиду основного заболевания, продолжительность родов составила 6 ч 15 мин; в одном случае роды были преждевременными, на 36-й нед. беременности, с преждевременным излитием околоплодных вод и первичной слабостью родовой деятельности, что потребовало применения родостимулирующей терапии с внутривенным капельным введением окситоцина (продолжительность родов 12 ч 45 мин). Роды произошли на фоне продолжающегося использования «Deronit-5». В остальных случаях роды протекали без

особенностей. Все рожденные дети в хорошем состоянии. Послеродовой период без осложнений.

В. А. Кулавский, Т. И. Огий (1966) использовали у 43 беременных в сроки 32–33 нед. беременности нитраты с целью коррекции нарушений маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения при митральных пороках сердца у беременных. Авторы применяли изосорбида динитрата (нитросорбид) 10 мг. Возможно использование нитратов в лечении плацентарной недостаточности у данных больных.

С целью регуляции родовой деятельности у беременных с патологическим прелиминарным периодом нами применялась сублингвальная аппликация аэрозоля нитролингвал, с пролонгированием эффекта от нитратов системой «Deronit-5». Оценка эффективности проводилась методом кардиотокографии. По данным КТГ, уже в течение первых 5 мин после использования аппликации аэрозоля маточные сокращения приобретали более редкий характер, отчетливо снизилась их интенсивность и продолжительность. Препараты нитроглицерина в этих случаях, влияя на постнагрузку как периферические вазодилататоры, уменьшают и преднагрузку, за счет миотропного действия нитратов. Снижение сосудистой резистентности в системе спиральных артерий приводит к возрастанию интенсивности плацентарного кровообращения. Это обстоятельство особенно важно отметить в плане ante- и интранатальной охраны плода и новорожденного. А. Wessen и соавт. (1995) описали случай релаксации матки при внутривенном введении нитроглицерина. Повторнобеременная двойней (26 лет) поступила в клинику с преждевременными родами на 25-й нед. беременности. После рождения первого плода отмечалась стойкая брадикардия второго плода (частота сердцебиений – 50 уд/мин). Попытка извлечения плода за тазовый конец привела к стойкому маточному спазму. Состояние плода продолжало ухудшаться. В этом критическом положении с целью маточной релаксации использовался нитроглицерин (100 + 50 мкг препарата было введено внутривенно в течение 45 с). После незамедлительной маточной релаксации роды завершены экстракцией плода. Масса новорожденного – 835 г. Для интенсивного лечения ребенок переведен в педиатри-

трическую клинику (выписан домой через 2 месяца, масса ребенка через 3 месяца – 3745 г). После введения нитроглицерина у роженицы отмечалось снижение артериального давления, в связи с чем внутривенно введено 10 мг эфедрина, раствор Рингера. Послеродовый период протекал без особенностей.

NO может быть ответственным за поддержание сохранения маточного покоя во время беременности, а применение NO-доноров бывает потенциально значимым при терапии преждевременных родов. Как известно, NO спорадически используется в акушерстве свыше 100 лет для релаксации матки, например с целью удаления задержавшейся плаценты, экстракции плода за тазовый конец, при наружном профилактическом повороте и в случае извлечения головки плода при операции кесарева сечения. Повышающийся объем научных знаний позволяет сделать заключение о том, что NO может играть важную роль в релаксации матки, NO-доноры, как было показано в экспериментах на рожаящих овцах и обезьянах, могут угнетать маточные сокращения. Кроме того, у беременных крыс и кроликов активность NO-синтазы миометрия снижается к сроку окончания беременности. Продемонстрировано также наличие в миометрии человека биохимического пути – L-аргинин–NO–цГМФ, а NO-доноры могут оказывать релаксирующий эффект на полоски миометрия человека *in vitro*. Black (1996) использовал аппликации трансдермального глицерил тринитрата вначале у 13 беременных, а к моменту публикации этой работы – у 30 беременных женщин. Среднее пролонгирование беременности составило в группе с нитроглицерином 46 дней, а в группе контроля – 27 дней.

В настоящее время автором проводится мультицентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование. В одной части исследования сравнивается нитроглицерин с обычной терапией, т. е. внутривенным введением ритодрина, а в другой части сравниваются различные дозы нитроглицерина и плацебо. Предварительные данные указывают на эффективность трансдермального применения нитроглицерина в пролонгировании беременности при преждевременных родах и целом плодном пузыре. Таким образом, применение нитроглицерина является простым методом

и хорошо переносимым матерью с небольшим количеством побочных эффектов.

Хотя пролонгирование беременности представляется очень важным, одновременно показано улучшение показателей перинатальной заболеваемости и смертности. Black (1996) планирует провести мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, включающее 3600 беременных женщин. Первичные исходы показывают эффективность нитроглицерина в профилактике главных неонатальных осложнений недоношенности – неонатальной смерти и хронических заболеваний легких. Изучение в эксперименте на беременных овцах кардиореспираторных эффектов нитроглицерина при почти доношенной беременности (128–130-й день беременности; срок родов – 145-й день) показало, что внутривенная инфузия нитроглицерина свыше 30 мин матери в дозах: 1, 5, 2, 5, 5, 0 и 10 мкг/кг/мин не выявила изменений со стороны кислотно-основного состояния, газов крови, пупочного кровотока, АД, ЧСС. Таким образом, нитроглицерин в токолитических дозах не оказывает неблагоприятного влияния на организм матери и плода (Bootsaylor и соавт., 1994).

В работе Lees и соавт. (1994) были представлены результаты исследования 13 женщин с угрозой преждевременных родов (23–33 нед. беременности), которые получали с целью сохранения беременности трансдермально «Deponit 10» (Schwarz Pharma, Molheim, Германия), содержащий 10 мг нитроглицерина. Пластырь накладывался на переднюю стенку живота на 24 ч. Если маточная активность сохранялась в течение часа (2 и более сокращений за 10 мин, регистрируемых методом кардиокографии), то дополнительно использовалась еще одна пластина пластыря, и они заменялись через 24 ч. Лечение продолжалось до исчезновения клинических проявлений угрозы прерывания беременности, что обычно составляло 24–48 ч. Лишь в 1 случае беременная двойней получала «Deponit» 7 дней. Пролонгирование было достигнуто в среднем на 34 дня (максимально до 87 дней). Эти данные чрезвычайно важны, ибо, по информации Veep и соавт. (1991), проводилось наблюдение за развитием 1332 детей, рожденных в Нидерландах, начиная с 1983 года (меньше 32 нед. беременности и/или с массой при рождении меньше 1500 г). Из них 966 детей наблюдали

в течение 5 лет, и 13% из них имели нарушение дееспособности, 14% имели умственные и физические отклонения с нарушением нейромоторной функции, ментального развития. Частота этих осложнений бывает меньше в 1-й и 2-й год развития, чем через 5 лет (10%), лечение оказалось благоприятным у 7% детей.

В 2 обстоятельных исследованиях Lutz и соавт. (1994) и Jaekle и соавт. (1994) были изучены метаболиты NO и их связь с осложнениями при недоношенной беременности. В настоящее время доказано, что бактериальная инфекция в амниотической жидкости играет существенную роль в преждевременных родах и дородовом излитии околоплодных вод. Lutz и соавт. (1994) показали, что синтез NO и его метаболитов (нитритов и нитратов) повышен при инфекции. Кроме того, оценка концентраций в плазме крови и в моче нитритов и нитратов повышается у беременных с преждевременными родами или преждевременными родами в сочетании с дородовым излитием околоплодных вод. У 25 беременных в 24–35 нед. собирали анализы крови и мочи с угрозой прерывания беременности и в контроле. Установлено, что нитраты в крови и моче были уменьшены по отношению к нитритам. При этом концентрация нитратов в моче была существенно выше только при преждевременных родах, по сравнению с контролем ($1,29 \pm 0,24$ мм/мг креатинина против $0,67 \pm 0,05$ мм/мг креатинина, $p < 0,02$). В плазме крови нитраты были существенно выше у женщин с преждевременными родами и дородовым излитием околоплодных вод, по сравнению с контролем ($40,0 \pm 1,5$ мм; $56,0 \pm 13,5$ мм; $12,6 \pm 1,2$ мм соответственно, $p < 0,01$).

При этом уровни нитратов в моче и плазме крови не коррелируются, особенно ко времени наступления родовой деятельности ($p > 0,2$).

Существенно отметить, что наличие бактериальной инфекции, по данным клинико-лабораторных исследований, не было связано с высоким уровнем нитратов. Таким образом, при преждевременных родах и дородовом излитии околоплодных вод концентрация нитратов в крови и моче повышается, но, в противоположность содержанию интерлейкинов или других цитокинов, это повышение уровня нитратов не является маркером преждевременных родов.

Эти же авторы (Jaekle et al., 1994) также показали, что повышение уровня нитратов в крови и моче может предполагать наличие субклинической инфекции. Преждевременные роды и дородовое излитие околоплодных вод – 2 наиболее частых причины низкой массы детей при рождении. Макрофаги и нейтрофилы активируются инфекцией, и это связано с образованием как цитокинов, так и NO (Hibbs et al., 1990). Однако не только освобождение цитокинов в ответ на инфекцию имеет место, но и концентрация цитокинов также повышается во время преждевременных родов и дородового излития вод в амниотической жидкости (Romero et al., 1992). Другой продукт в ответ на инфекцию NO разрушается до нитритов и нитратов в течение 6–10 с (Green et al., 1981). В присутствии оксигемоглобина в крови NO непрерывно превращается в нитраты (Green et al., 1982). NO сохраняется также в макрофагах (Lancaster, 1992; Snyder, Bredt, 1992). В норме эндогенное образование нитратов из NO составляет 700 ммоль/день, и нитраты главным образом выделяются за счет экскреции, а остальное – как источник питания (Green et al., 1981). При этом образование нитратов повышается при инфекции в 4 раза (Green et al., 1981). Средний уровень нитратов в моче был $0,88 \pm 0,09$ ммоль/мг креатинина с дородовым излитием вод и преждевременными родами; $1,23 \pm 0,22$ ммоль/мг креатинина при преждевременных родах; $0,75 \pm 0,07$ ммоль/мг креатинина с дородовым излитием вод в сочетании с маточными сокращениями и $0,67 \pm 0,05$ ммоль/мг креатинина в контроле.

Таким образом, только преждевременные роды имели более высокие концентрации нитратов, чем в контроле. В плазме крови концентрация нитратов была существенно выше при дородовом излитии околоплодных вод, преждевременных родах, а также при дородовом излитии вод в сочетании с маточными сокращениями, т. е. была выше в плазме крови при преждевременных родах, чем в контроле ($52,47 \pm 10,11$ ммоль/л против $16,29 \pm 2,89$ ммоль/л, $p < 0,05$). В моче концентрация нитратов также повышается, но не существенным образом. Гипотетический механизм этого повышения представляется следующим образом: бактериальная инфекция вызывает активацию макрофагов в клетках, в очагах иммунного ответа образуются цитокины,

типа интерлейкина-1, ИЛ-6, НФО, а также повышается синтез цитотоксического-цитостатического агента – NO. Действие NO также приводит и к релаксации гладких мышц, его вазодилатирующий эффект опосредуется через вторичный мессенджер – цГМФ.

Таким образом, механизм действия ряда нитратов (гидралазина и нитроглицерина), а также нитропрусида натрия одинаков. Данные лекарственные средства повышают содержание NO, который активирует гуанилатциклазу. Гуанилатциклаза – фермент, обеспечивающий синтез циклического гуанозин-3,5-монофосфата (цГМФ). Фосфорилирование ряда белков, в том числе участвующих в регуляции фракции свободного внутриклеточного Ca и сокращения гладких мышц, контролируется цГМФ.

Применение нитроглицерина и нитропрусида натрия при преждевременных родах – чрезвычайно важный аспект дальнейшего снижения неонатальной смертности и заболевания. Широко применяемый $MgSO_4$ в качестве токолитика при преждевременных родах (до 34 нед. беременности), по современным данным (Nelson, Grether, 1995; Mittendorf et al., 1997, 1998; Bennett, Edwards, 1997), не оказывает токолитического эффекта, и, самое главное, повышает в США абсолютное количество мертворождений – около 4800 детей каждый год (Mittendorf et al., 1998). Возможно, применение $MgSO_4$ до 34 нед. беременности должно быть ограничено только тяжелыми формами гестоза (преэклампсии и эклампсии), где цена жизни матери, несомненно, выше цены жизни недоношенного ребенка.

Для акушерской анестезиологии представляется интересной работа Galley Webster (1996), в которой показано, что уровень нейрональной NO-синтазы и ее активность снижаются при внутривенном введении анестетиков. Авторы в эксперименте на крысах исследовали активность нейрональной NO-синтазы. При этом энзимная активность установлена в присутствии тиопентала в дозах 0,01, 0,1 и 1,00 мм, а также кетамина, этомидата (etomidate), мидозалама (midazolam) и фенитоина. Все анестетики приводили к достоверному снижению активности NO. В то же время фенитоин не оказывал эффекта на энзимную активность.

Имеются единичные работы, в которых показано, что внутривенное введение анестетиков существенно влияет на активность NOS, а фенитоин не оказывает подобного влияния (Eskinder et al., 1992; Uggeri et al., 1992; Stone et al., 1989; Blaise et al., 1994). Кроме того, снижается уровень NO и цГМФ (Terasako et al., 1994, Galley et al., 1995). В отношении ингаляционных анестетиков Tobin и соавт. (1994) показали, что галотан и изофлюран уменьшают в мозгу крыс активность NOS, а, по данным Rengasamy и соавт. (1995), ингаляционные анестетики не изменяют активности NO-синтазы.

В заключение позволим себе утверждение, что использование эффектов опосредованной активации цитозольной гуанилатциклазы в акушерстве (для лечения угрозы прерывания беременности, гестоза, патологического прелиминарного периода и др.), несомненно, будет не менее эффективно, чем традиционная терапия. Гораздо меньший риск развития побочных эффектов от применения и узкий круг противопоказаний позволит шире использовать эти препараты у беременных с экстрагенитальной патологией, с аномалиями родовой деятельности, для подготовки беременных к родам, для лечения гипоксии плода и снижения неонатальной заболеваемости и смертности (Абрамченко В. В. и соавт., 1998).

ГЛАВА 6. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА

Одно из первых мест среди причин перинатальной заболеваемости и смертности занимают гипоксические состояния плода и новорожденного. Недостаточная терапия гипоксии плода приводит к тому, что в настоящее время нет снижения перинатальной смертности. Гипоксия плода может быть острой и хронической.

6.1. ЛЕЧЕНИЕ ГИПОКСИИ ПЛОДА ИНФУЗИЯМИ РАСТВОРА 5% ГЛЮКОЗЫ

Глюкоза легко проникает через плаценту от матери к плоду, прямо пропорционально ее концентрации в материнской крови. В настоящее время применение растворов глюкозы в целях профилактики и лечения гипоксии плода является вполне обоснованным и патогенетическим (рис. 7, 8, 9, 10).

В 1945 году В. Н. Хмелевский предложил сочетание глюкозы с кислородом в целях внутриутробной асфиксии плода. Затем, в 1952 году А. П. Николаев подробно изучил это сочетание и дополнил его третьим веществом – кордиамином (триада Николаева). Триада Николаева многие годы применяется в акушерской практике и дает положительные результаты. Последующие исследования показали,

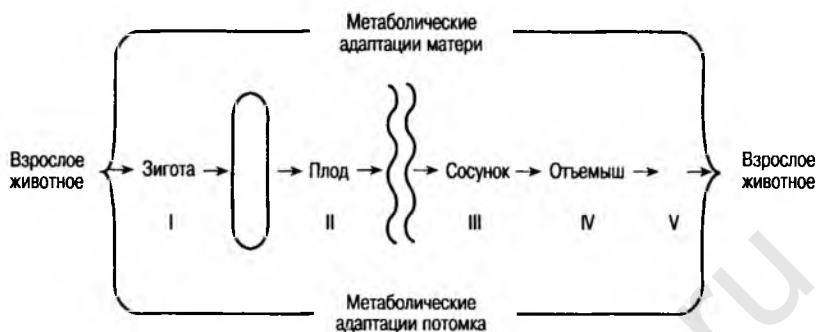


Рис. 7. Схема основных стадий развития млекопитающего (Хочачка П., Сомеро Дж., 1988)

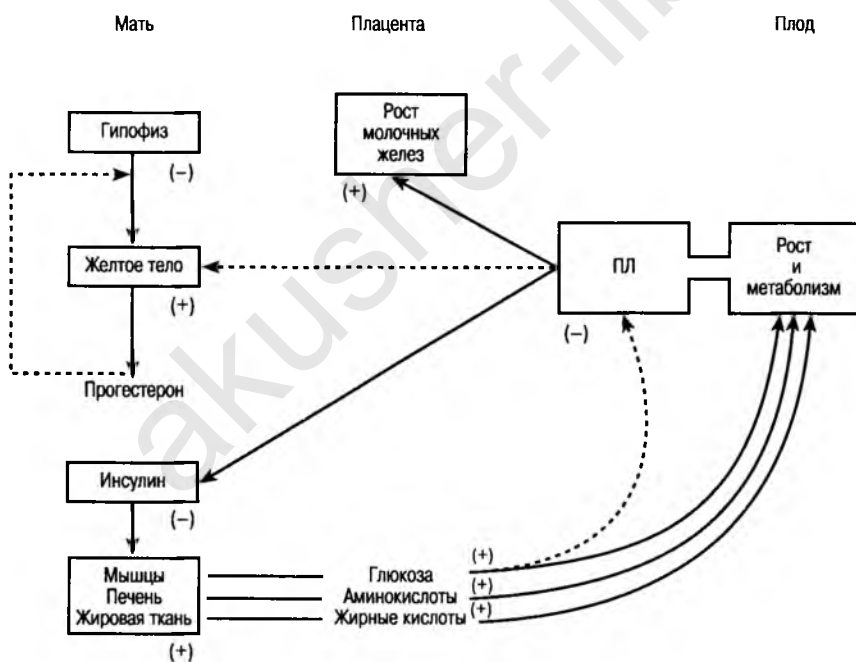


Рис. 8. Метаболические и физиологические функции плацентарного лактогена (ПЛ) у человека (Минго, 1980; Хочачка П., Сомеро Дж., 1988, с изменениями). Минус в скобках означает ингибирующее действие, плюс – стимулирующее действие

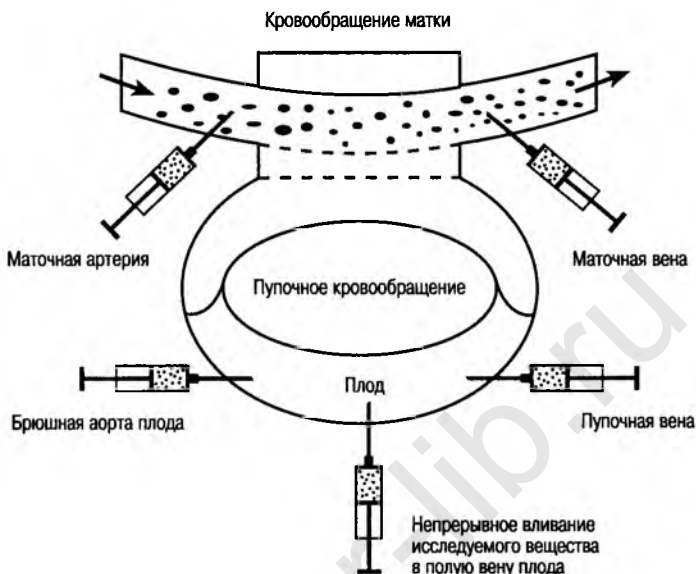


Рис. 9. Методология, используемая при изучении внутриутробного метаболизма. На схеме показаны места, откуда берут пробы для определения концентрации метаболитов и куда производят инъекции при кинетических исследованиях (Meschia et. al., 1980)

что при одномоментном введении 40% раствора глюкозы в количестве 40–50 мл наблюдается только кратковременная гипергликемия, и увеличение транспорта кислорода к плоду продолжается 15–30 мин. Показано, что введение 40% глюкозы в количестве 40 мл, особенно при слабости родовой деятельности, приводит к значительному возрастанию уровня лактата в крови матери, что способствует усилению *ацидоза* у матери и плода.

Поэтому целесообразно применять более длительные инфузии растворов глюкозы меньшей концентрации. Это позволяет в течение большого количества времени увеличивать поступление к плоду необходимой ему глюкозы, не создавая при этом значительного увеличения в его организме недоокисленных продуктов обмена веществ. Обычно применяется инфузия глюкозы 5–10% в количествах 200–1500 мл, чаще всего в сочетании с инсулином. Однако введение инсулина при длительных инфузиях глюкозы небольшой концентрации

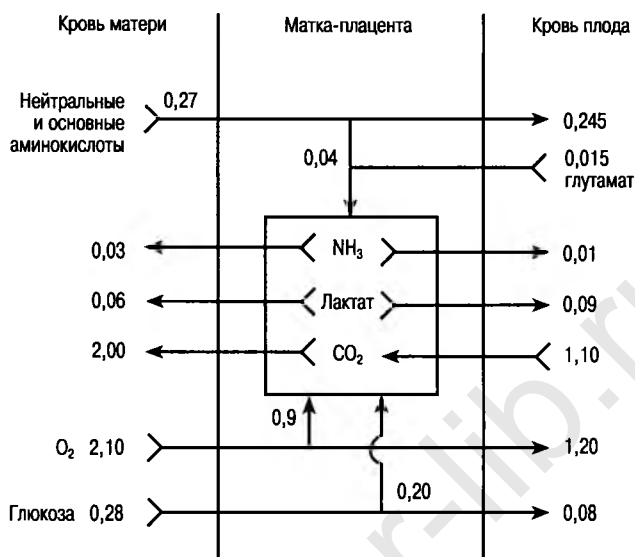


Рис. 10. Схема основных потоков субстратов через матку и плаценту овцы в последние 2 нед. беременности. Поток аминокислот выражены в миллиэквивалентах N в 1 мин, все другие потоки – в миллимолях в 1 мин. Для плода весом 4 кг (Meschia et. al., 1980)

является нецелесообразным, так как, во-первых, инсулин не проникает через плаценту и при поступлении глюкозы у плода происходит выработка эндогенного инсулина, необходимого для использования глюкозы, а, во-вторых, введение матери инсулина при медленном постоянном поступлении небольших количеств глюкозы в случае инфузии ее растворов небольшой концентрации приводит к повышенной метаболической утилизации глюкозы матерью, уменьшению поступления глюкозы к плоду.

Наиболее оптимальным методом, в целях профилактики и лечения гипоксии плода, является внутривенное капельное введение 5% глюкозы в количестве 1 л со скоростью введения 3–5 мл/мин. При этом инфузия продолжается 2–3 ч. Введение глюкозы проводится без инсулина.

Показаниями для данного способа профилактики и лечения гипоксии плода являются наличие признаков угрожающей гипоксии

плода, снижение количества шевелений у плода, гипотрофия плода, а также появление симптомов нарушения жизнедеятельности плода по данным кардиотокографии. В родах введение раствора глюкозы указанной концентрации показано при несвоевременном отхождении околоплодных вод, слабости родовой деятельности, примеси мекония в околоплодных водах, при позднем гестозе и других осложнениях родов, когда имеет место гипоксия плода. Инфузия глюкозы по данной методике применяется и при *начавшейся* гипоксии плода, если его состояние не требует срочного оперативного родоразрешения. Инфузию глюкозы целесообразно проводить при досрочном прерывании беременности путем медикаментозного родовозбуждения для профилактики повреждающего воздействия родовозбуждения на состояние внутриутробного плода.

Противопоказаниями для данного способа профилактики и лечения гипоксии плода являются наличие у беременной сахарного диабета и тяжелых форм позднего гестоза. Результаты проведенных клинических наблюдений в сочетании с кардиотокографией показали, что после инфузии 5% глюкозы в количестве 1 л наблюдается положительный эффект данного способа лечения гипоксии плода. При инфузии глюкозы в случаях истинно переносимой беременности (запоздалых родах) не достигается такого положительного эффекта, что, вероятно, связано с нарушением перехода глюкозы от матери к плоду, наступающим в результате изменений в системе мать – плацента – плод, обусловленных перенашиванием беременности. В целом данный способ является эффективным, он прост и доступен всем родовспомогательным учреждениям. Может найти широкое применение в повседневной акушерской практике. Количество инфузий бывает до 10–15 в течение 10–20 суток.

6.2. ПРИМЕНЕНИЕ СИГЕТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОКСИИ ПЛОДА

В настоящее время сигетин является достаточно широко используемым препаратом в целях лечения как хронической, так и острой

гипоксии плода. Сигетин улучшает маточно-плацентарное кровообращение. Он применяется как при беременности, так и в родах. Сигетин используется в таблетках – по 1 таблетке 4 раза в сутки (1 таблетка – 0,1 г), в инъекциях – внутримышечно по 2–4 мл 1% раствора и внутривенно по 4 мл 1% раствора в 20 мл 40% глюкозы. Сердечная деятельность плода нормализуется через 10–15 мин. Введение сигетина можно повторять через 1 ч, поскольку действие препарата кратковременное – 30–40 мин.

При гипоксии плода более оптимальным является инфузионное применение сигетина. С этой целью 20 мл 1% раствора сигетина растворяют в 300–500 мл изотонического раствора NaCl и вводят с частотой 8–12 кап/мин. Введение препарата приводит к улучшению сердечной деятельности плода, что подтверждают данные кардиомониторного наблюдения. В случае отсутствия противопоказаний со стороны матери (сахарный диабет) инфузии сигетина лучше всего проводить с раствором 5% глюкозы. Для этого 20 мл 1% раствора сигетина растворяют в 500 мл 5% раствора глюкозы и вводят также со скоростью 8–12 кап/мин. При этом достигается также и положительный эффект от введения глюкозы. Лечение гипоксии плода как инфузиями глюкозы, так и инфузиями глюкозы с сигетином целесообразно дополнить введением таких препаратов, как кокарбоксилаза (50–100 мг) и аскорбиновая кислота (5 мл 5% раствора). Комплексное применение различных лекарств при лечении гипоксии плода дает хорошие результаты (глюкоза, сигетин, кокарбоксилаза, аскорбиновая кислота).

Одномоментное введение сигетина в 40% растворе глюкозы так же, как и применение триады Николаева, является вполне обоснованным и может использоваться в повседневной акушерской практике в тех случаях, когда требуется быстрое и допустимо кратковременное улучшение состояния плода, например при выявлении гипоксии плода во II периоде родов или перед оперативным родоразрешением в интересах плода. В остальных случаях, особенно при хронической гипоксии плода, при гипотрофии плода рекомендуется инфузионное введение сигетина.

6.3. β -АДРЕНОМИМЕТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПОКСИИ ПЛОДА

При хронической и острой гипоксии плода, обусловленной нарушениями сократительной деятельности матки в условиях патологического прелиминарного периода, при быстрых родах с высокой амплитудой маточных сокращений, повышенном базальном тоне матки, дискоординированной родовой деятельности целесообразно для профилактики и лечения гипоксии плода применять β -адреномиметики. В основе положительного влияния β -адреномиметиков на внутриутробный плод лежит оказываемый ими хороший токолитический эффект, улучшение маточно-плацентарного кровообращения и газообмена плода.

Из препаратов этой группы применяются бриканил, алуpent, партусистен, гинипрал. β -Адреномиметики можно вводить перорально (бриканил, партусистен) по 1 таблетке (5 мг) 1–4 раз в сутки. Алуpent целесообразно применять внутримышечно в дозе 0,5 мг (1 мл), что позволяет улучшить маточно-плацентарный кровоток, прекращает на 30–40 мин родовую деятельность и снижает базальный тонус матки. Снижение базального тонуса матки наступает через 3–5 мин после инъекции препарата, при этом за счет снижения базального тонуса матки отмечается существенное улучшение состояния внутриутробного плода.

Наиболее благоприятное и эффективное действие препаратов этой группы достигается при *внутривеном капельном* их введении. Инфузионный способ введения, особенно с использованием перфузоров, β -адреномиметиков, позволяет точно дозировать скорость введения препарата, корригировать возникновение побочных эффектов.

Бриканил, алуpent, партусистен, гинипрал применяются в дозе 0,5 мг в 300–500 мл изотонического раствора NaCl или 5% раствора глюкозы. Сочетанное применение раствора глюкозы и β -адреномиметиков потенцирует их благотворное действие на плод. Инфузия проводится со скоростью 6–8–12 кап/мин. Рекомендуется введение β -адреномиметиков производить по следующей методике: произвести подсчет частоты сердечных сокращений матери и плода, измерить исходное артериальное давление, после чего начать медленное

внутривенное капельное введение препарата. При возрастании частоты сердечных сокращений у матери на 20–30 уд/мин этот процесс замедляется.

Полезно применять разработанный нами тест функциональной оценки состояния плода при применении адренергических средств. Обоснование: с 3-го мес. внутриутробной жизни наступает медиаторный этап развития нервных сплетений сердца, где происходит синтез ацетилхолина и норадреналина и параллельно формируются тканевые рецепторы на кардиомиоцитах. В ганглиях сердца начинаются синаптогенез и становление нейроглиальных отношений. Активация симпатической нервной системы может не только тормозить парасимпатическое урежение сердцебиения, но и увеличивать его. При этом маточно-плацентарные сосуды более чувствительны к норадреналину в поздние сроки беременности, чем в ранние. Применение адренергических средств во время беременности обычно сопровождается учащением сердцебиения плода. При этом способность плода отвечать на β -адреностимуляцию, особенно при введении β -адреномиметиков, может рефлекторно отражать состояние в системе мать–плацента–плод. При некоторых осложнениях беременности (поздний гестоз, гипотрофия плода и др.) уменьшается маточно-плацентарный кровоток.

Тест для оценки состояния плода с применением β -адреномиметиков: орципреналин-сульфат (алупент) в дозе 1 мл 0,05% раствора (0,5 мг) внутривенно, тербуталин (бриканил) в дозе 1 ампула (0,5 мг) тербуталина сульфата, ритодрин (ютопар) в дозе 10 мг/мл стандартного раствора и фенотерол (партусистен) в дозе 10 мл (0,5 мг) вводятся внутривенно капельно.

Противопоказания для проведения теста и лечения гипоксии плода β -адреномиметиками: тяжелые формы позднего гестоза, заболевания сердечно-сосудистой системы, инсулинзависимый сахарный диабет, гиперфункция щитовидной железы.

Указанные вещества вводятся внутривенно капельно в течение 10–15 мин на 20–30 мл изотонического раствора NaCl. Мы считаем более целесообразным применять гинипрал, партусистен и бриканил. За 30 мин – 1 час проводится кардиотокография, во время

и после введения препарата в течение 1 ч. Установлено, что при нормальном состоянии плода через 10–20 мин отмечается *умеренная тахикардия* или *отсутствие* учащения сердцебиения плода. При этом сохраняется реактивный тест (миокардиальный рефлекс не менее 15 уд/мин и его длительность не менее 15 с). При наличии хронической гипоксии плода, уменьшении маточно-плацентарного кровотока (по данным доплерометрии) отмечается *нереактивный тест* после введения β -адреномиметика, т. е. отсутствие миокардиального рефлекса или его уменьшение до 15 уд/мин и продолжительность менее 15 с. Диагностическая ценность отмечена у 85% плодов. Данный тест может применяться в комплексе с другими методами обследования состояния плода, т. е. его биофизического профиля.

β -Адреномиметики необходимо применять с целью предоперационного токолиза (снятия родовой деятельности). Перед операцией кесарева сечения в интересах плода используется одномоментное внутримышечное или внутривенное введение 0,5 мг алупента, разведенного в 20 мл изотонического раствора NaCl или 25 мкг гинипрала также внутривенно. При возникновении острой гипоксии плода предоперационный токолиз можно рассматривать как метод «внутриутробной реанимации» плода.

6.4. АНТИГИПОКСАНТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Одним из универсальных патологических процессов на уровне клетки при всех критических состояниях является гипоксический синдром. В клинических условиях «чистая» гипоксия встречается редко, чаще всего она осложняет течение основного заболевания (шок, массивная кровопотеря, дыхательная недостаточность различной природы, сердечная недостаточность, коматозные состояния, колаптоидные реакции, гипоксия плода при беременности, в родах, анемия, оперативные вмешательства и др.).

Термин «гипоксия» соответствует состояниям, при которых поступление в клетку O_2 или его использование в ней недостаточны для поддержания оптимальной энергопродукции (Виноградов В. М., Смирнов А. В., Криворучко Б. И., 1997).

Дефицит энергии, лежащий в основе любой формы гипоксии, приводит к качественно однотипным метаболическим и структурным сдвигам в различных органах и тканях. Необратимые изменения и гибель клетки при гипоксии обусловлены нарушением многих метаболических путей в цитоплазме и митохондриях, возникновением ацидоза, активацией свободнорадикального окисления, повреждением биологических мембран, затрагивающим как липидный белок, так и мембранные белки, включая ферменты. При этом недостаточная энергопродукция в митохондриях при гипоксии обуславливает развитие многообразных неблагоприятных сдвигов, которые, в свою очередь, нарушают функцию митохондрий и приводят к еще большему энергодефициту, что в конечном счете может вызвать необратимые повреждения и гибель клетки. Нарушение энергетического гомеостаза клетки как ключевое звено формирования гипоксического синдрома ставит перед фармакологией задачу разработки средств, нормализующих энергетический обмен.

Антигипоксанты способны предотвратить, уменьшить или ликвидировать проявления гипоксии благодаря поддержанию энергетического обмена в режиме, достаточном для сохранения структуры и функциональной активности клетки хотя бы на уровне допустимого минимума. Высокоэффективные антигипоксанты были созданы в 1960-х годах. Первым препаратом этого типа стал *гутимин* (гуанилтиомочевина). При модификации молекулы гутимина была показана особая важность наличия серы в его составе, так как замена ее на O_2 или Se полностью снимала защитное действие гутимина при гипоксии. Поэтому дальнейший поиск пошел по пути создания серосодержащих соединений и привел к синтезу еще более активного антигипоксанта *амтизола* (3,5-диамино-1,2,4-триадиазол).

Назначение амтизола в первые 15–20 мин после массивной кровопотери приводило в эксперименте к снижению величины кислородного долга и достаточно эффективному включению защитных компенсаторных механизмов, что способствовало лучшей переносимости кровопотери на фоне критического снижения объема циркулирующей крови.

Применение амтизола в клинических условиях позволило сделать аналогичный вывод о важности раннего его введения для повышения эффективности трансфузионной терапии при массивной кровопотере и предупреждения тяжелых нарушений в жизненно важных органах. У таких больных после применения амтизола рано увеличивалась двигательная активность, уменьшалась одышка и тахикардия, нормализовался кровопоток. Заслуживает внимания, что ни у одного больного не было гнойных осложнений после оперативных вмешательств. Это обусловлено способностью амтизола ограничивать формирование посттравматической иммунодепрессии и снижать риск инфекционных осложнений тяжелых механических травм.

Амтизол и гутимин вызывают выраженные защитные эффекты при дыхательной гипоксии. Амтизол уменьшает кислородный запрос тканей и благодаря этому улучшает состояние оперированных больных, повышает их двигательную активность в ранние сроки послеоперационного периода.

Гутимин проявляет четкое нефропротекторное действие при ишемии почек в эксперименте и клинике.

Таким образом, экспериментальный и клинический материал дает основание для следующих обобщающих выводов (Смирнов А. В., Криворучко Б. И., 1998):

1. Препараты типа гутимины и амтизола оказывают реальное защитное действие в условиях кислородной недостаточности разного генеза, что создает основу для успешного проведения других видов терапии, эффективность которых на фоне применения антигипоксантов возрастает, что нередко имеет решающее значение для сохранения жизни пациента в критических ситуациях.
2. Антигипоксанты действуют на клеточном, а не на системном уровне. Это выражается в возможности поддержания функций и структуры различных органов в условиях регионарной гипоксии, затрагивающей лишь отдельные органы.
3. Клиническое применение антигипоксантов требует тщательного изучения механизмов их защитного действия с целью уточнения и расширения показаний к применению, разработки новых более активных препаратов и возможных комбинаций.

Механизм действия гутими́на и амтизола сложен и не полностью изучен. В реализации антигипоксического действия данных препаратов имеет значение ряд моментов:

- снижение кислородного запроса организма (органа), в основе которого, по-видимому, лежит экономное использование O_2 . Это может быть следствием угнетения нефосфорилирующих видов окисления; в частности, установлено, что гутимин и амтизол способны подавлять процессы микросомального окисления в печени. Данные антигипоксантаы тормозят также реакции свободнорадикального окисления в различных органах и тканях. Экономизация O_2 может возникнуть и в результате тотального снижения дыхательного контроля во всех клетках;
- поддержание гликолиза в условиях его быстрого самоограничения при гипоксии вследствие накопления избытка лактата, развития ацидоза и истощения резерва НАД;
- поддержание структуры и функции митохондрий при гипоксии;
- защита биологических мембран.

Все антигипоксантаы в той или иной степени влияют на процессы свободнорадикального окисления и эндогенную антиоксидантную систему. Это влияние заключается в прямом или косвенном антиоксидантном действии. Косвенное действие присуще всем антигипоксантаам, прямое же может и отсутствовать. Косвенный (вторичный) антиоксидантный эффект вытекает из основного действия антигипоксантаов – поддержания достаточно высокого энергетического потенциала клеток при дефиците O_2 , что, в свою очередь, предотвращает негативные метаболические сдвиги, которые в конечном счете и приводят к активации процессов свободнорадикального окисления и угнетению антиоксидантной системы. Амтизол обладает как косвенным, так и прямым антиоксидантным эффектом, у гутими́на прямое действие выражено значительно слабее.

Определенный «вклад» в антиоксидантный эффект вносит также способность гутими́на и амтизола тормозить липолиз и тем самым уменьшать количество свободных жирных кислот, которые могли бы подвергнуться перекисному окислению.

Суммарный антиоксидантный эффект данных антигипоксантов проявляется снижением накопления в тканях гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида; также тормозится уменьшение содержания восстановленного глутатиона и активностей супероксиддисмутазы и каталазы.

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о перспективности разработки антигипоксантов. В настоящее время создана новая лекарственная форма амтизола в виде лиофилизированного препарата во флаконах. Пока во всем мире известны лишь единичные препараты, используемые в медицинской практике, с антигипоксическим действием. Например, препарат *триметазидин* (предуктал фирмы «Servier») описывается как единственное средство, стабильно проявляющее защитные свойства при всех формах ишемической болезни сердца, не уступающее или превосходящее по активности самые эффективные известные антигинальные препараты первой очереди (нитраты, β -блокаторы и антагонисты Са).

Другой известный антигипоксант – естественный переносчик электронов в дыхательной цепи – *цитохром С*. Экзогенный цитохром С способен взаимодействовать с цитохром-С-дефицитными митохондриями и стимулировать их функциональную активность. Способность цитохрома С проникать через поврежденные биологические мембраны и стимулировать процессы энергопродукции в клетке является твердо установленным фактом. Существенно отметить, что в обычных физиологических условиях биологические мембраны плохо проницаемы для экзогенного цитохрома С.

В медицинской практике начинает использоваться и другой естественный компонент дыхательной митохондриальной цепи *убихинон* (убинон).

В практику внедряется сейчас также антигипоксант *олифен*, являющийся синтетическим полихиноном. Олифен эффективен при патологических состояниях с гипоксическим синдромом, но сравнительное изучение олифена и амтизола показало большую лечебную активность и безопасность амтизола. Создан антигипоксант *мексидол*, представляющий собой сукцинат антиоксиданта *эмоксипина*.

Выраженной антигипоксической активностью обладают отдельные представители группы так называемых энергодающих соединений, прежде всего креатинфосфат, обеспечивающий анаэробный ресинтез АТФ при гипоксии. Препараты креатинфосфата (*неотон*) в высоких дозах (порядка 10–15 г на 1 вливание) оказались полезными при инфаркте миокарда, критических нарушениях сердечного ритма, ишемическом инсульте (Сакс В. А. и соавт., 1989).

АТФ и другие фосфорилированные соединения (фруктозо-1,6-дифосфат, глюкозо-1-фосфат) проявляют малую антигипоксическую активность из-за практически полного дефосфорилирования в крови и поступления в клетки в энергетически обесцененном виде.

Антигипоксическая активность, безусловно, влияет на лечебные эффекты *пирацетама* (*ноотропила*), используемого в качестве средства метаболической терапии, практически не обладающего токсичностью.

Количество новых антигипоксантов, предлагаемых для изучения, стремительно увеличивается. Н. Ю. Семиголовский (1998) провел сравнительное изучение эффективности 12 антигипоксантов отечественного и иностранного производства в комплексе с интенсивной терапией инфаркта миокарда. Приводим антигипоксические средства, порядок их использования у больных в остром периоде инфаркта миокарда (табл. 5).

Таблица 5

Антигипоксантаы, порядок их использования

| Анти-гипоксанта | Форма выпуска | Введение | Доза мг/(кг · сут) | Число применений |
|-----------------|---------------------|--|--------------------|------------------|
| Амтизол | Амп., 1,5%, 5 мл | Внутривенно капельно | 2–4 (до 15) | 1–2 |
| Олифен | Амп., 7%, 2 мл | Внутривенно капельно | 2–4 | 1–2 |
| Рибоксин | Амп., 2%, 10 мл | Внутривенно капельно, струйно | 3–6 | 1–2 |
| Цитохром С | Фл., 4 мл, 10 мг | Внутривенно капельно, внутримышечно | 0,15–0,60 | 1–2 |
| Милдронат | Амп., 10%, 5 мл | Внутривенно струйно | 5–10 | 1 |

Окончание табл. 5

| Анти-гипоксant | Форма выпуска | Введение | Доза мг/(кг · сут) | Число применений |
|-----------------------|------------------|----------------------|--------------------|------------------|
| Пирацетам | Амп., 20%, 5 мл | Внутривенно капельно | 10–15 (до 150) | 1–2 |
| | Табл., 200 мг | Перорально | 5–10 | 3 |
| Оксибутират лития | Амп., 20%, 2 мл | Внутримышечно | 10–15 | 2–3 |
| Асписол | Амп., 1 г | Внутривенно струйно | 10–15 | 1 |
| Солкосерил | Амп., 2 мл | Внутримышечно | 50–300 | 3 |
| Актовегин | Фл., 10%, 250 мл | Внутривенно капельно | 0,30 | 1 |
| Убихинон коэнзим Q-10 | Табл., 10 мг | Перорально | 0,8–1,2 | 2–4 |
| Бемитил | Табл., 250 мг | Перорально | 5–7 | 2 |
| Триметазидин | Табл., 20 мг | Перорально | 0,8–1,2 | 3 |

По мнению Н. Ю. Семиголовского (1998), антигипоксantы являются действенными средствами метаболической коррекции у больных острым инфарктом миокарда. Их использование в дополнение к традиционным средствам интенсивной терапии сопровождается улучшением клинического течения, снижением частоты осложнений и летальности, нормализацией лабораторных показателей.

Наиболее выраженными защитными свойствами у больных в остром периоде инфаркта миокарда обладают амтизол, пирацетам, оксибутират лития и убихинон, несколько менее активны цитохром С, рибоксин, милдронат и олифен, неактивны солкосерил, бемитил, триметазидин и асписол. Защитные возможности гипербарической оксигенации, примененной по стандартной методике, крайне незначительны.

Эти клинические данные были подтверждены в экспериментальной работе Н. А. Сысолятина, В. В. Артамонова (1998) при изучении действия Na оксибутирата и эмоксипина на функциональное состояние поврежденного адреналином миокарда в эксперименте. Введе-

ние как Na оксibuтирата, так и эмоксипина благоприятно повлияло на характер течения катехоламин-индуцированного патологического процесса в миокарде. Наиболее эффективным оказалось введение препаратов через 30 мин после моделирования повреждения: Na оксibuтирата в дозе 200 мг/кг, а эмоксипина в дозе 4 мг/кг.

Na оксibuтират и эмоксипин обладают антигипоксантами и антиоксидантной активностью, что сопровождается кардиопротективным действием, регистрируемым методами энзимодиагностики и электрокардиографии.

К проблеме СРО в человеческом организме привлечено внимание многих исследователей. Это обусловлено тем, что сбой в антиоксидантной системе и усиление СРО рассматриваются как важное звено в развитии различных заболеваний. Интенсивность процессов СРО определяется деятельностью систем, генерирующих свободные радикалы, с одной стороны, и неферментной защитой – с другой. Адекватность защиты обеспечивается согласованностью действия всех звеньев этой сложной цепи. Среди факторов, защищающих органы и ткани от избыточного переокисления, способностью непосредственно реагировать с перекисными радикалами обладают только антиоксиданты, причем их влияние на общую скорость СРО значительно превышает эффективность воздействия других факторов, что определяет особую роль антиоксидантов в регуляции процессов СРО.

Обним из важнейших биоантиоксидантов с чрезвычайно высокой антирадикальной активностью является витамин Е. В настоящее время под термином «витамин Е» объединяют довольно большую группу природных и синтетических токоферолов, растворимых только в жирах и органических растворителях и обладающих разной степенью биологической активности. Витамин Е принимает участие в жизнедеятельности большинства органов, систем и тканей организма, что в значительной степени обусловлено его ролью как важнейшего регулятора СРО.

Следует отметить, что уже обоснована необходимость введения так называемого антиоксидантного комплекса витаминов (Е, А, С) с целью усиления антиоксидантной защиты нормальных клеток при ряде патологических процессов.

Существенная роль в процессах свободнорадикального окисления также отводится Se, который является эссенциальным олигоэлементом. Недостаток Se в пище приводит к целому ряду заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой системы, снижает защитные свойства организма. Витамины-антиоксиданты увеличивают абсорбцию Se в кишечнике и способствуют усилению процесса антиоксидантной защиты.

Важно использовать многочисленные пищевые добавки. Из последних наиболее эффективными оказались рыбий жир, масло вечерней примулы, семян черной смородины, новозеландские мидии, женьшень, чеснок, мед. Особое место занимают витамины и микроэлементы, среди которых, в частности, витамины E, A и C и микроэлемент Se, что обусловлено их способностью влиять на процессы свободнорадикального окисления в тканях (Денисов Л. Н. и соавт., 1994; Денисов Л. Н., Лобарева Л. С., 1998).

Применение антигипоксантов для лечения гипоксии плода.

Антигипоксанты непосредственно изменяют энергетический обмен за счет оптимизации окислительно-восстановительных процессов. Наиболее изученными в акушерской практике являются препараты групп аминочевинны (гутимин, амтизол), которые за счет блокады нефосфорилирующего окисления позволяют уменьшить на 25–35% общее потребление O_2 организмом.

Гутимин представляет собой белый кристаллический порошок, приготовляемый в виде водного раствора для внутривенных инъекций непосредственно перед введением. Амтизол выпускается в виде 5% раствора для инъекций. Оба препарата применяются только в виде внутривенных инфузий. При этом необходимо учитывать, что они могут в чистом виде вызывать раздражение сосудистой стенки. Рекомендуется их использовать в сочетании с растворами глюкозы (10% раствор глюкозы). Препараты используются в дозе 4–6 мг/кг массы тела женщины. Введение лекарства осуществляется внутривенно в течение 10–15 мин. Антигипоксанты при внутривенном введении создают терапевтическую концентрацию в крови в течение 5–8 мин,

при этом они легко проникают через плацентарный барьер. Препараты не оказывают существенного влияния на сократительную активность миометрия, но могут при слабости родовой деятельности улучшать маточную активность за счет активизации энергетических процессов в миометрии. Первые признаки улучшения состояния плода наступают через 10–15 мин после введения гутими́на или амтизола. Время действия антигипоксантаов при применении их в родах составляет 2–4 ч. Препараты не оказывают отрицательного влияния на организм матери.

Антигипоксантаы для предоперационного токолиза. При выявлении признаков гипоксии плода и абдоминальном родоразрешении в интересах плода рекомендуется использование гутими́на или амтизола в дозе 6 мг/кг массы тела. Гутимин разводится дистиллированной водой до объема 40–60 мл и медленно вводится внутривенно с добавлением 40–60 мл 10–20% раствора глюкозы. Вся доза препарата вводится за 3–5 мин. Возможно его сочетание с сигетином, за счет потенцирующего эффекта. Амтизол также назначается в дозе 6 мг/кг массы тела с добавлением 40 мл 10% раствора глюкозы.

При выраженной гипоксии плода нами применяется сочетанное применение антигипоксантаов в указанных выше дозировках с β -адреномиметиками, особенно при неправильных положениях плода, угрожающем разрыве матки, несостоятельности рубца на матке. При этом β -адреномиметик (алупент, партусистен) в дозе 0,5 мг внутривенно приводит к прекращению родовой деятельности в течение 10–15 мин, снижению базального тонуса в 2 раза и способствует более быстрому проникновению антигипоксанта через плацентарный барьер. Поэтому необходимо учитывать, что при подобном назначении β -адреномиметиков происходит во всех случаях усиление кровообращения с увеличением объемных показателей гемодинамики на 40–55%, что, с одной стороны, приводит к увеличению маточно-плацентарного кровообращения, а с другой – является профилактикой гипциркуляторных расстройств, связанных с процессом сдавления нижней полой вены, часто встречающимся в предоперационном пери-

оде в связи с фиксированным положением роженицы на спине. Антигипоксантами в этом сочетании вводят непосредственно после алулентина или партусистена в дозе 4–6 мг/кг тела с добавлением 40–60 мл 10–20% раствора глюкозы.

При беременности и в родах с целью лечения гипоксии плода антигипоксантами вводятся в дозах 4–6 мг/кг массы тела в растворе 200–400 мл 10% раствора глюкозы. Скорость введения антигипоксантов регулируется таким образом, чтобы общее время инфузии не превышало 60 мин. Через 20–30 мин отмечено улучшение состояния внутриутробного плода у 70–85% наблюдаемых женщин. Отсутствие признаков нормализации состояния плода в течение 90 мин от начала инфузии препарата может служить свидетельством нарастания (даже на фоне оптимизации метаболизма) патологии маточно-плацентарного кровообращения и необходимости срочного принятия решения о тактике дальнейшего ведения беременной или роженицы.

6.5. ПРИМЕНЕНИЕ СОЧЕТАНИЯ СИГЕТИНА С УНИТИОЛОМ, АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ И МИЛДРОНАТОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДАХ

Одно из первых мест среди причин перинатальной заболеваемости и смертности занимают гипоксические состояния плода и новорожденного. Недостаточная терапия гипоксии плода приводит к тому, что сегодня не наблюдается существенного снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

В настоящее время более широко применяются для лечения гипоксии плода антиоксиданты и антигипоксантами, β -адреномиметики и другие лекарственные средства.

Нами разработана «триада» лекарственных средств для лечения острой и хронической гипоксии плода при беременности и в родах, которая включает применение эстрогенного препарата нестероидного строения – сигетина, а также антиоксидантов – унитиола, аскорбиновой кислоты и антигипоксанта отечественного производства – мил-

дроната. Милдронат является ингибитором β -окисления жирных кислот. Подавляя окисление карвитина, он способствует интенсификации гликолиза. Кроме того, блокада карнитинзависимого окисления жирных кислот предотвращает образование detergentных метаболитов, вызывающих повреждение клеточных мембран при гипоксии. Однако у этого вещества есть и другой механизм: он оказывает нормализующее влияние на активность высших симпатических нервов. В настоящее время милдронат находит все более широкое применение и в акушерской практике, в частности в клинической перинатологии (Павлова Н. Г., 2000).

Сочетание названных веществ лучше всего назначать в виде инфузионной терапии на 5% растворе глюкозы. Как известно, глюкоза легко проникает через плаценту от матери к плоду, прямо пропорционально ее концентрации в материнской крови. В настоящее время применение растворов глюкозы в целях профилактики и лечения гипоксии плода является вполне обоснованным и патогенетическим.

Сочетанное применение сигетина, унитиола, аскорбиновой кислоты и милдроната для лечения острой и хронической гипоксии плода.

1. В настоящее время сигетин является достаточно широко используемым препаратом в целях лечения хронической и острой гипоксии плода. Сигетин улучшает маточно-плацентарное кровообращение. Он применяется как при беременности, так и в родах. Сигетин применяется в таблетках – по 1 таблетке 4 раза в сутки (1 таблетка – 0,1 г), в инъекциях – внутримышечно по 2–4 мл 1% раствора и внутривенно по 4 мл 1% раствора в 20 мл 40% раствора глюкозы. Сердечная деятельность плода нормализуется через 10–15 мин. Введение сигетина в указанных дозировках можно повторить через 1 ч, поскольку действие препарата кратковременное, в течение 30–40 мин.

При хронической гипоксии плода наиболее предпочтительным является инфузионная терапия сигетином. В результате клинической апробации различных доз сигетина наиболее эффективным оказалось введение 200 мг сигетина (1% раствора – 20 мл).

Методика введения сигетина: с этой целью 20 мл 1% раствора сигетина (200 мг растворяют в 300–500 мл изотонического раствора NaCl и вводят с частотой 8–12 кап/мин). Введение препарата приводит к улучшению сердечной деятельности плода, что подтверждают данные кардиотокографии, амниоскопии, ультразвукового исследования двигательной и дыхательной активности плода и доплерометрии.

В случае отсутствия противопоказаний со стороны матери (сахарный диабет) инфузии сигетина лучше всего проводить с раствором 5% глюкозы. Для этого 20 мл 1% раствора сигетина растворяют в 500 мл 5% раствора глюкозы и вводят со скоростью 8–12 кап/мин. При этом достигается также и положительный эффект от введения глюкозы.

Одномоментное введение сигетина в 40% растворе глюкозы, так же как и применение триады Николаева, является вполне обоснованным и может использоваться в повседневной акушерской практике в тех случаях, когда требуется быстрое и допустимо кратковременное улучшение состояния плода, например при выявлении гипоксии плода во II периоде родов или перед оперативным вмешательством в интересах плода. В остальных случаях, особенно при хронической гипоксии плода, фетоплацентарной недостаточности, гипотрофии плода, рекомендуется инфузионная терапия сигетином.

2. Унитиол вместе с аскорбиновой кислотой являются синергистами, предохраняют друг друга от окисления и лучше проявляют свои антиоксидантные свойства. Унитиол содержит 2 сульфгидрильные группы и по механизму действия приближается к комплексонам. Их активные сульфгидрильные группы вступают в реакцию с тиоловыми соединениями и ядами, находящимися в крови и тканях, и образуют с ними нетоксичные соединения (комплексы), которые выводятся с мочой. Унитиол обычно хорошо переносится. Очень редко может возникать тошнота, тахикардия, побледнение лица, головокружение. Все эти явления проходят самостоятельно. Выпускается в виде 5% раствора в ампулах по 5 мл.

Для лечения хронической гипоксии плода у беременных и рожениц вводят:

- 5% раствор унитиола из расчета 1 мл на 10 кг массы тела женщины;
- 5% раствор аскорбиновой кислоты из расчета 2 мл на 5 мл унитиола в 500 мл 5% раствора глюкозы дважды в сутки с интервалом 12 ч беременным и каждые 3–4 ч в родах.

Это же сочетание унитиола и аскорбиновой кислоты может вводиться внутримышечно дважды в сутки с интервалом 12 ч в той же дозировке (5% раствор унитиола из расчета 1 мл на 10 кг массы тела женщины, 5% раствор аскорбиновой кислоты из расчета 2 мл на 5 мл унитиола).

Сочетание унитиола и аскорбиновой кислоты может вводиться внутривенно по другой методике:

- 5% раствор унитиола из расчета 1 мл на 10 кг массы тела женщины;
- 5% раствор аскорбиновой кислоты из расчета 2 мл на 5 мл унитиола в 40% растворе глюкозы 20 мл дважды в сутки с интервалом 12 ч беременным и каждые 3–4 ч в родах. Курс лечения 7–10 дней.

3. Методика введения милдроната: 5 мл 10% раствора (0,5 г) вводят внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы с частотой 8–12 кап/мин при терапии хронической гипоксии плода. В случае острой гипоксии плода милдронат вводят одномоментно внутривенно в дозе 5 мл 10% раствора на 20 мл физиологического раствора или 20 мл 40% раствора глюкозы в течение 1–2 мин. Курс лечения при хронической гипоксии плода составляет 10–14 дней.

Таким образом, сочетанное применение сигетина, унитиола с аскорбиновой кислотой и милдронатом («триада») позволяет добиться более высокого эффекта за счет нормализации маточно-плацентарного кровообращения, улучшает окислительно-восстановительные свойства крови матери и плода и ингибирует β -окисление жирных кислот, т. е. влияет на основные механизмы повреждающего действия гипоксии относительно состояния внутриутробного плода. Данное

сочетание веществ является высокоэффективным методом лечения острой и хронической гипоксии плода и может найти более широкое применение в акушерской практике.

6.6. ЛЕЧЕНИЕ ГИПОКСИИ ПЛОДА ВАЗОАКТИВНЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ СУБСТАНЦИЯМИ (ИНСТЕНОН)

Для лечения гипоксии плода при беременности применяется комбинированный препарат с вазоактивными и метаболически активными свойствами (инстенон), в состав которого входят следующие компоненты: этофиллин, гексобендин, этамиван. Вызывает активацию лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса головного мозга и улучшает кровообращение в функциональной системе «мать – плацента – плод». Для улучшения гипоксии плода инстенон был применен у 92 беременных. Установлено, по данным кардиотокографии, что средняя частота сердцебиения плода на фоне терапии инстеноном не отличалась от средней частоты сердечных сокращений плодов основной группы до лечения инстеноном и плодов контрольной группы.

Остальные показатели КТГ (величина сердечных осцилляций, маторокардиальный рефлекс, количество шевелений плода за 30 мин) были достоверно лучше на фоне терапии инстеноном, по сравнению с показателями в контрольной группе и в основной группе до лечения инстеноном. При этом важно подчеркнуть, что во всех случаях при скорости внутривенного введения инстенона 2,0 мл на 200 мл изотонического раствора NaCl от 10 до 40 кап/мин показатели КТГ трактовались как вариант нормы. Однако при увеличении скорости внутривенного введения инстенона до 60 кап/мин отмечена тахикардия у каждого 5-го плода до 175 уд/мин. Тахикардию у плодов при быстром внутривенном введении инстенона мы связываем с действием входящего в состав препарата этофиллина, который может вызывать незначительную синусовую тахикардию у плода. Поэтому максимально допустимая скорость внутривенного введения инстенона не должна превышать 40 кап/мин, так как она не вызывает тахикардии у плода и хорошо переносится беременной.

Таким образом, внутривенное капельное медленное введение инстенона матери приводит к статистически значимому улучшению основных показателей КТГ, характеризующих состояние плода, что согласуется с результатами исследований И. Б. Манухина, А. Л. Гридчик (1993).

При изучении влияния инстенона на гемодинамику в системе «мать – плацента – плод» в случае нарушения гемодинамики (по классификации Стрижакова А. Н. и соавт., 1989) продемонстрировано, что при I степени нарушения гемодинамики после инфузии инстенона происходило снижение сосудистой резистентности в артерии пуповины с нормализацией плодово-плацентарного кровотока. В то же время статистически значимого изменения исходно нормального маточного кровотока не выявлено.

Инфузия инстенона беременным, имевшим II степень нарушения гемодинамики, приводила к нормализации пупочного кровотока.

Проведенные клинические исследования по изучению влияния инстенона на гемодинамику в функциональной системе «мать – плацента – плод» показывают, что однократная инфузия инстенона беременным улучшает кровообращение в сосудах с исходно нарушенными гемодинамическими показателями и не приводит к достоверному изменению кровообращения в сосудах с нормальными показателями. Так, в случаях, когда отмечалось нарушение кровотока в артерии пуповины, а маточно-плацентарный кровоток не страдал, после введения инстенона наблюдалось улучшение только плодово-плацентарной гемодинамики. В тех же случаях, когда отмечалось нарушение кровотока в артерии пуповины и маточно-плацентарном кровотоке, после инфузии инстенона улучшались тот и другой.

Доказательством того, что инстенон обладает сосудорасширяющим действием, является тот факт, что по внешнему виду матки животных, которым в экспериментальных исследованиях мы вводили инстенон, отличались от контрольных маток животных, которым вводили физиологический раствор, повышенной степенью гиперемии за счет лучшего кровообращения.

Из побочных эффектов у матери в 10% отмечалась легкая головная боль в первые 2 дня лечения инстенонем. В этих случаях целе-

сообразно назначению парацетамола в дозе 500 мг внутрь (Скоромец А. А., 1999).

Терапия инстеноном при беременности в последующем приводит к уменьшению частоты асфиксии новорожденных в 3 раза и частоты нарушения мозгового кровообращения в 4 раза (Абрамченко В. В., Менгал Е. В., 2001).

Таким образом, лечение гипоксии плода при беременности инстеноном следует проводить по следующей методике: 2,0 мл инстенона (1 ампула) растворяется в 200 мл изотонического раствора NaCl. Раствор инстенона вводится внутривенно капельно 1 раз в день. Скорость введения составляет 10–40 кап/мин с учетом состояния плода по данным клиники и КТГ. Продолжительность инфузии составляет 2–2,5 ч. Вечером в день внутривенного введения инстенона назначается прием 1 драже препарата внутрь. При нормализации состояния плода с 4-го дня можно перейти на пероральный прием инстенона по 1 драже 3 раза в день во время или после еды (не разжевывая, с небольшим количеством воды).

Противопоказаниями для терапии инстеноном является повышенное внутричерепное давление, эпилептиформные синдромы.

К акушерским противопоказаниям относятся нефропатия II–III степени, преэклампсия, гепатоз беременных, выраженная гипотония (90/50 мм рт. ст), а также наличие у беременной тяжелой соматической патологии (инсулинзависимый сахарный диабет, суб- и декомпенсированные пороки сердца, гипертоническая болезнь II степени, почечная недостаточность, хронический гломерулонефрит, печеночная недостаточность, ожирение III степени).

ГЛАВА 7. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Одно из первых мест среди причин перинатальной заболеваемости и смертности занимают гипоксические состояния плода и новорожденного. Несвоевременная диагностика и недостаточная терапия гипоксических состояний плода во многом обуславливают отсутствие снижения перинатальной заболеваемости и смертности, приводят к увеличению частоты оперативных вмешательств, связанных с ухудшением состояния плода. Большое значение имеют профилактика, раннее выявление и лечение в достаточном объеме гипоксии плода. Поэтому необходим поиск новых эффективных методов профилактики и лечения гипоксии плода, широкое применение их в акушерской практике.

В течение длительного времени с положительными результатами применяется целый ряд препаратов и их сочетаний для профилактики и лечения гипоксических состояний внутриутробного плода: кислород, глюкоза, эстрогены, ряд витаминов, глюконат кальция, зуфиллин, кордиамин и другие. Однако применение лишь этих средств является недостаточным и диктует необходимость использования более эффективных препаратов, а также сочетания уже известных средств по новым методическим схемам.

Одним из методов профилактики и лечения гипоксии плода является введение беременной или роженице растворов глюкозы. Угле-

воды покрывают большую часть энергетических и пластических потребностей плода. Основной формой поступления углеводов от матери к плоду является глюкоза – главный субстрат окислительного метаболизма плода, необходимый для синтеза и накопления гликогена и липидов, которые используются после рождения плода. Глюкоза легко проникает через плаценту от матери к плоду, прямо пропорционально ее концентрации в материнской крови. Плацента использует часть проходящей через нее глюкозы для собственных целей. Самый низкий уровень глюкозы определяется у матери в последнем триместре беременности. Секретция же инсулина возрастает по мере увеличения сроков беременности. Инсулин плода является эндогенным и вырабатывается в ответ на поступление глюкозы от матери. Содержание глюкозы в крови плода при родах возрастает. У матери также содержание глюкозы в крови во время родов выше, чем при беременности, и нарастает, достигая максимума в III периоде родов. Гликоген плаценты, накопившейся к концу беременности, во время родов активно поддерживает физиологический уровень гликемии плода. Плацента непроницаема для инсулина, однако он может в ней накапливаться. Отношение глюкозы плода к глюкозе матери равно 1:1,4. При гипоксии углеводный обмен претерпевает изменения, которые в первую очередь характеризуются активацией гликолиза. При этом организм переходит на энергетически менее выгодный путь превращения углеводов. В нем при этом происходит изменение КОС, наступает гиперлактацидемия, резко угнетается тканевое дыхание, истощаются запасы гликогена в печени. Возникает энергетический дефицит, а затем выраженная органная патология. Вначале гликолиз покрывает потребности организма в энергии, однако по мере нарастания гипоксии резко снижается содержание макроэргов вплоть до их полного исчезновения. Мозг плода лучше переносит гипоксию, т. к. легче переходит на гликолиз. Большое значение имеют углеводные резервы плода при гипоксии. При гликолизе, характеризующимся меньшим энергетическим выходом (в 18 раз), требуется большее количество глюкозы для покрытия всех потребностей организма в энергии. Поэтому глюкоза применяется для профилактики и лече-

ния гипоксии плода. При введении беременной женщине глюкозы влияние последней на плод не ограничивается уровнем повышения гликемии. Глюкоза оказывает стимулирующее влияние на маточно-плацентарное кровообращение. Введение глюкозы заметно увеличивает потребление O_2 плодом, понижает внутричерепное давление, повышает способность мозговой ткани поглощать O_2 из крови. При инфузии глюкозы роженицам увеличивается частота сердцебиений плода. После введения глюкозы увеличивается содержание гликогена в миометрии, печени и миокарде матери и плода. Известно, что большие резервы гликогена повышают выживание плода при гипоксии. При инфузии глюкозы у плода исчезает физиологический послеродовой ацидоз. Глюкоза оказывает положительное влияние на развитие плода при его гипотрофии. Введение глюкозы беременным приводит к увеличению двигательной и дыхательной активности у плода. Дыхательные движения плода меньше при меньшем содержании сахара у матери и увеличиваются по мере его возрастания. Большинство исследователей считают, что увеличение дыхательных движений плода и его шевелений после введения матери глюкозы является показателем хорошего состояния плода. Поэтому применение растворов глюкозы в целях профилактики и лечения гипоксии плода вполне обосновано.

В 1945 году В. Н. Хмелевский предложил сочетание глюкозы с O_2 для лечения внутриутробной гипоксии плода. В 1952 году А. П. Николаев подробно изучил это сочетание и дополнил его третьим веществом – кордиамином (триада Николаева). Триада Николаева многие годы применяется в акушерской практике и дает положительные результаты. Последующие исследования показали, что при одномоментном введении 40% раствора глюкозы в количестве 49–50 мл наблюдается только кратковременная гипергликемия, и увеличение транспорта O_2 к плоду продолжается лишь 15–30 мин. Введение 40 мл раствора, особенно при слабости родовой деятельности, приводит к значительному возрастанию уровня лактата в крови матери, что способствует усилению ацидоза у матери и плода. Поэтому в целях профилактики и лечения гипоксии плода следует использовать

более длительные инфузии растворов глюкозы меньшей концентрации, что позволяет более длительно увеличивать поступление к плоду необходимой ему глюкозы, не создавая при этом значительного увеличения в его организме недоокисленных продуктов обмена веществ. Обычно применяется инфузия 5–10% глюкозы в количестве 200–1500 мл, чаще всего в сочетании с инсулином. Однако введение инсулина при длительных инфузиях глюкозы небольшой концентрации является нецелесообразным, так как, во-первых, инсулин не проникает через плаценту, а при поступлении глюкозы у плода происходит выработка эндогенного инсулина, необходимого для использования глюкозы; во-вторых, введение матери инсулина в случае медленного постоянного поступления небольших количеств глюкозы при инфузии ее растворов небольшой концентрации приводит к повышенной метаболической утилизации глюкозы матерью, уменьшению поступления глюкозы к плоду. Поэтому в целях профилактики и лечения гипоксии плода у женщин с доношенной беременностью рекомендуется проводить внутривенное капельное введение 5% глюкозы в количестве 1 л со скоростью введения 3–5 мл/мин. При этом инфузия продолжается 2–3 ч. Введение глюкозы проводится без инсулина.

Показанием для данного способа профилактики и лечения гипоксии плода является наличие признаков угрожающей гипоксии плода: субъективное ощущение беременной снижения количества и силы шевелений плода, нарушения жизнедеятельности плода по данным кардиотокографии и аускультативно. Кроме того, применение данного способа показано при возникновении в родах различных осложнений, таких как несвоевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности и других. Инфузия глюкозы по данной методике применяется и при начавшейся гипоксии плода, т. е. при наличии мекония в околоплодных водах, сочетании последнего с любым из вышеуказанных осложнений в случае, если состояние плода не требует срочного оперативного родоразрешения.

Инфузию глюкозы целесообразно проводить при досрочном прерывании беременности путем медикаментозного родозбуждения при доношенной беременности.

Противопоказаниями для данного способа профилактики и лечения гипоксии плода является наличие у беременной сахарного диабета (его тяжелых форм), позднего токсикоза беременных.

Проведение кардиотокографии плода после инфузии 5% глюкозы в количестве 1 л показало положительный эффект данного способа лечения гипоксии плода. При инфузии глюкозы в случае перенесенной беременности (запоздалых родов) степень терапевтического эффекта ниже, что, вероятно, связано с нарушением перехода глюкозы от матери к плоду, наступающим в результате изменений в системе «мать–плацента–плод», обусловленных перенашиванием беременности.

В целом данный способ эффективен, прост и доступен всем родовспомогательным учреждениям. Он может широко применяться в акушерской практике.

В настоящее время сигентин является широко используемым средством для лечения хронической и острой гипоксии плода. Препарат улучшает маточно-плацентарное кровообращение и применяется при беременности и родах. Он используется в таблетках (по 1 таблетке 4 раза в сутки), внутримышечных инъекциях (по 2–4 мл 1% раствора) и внутривенно (по 4 мл 1% раствора в 20 мл 40% глюкозы). Сердечная деятельность плода нормализуется через 10–15 мин. Введение сигетина можно повторять через 1 ч, поскольку действие препарата кратковременное (30–40 мин).

При гипоксии плода более оптимальным является инфузионное применение сигетина, для чего 20 мл 1% раствора растворяют в 300–500 мл физраствора и вводят с частотой 8–12 кап/мин. Введение препарата приводит к улучшению сердечной деятельности плода, что подтверждают данные кардиомониторного наблюдения. В случае отсутствия противопоказаний со стороны матери (наличие сахарного диабета) инфузию сигетина лучше всего проводить с раствором 5% глюкозы. Для этого 20 мл 1% раствора сигетина растворяют в 500 мл 5% раствора глюкозы и вводят также со скоростью 8–12 кап/мин. При этом достигается положительный эффект от введения глюкозы. Лечение гипоксии плода инфузиями глюкозы и сигетина с глюкозой хорошо дополнять введением таких препаратов, как

кокарбоксилаза (50–100 мг) и аскорбиновая кислота (5 мл 5% раствора). Комплексное применение различных средств при лечении гипоксии плода дает хорошие результаты.

Одномоментное введение сигетина в 40% растворе глюкозы, как и применение триады Николаева, является вполне обоснованным и может использоваться в тех случаях, когда требуется быстрое и допустимо кратковременное улучшение состояния плода (при выявлении гипоксии плода в периоде изгнания или перед оперативным родоразрешением). В остальных случаях, особенно при хронической гипоксии плода, рекомендуется инфузионное введение.

Гипоксия плода часто бывает следствием нарушений сократительной деятельности матки. Чрезмерно быстрые роды с высокой амплитудой маточных сокращений, высокой частотой схваток, повышенный базальный тонус матки, дискоординированная родовая деятельность, длительный прелиминарный период приводят к возникновению гипоксического состояния плода. В этих случаях для лечения гипоксии целесообразно применение β -адреномиметиков. В основе положительного влияния β -миметиков на внутриутробный плод лежит хороший токолитический эффект, улучшение маточно-плацентарного кровообращения и газообмена плода. Из препаратов этой группы применяются бриканил, алуpent, партусистен. β -адреномиметики (бриканил, партусистен) можно вводить перорально по 1 таблетке (5 мг) 1–4 раза в сутки. Алуpent применяется при внутримышечных инъекциях одномоментно 0,5 мг (1 мл), что позволяет прекратить на 30–40 мин родовую деятельность и снизить базальный тонус. Снижение базального тонуса наступает через 3–5 мин после инъекций препарата, и отмечается значительное улучшение внутриутробного состояния плода.

Наиболее благоприятное и эффективное действие препарата достигается при внутривенном капельном введении. Инфузионный способ применения позволяет относительно точно дозировать скорость введения препарата, корректировать возникновение побочных эффектов. Бриканил, алуpent, партусистен используется в дозе 0,5 мг, растворенные в 300–500 мл физиологического раствора или раствора 5% глюкозы. Введение β -миметиков одновременно с раствором

глюкозы потенцирует их благотворное действие на плод. Инфузия проводится со скоростью 6–10–12 кап/мин. Введение β -миметиков рекомендуется производить в следующей последовательности: подсчет ЧСС матери, измерение исходного АД, затем медленное внутривенное капельное введение. При возрастании ЧСС у матери на 10–15 уд/мин введение препарата замедляется. Проводимый таким образом токолиз помогает избежать возникновения побочных эффектов, что подтверждается повторным измерением АД. Если АД остается прежним, значит скорость введения выбрана верно.

Проводимое во время инфузии β -миметиков кардиомониторное наблюдение, наряду с нормализацией сократительной деятельности матки, показывает отчетливое увеличение внутриминутных колебаний (осцилляций), двигательной активности плода и миокардиального рефлекса. Поздние (вариабельные) децелерации уменьшаются в амплитуде или полностью исчезают. Улучшение состояния плода у данной группы рожениц подтверждается и повышением рН в капиллярной крови плода при проведении пробы Залинга.

Для проведения предоперационного токолиза (снятия родовой деятельности перед производством операции кесарева сечения) используется одномоментное внутримышечное или внутривенное введение 0,5 мг алулента, разведенного в последнем случае в 10 мл физиологического раствора. При возникновении острой гипоксии плода предоперационный токолиз можно рассматривать как метод «внутриутробной реанимации плода».

Среди медикаментозных методов, применяемых для лечения гипоксии плода, важное место может быть отведено препаратам из группы прямых антигипоксантов. Существует много средств, улучшающих жизнедеятельность плода, увеличивающих его устойчивость к кислородной недостаточности (глюкоза, сивентин, препараты с высоким содержанием Н групп, средства из групп центральных нейралептиков и транквилизаторов), но именно прямые антигипоксанты непосредственно изменяют энергетический обмен за счет оптимизации окислительно-восстановительных процессов. Наиболее изученными в акушерской практике являются препараты группы аминочевины (гутимин, амтизол), которые за счет блокады нефосфо-

рилирующего окисления позволяют уменьшить на 25–35% общее потребление O_2 организмом. Они способствуют также незначительному снижению основного обмена. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на блокаду нефосфорилирующего окисления и основного обмена, в условиях гипоксии плода не отмечается повышенной продукции молочной кислоты и других метаболитов, приводящих к ацидотическим сдвигам в организме.

Гутимин представляет собой белый кристаллический порошок, приготавливаемый в форме водного раствора для внутривенных инъекций непосредственно перед введением. Амтизол выпускается в виде 5% раствора для инъекций. Оба препарата применяются только путем внутривенных инфузий. При этом необходимо учитывать, что в чистом виде они могут вызывать раздражение сосудистых стенок, поэтому рекомендуется использовать данные лекарственные формы в сочетании с 10% раствором глюкозы. Препараты используются в дозе 4–6 мг/кг массы тела. Рекомендуется введение этих средств в 200–400 мл 10% раствора глюкозы в течение 10–15 мин.

В используемых дозах антигипоксанты не оказывают непосредственного воздействия на характер сократительной деятельности матки, однако при аномалиях родовой деятельности и гипоксических состояниях у плода они могут значительно увеличивать маточную активность за счет улучшения энергетических процессов в миометрии. Антигипоксанты должны с особой осторожностью использоваться при проведении родостимулирующей терапии, так как могут увеличивать действие большинства окситотических средств.

При внутривенном введении антигипоксантов (гутимины, амтизола) терапевтическая концентрация в крови матери создается через 5–8 мин, первые признаки улучшения состояния плода, как правило, возникают через 10–15 мин. Время действия антигипоксантов при их применении в родах составляет в среднем 2–4 ч. Каких-либо значительных изменений со стороны функции жизненно важных органов и систем на фоне применения антигипоксантов не отмечено.

При выявлении признаков гипоксии плода и принятии решения об абдоминальном родоразрешении в интересах плода для предоперационного токолиза рекомендуется использование гутимины или

амтизола в дозе 6 мг/кг массы тела. Гутимин разводится до объема 40–60 мл физиологическим раствором и медленно вводится внутривенно с добавлением 40–60 мл 10–20% раствора глюкозы. Вся доза препарата вводится за 3–5 мин. Для более эффективного применения антигипоксанта в условиях ограниченного времени можно сочетать применение препарата с сигетином, который значительно увеличивает скорость наступления эффекта антигипоксантов. Амтизол также назначается в дозе 6 мг/кг массы тела с добавлением 40 мл 10–20% раствора глюкозы. Возможно также его сочетанное применение со стандартными количествами сигетина (40 мг).

Следует подчеркнуть, что при быстром введении всей дозы антигипоксантов необходим контроль за характером родовой деятельности, тонусом матки, так как антигипоксанты могут повышать эффективность воздействия окситотических средств, введенных ранее.

Хорошо зарекомендовало себя сочетанное применение антигипоксантов группы аминомочевины с β -адреномиметиком алуpentом для предоперационного токолиза при угрожающем разрыве матки. Алуpent при внутривенном введении в дозе 0,5 мг приводит к исчезновению сократительной деятельности матки в течение 3–8 мин, снижению базального тонуса матки в 2 раза и способствует более быстрому проникновению антигипоксантов через маточно-плацентарный барьер. Необходимо учитывать, что при таком назначении алупента во всех случаях происходит форсирование кровообращения с увеличением объемных показателей гемодинамики в среднем на 40–55%, что, с одной стороны, ведет к возрастанию маточно-плацентарного кровообращения, а с другой – является профилактикой гипоперфуляторных расстройств, связанных с «синдромом нижней полой вены», часто встречающихся в предоперационном периоде в связи с фиксированным положением роженицы на спине. Антигипоксанты в этом сочетании вводят непосредственно после алупента в дозе 4–6 мг/кг массы тела с добавлением 40–60 мл 10–20% раствора глюкозы.

Использование антигипоксантов рекомендуется только при наличии объективных признаков гипоксии плода (по данным кардиографии, ЭКГ плода, КОС крови плода), так как профилактическое их

использование у рожениц высокого риска затрудняет своевременный переход к абдоминальному родоразрешению при недостаточной эффективности терапии или прогрессировании патологического процесса (отслойка плаценты и т. д.). Антигипоксанты используются в дозах 4–6 мг/кг массы тела в 200–400 мл 10% раствора глюкозы. Скорость введения антигипоксантов подбирается так, чтобы общее время инфузии не превышало 60 мин и у рожениц не было неприятных ощущений по ходу используемой вены. Улучшение показателей внутриутробного плода, как правило, происходит к 20–30-й мин от момента назначения препаратов. В среднем при гипоксии плода выраженный лечебный эффект наблюдается в 70–85% случаев. Отсутствие признаков нормализации состояния плода в течение 90 мин от начала инфузии препаратов может служить свидетельством нарастания (даже на фоне оптимизации метаболизма) нарушений маточно-плацентарного кровообращения и необходимости срочного принятия решения о тактике дальнейшего ведения родов.

При описании методики введения антигипоксантов в большинстве случаев не отмечается изменение сократительной деятельности матки, но необходимо помнить, что эффективность окситотических средств может резко возрасти. Исходя из этого, при использовании антигипоксантов на фоне родостимулирующей терапии рекомендуется мониторинг за состоянием плода и характером родовой деятельности. Применение антигипоксантов не исключает использование других средств лечения гипоксии плода.

Эффективность антигипоксантов увеличивается при их сочетанном использовании с сибетином, β -миметиками, рациональной инфузионной терапией, донаторами сульфгидрильных групп (унитиолом).

Большое значение в патогенетических механизмах увеличения мембранной проницаемости и развития гипоксии придается нарушению синтеза и стабильности липопротеиновых комплексов. Для выработки наиболее рациональной тактики интранатальной охраны плода у беременных и рожениц с поздним токсикозом наиболее высокий эффект получен в случае применения антиокситанического препарата унитиола, повышающего толерантность организма плода к гипоксии, в сочетании с аскорбиновой кислотой. Унитиол –

2,3-димеркаптопропансульфонат Na, синтетический препарат – антидот, применяемый для лечения отравлений соединениями мышьяка и ртути. Это белый кристаллический порошок со слабым запахом сероводородов, раствор препарата – бесцветная жидкость. Препарат малотоксичен и обладает большой широтой терапевтического действия. В механизме лечебного действия унитиола основное значение имеет связывание яда или недоокисленных продуктов обмена, циркулирующих в крови, и вытеснение их из тканевых белков путем образования нетоксических соединений и последующего выделения их из организма. Унитиол (5% раствор 5 мл) вводится внутримышечно или внутривенно из расчета 1 мл или 0,5 мл сухого вещества на 10 кг массы тела в сочетании с 5% раствором натриевой соли, аскорбиновой кислоты (2 мл или 0,1 мг сухого вещества на введение) в отдельных шприцах.

Мониторные наблюдения за состоянием внутриутробного плода показывают, что после введения препаратов увеличивается амплитуда осцилляций частоты сердцебиения плода и становится ярче миокардиальный рефлекс. Это указывает на ухудшение жизнедеятельности плода. У рожениц одновременно отчетливо начинают возрастать интенсивность маточных сокращений и их частота.

Известно, что при хронической гипоксии и гипотрофии плода дети рождаются с дефицитом массы за счет потери липидов. Это предопределяет потребность в последних. Неблагоприятное соотношение между массой тела и его поверхностью вызывает необходимость в больших затратах энергии, основным источником которой у новорожденных также являются липиды. Увеличенный расход липидов способствует развитию гипогликемии.

Изменение спектра липидов при хронической гипоксии и гипотрофии плода, обусловленное поздним токсикозом беременных, создает неблагоприятные условия для реализации энергетических и пластических процессов в организме. Разработка средств рациональной патогенетической терапии, в частности лечение поврежденных ЦНС у плода, перенесшего длительную гипоксию, строится на принципиально новой основе и покрывает дефицит специфических липидных компонентов извне при парэнтеральном их введении в ор-

ганизм матери. С этой целью в клинике используются экзогенные фосфолипиды – эссенциале.

Известно, что эссенциале имеют широкий спектр терапевтического действия, который связан с нормализацией состояния мембран клеток и органелл, повышением окислительных процессов и генерализацией энергии на клеточном уровне практически всех органов.

На большом клиническом опыте получен достоверный эффект лечения гипоксии и гипотрофии плода с использованием эссенциале. Данный препарат способствует улучшению маточно-плацентарного кровообращения, транспортной функции плаценты и более быстрому становлению обменных процессов плода, что выражается увеличением его массы.

Схема применения эссенциале при хронической гипоксии и гипотрофии плода в III триместре беременности: 10 дней по 10 мл ампулированного препарата внутривенно в 200 мл 5% раствора глюкозы с одновременным применением его внутрь по 5 капсул ежедневно до родоразрешения. После родов показано продолжение лечения новорожденного: по 1–2 мл раствора эссенциале внутривенно в 5–10 мл 5% раствора глюкозы в течение 7 дней. Использование в общем комплексе препарата позволяет значительно повысить эффективность лечения хронической гипоксии и отставания плода в развитии.

Таким образом, понимание сущности патогенеза гипоксии плода, роли организма матери, фетоплацентарной системы в поддержании жизнедеятельности плода, а также знание современных методов диагностики и лечения гипоксии плода будут способствовать раннему выявлению этой патологии и своевременной ее терапии.

Все вышеуказанные средства являются высокоэффективными и могут быть рекомендованы для широкого применения в акушерской практике. Следует помнить, что наиболее оптимальным является комплексное применение различных препаратов. Правильная, рациональная терапия гипоксических состояний плода позволит существенно снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

В монографической работе о преждевременных родах С. А. Дворянского и С. Н. Араслановой (2002) утверждается, что преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременнос-

ти представляет собой сложную акушерскую проблему. Выбор оптимальной, безопасной для матери тактики позволит снизить потерю детей и их заболеваемость. На основании собственных исследований консервативной тактики ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, авторы делают вывод, что применение консервативной тактики не оказывает неблагоприятного влияния на организм матери, не вызывает роста послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний. При ведении родов С. А. Дворянский, С. Н. Арасланова (2002) указывают на возможность развития следующих осложнений: слабости и дискоординации родовой деятельности, хориоамнионита. Полученные результаты подтверждают данные специальной литературы о том, что назначение антибактериальной терапии у беременных с консервативной тактикой ведения способствует удлинению безводного промежутка, рождению более зрелого плода и уменьшает риск послеродовых воспалительных заболеваний. Применение консервативного подхода позволило существенно снизить перинатальную и неонатальную смертность, главным образом за счет уменьшения частоты синдрома дыхательных расстройств.

Клинико-лабораторными исследованиями установлено, что риск инфицирования плода выше, чем матери.

Условиями для применения консервативной тактики, по мнению авторов, должны быть: сроки гестации более 28 нед., одноплодная беременность, продольное положение, головное предлежание плода. Оптимальная продолжительность пролонгирования составляет 2–3 суток у беременных с исходно высокими показателями и 5 суток при исходно низких показателях фагоцитарной активности лейкоцитов.

С помощью ряда исследований (BMJ Publishing Group, 2002, 2003) было доказано, что лечение антибиотиками при преждевременных родах, без отхождения околоплодных вод, по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательства, приводит к статистически значимому пролонгированию беременности и снижению частоты развития инфекций у матери, некротизирующего энтероколита у новорожденного. В одном позднее проведенном крупном рандомизированном

клиническом исследовании не выявлено статистически значимого различия по степени пролонгирования беременности и клиническим исходам у новорожденных. В обзоре показано, что лечение антибиотиками, по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательства, приводит к статистически значимому повышению перинатальной смертности, но в позднее проведенном рандомизированном клиническом исследовании статистически значимого различия по перинатальной смертности не выявлено (King I., Flenady V., 1997; Kenyon S., Taylor D., Tarnow-Mordi W., 2001).

Различные результаты, полученные в систематическом обзоре и позднее проведенном рандомизированном клиническом исследовании, можно частично объяснить разным спектром действия применяемых в испытаниях антибиотиков, которые были включены в обзор (ампициллин, эритромицин, метронидазол, сульбактам, мезлоциллин, клавуноловая кислота, клиндамицин, цефтизоксим) и упомянуты в рандомизированном клиническом исследовании (эритромицин и коамиксилав). Однако во всех рандомизированных клинических исследованиях, включенных в обзор, применяли единые критерии оценки преждевременных родов, в том числе наличие сокращений матки и расширения шейки матки. В позднее проведенном исследовании диагноз преждевременных родов устанавливали врачи.

Применение антибиотиков при преждевременном отхождении околоплодных вод. Применение антибиотиков с позиций доказательной медицины показало, что в систематическом обзоре и позднее проведенном рандомизированном клиническом исследовании выявлено, что применение антибиотиков, по сравнению с плацебо, при преждевременном отхождении околоплодных вод сопровождается статистически значимым пролонгированием беременности и уменьшает риск развития инфекции у новорожденного, но не оказывает статистически значимого влияния на перинатальную смертность (Kenyon S., Boulvain M., 1999; Kenyon S. et al., 2001).

ГЛАВА 8. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

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

Инфекционные заболевания матери имеют связь как с досрочным началом родовой деятельности, так и с преждевременными родами.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что в результате острых инфекционных заболеваний матери, протекающих с гиперпирексией (пневмония, аппендицит, пиелонефрит), сокращения матки могут начаться раньше срока. Преждевременные роды часто происходят у беременных с туберкулезом или хроническим гепатитом. Большую роль, по современным данным, играет хориоамнионит. Хориоамнионит (амнионит) обычно протекает без повышения температуры, лейкоцитоза, болезненности или других клинических симптомов, характеризующих инфекцию беременной матки. Преждевременные роды, как правило не поддающиеся обычной терапии, могут быть лишь симптомом, указывающим на наличие инфекционного процесса, и расцениваются как нераспознанный амнионит, который может являться неустановленной причиной преждевременных родов в 30% или более случаев.

Наличие хориоамнионита можно заподозрить у беременных с преждевременными родами, которые трудно поддаются лечению

большими дозами β -адреномиметических средств. В таких случаях, не опасаясь спровоцировать усиление сокращений матки, следует произвести амниоцентез, который в настоящее время широко используется для установления бактериальной инвазии в амниотическую полость. Обнаружение микробов в амниотической жидкости дает основание поставить диагноз амнионита. Наличие инфекционного процесса можно установить также после родов при гистологическом исследовании плаценты. Это должно стать правилом при всех преждевременных родах неустановленной этиологии. Выявление амнионита при целом плодном пузыре служит показанием к прекращению токолитической терапии и родоразрешению. Эффективность антибиотикотерапии изучается.

Другим видом инфекционных заболеваний матери, имеющих тесную связь с преждевременными родами, являются инфекции мочевых путей. Более чем у 25% беременных при исследовании осадка мочи может быть заподозрена инфекция мочевых путей. Преждевременная родовая деятельность возникает за счет запуска механизмов, приводящих к разрушению децидуальных клеток и лизосом с высвобождением ферментов, способных увеличивать местное образование простагландинов. Однако традиционное объяснение наступления родовой деятельности в присутствии инфекций за счет того, что бактериальные продукты способны непосредственно стимулировать биосинтез простагландинов, ныне пересматривается. Установлено, что большинство болезнетворных эффектов и метаболических изменений при этом опосредуются цитокинами. Клетки макрофагально-моноцитарного ряда присутствуют в тканях амниона, в децидуальной ткани и миометрии. При активации микроорганизмами или бактериальными продуктами они секретируют широкий спектр провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8 и др.). В эксперименте было показано, что у мышей преждевременным родам, наступающим после назначения липополисахарида, предшествует значительное повышение концентраций ИЛ-1 в сыворотке крови матери и в амниотической жидкости, а введение ИЛ-1 может спровоцировать наступление родов. Активность и концентрация ИЛ-1 в амниотической жидкости резко повышена у женщин с внутриут-

робной инфекцией и преждевременным началом родовой деятельности.

Большее количество ИЛ-1 при хориоамнионите продуцируется инфильтрирующими воспалительными клетками, а не децидуальными клетками. Помимо ИЛ-1, важная роль в иммунопатогенезе преждевременного начала родовой деятельности отводится ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-8.

В контроле за началом родовой деятельности участвуют также цитокины, ослабляющие интенсивность воспалительных изменений: антагонист рецептора к ИЛ-1 (IL-1Ra), трансформирующий фактор роста – β , ИЛ-10. IL-1Ra продуцируется моноцитами и макрофагами и блокирует связывание обоих видов ИЛ-1 с рецепторами I и II типов в большинстве тканей без проявлений синергизма к данным цитокинам. Экзогенное введение IL-1Ra блокирует все свойства ИЛ-1 *in vitro* и *in vivo*, включая индукцию синтеза простагландинов несколькими типами клеток. ИЛ-10 является ингибитором продукции ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-8 активированными макрофагами. Все противовоспалительные цитокины потенциально могут использоваться в лечении невынашивания беременности.

Таким образом, в настоящее время ряд авторов предлагает рассматривать преждевременные роды как ответ организма матери и плода на действие различных повреждающих факторов (хориоамнионит, ишемия, задержка роста и развития плода и др.). Приводятся убедительные доказательства связи между наличием инфекционного заболевания и наступлением преждевременных родов. Однако существование такой связи не означает, что инфекция всегда вызывает преждевременные роды. Часто микробная инвазия амниотической полости сама является следствием начала родовой деятельности.

Инфекция и преждевременный разрыв плодных оболочек.

Преждевременный разрыв плодных оболочек встречается в 3–17% родов. Инфекция у матери и плода чаще наблюдается при преждевременном разрыве плодных оболочек, чем при преждевременных родах и целых плодных оболочках. При этом риск инфицирования имеет решающее значение при ведении таких беременных. Это может

быть связано с недостаточным питанием и снижением антимикробной активности амниотической жидкости. При изучении антивирусной активности амниотической жидкости и плаценты человека установлено, что она выявляется у 80% беременных в сроки 16–42 нед. Антивирусная субстанция, содержащаяся в водах, по-видимому, представляет собой интерферон α . Антивирусная активность обнаружена также в гомогенатах плаценты. Она была низкой при задержке внутриутробного роста плода и относительно высокой при наличии аномалий развития ЦНС.

Антибактериальная активность амниотической жидкости зависит от интраамниального трансферрина, и его добавление с достаточным количеством железа формирует комплекс трансферрин–железо. Снижение несвязанного трансферрина в околоплодных водах приводит к потере антибактериальных свойств.

Инфекция и безводный промежуток. Имеются противоречивые данные о такой зависимости. В ряде работ не отмечается увеличения частоты инфицирования при возрастании длительности безводного промежутка, в других исследованиях указывается на улучшение исхода беременности как для матери, так и для плода, несмотря на наличие хориоамнионита. Важно учитывать, что гистологические критерии инфекционного процесса необязательно совпадают с наличием инфекции у матери и новорожденного. Более высокая частота хориоамнионита и неонатальной инфекции в ранние сроки беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек может быть следствием сниженной антимикробной активности амниотической жидкости.

При наличии у беременной признаков внутриутробной инфекции необходимо быстрое прерывание беременности независимо от сроков беременности. Показано также проведение активной терапии антибиотиками. Важно учитывать классические симптомы развивающегося или уже имеющегося хориоамнионита: тахикардия свыше 100 уд/мин, температура тела выше 37,5 °С у матери, болезненность матки, тахикардия у плода свыше 180 уд/мин, неприятный (иногда зловонный) запах амниотической жидкости, а также лейкоцитоз со

сдвигом влево и нарастание в динамике С-реактивного белка. Редко хориоамнионит может вызывать 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 для выявления аэробной и анаэробной флоры. Рекомендуемая схема лечения тремя антибиотиками представлена ниже (схема 1).

Водорастворимый кристаллический пенициллин 4 млн ЕД, внутривенное введение каждые 4 ч;
гентамицин в суточной дозе 0,003 г/кг ежедневно, разделенной на три равные порции и вводимые внутривенно каждые 8 ч;
клиндамицин 0,3 г для внутривенного введения каждые 4 ч.

Схема 1. Лечение тремя антибиотиками

Эта схема позволяет 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 необходимости произвести операцию кесарева сечения за 1 ч до операции вводят нагрузочную дозу антибиотиков (схема 2).

4 млн ЕД пенициллина;
0,001 г/кг гентамицина или 0,3 г клиндамицина внутривенно.

Схема 2. Введение нагрузочной дозы антибиотиков за 1 ч до операции кесарева сечения

Цель дооперационного введения антибиотиков – достичь определенного уровня их в тканях, позволяющего предупредить возможную колонизацию микробами в результате манипуляций на инфицированной матке.

В тех случаях, когда во время оперативного вмешательства при малой кровоточивости матки обнаруживаются тромбированные вены и абсцессы миометрия, хирург обязан выполнить гистерэктомию. 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 опражнения матки и определения его чувствительности к антибиотикам.

При назначении антибиотиков важно учитывать, имеется ли у матери необычно высокий риск развития инфекции: прием глюкокортикоидов при диабете I типа, анемия беременных, особенно серповидно-клеточная анемия, операции на сердце, наличие внутриматочных спиралей, инфицированный шов после операции Широкарка, а также родовое излитие вод и несколько влагалищных исследований. У данного контингента наиболее адекватным методом ведения можно считать прерывание беременности.

При родоразрешении операцией кесарева сечения нами всегда осуществляется введение антибиотиков после пережатия пуповины – аугментин внутривенно по 1,2 г. После операции аугментин назначается внутривенно по 600 г 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 3–5 дней до перевода из палаты интенсивной терапии.

Можно вводить клафоран (цефотаксим Na) внутривенно в дозе 1,0 г после пережатия пуповины и в послеоперационном периоде по 1,0 г внутривенно 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 3–5 дней.

Оба препарата представляется нецелесообразным применять при кормлении грудью.

При операции в брюшную полость нами вводится 2,0 г канамицина, разведенного в 500 мл изотонического раствора NaCl для обработки швов на матке. В случае повышенной кровоточивости или высокого риска развития инфекции положительный результат дает применение антисептической губки с гентамицином «Гемасепт» под пузырно-маточную складку, под апоневроз в подкожную клетчатку передней брюшной стенки.

Третьим химиотерапевтическим препаратом, который мы применяем во время операции кесарева сечения, является лидаприм (сульфаметрол и триметоприм), который вводится 1-й раз после пережатия пуповины в дозе 250 мг внутривенно капельно в течение 30 мин

(скорость инфузии составляет 125 кап/мин). В послеоперационном периоде вводится в той же дозе в течение 3 суток 2 раза в день с интервалом в 12 ч. Поскольку лидаприм проникает через плацентарный барьер, а также в молоко матери и организм ребенка, то он может вызвать нарушение метаболизма фолиевой кислоты и у плода, и у ребенка. Поэтому препарат нельзя применять во время беременности и в период кормления грудью.

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 и отсутствия противопоказаний для применения антибиотиков при беременности и кормлении грудью. При отрицательном результате посева введение антибиотиков прекращают.

Среди современных методов рекомендуется введение во время пережата пуповины 1,0 г метронидазола внутривенно или сочетание 1,0 г метронидазола и 750 мг цефуроксима. Осложненное течение послеоперационного периода в группе беременных, которые не получали антибиотиков, отмечено в 36%, при применении метронидазола – в 19%, при сочетании его с цефуроксимом – в 4% случаев. Некоторые авторы полагают, что введение, например, 1,3-амоксиклава в момент пережата пуповины или в послеоперационном периоде дает приблизительно одинаковые результаты.

При профилактике неонатальной инфекции введение внутривенно ампициллина в случае преждевременных родов заметно снижает частоту септической неонатальной инфекции, вызванной стрептококком группы В. В условиях хориоамнионита рекомендуется введение сочетания ампициллина и гентамицина.

При сравнении эффективности лечения внутриматочной инфекции во время и непосредственно после родов установлено, что применение пенициллина в дозе 5 000 000 ЕД внутривенно каждые 6 ч и гентамицина 1,5 мг/кг внутривенно каждые 6 ч привело к снижению частоты сепсиса с 19,6 до 2,8% и летальности с 4,3 до 0,9%, если антибиотики назначали во время родов, а не после них. Это, вероятно,

обусловлено проведением ранней антибиотикотерапии инфицированного плода. Таким образом, терапия антибиотиками в родах может существенно уменьшить раннее начало сепсиса. Универсальное лечение антибиотиками в родах (100%) – наиболее эффективная стратегия уменьшения стрептококкового сепсиса.

Эмпирическая терапия антибиотиками преждевременных родов. Существенно отметить, что максимальное повышение антибактериальной активности амниотической жидкости наблюдается при температуре выше 37 °С и свидетельствует об усилении защитных свойств макроорганизма во время гипертермии. При преждевременных родах и преждевременном разрыве плодных оболочек показано применение ампициллина по 2 г внутривенно каждые 6 ч в сочетании с глюкокортикоидами – бетаметазоном по 24 мг внутримышечно 1 раз в сутки или дексаметазоном по 4 мг 3 раза в день внутрь, особенно при сроках беременности 26–30 нед. Повторная стероидная терапия уменьшает частоту респираторного дистресс-синдрома. Выжидательная консервативная тактика с применением антибиотиков и глюкокортикоидов дает лучшие результаты для новорожденного. При ведении преждевременных родов и дородовом излитии вод рекомендуется следующая тактика:

- при сроках < 26 нед. беременности – только антибиотики и в случае опасности амнионита – индукция родов;
- 26–32 нед. беременности – покой, антибиотики, терапия глюкокортикоидами, возможна токолитическая терапия (лучше антагонистами Са – нифедипином), индукция родов или кесарево сечение в 32 нед. беременности;
- 33–36 нед. беременности – наблюдение в течение 12–24 ч, мониторинг плода, терапия глюкокортикоидами, возможна токолитическая терапия, индукция родов или кесарево сечение после 36 нед. беременности.

Но современные исследования показывают, что эмпирическое применение антибиотиков в случае преждевременных родов не улучшает их исход для матери и плода. Например, использование цефтизоксима в дозе 2,0 г каждые 8 ч при сроках 24–35 нед. беременнос-

ти не оказывает эффекта, так же как применение ампициллина-сульбактама в дозе 3,0 г внутривенно каждые 6 ч (12 доз) и аугментина по 250 мг 8 раз внутрь в течение 5 дней. Таким образом, в профилактике преждевременных родов не надо использовать антибиотики, так как они не улучшают исход родов для матери, плода и новорожденного ребенка.

Антибиотикотерапия при преждевременных родах, вызванных инфекцией. Многие авторы рекомендуют назначение антибиотиков, если преждевременные роды зависят от инфекции. В экспериментах на кроликах было показано, что антибиотики пролонгируют беременность и уменьшают перинатальную потерю после лечения восходящей внутриматочной инфекции. В. И. Кулаков, С. Д. Воропаева, Н. М. Касабулатов (1995) показали, что внутримышечное введение 1 г цефтазидама – препарата из группы цефалоспоринов – можно применять для профилактики и лечения внутриутробной инфекции плода и инфекции плодных оболочек в ранние сроки беременности (II триместр), так как терапевтические дозы цефтазидама создают в крови, органах плода и амниотической жидкости концентрацию антибиотика, которая подавляет рост и размножение большинства возбудителей инфекции в акушерстве. Более того, экспериментальные исследования, проведенные на кроликах, подтвердили, что лечение антибиотиками матери вызывает повышение уровня цитокинов, что оказывает терапевтический эффект при лечении преждевременных родов. В клинике было показано, что антибиотики пролонгируют беременность и уменьшают перинатальную смертность у матерей с явной восходящей внутриматочной инфекцией.

Для профилактики преждевременных родов с явной внутриматочной инфекцией рекомендуется следующая схема лечения (схема 3).

Ампициллин по 1 г внутривенно с интервалом каждые 6 ч в течение 24 ч;
далее – амоксициллин по 500 мг внутрь каждые 8 ч в течение 5 дней;
одновременно – метронидазол в виде свечей – в дозе 1,0 г, затем по 400 мг внутрь каждые 8 ч в течение 5 дней.

Схема 3. Лечение беременной с явной внутриматочной инфекцией

Параллельно проводится токолитическая терапия (гинипрал, индометацин по 100 мг 2 раза в день, максимум 48 ч).

Стероидная терапия – бетаметазон 12 мг внутримышечно и повторно через 24 ч и ежедневно до 32 нед. беременности или дексаметазон в течение 3–5 дней по 12 мг в сутки (по 4 таблетки 3 раза в день внутрь).

Лечение обеспечивает пролонгирование беременности свыше 15 дней при целом плодном пузыре и снижает заболеваемость новорожденных детей. Применение антибиотиков приводит к уменьшению перинатальной смертности на 50%. Показано, что ампициллин, клиндамицин и эритромицин существенно пролонгируют беременность. Эритромицин медленно переходит через плаценту и только через 48 ч достигает терапевтического уровня.

Таким образом, применение антибиотиков при наличии инфекции и преждевременных родов пролонгирует беременность, уменьшает перинатальную смертность и улучшает состояние плода и новорожденного ребенка.

Проведенный анализ медицинской литературы показывает, что преждевременные роды являются сравнительно частой акушерской патологией, основной причиной мертворождаемости и ранней детской смертности.

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 значении ряда заболеваний в прерывании беременности.

Преждевременные роды сопровождаются экстраординарным увеличением смертности и заболеваемости нормально развивающихся детей. Преждевременные роды являются наиболее важным изолированным показателем неблагоприятных исходов для ребенка как с позиций выживаемости, так и качества его жизни. Преждевременные роды могут наступать спонтанно или быть результатом преднаме-

ренного вмешательства. М. Энкин и соавт. (1999) полагают, что одно из главных и, разумеется, самых трудных решений, которое необходимо принять в этом случае, – выбор между вагинальными родами и кесаревым сечением. Вагинальное родоразрешение приводит к тому, что головка недоношенного плода более чувствительна к повреждениям как вследствие сдавления, так и внезапной экспансии, по сравнению с головкой доношенного плода.

Угрожающее прерывание беременности и преждевременные роды до настоящего времени остаются актуальной проблемой в акушерстве, обуславливая до 70–80% перинатальных потерь (Iams, 1998; Lamont, 1998; Neuwirth et al., 1999; Gyetvai et al., 1999 и др.).

С уровнем преждевременных родов взаимосвязаны такие показатели, как перинатальная, ранняя неонатальная смертность, летальность и заболеваемость новорожденных. А. В. Михайлов (1999) полагает, что становится очевидной необходимость постоянного изучения характера этиологических факторов, индуцирующих нарушения сократительной способности матки, патогенеза 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. В настоящее время методы комплексной терапии угрожающего прерывания беременности и регуляции сократительной деятельности при преждевременных родах далеко не всегда адаптированы к характеру нарушений и степени тяжести дискоординированных сокращений мышц матки. А. В. Михайлов (1999) предложил новый методологический подход к оценке характера нарушений сократительной деятельности матки при угрожающих преждевременных родах. Автором разработана клинико-гистерографическая классификация дискоординированных сокращений матки при угрожающих преждевременных родах. Установлена взаимосвязь между стадиями дискоординации маточных сокращений и тяжестью антенатальных повреждений плода. На основании полученных новых данных разработана методика комплекс-

ной диагностики дискоординированных маточных сокращений, включающая клинические, гистерографические, ультразвуковые и биохимические методы исследования. Полученные данные позволили разработать патогенетически обоснованную эффективную профилактику патологии плода при преждевременных родах на фоне дискоординированных сокращений мышц матки, инициированных различной генитальной и экстрагенитальной патологией. Адекватное использование всего комплекса медикаментозной и немедикаментозной терапии в соответствии с выявляемыми стадиями дискоординированных маточных сокращений, правильно выбранная тактика родоразрешения при преждевременных родах позволяют в 2 раза снизить раннюю неонатальную смертность среди недоношенных детей, уменьшить частоту асфиксии, синдрома дыхательных расстройств, внутрижелудочковых кровоизлияний, сепсиса, желтухи новорожденных.

Нами обследовано 430 беременных женщин. У 154 из них методом наружной трехканальной гистерографии и кардиотокографии проведено 41 исследование. В контрольной группе методом гистерографии обследована 51 женщина в сроки 20–36 нед. при физиологическом течении беременности. Большая часть женщин обследована до 32 нед. беременности, когда предупреждение преждевременных родов особенно важно.

На основании гистерографических данных установлено, что сократительная активность матки не всегда выявляется во всех отделах. Проведенные клинико-гистерографические исследования показали, что сократительная функция матки при физиологическом течении беременности характеризуется 2 типами сокращений, отличающимися ритмом, частотой, характером амплитуды и другими особенностями. Эта часть разработки позволила уточнить нормативы сократительной функции различных отделов матки при физиологическом ее течении и дать качественную и количественную характеристики 2 типам сокращений матки.

Анализ гистерограмм показал, что качественные и количественные данные о сократительной функции матки при преждевременных

родах отличаются от таковых при нормальном течении беременности. М. Я. Мартыншин (1970, 1980) выделяет 4 стадии угрожающих преждевременных родов по данным гистерографии. Предлагаемые критерии стадийности основаны на патогенезе угрожающих преждевременных родов и отражают динамику угрозы родов, основаны на количественной информации и построены на едином патогенетическом принципе, что позволяет применять наружную гистерографию для экспресс-диагностики угрожающих преждевременных родов.

По нашим данным, преждевременным родам нередко предшествует скрытое для клинического наблюдения в течение определенного времени повышение сократительной активности матки. В то же время А. В. Михайлов (1999) выявил 3 стадии дискоординированных маточных сокращений при угрожающих преждевременных родах, каждая из которых, в свою очередь, подразделяется на 2 фазы, имеющие характерные клинико-гистерографические особенности. Автор считает что характер клинических проявлений угрожающих преждевременных родов взаимосвязан с выраженностью нарушений сократительной деятельности матки, стадией дискоординированных маточных сокращений. По мнению исследователя, дискоординация сократительной деятельности матки является типовым процессом дезинтеграции нейрогормональных регуляторных воздействий в динамике беременности и родов, развивающихся на фоне различных форм генитальной и экстрагенитальной патологии, и имеет сложный генез. II и III стадии дискоординированных маточных сокращений сопровождаются усилением патологических изменений на кардиотокограммах, выраженными нарушениями плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотоков, определяемых по данным доплерометрии. Существенно также отметить, что характерной особенностью течения преждевременных родов, по данным А. В. Михайлова (1999), является высокая частота развития рецидивов различной степени выраженности дискоординированных маточных сокращений (99,8%); причем тяжелые их формы наблюдались у половины обследуемых женщин группы сравнения. Сегментарные и тотальные шеечные дистонии обнаружены у 89,2% рожениц, при этом наиболее неблаго-

приятные для родоразрешения недоношенного плода формы тотальных дистоций преимущественно регистрировались у женщин с половым инфантилизмом. Роды чаще, чем при доношенной беременности, протекали быстро, стремительно или были затяжными. Преждевременные роды в 37,9% случаев заканчивались оперативным путем.

Проведенные нами экспериментальные исследования и опыты в рамках клиники показали, что эксперименты *in vivo* на 73 белых крысах по изучению влияния β -адреномиметиков (гинипрала), антагонистов Са (нифедипина, верапамила) и комбинации гинипрала и верапамила на сократительную активность миометрия беременных крыс выявили: нифедипин оказывал угнетающее влияние на амплитуду биопотенциалов миометрия подопытных крыс уже через 10 мин после его введения. Ингибирующий эффект сохранялся в течение 60–120 мин. Вместе с тем нифедипин не оказывал достоверного влияния на частоту биопотенциалов. Верапамил уже через 10 мин после введения снижал амплитуду биопотенциалов миометрия на 26%, а частоту – на 28%. Максимальное действие верапамила проявилось через 20 мин, токолитическое действие сохранялось на протяжении последующих 60 мин.

Гинипрал вызывает достоверное снижение амплитуды биопотенциалов матки через 10 мин после введения. Максимальное угнетающее влияние на миометрий (амплитуду и частоту) гинипрал проявляет через 20 мин после введения. Угнетающее действие отмечается и через 60 мин. Через 2 ч оно уже не регистрируется.

Сочетанное введение уменьшенных доз гинипрала и верапамила показало, что угнетение амплитуды и частоты сокращений отмечается уже через 10 мин после введения. Своего максимума токолитический эффект достигает через 20 мин. Через 60 мин угнетающее действие комбинации малых доз гинипрала и верапамила сохраняется.

Полученные данные указывают на то, что антагонисты Са (нифедипин у беременных крыс на 18-й день) в опытах *in vivo* угнетают амплитуду биопотенциалов матки, не влияя на их частоту. Угнетающее действие проявляется через 20 и 60 мин после введения препарата. Верапамил уменьшает амплитуду биопотенциалов матки в несколько большей степени, чем нифедипин, и его действие про-

является раньше – на 10-й мин с момента введения. Эффективным средством является и гинипрал. Выраженное токолитическое действие его проявляется через 10 мин и регистрируется через 20 и 60 мин. Оно распространяется как на амплитуду, так и на частоту биопотенциалов. При введении беременным крысам на 18-й день беременности комбинации гинипрала и верапамила, в уменьшенных вдвое дозах, отмечается выраженный токолитический эффект, т. е. подтверждается явление синергизма в отношении угнетающего эффекта на контрактильную активность миометрия. Это свойство комбинации препаратов представляет практический интерес, так как обосновывает перспективу применения их в уменьшенных дозах с ослаблением побочного действия, но с сохранением выраженного токолитического эффекта.

Эти данные также согласуются с современными представлениями о предполагаемых пусковых механизмах, способствующих началу родов (Райс Г. Э. и др., 1991). Было выявлено несколько предполагаемых пусковых механизмов, способствующих началу нормальных родов у женщин:

1. Повышенная секреция дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) – субстрата для продуцирования плацентарного эстрогена, секретлируемого надпочечниками плода и матери.
2. Смещение баланса между степенью эстрогенного и прогестагенного воздействий 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 биохимический результат предродовых изменений в эндокринной системе, а именно увеличение биосинтеза простагландинов.

А. В. Михайлов (1999) при 1-й А стадии дискоординации сокращений мышц матки (ДСММ) в случае угрожающих преждевременных родов, характеризующейся ноющими болями в нижних отделах матки, спазмом мышц в области наружного маточного зева, развитием одновременных волнообразных сокращений дна и нижнего сегмента матки с преобладанием амплитуды сокращений мышц дна матки, рекомендует применение ингибиторов фосфодиэстеразы или холинолитиков, психо-, физио-, рефлексотерапии, гомеопатических средств для нормализации сократительной деятельности матки.

В 1-й Б стадии дискоординации сокращений мышц матки при угрожающих преждевременных родах, когда беременные предъявляли жалобы на легкие схваткообразные боли в нижних отделах живота и пояснично-крестцовой области, при влагиалищном исследовании у них, как правило, определялся спазм в области наружного и внутреннего маточного зева. На гистерограммах, в отличие от фазы А, у беременных в фазе Б 1-й стадии ДСММ волны первого порядка имели несколько меньший угол наклона и были незначительно выше по амплитуре, более продолжительны, а волны второго порядка имели меньшую амплитуду сокращений, чем в фазу А 1-й стадии ДСММ. При этом беременным автор дополнительно назначал токолитики ($MgSO_4$, этанол, антикальциевые препараты, адренолитики и реже таблетированные β -адреномиметики).

Во 2-й стадии ДСММ при угрожающих преждевременных родах, характерной особенностью которой являются спастические боли в нижних отделах живота и пояснично-крестцовой области, развитие одновременных сокращений мышц дна и нижнего сегмента матки с преобладанием амплитуды сокращений последних, а также значительное повышение интенсивности сократительной деятельности матки, лечебные мероприятия должны быть более интенсивными с применением гормонов желтого тела, интенсивной и продолжительной токолитической терапии (β -адреномиметики, антикальциевые препараты, этанол, ингибиторы простагландинсинтетазы, соли Mg, адренолитики и α -адреноблокаторы). Дополнительно исполь-

зовались ганглиоблокаторы, транквилизаторы и другие спазмолитические препараты, немедикаментозные методы терапии.

При развитии 3-й стадии ДСММ, характеризующейся гипертонусом (фаза А) и тетанусом (фаза Б), хронической гипоксией плода и часто синдромом задержки его развития, дополнительно к вышеперечисленным препаратам рекомендуется применять эстрогенные гормоны, анальгетики, производные пурина, дезагреганты, антигипоксанты и витамины. У беременных 3-й стадии ДСММ при угрожающих преждевременных родах лечение должно быть комплексным, непрерывным с периодами интенсивной терапии в стационаре и поддерживающим в амбулаторных условиях.

Как полагает А. В. Михайлов (1999), отсутствие адекватного эффекта применения медикаментозной терапии при преждевременных родах в целях профилактики повреждения плода и других грозных осложнений родового акта, развитие выраженных 2-й и 3-й стадий ДСММ требуют изменения акушерской тактики в пользу оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения при сроках беременности, позволяющих конкретному лечебному учреждению обеспечить внутриутробное выхаживание недоношенного плода.

Таким образом, применение β -адреномиметиков и антагонистов Са для регуляции родовой деятельности патогенетически обосновано современными данными о сократительной деятельности матки при срочных и преждевременных родах. В случае применения нифедипина внутрь в указанных нами дозировках и с известным интервалом его введения хорошим исходом лечения, по данным клиники и наружной гистерографии, кардиотокографии, следует считать нормализацию сократительной активности миометрия, особенно в начале родов. Результаты экспериментальных и гистерографических исследований позволяют в большинстве случаев уменьшить сократительную функцию матки. По нашим данным и материалам А. В. Михайлова (1999), роды чаще, чем при доношенной беременности, протекали быстро, стремительно или были затяжными. Применение нифедипина при преждевременных родах в начале I периода родов оказывается весьма результативными, даже при преждевременном излитии околоплодных вод.

Проведенные нами клинико-гистерографические исследования регуляции родовой деятельности нифедипином позволяют прийти к следующему заключению:

- гистерографическими исследованиями установлено, что у обследованных рожениц имелись нарушения сократительной функции матки, проявляющиеся в ее активизации. Наружная гистерография позволяет лучше диагностировать отклонения в моторной функции матки;
- гистерография позволяет в кратчайший срок оценить характер нарушений сократительной функции матки и эффективность лечения нифедипином.

Как было показано в эксперименте, нифедипин в течение первых 10–20 мин начинает проявлять свое действие, что подтверждается и в клинике – нормализацией ранее повышенной сократительной активности матки. Параллельно с нормализацией сократительной функции матки роды приобретают более физиологический характер, и улучшаются показатели состояния плода по данным кардиотокографии. Данного эффекта не отмечено при рутинном использовании спазмолитиков, обезболивающих средств. Следует отметить, что при преждевременных родах, осложнившихся преждевременным излитием околоплодных вод нифедипин, как правило, оказывал меньший эффект, чем при целом плодном пузыре. Полученные нами данные об изменении сократительной функции матки под влиянием нифедипина в родах являются предпосылкой для разработки дифференцированного подхода регуляции родовой деятельности при преждевременных родах. Нифедипин не оказывал вредного влияния на плод и состояние новорожденного ребенка.

Было проведено определение эффективности регуляции родовой деятельности верапамилем с помощью наружной гистерографии. Верапамил и его сочетание с β -адреномиметиком – гинипралом или применение гинипрала отдельно более показано при быстрых и стремительных родах, так как эти препараты обладают более выраженным нормализующим влиянием на повышенную сократительную активность матки у данного контингента рожениц. Это дает основание говорить о большом значении адренергических структур и роли

Са в механизмах регуляции сократительной функции матки в родах. Исследования методом гистерографии проводили до лечения и после назначения указанных препаратов в применявшихся нами дозировках. Учитывались клиническое течение родов, состояние плода и новорожденного ребенка, особенности течения последового периода. Установлено быстрое игнибирующее действие на повышенную сократительную деятельность матки, что подтверждается также и данными эксперимента на беременных крысах. Снижая гипертонус матки, оказывая спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру миометрия, эти препараты улучшают маточно-плацентарное кровообращение, что было показано данными кардиотокографии и прямой электрокардиографии плода. Особенно важно, что положительный эффект отмечался уже в первые 10 мин после назначения препаратов. При использовании антагонистов Са и β -адреномиметика гинипрала в применявшихся нами дозировках и с учетом способов их введения не выявлено выраженных побочных эффектов. При преждевременных родах и преждевременном излитии вод сочетание верапамила и гинипрала оказывает более выраженный эффект в плане регуляции родовой деятельности.

Таким образом, наши экспериментальные и клинические исследования показывают, что при преждевременных родах, по данным наружной гистерографии, выявлены нарушения сократительной деятельности матки, проявляющиеся в ее активации. Гистерография позволяет в динамике родов следить за эффективностью проводимой терапии в плане регуляции маточной активности с учетом степени раскрытия маточного зева. Антагонисты Са и β -адреномиметики или их сочетание в уменьшенных вдвое дозах способствуют нормализации повышенной сократительной активности матки и улучшению состояния плода. Действие препаратов начинается в течение ближайших 10–20 мин после их приема.

Данные наружной гистерографии уточняются особенностями клинического течения преждевременных родов конкретно у отдельной роженицы.

Клиническая картина преждевременных родов включает угрожающие, начинающиеся и начавшиеся преждевременные роды. Для

начавшихся преждевременных родов характерны регулярная родовая деятельность и динамика раскрытия шейки матки (более 2–4 см), часто имеется разрыв плодных оболочек.

Е. А. Чернуха (1999) считает, что течение преждевременных родов характеризуется рядом особенностей:

- частым преждевременным излитием околоплодных вод (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 послеродовом и раннем послеродовом периодах вследствие нарушения механизмов отслойки плаценты и задержки ее частей;
 - нередкими инфекционными осложнениями в родах (хориоамнионит) и послеродовом периоде (эндометрит, флебит им др.).
- Гистерография и тонусометрия дают возможность оценить характер сократительной деятельности матки.

Ведение преждевременных родов, их течение и исход зависят прежде всего от сроков беременности и зрелости плода (Чернуха Е. А., 1999). При сроках беременности 22–27 нед. родоразрешение обычно происходит быстро, при неполном раскрытии шейки матки, без оказания акушерских пособий. Преждевременные роды при сроках 28–33 нед. по характеру течения приближаются к своевременным; при этом часто прибегают к акушерским пособиям и операциям, включая кесарево сечение. При сроках беременности 34–37 нед. роды обычно протекают как своевременные; при возникших осложнениях проводят акушерские пособия и операции, как при доношенной беременности. Д. Т. И. Лиу, Д. В. И. Фейрузер (1984) считают, что за последние 10 лет отмечено значительное уменьшение перинатальной заболеваемости и смертности, особенно в группе детей, родившихся с массой до 1500 г. Эти успехи отражают перемены в отно-

шении педиатров к недоношенным детям, включая более активный подход к их реанимации, вентиляции легких и интенсивной терапии. Одной из самых трудных и при этом актуальнейших проблем в ведении преждевременных родов является знание точного 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 регулярной 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 наблюдаются почти у 50% женщин, поступающих по поводу преждевременных родов, а акушеры поставили 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.

Маточные сокращения характеризуют три компонента: продолжительность, частота и интенсивность схваток. Хотя интенсивность сокращений несомненно играет важную роль в раскрытии шейки матки, измерить ее в случае преждевременных родов весьма трудно. Наружная гистерография, по мнению авторов, в лучшем случае указывает на наличие схваток. Поскольку шейка матки может раскрываться в ответ на внутриматочное давление в широком диапазоне, определение начала родов по уровню внутриматочного давления способно привести к ошибке в диагнозе. Это не означает, что некоторое пред-

ставление об интенсивности сокращений совсем бесполезно. Продолжительность схватки может служить отражением и ее интенсивности. Хотя некоторые авторы не установили явной корреляции между внутриматочным давлением и длительностью схваток, предполагается, что длительное невысокое давление более эффективно, чем краткий период высокого давления, в растяжении любой растяжимой упругой ткани. Обычно вся матка вовлекается в процесс сокращения в течение 40–60 с. Схватка меньшей длительности может означать, что не весь миометрий участвует в сокращении или схватка, независимо от ее интенсивности, недостаточно эффективна. Частота схваток имеет большое значение. В активной фазе физиологических своевременных родов, как известно, схватки повторяются по крайней мере каждые 5 мин, следовательно, такого давления, повторяющегося через данный промежуток времени (2 схватки и более за 10 мин), достаточно, чтобы облегчить раскрытие шейки матки. Сглаживание шейки матки наступает вслед за развитием регулярных схваток. Значительное сглаживание шейки матки (более чем на 50%) отражает результат повышенной маточной активности. При раскрытии шейки матки более чем на 5 см попытки остановить роды обычно безуспешны.

По мнению Д. Л. Хили (1991), акушерское прогнозирование и ведение преждевременных родов нуждается в совершенно оригинальных новых клинических подходах, на основе более глубокого понимания физиологии и патофизиологии процессов, происходящих при нормальных и преждевременных родах. За последние десятилетия не произошло снижения частоты случаев преждевременных родов в развитых странах; фактически важность этой проблемы возросла, между тем как других причин перинатальной смертности и заболеваемости стало меньше. Опубликованные ранее сообщения, в которых увеличение активности матки в антенатальном периоде рассматривалось в качестве биофизического прогностического признака наступления преждевременных родов, дали противоречивые результаты. Некоторые авторы установили, что регистрация таковой активности помогает прогнозировать наступление преждевременных родов (Мартыншин М. Я., 1970, 1980; Михайлов А. В., 1999 и др.), в то

время как в других исследованиях не удалось выявить повышения активности матки перед наступлением преждевременных родов (Anderson, Turnbull, 1969; Takahashi et al., 1980). Разницу в результатах этих исследований можно объяснить в основном различиями между участвовавшими в них популяциями пациенток и между использованными в ранних работах методами. Метод регистрации антенатальных сокращений матки, такой как регистрация при помощи кольцевого токодинамометра, должен быть точным, давать воспроизводимые результаты и позволяет оценивать степень координации маточных сокращений (Bell R., 1981, 1983). Регистрация самопроизвольной маточной активности в течение 1 ч через каждые 2 нед., начиная с 20 нед. беременности, является полезным скрининговым тестом для тех пациенток с высоким риском, у которых в анамнезе имели место преждевременные роды. Если данные работы R. Bell (1981, 1983) будут подтверждены результатами рандомизированных контролируемых исследований, подобных тем, в рамках которых проводится лечение по поводу аномальной активности матки в антенатальном периоде токолитическими средствами с целью восстановления нормальных сокращений матки, то этот метод может оказаться полезным (Хили Д. Л., 1991).

Самопроизвольная антенатальная активность матки была изучена в 11 работах, проанализированных R. Bell (1982), в которых была исследована взаимосвязь между антенатальной активностью матки и сроками беременности в момент начала родов. В большинстве работ было установлено повышение антенатальной активности матки за несколько недель до родов. При этом сокращения матки с высокой амплитудой происходили после координирования активности в большом участке миометрия. Самоконтроль сокращений матки в домашних условиях является одним из элементов, включенных в различные программы профилактики. По мнению Э. К. Вуд (1991), необходимы дальнейшие исследования патологии недоношенности, поскольку преждевременные роды представляют собой проблему огромной важности во всех странах мира. Прогнозирование наступления преждевременных родов приносит ряд выгод. Педантичный подход R. Bell к определению маточной активности с помощью наружной гистеро-

графии показал, что, используя этот метод, можно получить достаточно надежные результаты. По-видимому, было бы целесообразным заняться совершенствованием данной регистрирующей системы или опробовать иные биофизические методы, которые могут быть связаны с сократимостью матки или способны отражать ее изменения. Наружными методами регистрации активности матки пренебрегали в течение нескольких десятилетий после того, как они были предложены. По мнению Э. К. Вуд (1991), следует всячески поощрять совместные усилия по развитию систем домашнего слежения за состоянием матки.

Принимая во внимание, что преждевременные роды представляют собой проблему, связанную с вопросами жизни и смерти, следует сказать, что до настоящего времени еще не разработаны методы определения наилучшего способа ведения преждевременных родов, несмотря на то что последние могут стать причиной развития побочных эффектов у выживших новорожденных в будущем и вызывают глубокое эмоциональное напряжение у родителей, акушеров и педиатров.

Перинатальная, ранняя неонатальная смертность, внутричерепная травма, асфиксия, синдром дыхательных расстройств, внутрижелудочковые кровоизлияния и тромбгеморрагический синдром у недоношенных новорожденных достоверно чаще регистрировались при диагностировании 2-й и 3-й стадий ДСММ на протяжении беременности и родов, чем при развитии 1-й стадии ДСММ (Михайлов А. В., 1999). Е. А. Чернуха (1999) считает, что факторами риска перинатальной заболеваемости и смертности при преждевременных родах, кроме сроков беременности и массы плода, являются особенности течения самих преждевременных родов. Этими факторами являются неправильное положение и предлежание плода, в том числе тазовое, отслойка нормально или низко расположенной плаценты, отсутствие готовности шейки матки к родам, аномалии родовой деятельности, быстрые или стремительные роды, которые в 5 раз увеличивают риск перинатальной смертности. Исход беременности для плода при преждевременных родах во многом определяется акушерской тактикой. Вопросы ведения родов должны решаться индивидуально

в зависимости от причин, ведущих к преждевременным родам, сроков беременности и осложнившейся акушерской ситуации.

Если пролонгирование беременности не представляется возможным в силу акушерской ситуации или неэффективности терапии, то при ведении родов необходим тщательный контроль за динамикой раскрытия шейки матки (ведение партограммы), характером родовой деятельности (регистрация КТГ), вставлением и продвижением предлежащей части плода, его состоянием. Необходимо широко применять спазмолитические средства и бережное обезболивание с учетом недоношенности плода. При обезболивании в I периоде родов следует избегать применения морфина, промедола, влияющих на дыхательный центр плода. Целесообразно использовать анальгин, баралгин, электроаналгезию, акупунктуру, закись N. Во II периоде родов проводят пудентальную анестезию.

Необходимо своевременно проводить коррекцию родовой деятельности при ее аномалиях. При слабости родовой деятельности вводить сокращающие средства следует осторожно, с учетом строгого контроля (с помощью кардиотокографа) характера родовой деятельности и состояния плода. Наиболее эффективным методом родостимуляции является сочетанное применение окситоцина (2,5 ЕД), простагландина F_{2a} (2,5 мг) в 500 мл изотонического раствора NaCl. Введение следует начинать с 5–8 кап/мин, в дальнейшем каждые 10–20 мин увеличивать дозу на 4–5 кап до появления регулярных схваток. Максимальная скорость вливания не должна превышать 35–40 кап/мин. Родостимуляцию можно также проводить путем внутривенного введения окситоцина в дозе 5 ЕД в 500 мл изотонического раствора NaCl или простагландина F_{2a} внутривенно в дозе 5 мг или E_2 в дозе 1 мг в 500 мл изотонического раствора NaCl. При незрелой или недостаточно зрелой шейке матки предпочтительно использовать простагландины, так как они способствуют более быстрому созреванию шейки матки.

При быстрых или стремительных преждевременных родах показаны средства, тормозящие родовую деятельность, в том числе β -адреномиметики, $MgSO_4$. Нередко при истмико-цервикальной недо-

статочности роды носят быстрый и стремительный характер и могут приводить к родовой травме новорожденного (Чернуха Е. А., 1999).

Принцип профилактики родового травматизма плода во II периоде заключается в ведении родов без защиты промежности и своевременном принятии мер, способствующих уменьшению напряжения мышц промежности.

Необходимо подчеркнуть, что в профилактике и ранней диагностике преждевременных родов большое значение придается домашнему мониторингу маточной активности. Как известно, еще в 1957 году Smyth описал токодинамометр собственной конструкции, где датчик прилегал непосредственно к области передней брюшной стенки. Было разработано несколько коммерческих программ с внедрением домашнего мониторинга с 1985 года (Williams Obstetrics, 1997). Однако эти программы оказались дорогостоящими, и в Далласе цена колебалась в 1996 году от 55 до 154 американских долларов в день, в зависимости от степени риска преждевременных родов. Katz и соавт. (1986) выявили, что у беременных женщин, которые в последующем имели преждевременные роды, маточная активность начинала повышаться примерно в 30 нед. беременности. Последующее изучение возможности домашнего мониторинга маточной активности с целью уменьшения частоты преждевременных родов дало противоречивые результаты в США. Поэтому американская коллегия акушеров-гинекологов в 1995 году сделала заключение, что пока неясно, может ли этот дорогой и обременительный способ быть использован с целью уменьшения частоты преждевременных родов.

Имеется ряд обстоятельных обзоров по вопросу домашнего мониторинга маточной активности (Cole, 1989; Rhoads et al., 1991; Sachs et al., 1991; Grimes, Schulz, 1992). Во всех этих обзорах авторы не пришли к консенсусу о полезности домашнего мониторинга маточной активности с целью профилактики преждевременных родов. Поэтому Grimes, Schulz (1992) заключили, что, до тех пор пока эффективность этой новой технологии изучается, нет смысла использовать ее в настоящее время в клинических условиях. Однако имеются и контрдоказательства, в частности, Colton и соавт. (1995) провели метаанализ и сделали вывод, что имеется статистически

достоверное улучшение, выраженное в уменьшении частоты преждевременных родов при использовании домашнего мониторинга маточной активности, а масса плода в этих случаях более высокая – на 86 г больше. В то же время не выявлено положительных результатов применения данной технологии в неонатальном периоде.

При использовании новой технологии гистерографа Warner и соавт. (1995) обследовали 187 беременных женщин, у которых в анамнезе были преждевременные роды, и установили, что диагноз преждевременных родов был поставлен значительно ранее, однако более ранняя постановка диагноза преждевременных родов не предотвратила самих преждевременных родов. Спустя 9 месяцев было опубликовано коллабораторное исследование по домашнему мониторингу маточной активности (1995) с использованием специального трансдьюсера, которое охватывало большое количество беременных женщин (655), по сравнению с беременными, использующими обычный мониторинг (637).

Установлено, что домашний мониторинг оказался неэффективным в профилактике преждевременных родов. В этом плане необходимы дальнейшие усовершенствования самой технологии и новые исследования. В экспериментах на крысах показано, что чувствительность продольных и циркулярных мышц беременной миометрии была ниже, чем в небеременном состоянии. Эта низкая чувствительность к экзогенному Са в продольной мышце, очевидно, играет важную роль в сохранении беременности (Matsuzawa et al., 1987). Кроме того, изучение «межмостиковых» соединений («gap junction formation») в миоцитах у овариэктомированных крыс в середине беременности при вызывании преждевременных родов эстрадиолом выявило существенную корреляцию между количеством «межмостиковых соединений» и уровнем эстрадиола и, кроме того, обнаружены существенные различия в ядерных эстрадиоловых рецепторах (Saito et al., 1987). В матке овариэктомированных крыс произведена хирургическая денервация пучков миометрия и введен 17-β-эстрадиол в виде капсулы. Спустя 1 нед. обнаружено большее количество «межмостиковых соединений», и они были более длинные, чем в контроле,

что указывает, очевидно, на нервный контроль образования «межмостиковых соединений» (Matsumoto et al., 1987).

Изучение локализации плаценты показало, что частота преждевременных родов, преждевременного отхождения вод, апплексии плаценты были выше, когда плацента оставалась низко расположенной после 30 нед. беременности (Matsumoto et al., 1987). Kawarabayashi и соавт. (1987) изучили в клинике значение малых сокращений миометрия с помощью наружного токодинамометра у 578 беременных со сроками 20–42 нед. беременности (всего записано 6363 гистерограммы). Малые сокращения наблюдались в 7,5% наблюдений. Они отмечались в течение каждой недели беременности и градуально снижались по мере ее прогрессирования. Малые маточные сокращения отмечались и на фоне внутривенной инфузии β -адреномиметика при лечении преждевременных родов. Малые маточные сокращения, по мнению авторов, указывают на степень контрактильности и говорят об угрозе прерывания лишь относительно и, вероятно, не приводят к плохому прогнозу, если большие маточные сокращения удастся устранить введением β -адреномиметиков.

В результате проведенных клинико-физиологических исследований в основной (230 женщин) и в контрольной группах (200 женщин) было показано: одна из особенностей течения беременности связана с тем, что свыше половины беременных женщин составили пациентки моложе 30 лет.

Среди гинекологических заболеваний обращает на себя внимание, что при преждевременных родах у каждой четвертой имелись воспалительные заболевания гениталий, особенно хроническое воспаление придатков матки. У каждой пятой – бесплодие и оперативные вмешательства на придатках и матке. У половины обследованных отмечена эрозия шейки матки.

Среди экстрагенитальных заболеваний $2/3$ пациенток в анамнезе перенесли детские инфекции. Хронические заболевания верхних дыхательных путей наблюдались почти у каждой второй женщины. У половины беременных женщин имели место заболевания сердечно-сосудистой системы. Заболевания мочевыводящих путей отмечены у каждой третьей и у половины женщин – заболевания эндокринной

системы. Половина всех обследованных пациенток составили повторнородящие женщины.

При изучении течения настоящей беременности обращает на себя внимание наличие у большинства женщин отягощенного акушерского анамнеза – большое количество экстрагенитальных заболеваний и значительное число женщин с искусственными абортами. Привычное невынашивание также отмечено у многих женщин.

Осложненное течение беременности, в частности угроза прерывания беременности как в ранние, так и в поздние сроки, отмечена у подавляющего большинства женщин. Свыше 50% пациенток имели гестоз, при этом наиболее часто отмечалась нефропатия I степени. Отмечается также высокая частота урогенитальной инфекции – у 60% беременных основной группы и у 45% беременных контрольной группы. Становится уже традиционным высокий уровень анемии беременных (до 60%), а также наличие гипотрофии плода (50% беременных женщин).

В связи с применением сочетания β -адреномиметика гинипрала и антагониста Са верапамила с целью регуляции родовой деятельности представляет интерес характер частоты основных осложнений родов. В частности, отмечено увеличение в 2 раза частоты своевременного излития вод в условиях применения регуляции родовой деятельности при преждевременных родах и снижение частоты раннего излития вод.

На фоне регуляции родовой деятельности удалось снизить частоту быстрых родов в 4 раза и дискоординированной родовой деятельности почти в 2 раза. Обращает на себя внимание, что началу преждевременных родов у 36% женщин предшествовали нерегулярные маточные сокращения, которые беременные ощущали субъективно. Клиническими признаками угрожающего прерывания беременности у данного контингента беременных, у которых впоследствии начались преждевременные роды, были: болезненные регулярные или нерегулярные напряжения матки, определяемые как пальпаторно, так и по данным наружной гистерографии, без или с изменениями шейки матки, а также чувство дискомфорта, нарушающее обычный ритм

жизни беременных и приводящее к нарастанию симптомов угрожающего прерывания беременности.

Критериями, исключающими назначение β -адреномиметиков и антагонистов Са, в нашем исследовании служили выраженная артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ниже 50 мм рт. ст.); врожденные пороки развития плода, тяжелые формы гестоза (нефропатия III степени, преэклампсия), предлежание и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, хориоамнионит или лихорадка другой этиологии. Об угрозе начавшихся преждевременных родов и степени ее выраженности судили по жалобам беременных, данным наружного и внутреннего исследования, УЗИ, наружной гистерографии. В основу диагностирования угрозы преждевременного прерывания беременности легли следующие признаки:

- боли внизу живота и поясничной области тянущего, ноющего или схваткообразного характера;
- сокращения матки (регулярные или нерегулярные), повышенная возбудимость матки, сопровождающаяся ноющими или тянущими болями внизу живота и пояснице, изменения со стороны шейки матки (укорочение шейки матки и проходимость цервикального канала, определяемые при внутреннем исследовании), а также кровянистые выделения из половых путей.

Кроме того, нами при начавшихся преждевременных родах определялась интенсивность маточных сокращений, интервалы между сокращениями и их продолжительность по данным клиники и гистерографии.

При изучении общей продолжительности родов в условиях регуляции родовой деятельности гинипралом и верапамилом было установлено, что она была в пределах физиологических колебаний.

Оперативное родоразрешение не было связано с применением указанных препаратов, и операция кесарева сечения в основном производилась по показаниям со стороны матери (диабетическая фетопатия, аномалии прикрепления плаценты, исключение родовой деятельности при осложненном сахарном диабете). В то же время отмечено уменьшение количества операций по сочетанным показаниям в ус-

ловиях применения гинипрала и верапамила. Отмечено снижение частоты ручных вхождений в полость матки. Практически каждая пятая роженица имела осложненное течение послеродового периода, при этом субинволюция матки была в 3 раза реже в основной группе, по сравнению с контрольной.

При анализе исхода преждевременных родов в условиях регуляции родовой деятельности отмечено уменьшение количества рождения детей с оценкой по шкале Апгар 6 баллов и ниже. Более половины детей имели массу тела свыше 2000 г. До 2000 г в обеих группах было 40% недоношенных детей.

При анализе характера и частоты патологии раннего неонатального периода у недоношенных детей более половины имели гипотрофию и задержку внутриутробного развития; более чем у половины детей выявлена внутриутробная инфекция, причем у каждого четвертого хламидийной этиологии, и у каждого третьего – поражение легких.

Таким образом, у недоношенных детей как в основной, так и в контрольной группе в значительном проценте имеют место нарушения функции центральной нервной системы, в том числе и нарушений мозгового кровообращения. Недоношенные дети в обследованных группах часто имели внутриутробную инфекцию, особенно хламидийную.

При анализе клинико-физиологических исследований, в частности особенностей сократительной деятельности матки в условиях применения гинипрала и верапамила, замечено, что данные препараты вначале способствовали уменьшению маточной активности, в дальнейшем на фоне применения утеротропных средств обеспечивали более плавное течение родов.

В случае лечения первичной слабости родовой деятельности в условиях преждевременных родов применялась комбинация гинипрала и верапамила в уменьшенных вдвое дозах на фоне введения окситоческих средств. При этом маточная активность повышалась за счет преимущественного увеличения длительности и частоты схваток, а уменьшение общей продолжительности родов происходило за счет более быстрого раскрытия маточного зева, возможно, по причине

спазмолитического действия указанных препаратов и изменения гемодинамики «рожающей» матки. Регуляция родовой деятельности может быть достигнута половинной дозой гинипрала, введенного внутривенно капельно, а также внутривенным капельным введением в другую вену 2,5 мг верапамила, разведенного в 100 мл изотонического раствора NaCl. Инфузия продолжается с частотой 20 кап/мин.

При преждевременных родах, осложнившихся преждевременным или ранним отхождением вод, наблюдается большая продолжительность схваток, укорачивается средняя длительность пауз между ними и незначительно возрастает интенсивность схваток по мере нарастания безводного промежутка. Существенно отметить, что при спонтанном возникновении родовой деятельности назначение гинипрала и верапамила не следует начинать ранее 4–6 ч безводного промежутка.

В случае дискоординированной родовой деятельности рекомендуется применение гинипрала в половинной дозе внутривенно капельно и одновременное введение верапамила в дозе 50 мкг/кг, для чего 5 мг препарата растворяют в 100 мл 0,9% раствора NaCl с частотой введения 20 кап/мин.

При быстрых и стремительных преждевременных родах, при чрезмерной родовой деятельности, когда имеет место более высокий базальный (основной) тонус матки на фоне сниженного общего внутриматочного давления, большей продолжительности схваток, а также систолы и диастолы схваток, что, очевидно, приводит к более быстрому течению родов, гинипрал назначается в той же дозе, а верапамил необходимо вводить в концентрации 75 мкг/мл, т. е. 7,5 мг препарата необходимо растворить в 100 мл физиологического раствора и вводить со скоростью 20–40 кап/мин.

При изучении состояния плода, по данным кардиотокографии, прямой электрокардиографии плода, двигательной активности плода, достоверных изменений кардиотокограммы на фоне применения гинипрала и верапамила с целью регуляции родовой деятельности не выявлено. В то же время при нарушении сократительной деятельности матки, по данным клиники и гистерографии, особенно при появлении дискоординированной родовой деятельности, во всех

случаях на кардиограмме имелись признаки нарушения жизнедеятельности плода. После введения гинипрала и верапамила, на фоне сниженного базального тонуса матки, показатели состояния плода нормализовались (увеличились величина миокардиального рефлекса и внутриминутные колебания ЧСС плода), отмечено также достоверное увеличение шевелений плода и появление акцелераций на схватку.

По данным прямой электрокардиографии плода, применение гинипрала и верапамила способствовало достоверным изменениям интервала RR, интервала PQ, продолжительности QT. Показатель продолжительности QRS остался практически без изменений.

Таким образом, указанные препараты приводили к нормализации дислокации сегмента ST, что, очевидно, связано с улучшением маточно-плацентарного кровотока и, вероятно, с улучшением обменных процессов в миокарде плода за счет нормализации маточной активности, улучшения показателей гемодинамики матери и плода.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения комбинации гинипрала и верапамила при аномалиях родовой деятельности, что позволяет улучшить регуляцию родовой деятельности, уменьшить общую дозу препаратов и за счет этого снизить выраженность реакций у матери, плода и новорожденного ребенка.

ГЛАВА 9. НАРУШЕНИЯ МАГНИЕВОГО ОБМЕНА

9.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Mg – это четвертый из основных катионов организма, занимает второе место после К среди внутриклеточных катионов. Он играет важную роль, являясь кофактором различных ферментов, большая часть которых утилизирует АТФ. Mg увеличивает порог стимуляции нервных волокон и в фармакологических дозах оказывает курареподобное действие на нервно-мышечные функции, ингибируя, по-видимому, высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах. Он снижает периферическое сопротивление и уменьшает давление крови. Mg, так же как и Са, играет определенную роль в регуляции паратиреоидного гормона. Гипермагниемия подавляет высвобождение паратгормона. Острая гипомагниемия обладает противоположным эффектом; однако резко выраженный дефицит Mg уменьшает высвобождение паратиреоидного гормона. В условиях *in vitro* Mg увеличивает растворимость как Са, так и Р. Mg является незаменимым звеном, обуславливающим целостность рибосом и соединяющим их с РНК. Он служит кофактором для всех ферментов, использующих АТФ при переносе фосфатных групп, и для многих других ферментов, действие которых связано с переносом групп или гидролизом. Mg ингибирует высвобождение ацетилхолина в концевой пла-

стине двигательного нерва и во многих случаях действует как обратимый антагонист Ca.

9.2. ЗАПАСЫ Mg В ОРГАНИЗМЕ

Общий Mg организма составляет приблизительно 2000 мэкв, или 25 г. Аналогично Ca лишь небольшая часть Mg (около 1%) находится во внеклеточной жидкости. Приблизительно 60% Mg организма обнаружено в кости, где большая часть его связана с кристаллами патитов. Приблизительно 20% общего Mg организма локализовано в мышцах. Остальные 20% находятся в других тканях организма. Высокое содержание Mg обнаружено в печени.

Изучение случаев дефицита Mg показывает, что поддержание сывороточной концентрации зависит от потребления его с пищей и высокоэффективных почечных и кишечных механизмов сохранения его в организме, вероятно, отчасти регулируемых паратгормоном. В эксперименте через 7 суток после перехода на дефицитную по Mg диету экскреция его с мочой и калом падает примерно до 1 мэкв/сут. Реакция кишечника на дефицит Mg нарушается при высоком потреблении с пищей Ca и фосфатов.

Около 70% сыворотки Mg представляет собой ультрафильтруемую фракцию (примерно 55% находится в свободном или ионизированном виде); остальное связано с белками. Как и в случае Ca, связывание Mg с белками зависит от pH.

Между его концентрацией в сыворотке и общим количеством в организме или внутриклеточным содержанием нет прямой связи. Тем не менее тяжелая гипомагниемия может отражать снижение запасов Mg в организме. Концентрация Mg в крови поддерживается в узких пределах и колеблется (1,5–1,9 мэкв/л). Содержание Mg в эритроцитах равно приблизительно 5 мэкв/л.

Физиологические функции и фармакологическое действие.

Mg угнетает ЦНС, и при снижении его содержания может повыситься возбудимость, возникает спутанность сознания и судороги. Он оказывает также местноанестезирующее действие и вызывает угнете-

ние передачи в области нервно-мышечного синапса, снижает возбудимость клеточной мембраны мышечных волокон. При использовании больших доз Mg, когда уровень его повышается до 5 ммоль/л, может наступить паралич дыхания.

Угнетение ЦНС и нервно-мышечной передачи, вызванное Mg, устраняется Ca. Парадоксально то, что оба эти агента являются центральными депрессантами, однако центральное наркотическое действие больших количеств Mg устраняется при введении Ca.

Для угнетения миокарда требуются более высокие дозы Mg, чем для угнетения скелетной мускулатуры. Однако при концентрации в плазме, превышающей 5 ммоль/л, может развиваться блокада проводимости в миокарде с удлинением интервала PR и расширением комплексов QRS на ЭКГ.

Mg вызывает расширение периферических сосудов. Небольшие дозы его обычно вызывают покраснение кожи лица, а большие могут обусловить гипотензию. Неизвестно, является ли это следствием релаксации гладкой мускулатуры или блокады ганглиев.

9.3. БАЛАНС Mg

Ежедневно с пищей в организм поступает приблизительно 300 мг, или 25 мэкв Mg. Значительную часть Mg пищи поставляют зеленые овощи. В нормальных условиях абсорбируется только 30–40% поступающего с пищей Mg. Ниже представлены пищевые продукты, богатые Mg:

- зелень, листовые овощи (например, листья свеклы);
- морепродукты и мясо;
- орехи и семечки;
- пшеничные отруби;
- соевая мука;
- бобы;
- бананы;
- апельсины;
- грейпфруты;
- шоколад;

- патока;
- кокосы.

Минимальное поступление Mg в количестве 0,3 мэкв/кг массы тела необходимо для поддержания магниевого баланса у человека. Приблизительно $\frac{1}{3}$ всего поступившего Mg выводится с мочой, остальное – с калом. Таким образом, при нахождении на обычной диете, содержащей примерно 300 мг Mg, 30–40% поступившего с пищей Mg всасывается. Небольшое количество Mg, примерно 15–30 мг/сут, секретировается в желудочно-кишечном тракте. Почки фильтруют приблизительно 2 г Mg за сутки, около 100 мг выделяется с мочой. Таким образом, 95% фильтрационной нагрузки Mg реабсорбируется, а 5% – экскретируется с мочой. В состоянии дефицита Mg почки способны уменьшить количество экскретируемого с мочой Mg до 0,5% и ниже от профильтровавшегося количества. С другой стороны, во время инфузии Mg или у больных с далеко зашедшей почечной недостаточностью почки способны выводить 40–70% профильтрованного количества Mg. Проксимальный каналец мало проницаем для Mg. В нисходящем колене петли Генле концентрация Mg возрастает в несколько раз. Толстое восходящее колено петли Генле, по-видимому, играет основную роль в реабсорбции Mg. В восходящем колене реабсорбируется 60% профильтровавшегося количества Mg.

Таким образом, в отличие от реабсорбции Ca, толстая восходящая часть петли Генле, по-видимому, является наиболее важным участком нефрона, регулирующим реабсорбцию Mg. Более того, в противоположность Na, Ca и фосфату, реабсорбция Mg в проксимальном канальце до некоторой степени ограничена.

В норме уровень Mg в плазме крови – 1,5–2,5 мэкв/л. Приблизительно от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{3}$ Mg связано с белками плазмы, малая доля – с другими веществами (комплексные соединения), а оставшаяся часть свободна, или ионизирована. Именно эта свободная, или ионизированная, часть является физиологически важной. Как в случае с уровнем Ca, определение уровня Mg должно проводиться с учетом содержания альбумина в плазме крови. При гипоальбуминемии общее количество Mg будет снижено, но в то же время количество ионизированного Mg может и не измениться.

Лабораторные тесты (нормальные значения величин). Нормальные значения могут значительно варьироваться при использовании различных лабораторных методов.

Крайне существенно подчеркнуть положение Р. М. Фогороса (1999) о том, что Mg не уделяли столько внимания, как остальным электролитам, что отражает общее, неизменно повторяющееся явление и слабое звено в исследованиях: если какой-либо показатель трудно измерить, его пытаются игнорировать, несмотря на потенциальную важность. Проблема заключается не только в сложности метаболизма Mg (абсорбция в кишечнике значительно варьируется и зависит от содержания Mg в пище; почечную экскрецию Mg также трудно изучать), но и в том, что концентрация Mg в сыворотке крови *плохо отражает* его содержание в организме, а достаточно простого метода оценки запасов Mg в организме не предложено.

Однако не так давно стал возрастать интерес к внутривенному использованию Mg для лечения различных медицинских состояний (в дополнение к его традиционному месту в лечении преэклампсии): астмы, ишемической болезни сердца и, в особенности, сердечных аритмий.

Точный механизм, посредством которого Mg подавляет аритмии, до сих пор неизвестен. Тот факт, что Mg может воздействовать на электрофизиологию сердца, неувидителен: среди ферментных систем, в которых Mg играет ключевую роль, присутствует натрий-калиевый насос. Mg способен существенно влиять на транспорт Na и K через клеточные мембраны и, следовательно, на сердечный потенциал действия.

Mg сыворотки. Норма: 1,8–3 мг%, или 1,5–2,5 мэкв/л, СИ: 0,75–1,25 ммоль/л. Примечание: 1 мэкв = 0,5 ммоль = 12,3 мг Mg^{2+} ; 1 г $MgSO_4$ = 8 мэкв = 98 мг элементарного Mg.

Физиологическая основа. Mg является преимущественно внутриклеточным электролитом. Внеклеточно он способствует нервно-мышечному возбуждению. Дефицит Mg может наблюдаться при его нормальном или слегка сниженном содержании во внеклеточных

жидкостях. Низкий уровень Mg в плазме приводит к тетании, слабости, сонливости, дезориентации.

Интерпретации.

1. Повышение показателя имеет место при почечной недостаточности и при передозировке растворов Mg.
2. Снижение показателя имеет место при хронической диарее, острой потере кишечной жидкости, голодании, хроническом алкоголизме, хроническом гепатите, печеночной недостаточности, повышенном мочеотделении (диуретики), неадекватном парентеральном питании. Недостаток Mg может наблюдаться при гипокальциемии и, более того, поддерживает ее у пациентов с гипопаратиреозом.

9.4. УРОВНИ Mg ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

В эксперименте на крысах установлено, что в последние дни беременности обмен Mg и его концентрация в рогах матки значительно увеличивались, что обусловлено, возможно, большей потребностью в этом катионе на этой стадии беременности и ролью рогов матки как хранилища Mg. Гидрокортизон ацетат (4 мг/100 г массы тела) снижает обмен Mg, но не изменяет его содержания в матке. Сравнительная оценка влияния эстрогенов на уровни содержания Mg в кости и в сыворотке в эксперименте на крысах не выявили различий.

В желудочно-кишечном тракте Mg всасывается в основном в тонком кишечнике (20 мэкв/сут), однако процент реабсорбции (79–27%) зависит от содержания Mg в пище. Активное всасывание Mg является витамин D зависимым; с мочой у человека экскретируется 3% Mg, но выведение повышается до 25%, если Mg вводят со скоростью 8 мэкв/ч внутривенно. 20% профильтровавшегося Mg реабсорбируется в проксимальных канальцах и 65% – в петле Генле. При дефиците Mg развивается гипокалиемия и гипокальциемия, свидетельствующие, что Mg играет важную роль в метаболизме этих ионов.

На клеточном уровне Mg влияет на проницаемость мембран, взаимодействуя с Ca-каналами, снижая поступление Ca через мембраны

сарколеммы, конкурирует с Са за места связывания на актине и модулирует цАМФ-систему.

Mg влияет через Na-K-АТФазу на поступление в клетку Na и K, поддерживая трансмембранный градиент этих веществ. Вследствие этого при нарушениях баланса Mg развивается повышенная нейромышечная возбудимость. Поскольку содержание Mg в сыворотке не коррелируется запасами его в организме, для выявления дефицита Mg применяется определение его *экскреции с суточной мочой*. У беременных с преэклампсией введение Mg не только уменьшает поступление Са в клетку, но и способствует *увеличению* продукции простаглицлина. Mg способен вызвать дилатацию бронхов при бронхиальной астме. Передозировка Mg влечет покраснение кожи и чувство жара, затем исчезают сухожильные рефлексy, изменяется ЭКГ. При концентрации Mg в сыворотке свыше 10 мэкв/л развивается паралич дыхания, а свыше 15 мэкв/л – паралич сердца. По сравнению с экспериментами на животных, в исследовании Cunze и соавт. (1993) у 190 беременных было изучено содержание Mg в плазме, миометрии и обнаружено существенное снижение уровня Mg в сроки 27–40 нед. беременности в сыворотке (плазме) и в миометрии. В конце беременности уровни Mg существенно ниже и коррелируются уровнем в плазме и в миометрии ($p < 0,001$). Снижение уровня Mg связано с началом родовой деятельности. По некоторым данным, снижение уровня Mg в сыворотке крови при нормальной беременности и гестозе наблюдается чаще в сроки беременности 25–28 нед. (Ajayi, 1985). Исследования последних лет показали, что содержание Mg существенно снижается во время беременности. Spätling (1986) показал, что уровень Mg в плазме снижается с 0,86 до 0,72 ммоль/л, очевидно, за счет увеличения плазмы и экскреции Mg с мочой. Существенное повышение уровня Mg было обнаружено в 25% наблюдений. Хроническая гипомагниемия наблюдается при накоплении Mg в тканях. Содержание Mg в миометрии было определено у 100 беременных при операции кесарева сечения в плановом порядке. Выявлено, что содержание Mg в миометрии снижается по мере прогрессирования беременности, и имеется высокая корреляция между содержанием Mg в миометрии и плазме крови. Из этого можно сделать вывод, что,

несмотря на увеличение потребности в Mg в этот период беременности, имеется еще большая его потеря через почки за счет повышения гломерулярной фильтрации, которая неадекватно компенсируется. Возможно, что недостаток Mg может привести к преждевременным родам, так как уменьшение частоты преждевременных родов наблюдалось при использовании 10–15 ммоль Mg в сутки внутрь. Показано уменьшение частоты маточных сокращений, а если применялись β -адреномиметики, то их доза уменьшалась (Spätling, 1981). Показано *in vitro* и *in vivo*, что Mg в высоких дозах может угнетать активность миометрия при его внутривенном введении. Наши экспериментальные и клинические данные (Абрамченко В. В., Гуськова Н. А., 1984) подтвердили, что абсолютная и относительная эффективность лечения при применении $MgSO_4$ и метацина отмечалась у 54,4% женщин.

В то же время существенно отметить, что *очень трудно повысить уровень Mg в плазме крови при приеме его внутрь*, хотя эта терапия часто улучшает эффективность лечения угрожающих преждевременных родов (Spätling, 1986; Кошелева Н. Г. и соавт., 1999). Н. Г. Кошелева и соавт. (1999) применяют с этой целью Магне-В₆ в дозе от 1–2 до 4–6 таблеток в день. Возможно длительное применение препарата. Наиболее целесообразно применение Магне-В₆ по 1 таблетке 3 раза в день или в растворе (1 ампула 2 раза в день перорально). В экспериментах *in vivo* на беременных овцах с хронической катетеризацией сосудов показано, что синергетический эффект Mg в качестве токолитика может быть достигнут тогда, когда концентрация его в плазме слегка повышается или остается в пределах нормы (Wischnik et al., 1983). Fehlinger и соавт. (1987) показали, что 58% беременных с преждевременными родами и 3% с течением нормальной беременности подтвердили положительную корреляцию между дефицитом Mg и частотой угрозы прерывания беременности. Показано, что дефицит Mg повышает частоту невынашивания, гестоза, внутриутробной задержки развития плода.

В руководстве М. Энкин и соавт. (1999) показано, что влияние рутинного введения всем женщинам $MgSO_4$ на неблагоприятные

исходы родов, включая наступление преждевременных родов, изучалось в нескольких клинических испытаниях. К сожалению, как указывают авторы, во всех случаях прослеживается определенная потенциальная опасность методологических систематических ошибок, и поэтому интерпретация результатов должна быть весьма осторожной. Несмотря на то что данные этих испытаний показывают снижение количества преждевременных родов на фоне применения $MgSO_4$, необходимы гораздо более убедительные доказательства, прежде чем эти данные могут быть приняты за истинные факты. Никаких статистически достоверных различий по всем изученным показателям исходов родов для ребенка не наблюдалось.

$MgSO_4$ также используется для ингибирования досрочных родов, хотя контролируемые с плацебо клинические испытания не показали его эффективности по критерию уменьшения каких-либо неблагоприятных исходов во время родов. Сравнительные исследования $MgSO_4$ и β -миметиков не дали какой-либо полезной информации. Комбинация с ним ритодрина приводила к более тяжелым побочным осложнениям, по сравнению с использованием только одного ритодрина.

Отек легких наблюдался при преждевременных родах в случае сочетания $MgSO_4$ с кортикостероидами. Поскольку Mg преимущественно выводится почками, то увеличение его уровня в крови (гипермагниемия) может встречаться, если нарушена функция почек. Это приводит к снижению рефлексов, угнетению дыхания, нарушениям проводимости миокарда, остановке сердца и смерти. Систематическое обследование состояния коленного рефлекса считается защитой от тяжелых осложнений, так как такого типа периферические рефлексы исчезают при более низких уровнях Mg в крови, по сравнению с ответственными за развитие дыхательной недостаточности и нарушения проводимости миокарда.

Уровень Mg в крови плода тесно коррелирует с показателем у матери. Дети, рожденные в период лечения Mg или вскоре после этого, отличаются сонливостью и вялостью, мышечный тонус у них низкий, уровень Ca в крови снижен. Таким детям, возможно, требуются 3–4 дня для выведения избытка Mg.

Несмотря на то что сернистый Mg, возможно, и является эффективным средством для предотвращения сокращений матки у женщин, которые фактически не находятся в состоянии преждевременных родов, все-таки место препарата при начавшихся преждевременных родах не определено. Кроме того, могут наблюдаться серьезные побочные осложнения (Энкин М. и соавт., 1999).

В ряде современных исследований показано, что применение $MgSO_4$ при лечении преждевременных родов до 34 нед. может оказывать неблагоприятное влияние на адаптационные возможности мозгового кровотока к гипоксии и приводить к повышенной перинатальной смертности.

Пищевые добавки с Mg при беременности (в основном применение 15 ммоль/сут Mg аспартата-гидрохлорида) в течение всей беременности или начиная с 16 нед. беременности, по данным ряда авторов, оказывают положительное влияние (Кошелева Н. Г. и соавт., 1999; Conradt et al., 1983; Spätling L., Spätling G., 1988; Kovacs et al., 1988; Motoyama et al., 1989 и др.). По данным других авторов (Пенев И. и соавт., 1987; Sibai et al., 1989; Skajaa, Dorup, 1991 и др.), Mg не влияет на уменьшение частоты преждевременных родов, преэклампсии, задержки внутриутробного развития плода, снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

$MgSO_4$ с целью терапии впервые применили С. М. Steer, R. H. Petric (1977). В небольшом рандомизированном исследовании они показали пролонгирование беременности на 24 ч у 24 из 31 беременной, по сравнению с 14 из 31, получавших алкоголь, и у 4 из 9 беременных с применением внутривенно декстрозы. Парентеральное введение $MgSO_4$ может угнетать сократительную деятельность миометрия посредством влияния на высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах. Сообщалось о 2 случаях развития отека легких у пациенток, которые получали во время преждевременно начавшихся родов Mg в сочетании со стероидами (Elliot et al., 1979). Mg проникает через плаценту; гипермагниемия и гипокальциемия у новорожденного редко принимают тяжелую форму (Cruikshank et al., 1979), но они могут быть причиной развития гипотонии и угнетения дыхания у новорожденного. Harbert, Spisso (1983) у 108 бере-

менных отметили хороший эффект $MgSO_4$ при лечении преждевременных родов, но эти беременные одновременно (около $\frac{3}{4}$ всего количества) получали внутрь изоксуприн. Пролонгирование беременности свыше 48 ч отмечено у 66% беременных, у 21% наступили роды на фоне продолжающегося введения $MgSO_4$. Перинатальные потери составили 9%, $\frac{1}{3}$ их была обусловлена врожденными пороками развития плода и преждевременной отслойкой плаценты. В большом ретроспективном исследовании у 355 беременных при сроках беременности 25–35 нед. пролонгирование беременности на 48 ч отмечено у 87% при раскрытии маточного зева 2 см и меньше, у 62% – при раскрытии зева на 2–5 см и у 31% – при раскрытии маточного зева на 6 см и свыше (Elliot, 1983). У 4 беременных был отек легких. Не приведены данные о неонатальной смертности или заболеваемости у новорожденных, отсутствовала группа сравнения, поэтому эти данные трудно интерпретировать.

$MgSO_4$ обычно вводится внутримышечно в дозе 4–8 г в течение 8 ч или внутривенно в виде инфузии, начиная с основной дозы 4 г с последующей поддерживающей дозой 1–2 г/ч (Cruikshank и соавт., 1979). В качестве альтернативы вводится 0,14 г/мин в течение 1 ч с последующим назначением в течение 1 ч 0,08 г/мин, далее применяется поддерживающая доза 0,04 г/мин внутривенно в 5% растворе декстрозы (Harbert, Spisso, 1983). Hiltmann и соавт. (1985) при изучении влияния $MgSO_4$ на миометрий человека в условиях *in vitro* показали, что Mg, начиная с дозы 2–8 ммоль/л, существенно снижал частоту сокращений. Спонтанная маточная активность полосок миометрии полностью угнетается Mg в концентрации 16 ммоль/л. При этом амплитуда маточных сокращений слегка повышается при концентрации Mg до 4 ммоль/л и снижается при более высокой концентрации. Авторы в эксперименте на 46 полосках миометрии показали, что при концентрации Mg 0,5 ммоль/л активность полосок миометрии равнялась 100%, при концентрации 1 ммоль/л снижение данного показателя наблюдалось на 12,4%, при концентрации 2 ммоль/л активность уменьшалась на 30%, при концентрации 4 ммоль/л – на 50%. Концентрация свыше 16 ммоль/л полностью блокирует маточную активность.

В условиях *in vivo* авторы не обнаружили никаких изменений маточной активности (амплитуды, частоты тонуса матки) после введения Mg. После внутривенного введения болюса Mg в концентрации 10,68 ммоль/л в родах маточная активность не изменялась на протяжении 50 мин.

Таким образом, эксперименты в условиях *in vitro* не подтверждаются данными, проведенными в условиях *in vivo*. Авторы также не отметили повышения уровня Mg в сыворотке после введения внутривенно болюса в дозе 10,68 ммоль/л. Отмечено лишь временное повышение уровня Mg до 0,1 ммоль/л. Этим можно объяснить отсутствие болюсного введения $MgSO_4$ на маточную активность *in vivo*. В то же время, по мнению авторов, прием внутрь $MgSO_4$ за счет медленной абсорбции не позволяет ему проявить себя в качестве как антагониста Ca. Только внутривенное введение $MgSO_4$ и достижение в сыворотке концентрации Mg по крайней мере 2 ммоль/л позволяет Mg проявить свойства как антагониста Ca.

9.5. ГИПОМАГНИЕМИЯ

Гипомагниемию определяют как уменьшение концентрации Mg в сыворотке $< 1,6$ мэкв/л 1,9 мг%, или 1,5 мг (100 мл).

Гипомагниемия обычно наблюдается при сниженной его абсорбции в ЖКТ или при увеличении потерь с почками. Это состояние может быть следствием потерь из ЖКТ (например, со рвотой, диареей) или длительного применения не содержащих Mg парентеральных растворов. Алкоголики и больные в критическом состоянии – 2 основные группы пациентов, для которых характерна гипомагниемия. Она также часто связана с гипокальциемией и гипокалиемией. Симптомы гипомагниемии обычно появляются, если уровень Mg падает ниже 1 мэкв/л.

Тяжелую гипомагниемию часто приравнивают к общему снижению содержания Mg в организме. Однако концентрация в сыворотке, даже если измеряется уровень свободного ионизирования Mg, может и не отражать его содержания в клетках или костные запасы.

Гипомагниемия новорожденных встречается у здоровых недоношенных, при синдроме ДиДжордже, при семейном гипопаратиреозе, после обменного переливания крови, а также у грудных детей, матери которых страдают сахарным диабетом, гестозом, гиперпаратиреозом и дефицитом Mg. Часто сопровождается гипокальциемией и гипофосфатемией.

Клиническая картина и диагноз. Расстройства, связанные с дефицитом Mg, имеют сложный характер и обычно сопровождаются множественными нарушениями питания и обмена веществ. Кроме того, поскольку, как хорошо известно, ионы Mg действуют подобно кураре, снижение повышенной нервно-мышечной возбудимости при введении Mg вовсе необязательно означает, что эта повышенная возбудимость вызвана именно его дефицитом.

Клинические симптомы недостаточности Mg наиболее ярко проявляются в условиях эксперимента у добровольцев: наблюдаются анорексия, тошнота, рвота, сонливость, слабость, изменения личности, тетания (например, положительные симптомы Труссо или Хвостека, а также спонтанный карпопедальный спазм), тремор и фасцикуляции (подергивания) мышц. Неврологические симптомы, особенно тетания, коррелируют с развитием гипокальциемии и гипокалиемии. При электромиографии регистрируются потенциалы, характерные для миопатии. Изменения на ЭКГ также указывают на гипокальциемию или гипокалиемию. Возможно, гипомагниемия может приводить к генерализованным тонико-клоническим судорогам, особенно у детей, хотя в эксперименте этого и не наблюдалось.

Факторами риска являются:

- хронический алкоголизм – наиболее частая причина гипомагниемии из-за комбинации недостаточного его поступления с пищей, сниженной абсорбции из ЖКТ и повышенной почечной экскреции вследствие действия этанола;
- синдром мальабсорбции отмечается при раке, колите, нарушении функции поджелудочной железы и резекции отделов желудка или кишечника;

- повышенные потери из ЖКТ: длительная рвота, дренирование желудка или диарея;
- применение препаратов для парентерального введения с низким содержанием Mg или без него;
- диабетический кетоацидоз или плохо контролируемый диабет вызывают перемещение Mg из клеток и его удаление почками из-за осмотического диуреза вследствие глюкозурии;
- препараты, которые увеличивают почечную экскрецию, – петлевые диуретики, амфотерицин, гентамицин, цисплатин, дигоксин, циклоспорин и пентамидин;
- белково-калорийное голодание;
- сердечно-легочный шунт.

Диагностика гипомагниемии.

Лабораторные данные. Гипомагниемия часто развивается в результате резкого обеднения организма Mg. При стеаторее, алкоголизме или других состояниях, сопровождающихся дефицитом Mg, обычно отмечаются также гипокалиемия и гипокальциемия. При этих состояниях гипокальциемия резистентна к введению Ca и купируется Mg. Могут иметь место гипокалиемия с усилением экскреции K с мочой и метаболический алкалоз. Необъяснимые гипокальциемия и гипокалиемия могут указывать на возможность дефицита Mg.

Диагностические тесты.

1. Концентрация Mg в плазме крови менее 1,5 мэкв/л. К сожалению, нормальный уровень Mg в плазме крови не исключает наличия внутриклеточного дефицита.
2. Концентрация ионизированного Mg в плазме крови: тест, который служит лучшим индикатором уровня внутриклеточного Mg, так как внутриклеточный и внеклеточный уровни Mg одинаковы.
3. Концентрация Mg в моче помогает диагностировать почечную этиологию снижения запасов его в организме; может проводиться после парентерального применения $MgSO_4$ (тест нагрузки Mg).
4. Концентрация альбумина в плазме крови: снижение уровня альбумина может сопровождаться гипомагниемией из-за уменьшения количества связанного с белками Mg.

5. Концентрация К в плазме крови может понижаться вследствие нарушения функции калий-натриевого насоса и перемещения К внутрь клетки и сопутствующей потерей К с мочой. Такая гипокалиемия иногда устойчива к лечению препаратами К до тех пор, пока не будет устранен дефицит Mg.
6. Концентрация Са в плазме крови: гипомагниемия может вызвать гипокальциемию из-за снижения высвобождения и активности паратгормона. Паратгормон – первичный регулятор уровня Са в плазме крови.
7. Электрокардиограмма может отражать дефицит Mg, Са и К (тахикардии, увеличение длительности интервалов PR и QT, уширение комплекса QRS, депрессия сегмента ST и уплощение зубца T). Признаком дигиталисной интоксикации являются политопные желудочковые экстрасистолы, желудочковая бигеминия, пароксизмальная предсердная тахикардия с различной степенью АВ-блокады и другие типы блокады сердца. Аритмии, связанные с гипомагниемией, включают желудочковую эктопию, тахикардию типа «пируэт» (torsades de pointes) и фибрилляцию предсердий (Горн Мима М. и соавт., 1999).

9.6. ЛЕЧЕНИЕ ГИПОМАГНИЕМИИ

Когда магниевая недостаточность проявляется клинически или сопровождается тяжелой стойкой гипомагниемией (уровень Mg в сыворотке меньше 1 мэкв/л, т. е. 1,2 мг%), показано введение солей Mg (сульфата или хлорида). В таких случаях его дефицит может составлять 1–2 мэкв/л (12–24 мг/кг) и вводить следует количества, вдвое превышающие установленный дефицит (при неизменном функционировании почек), поскольку примерно 50% вводимого Mg выделяется с мочой. Обычно в первые 24 ч вводят столько, чтобы покрыть половину дефицита, а остальное – в течение последующих 4 дней. Если восполнять Mg приходится парентерально, то применяют, как правило, гептагидрат $MgSO_4$ ($MgSO_4 \times 7H_2O$), который продается в виде 20% раствора (2 г/10 мл), или 25% раствор (2,5 г/10 мл) в ампу-

лах по 5, 10 и 20 мл, внутримышечно или внутривенно. В вену растворы вводят медленно. Один грамм $MgSO_4 \times 7H_2O$ содержит 8,1 мэкв, т. е. 97,56 мг элементарного Mg. В ходе лечения, особенно при парентеральном введении или почечной недостаточности, следует часто определять уровень Mg в сыворотке. Лечение продолжают до тех пор, пока этот уровень не нормализуется.

В неотложных случаях (например, судороги при резкой гипомagneмией) рекомендуется внутривенное введение 2–4 г гептагидрата $MgSO_4$ в виде 20% (25%) раствора в 20–30 мл 5% водного раствора глюкозы за 5–15 мин. Если судороги продолжаются, эту процедуру повторяют, доводя общее количество вводимого препарата до 10 г за следующие 6 ч. При благоприятной клинической реакции в течение 24 ч вводят 10 г в 0,5–1 л 5% водного раствора глюкозы, а затем по 2,5 г каждые 12 ч до восполнения дефицита. При значительной недостаточности (уровень Mg в сыворотке меньше 1 мэкв/л), но менее тяжелых симптомах $MgSO_4 \times 7H_2O$ можно вводить внутривенно (в 5% водном растворе глюкозы) со скоростью 1 г/ч на протяжении 10 ч.

В менее тяжелых случаях постепенное восполнение дефицита достигается путем парентерального введения $MgSO_4 \times 7H_2O$, 0,25–0,5 мэкв/кг/сут. Можно вводить 0,03–0,06 г/кг/сут внутривенно в виде 20% раствора в 5% водном растворе глюкозы или внутримышечно в виде 25% раствора в 4–6 приемов, пока не нормализуется уровень Mg в сыворотке (обычно на это требуется 3–5 сут.). Соли Mg можно принимать и внутрь – они хорошо переносятся, даже при стеаторее.

Новорожденным в неотложных случаях вводят 0,5–2 мл 25% $MgSO_4 \times 7H_2O$ (1,125–0,5 г) внутривенно в течение 10–15 мин или внутримышечно 2–3 раза в сутки, тщательно контролируя ЭКГ. За рубежом вводят 0,25–1 мл 50% $MgSO_4 \times 7H_2O$ (0,125–0,5 г). При этом каждые 2 мл 50% раствора $MgSO_4$ содержат Mg приблизительно 4 ммоль, или 8 мэкв. Каждые 10 мл 10% раствора $MgSO_4$ содержат Mg приблизительно 4 ммоль, или 8 мэкв. Максимальная концентрация Mg для внутривенных инфузий у детей грудного и бо-

лее старшего возраста – 200 мг/мл (Ford и соавт., 1988; Lipkin, 1992).

Соединения Mg. Mg-содержащие антациды обычно включают гидроокиси и окиси Mg. Соли Mg используются также для лечения гипомагниемии, возникающей в результате голодания, алкоголизма и плохого питания. Около 5% Mg-содержащих антацидов, принятых внутрь, абсорбируется системно. Слабительное действие солей Mg обусловлено повышением осмотической нагрузки, стимуляцией секреции и моторики кишечника.

Побочные эффекты. Назначение Mg-содержащих антацидов при почечной недостаточности может привести к фатальной гипермагниемии. Все соединения Mg имеют отношение к возникновению синдрома молочного алкалоза. Это острое состояние характеризуется головной болью, тошнотой, раздражительностью, слабостью, азотемией и гиперкальциемией. Таким образом, из-за высокой вероятности аккумуляции и токсических эффектов необходимо избегать применения солей Mg у пациентов с нарушенной функцией почек. Таким же образом следует ограничить назначение солей Na больным с застойной сердечной недостаточностью. Более того, гипертонические растворы солевых слабительных могут вызывать дегидратацию, и поэтому их необходимо вводить с достаточным количеством воды. Обычная дозировка $MgSO_4$ составляет 10–15 г (5 г содержат 40 мэкв Mg). Это соединение имеет горький вкус и должно приниматься с соком цитрусовых. Магннеевое молочко (водная суспензия гидроокисей Mg): обычная доза для взрослых составляет 15–40 мл и содержит 40–110 мэкв Mg. Таблетки Mg гидроокиси 1,8–3,6 г содержат 62–124 мэкв Mg.

9.7. ГИПЕРМАГНИЕМИЯ

Гипермагниемия (уровень Mg в плазме крови превышает 2,5 мэкв/л, или 2,5 мг%) встречается почти исключительно у больных

с почечной недостаточностью и у тех, кто потребляет чрезмерное количество Mg (например, при использовании Mg-содержащих препаратов). Она также отмечается у больных с первичной недостаточностью коры надпочечников (болезнь Аддисона) или при гипотермии. В редких случаях гипермагниемия является следствием чрезмерного использования Mg-содержащих препаратов (например, антацидов, слабительных растворов для клизм). Так, у больных с нормальной почечной функцией гипермагниемия развивается очень редко, даже если больной потребляет большие количества Mg в виде таких лекарственных препаратов, как антациды или слабительные.

Диагностика гипермагниемии.

Признаки гипермагниемии. Глубокая гипермагниемия блокирует нервно-мышечную проводимость и угнетает проводящую систему сердца. Нервно-мышечный эффект Mg, по-видимому, уменьшается при введении Ca. Незначительная гипермагниемия переносится хорошо. Однако, если уровень Mg в сыворотке крови повышается до 5–6 мг/100 мл, возможно снижение сухожильных рефлексов и появление определенных психических нарушений. Если сывороточный Mg увеличивается до 7–9 мг/100 мл, то снижается частота дыхания и падает давление крови. Если же уровень Mg в сыворотке крови повышается до 10–13 мг/100 мл, то обычно развивается глубокая гипотония и резко выраженная психическая депрессия. При повышении уровня более 15 мг/100 мл может наступить смерть. У больных с умеренной неблагоприятный эффект гипермагниемии зачастую приводит к легкой гипокальциемии вследствие следующих факторов:

- подавления высвобождения паратиреоидного гормона;
- конкуренции за канальцевую реабсорбцию между Mg и Ca, приводящую к пониженной реабсорбции Ca и гиперкальциурии, что усугубляет гипокальциемию, вызванную уменьшенным высвобождением паратгормона.

При хронической почечной недостаточности, вероятно, происходит увеличение содержания Mg в эритроцитах и мышечной ткани, однако имеющиеся данные противоречивы (табл. 6).

Таблица 6

Симптомы магниевой интоксикации

| Уровень Mg^{2+} в сыворотке (мэкв/л) | Симптомы |
|--|---|
| 5–10 | Изменения ЭКГ (удлинение интервала PR и ширины QRS) |
| 10–15 | Отсутствие рефлексов |
| 15–20 | Паралич дыхания |
| 20–25 | Остановка сердца |

Таким образом, при диагностике гипермагниемии важно учитывать:

1. Клинические проявления: тошнота, рвота, покраснение кожи (приливы), потливость, чувство жара, изменение психических функций, сонливость, кома и мышечная слабость или паралич. Паралич дыхательной мускулатуры наступает при уровне Mg в крови выше 10 мэкв/л.
2. Физикальное обследование: гипотензия, кальцификация мягких тканей (метастатическая кальцификация), брадикардия и снижение глубоких сухожильных рефлексов. Коленный рефлекс пропадает при уровне Mg в плазме крови выше 8 мэкв/л.
3. Гемодинамические параметры: снижение артериального давления вследствие периферической вазодилатации.
4. Анамнез и факторы риска:
 - снижение экскреции Ca: почечная недостаточность или недостаточность коры надпочечников;
 - увеличение потребления Mg: чрезмерное использование Mg-содержащих антацидов, растворов для клизм и слабительных средств или увеличение дозы $MgSO_4$ (например, при лечении гипомагниемии или гипертензии беременных).

Диагностические тесты.

1. Концентрация магния в плазме крови превышает 2,5 мэкв/л.
2. ЭКГ: удлинение интервала и АВ-блокада могут наблюдаться при тяжелой гипермагниемии (более 12 мэкв/л).

9.8. ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРМАГНИЕМИИ

1. Устранение причины: отмена или предотвращение использования Mg-содержащих препаратов или пищевых добавок, особенно у больных со сниженной функций почек.

Препараты, содержащие Mg:

- антациды;
 - Алудрокс;
 - Камалокс;
 - Ди-гель;
 - Гавискон;
 - Гелусил и Гелусин II;
 - Маалокс и Маалокс плюс;
 - Миланта и Миланта II;
 - Риопан;
 - Симеко;
 - Темпо;
 - Mg-содержащие минеральные добавки;
 - слабительные;
 - Магния гидроксид (магниевое молочко, Халлейс М-О);
 - Магния цитрат;
 - MgSO₄.
2. Назначение диуретиков и 0,45% раствора NaCl для увеличения экскреции Mg у больных с нормальной функцией почек.
 3. Внутривенно ввести Ca глюконат, 10–20 мл 10% раствора для антагонизма нейромышечному эффекту Mg у больных с потенциально летальной гипермагниемией.

Лечение тяжелой магниевой интоксикации сводится к мерам поддержания кровообращения и дыхания и внутривенному введению 10–20 мл 10% раствора глюконата Ca. Этот препарат может нивелировать многие вызываемые Mg сдвиги, включая угнетение дыхания. В условиях постоянной адекватной гидротации организма и нормальной функции почек внутривенное введение фуросемида или этакриновой кислоты увеличивает экскрецию Mg. При тяжелой гипермагниемии, если удается поддержать АД, имеет смысл гемодиализ,

поскольку большую часть Mg крови (около 70%) составляет ультра-фильтруемая фракция. Если гемодиализ невозможен, следует прибегнуть к перитонеальному диализу.

9.9. MgSO₄ В ФАРМАКОТЕРАПИИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

Реанимация.

Средства для поддержания сердечной деятельности.

В качестве *антиаритмического* препарата Mg преимущественно используется при лечении тахиаритмий torsades de pointes. Вероятнее всего, Mg оказывает супрессивный эффект на развитие следовых деполяризаций, ответственных за эту аритмию. Каков бы ни был механизм действия, внутривенное введение Mg, благодаря его эффективности, скорости действия и относительной безопасности, стало методом выбора для купирования тахиаритмий torsades de pointes. Mg оказывается полезен в данной ситуации даже при отсутствии гипомагниемии.

Mg также назначают для лечения аритмий, обусловленных дигиталисной интоксикацией. Ингибирование натрий-калиевого насоса под действием дигоксина (играющее роль в развитии аритмий, вызванных дигиталисной интоксикацией) устраняется после введения Mg. Дефицит Mg сам по себе способствует возникновению аритмий, потому что дигоксин может приводить к снижению содержания Mg в организме.

Имеется несколько сообщений о купировании суправентрикулярных тахиаритмий посредством внутривенного введения Mg, поскольку он замедляет проведение по АВ-узлу. Хотя предполагается, что Mg наиболее эффективен для купирования аритмий, при которых АВ-узел играет ключевую роль, однако, как указано в некоторых исследованиях, иногда Mg способен купировать и мультифокальную предсердную тахикардию. Введение Mg также помогает в профилактике аритмий после операций на сердце (Фогорос Р. М., 1999).

Пока не ясно, обусловлена ли эффективность внутривенного введения Mg ликвидацией его дефицита. Однако дефицит Mg может при-

водить к развитию сердечных аритмий или ухудшать их течение (вызывать тремор, обмороки, снижение содержания К и психические расстройства), поэтому при лечении аритмий важно учитывать общее количество Mg в организме. Низкий уровень Mg в сыворотке нередко свидетельствует об уменьшении его содержания в организме, но низкое общее количество Mg может наблюдаться и при отсутствии гипомagneмии. Вот почему к вопросу о возможном дефиците Mg требуется подходить с большой осторожностью. Терапию Mg необходимо проводить у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, у больных с истощением, диабетом, гипокалиемией, гипокальциемией, у пациентов, принимающих амфотерицит В, циклоспорин, дигоксин, гентамицин, петлевые диуретики или пентамидин, особенно при наличии симптомов, похожих на признаки его дефицита.

Внутривенное введение Mg для экстренного лечения сердечных аритмий безопасно. Имеется, правда, незначительная вероятность сдвига концентрации Mg к токсическому уровню (симптомы токсического уровня Mg приведены в табл. 6) у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, но в целом данное осложнение встречается достаточно редко и быстро устраняется введением 8–16 мэкв Mg (1–2 г $MgSO_4$) в течение нескольких минут. При необходимости можно ввести 32 мэкв Mg (4 г $MgSO_4$) в течение 1 ч.

Применение Mg внутрь для экстренного лечения сердечных аритмий нецелесообразно из-за вариабельной (и ограниченной) абсорбции его в желудочно-кишечном тракте. Хроническая терапия солями Mg внутрь может быть полезна, например при приеме петлевых диуретиков.

Схемы лечения $MgSO_4$ представлены ниже (схемы 4–9).

Необходимо мониторировать сывороточную глюкозу, электролиты, анионы, газовый состав артериальной крови, гемодинамику и состояние сознания (Чернов Б., 1999).

При использовании слабительных средств (солевые и осмотические) применяется $MgSO_4$, Mg гидроокись, Mg цитрат: начало действия – 0,5–3 ч; место действия – тонкий и толстый кишечник. Механизм действия: задерживают воду в просвете кишечника, увеличивают внутриполостное давление; освобождают холецистокинин.

1. Препарат выбора для пациентов с трепетанием-мерцанием желудочков (*torsades de pointes*).
Струйно: 1–2 г (8–16 мэкв)
2. При рецидивирующей рефрактерной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков. При гипомагниемии. При желудочковой аритмии вводить в течение 1–2 мин. При недостатке Mg вводить в течение 60 мин. Скорость и продолжительность инфузии определяется клинической ситуацией или величиной дефицита Mg.
Капельно: 0,5–1 г/ч (4–8 мэкв/ч) (Сусла Г. М. и соавт., 1999).

Схема 4. Средство для поддержания сердечной деятельности

Каждые 2 мл 50% раствора $MgSO_4$ содержат Mg приблизительно 4 ммоль, или 8 мэкв (1 г);

- неотложная терапия *torsades de pointes* 16 мэкв (2 г) Mg внутривенно в течение 5–10 мин;
- заместительная терапия. Начинать с 12 мл (49 мэкв Mg) в 1000 мл 5% раствора глюкозы за 3 ч, затем по 10 мл (40 мэкв) Mg в каждом из 2 растворов по 1 л для введения в течение дня, после чего 12 мл (49 мэкв Mg), распределенные в объеме жидкости, вводимом внутривенно за последующие 24 ч.

Схема 5. Лечение гипомагниемии (Рардон Д. П., Фиш Ч., 1998)

1. Терапия инфаркта миокарда.

Показания к применению: в ряде последних исследований показано уменьшение смертности при эмпирическом использовании $MgSO_4$, но другие исследования не подтвердили этого. $MgSO_4$ может вызвать нарушения проводимости, умеренную гипотензию, слабость; оптимальная доза не определена.

Дозировка $MgSO_4$: 2 г внутривенно в течение 1 ч, затем 1 г внутривенно каждые 6 ч.

2. При *torsades de pointes* – вспомогательное средство при желудочковой тахикардии и фибрилляции. 2 г внутривенно в течение 10 мин, затем 1 г внутривенно каждые 6 ч.

Примечание: может вызвать нарушения проводимости; незначительную гипотонию, вялость; оптимальная доза не найдена.

Схема 6. Лечение болезней сердечно-сосудистой системы (Сусла Г. М. и соавт., 1999)

$MgSO_4$ 1–2 г внутривенно или внутримышечно 1–3 раза в день в течение 3 дней (поддерживающее лечение).

Примечание: поливитамины внутривенно – 1 флакон в день вместе с жидкостями для внутривенного введения.

Таким образом, $MgSO_4$ наиболее показан при желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков внутривенно с нагрузочной дозой 1–2 г и поддерживающей дозой 0,5–1 г/ч. Из побочных эффектов важно учитывать гипотензию, расстройство ЦНС, гипотермию, угнетение сократительной функции миокарда.

Схема 7. Лекарственная терапия при алкогольной абстиненции

Mg (элементарный). Дефицит Mg: обычная терапевтическая дозировка составляет 25 мэкв за 24 ч с введением 6 мэкв в последующие 12 ч.

Стандартное разведение: 25 мэкв в 1000 мл (5% глюкоза) с максимальной концентрацией раствора 1 мэкв/мл. Осуществляется корректировка дозы при почечной (да) или печеночной (нет) недостаточности.

Примечание: 1 г $MgSO_4$ = 8 мэкв = 98 мг элементарного Mg.

Схема 8. Дефицит Mg

Желудочковые аритмии.

1. Обычная терапевтическая дозировка составляет 16 мэкв за 1 ч с введением 40 мэкв в последующие 6 ч. Стандартное разведение 40 мэкв в 1000 мл (5% глюкоза), где максимальная концентрация раствора составляет 1 мэкв/мл. Корректировка дозы при почечной (да), при печеночной (нет) недостаточности.
2. 16 мэкв (2 г) может быть растворено в 100 мл 5% глюкозы и введено в течение 1 ч (Сусли Г. М. и соавт., 1999).

Схема 9. Введение Mg при желудочковых аритмиях

Если уровень Mg меньше 1,2 мг/дл, введите:

- внутрь Mg оксид 35 мэкв каждые 6–24 ч;
- внутривенно $MgSO_4$ или $MgCl_2$ 20–80 мэкв в день.

Схема 10. Лечение диабетического кетоацидоза

Если уровень Mg меньше 1,2 мг/дл, введите:

- внутрь Mg оксид 35 мэкв каждые 6–24 ч;
- внутривенно $MgSO_4$ или $MgCl_2$ 20–80 мэкв в день.

Схема 11. Лечение гипергликемического гиперосмолярного некетонического синдрома

Примечание: можно нарушить водно-электролитный баланс; сульфаты считаются более сильными.

$MgSO_4$ может также применяться при стрессе, астении, быстрой утомляемости, физической и психической перегрузке, бессоннице, продолжительной работе и т. п.

9.10. $MgSO_4$ В ТЕРАПИИ ГЕСТОЗА

Обзор мировой медицинской литературы свидетельствует, что идеальным средством в профилактике и лечении судорог при эклампсии является $MgSO_4$. Парентеральное введение $MgSO_4$ является методом выбора при лечении экламптических судорог. Эффективность и безопасность препарата показана уже на протяжении 60 лет.

Недавно в ряде стран *фенитоин* был рекомендован как альтернатива $MgSO_4$. Существуют довольно противоречивые мнения о показаниях, способах введения и эффективности $MgSO_4$. В ряде стран редко или вообще не используется $MgSO_4$, например в Англии (Lewis et al., 1980), Швеции (Lindberg, Sandstrom, 1981), Австралии (Trudinger, Parik, 1982). Некоторые врачи используют его в качестве противосудорожного лекарства в неврологии (Donaldson, 1986; Kaplan et al., 1988).

Впервые $MgSO_4$ был применен в клиническом акушерстве Нопп в 1906 году в Германии для профилактики судорог в условиях беременности при интратекальном введении. Спустя 20 лет его применил в США (Лос-Анджелес) Larard внутривенно и Dorsett – внутримышечно.

Д. П. Бровкин был первым, кто применил $MgSO_4$ при лечении эклампсии в России (1930). До этого широкой популярностью пользовались морфин, хлоралгидрат, хлороформ. Указанные средства вхо-

дили в стройную систему (схему) В. В. Строганова, являющегося создателем консервативного направления в лечении эклампсии. В своей схеме В. В. Строганов (1938) рекомендует морфин в дозах от 0,01–0,02 г до 0,03–0,04 г в течение первых суток, хлоралгидрат – в дозах 1,5–2,5 г в виде клизм до 7,0–9,0 г в сутки. В особо тяжелых случаях в течение суток больная могла получить 0,06 г морфина и 12,0 г хлоралгидрата. Лечение эклампсии $MgSO_4$ до 1930 года в бывшем Советском Союзе никем не проводилось.

Целью введения беременным $MgSO_4$ является предупреждение развития у них экламптических судорог. Действие препарата на ЦНС не имеет отношения к его противосудорожному эффекту. Концентрация ионов Mg в спинномозговой жидкости является довольно независимым показателем, оно значительно выше (1,2 ммоль/л) таковой в плазме и увеличивается очень медленно, несмотря на достижение терапевтического уровня в крови. Mg обладает периферическим противосудорожным действием благодаря способности блокировать нервно-мышечную систему за счет снижения количества ацетилхолина, высвобождающегося в ответ на нервный потенциал действия. Поэтому прекращение судорог или их предупреждение при эклампсии под действием $MgSO_4$ не влияет на прогрессирование поражений мозга, вызывающих развитие судорог. Лечение судорожных приступов или их предупреждение при эклампсии с помощью других лекарственных средств (диазепам, фенитоин, фенobarбитал) также является симптоматическим. Ни один из этих препаратов не оказывает влияния на возникновение патологических электрических разрядов. Эффективность лечения судорог у беременных с эклампсией может быть достигнута только *прерыванием* беременности.

Наиболее благоприятный исход беременности как для матери, так и для плода у женщин с тяжелой преэклампсией наблюдается при использовании терапевтических режимов применения $MgSO_4$ (Zuspan, Ward, 1965; Pritchard J., Pritchard S., 1975).

За границей наибольшей популярностью пользуются схемы, в виде внутримышечных инъекций (Pritchard J., 1965) и постоянной внутривенной инфузии (Zuspan S., 1966). В России наиболее

распространена схема Д. П. Бровкина. В. Sibai и соавт. (1984) провели сравнительную оценку $MgSO_4$ при внутривенном и внутримышечном введении и установили, что поддерживающая доза препарата при внутривенном введении должна составлять 2 г/ч, а нагрузочная доза – 6 г.

При внутривенном введении нагрузочной дозы $MgSO_4$ 4–6 г его концентрация в плазме крови составляет 5–9 мг/дл и затем снижается приблизительно до 3–4 мг/дл в течение 60 мин. В течение 90 мин приблизительно 50% $MgSO_4$, введенного в организм, абсорбируется костной тканью и другими клетками организма и спустя 4 ч приблизительно 50% вводимой дозы экскретируется с мочой.

Постоянное внутривенное введение $MgSO_4$ в поддерживающей дозе 2 г/ч соответствует в плазме крови концентрации $MgSO_4$ 4–8 мг/дл – эти уровни рассматриваются как терапевтические на основе клинических наблюдений.

При наличии олигурии или почечной недостаточности поддерживающая доза должна быть уменьшена или необходимо вводить препарат более длительно для профилактики возможной токсичности $MgSO_4$. Первый признак токсического воздействия $MgSO_4$ – это обычно потеря коленного рефлекса, которое проявляется при уровне Mg в плазме крови 9–12 мг/дл. Поэтому поддерживающую дозу нельзя продолжать при отсутствии коленного рефлекса. Ранними признаками токсичности $MgSO_4$ являются тошнота, чувство жара, дрожь, сонливость, двоение (диплопия) в глазах, слабость и др.

Мышечный паралич и остановка дыхания развиваются при уровне Mg в плазме крови 15–17 мг/дл, а остановка сердца при 30–35 мг/дл (McGubbin et al., 1981). Важно иметь 1 ампулу (1 г) глюконата Ca как антидота. При кардиореспираторной остановке (сердца, дыхания) показана немедленная интубация и другие реанимационные мероприятия.

В то же время механизм действия $MgSO_4$ в отношении профилактики и лечения эclamптических судорог неизвестен. Полагают, что это происходит за счет периферической нейромышечной блокады или центрального эффекта $MgSO_4$.

Терапевтические эффекты MgSO₄ можно суммировать следующим образом:

- улучшение симптоматики пре- и эклампсии;
- вазодилатация сосудистого русла;
- повышение кровотока в матке;
- повышение почечного кровотока;
- повышение выделения эндотелиальными клетками простациклина и NO;
- снижение активности ренина в плазме крови;
- снижение уровней ангиотензин-конвертирующего энзима;
- ослабление сосудистого ответа на прессорные субстанции;
- дилатация бронхов;
- уменьшение агрегации тромбоцитов.

Из побочных эффектов ряд авторов отмечают:

- снижение маточной активности и пролонгированные роды;
- снижение вариабельности базальной частоты сердечных сокращений по данным кардиотокографии;
- патологическую кровопотерю после родов через естественные родовые пути;
- неонатальную нейромышечную и респираторную депрессию;
- низкие оценки состояния новорожденного по шкале Апгар.

В этом отношении существенно отметить, что многие клинические наблюдения не подтверждены обстоятельными клиническими исследованиями с учетом данных группы сравнения. Так, некоторое улучшение в состоянии плода (повышение маточного кровотока и образования простациклина и NO) рассматриваются как благоприятные факторы, а по мнению других авторов, как вредные эффекты. Например, имеются 2 сообщения о снижении вариабельности ЧСС плода и маточной активности. Ряд авторов отметили повышение вариабельности кривой. Некоторые исследователи не заметили никакого эффекта. В общем имеется лишь временное снижение маточной активности во время внутривенной инфузии MgSO₄. Имеющийся ряд сообщений о низких оценках по шкале Апгар состояния новорожденного, дыхательной депрессии, гипорефлексии, гипокальциемии у новорожденных при внутривенном введении MgSO₄ наблюдались

у недоношенных детей, при внутриутробной задержке развития плода подобные патологии также отмечены и без введения $MgSO_4$ (McGuinness et al., 1980).

По данным одного из ведущих специалистов по применению $MgSO_4$ при гестозе в США Sibai (1990), обзор специальной литературы за последние 60 лет свидетельствует, что в США $MgSO_4$ является идеальным средством профилактики и лечения преэклампсии и эклампсии на основании его применения более чем у 100 000 пациентов. Парентеральное введение $MgSO_4$ не приводит к существенным депрессивным состояниям у матери, плода и новорожденного при правильном применении. Например, Pritchard (1989) сообщает только об одной материнской смерти (0,4%) из 245 женщин с эклампсией, получавших $MgSO_4$ в период 1955–1983 годы. Эта смерть наступила от токсического воздействия $MgSO_4$ при внутривенном введении 20 г препарата.

Некоторые клиницисты воздерживаются применять $MgSO_4$ в родах. Д. П. Бровкин (1930, 1948) в Институте акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта назначал препарат женщинам во время беременности, родов и послеродового периода. В США также $MgSO_4$ обычно используется у всех рожениц с гестозом (Sibai, 1990, 1997). Поэтому обычно судороги редко развиваются после введения в соответствующем режиме данного препарата. Ряд авторов практически никогда не наблюдали судорог при лечении $MgSO_4$ (Zuspan, 1978; Prichard и соавт., 1984).

Среди других противосудорожных средств во многих центрах в ряде стран используются бромэтол, хлорал, парадельгид, барбитураты, фенотиазины, диазепам, хлордиазепоксид, арпессин, метилдопа, резерпин, diazoxid. Ряд этих лекарств может приводить к угнетению дыхания у матери и новорожденного ребенка. Например, использование больших доз диазепама – свыше 30 мг в родах – вызывает снижение вариабельности кривой кардиотокографии и вызывает неонатальные осложнения – респираторную депрессию, апноэ, голодовой стресс, гипотонию. Использование барбитуратов и хлорметизазола в рекомендуемых дозах способно угнетать рефлекс с трахеи и повышать таким образом возможность аспирации во время судорог.

Барбитураты могут также вызывать ларингоспазм, а также циркуляторную и дыхательную депрессию. Поэтому Ф. Ариас в своей схеме (1989) предложил исключить из употребления ряд лекарств при ведении больных с тяжелой гипертензией беременных (схема 12).

1. Не назначать диуретики.

В большинстве случаев анурия и олигурия свидетельствует о необходимости срочного прерывания беременности, а не назначения диуретиков.

2. Не применять диазепам.

Диазепам накапливается в организме плода, приводя к угнетению функции дыхания при рождении.

3. Не назначать диазоксид, нитропруссид-натрий или резерпин.

Все эти антигипертензивные средства способны оказывать вредное влияние на плод. Показания к их применению во время беременности весьма ограничены.

4. Не назначать гепарин.

Опасность антикоагулянтного действия гепарина при повышенном артериальном давлении (внутричерепное кровоизлияние) очень высока. Не установлено, что гепарин способен улучшить исход беременности у больных с тяжелой формой гипертензии беременных.

Схема 12. Ведение больных с тяжелой гипертензией беременных

Недавно фенитоин (phenytoin) предложен для профилактики и лечения эклампсии в Англии, Австралии и Канаде. Некоторые клиницисты (терапевты и невропатологи) в США также его используют в своей практике. Так, исследователи у 26 беременных женщин применили фенитоин внутривенно в дозе 750–1250 мг с частотой введения, равной или меньшей 25 мг/мин. Не выявлено существенных побочных эффектов у матери, плода и новорожденного. Однако, по данным ряда авторов, препарат не всегда надежно купирует судороги при лечении эклампсии, при этом он может вызывать кардиотоксический эффект.

Таким образом, современные отечественные и зарубежные исследования подтверждают и расширяют наши представления о том, что MgSO₄ является идеальным средством для профилактики и лечения гестоза при беременности, в родах и послеродовом периоде. Мы считаем неправильным отказ ряда отечественных клиницистов

от использования его в родах и в послеродовом периоде якобы за счет его отрицательного влияния на ряд акушерских показателей. Например, в США все женщины с диагнозом преэклампсии получают $MgSO_4$ в аналогичных ситуациях.

Наиболее целесообразно начинать лечение преэклампсии с нагрузочной дозы 6 г внутривенно в течение 20 мин и далее давать поддерживающую дозу – 2 г/ч. Если у беременной или роженицы имеются судороги или их возврат, необходимо ввести повторную дозу 2–4 г в течение 5 мин.

М. Энкин и соавт. (1999) указывают, что противосудорожные средства широко применяются в лечении эклампсии, а также при тяжелых формах гипертензии и при эклампсии с целью предотвращения экламптического приступа. При эклампсии главный вопрос состоит в том, какой антиконвульсант лучше. А при преэклампсии – когда его назначать, и нужно ли вообще такое лечение?

В США барбитураты при средней тяжести преэклампсии до сих пор еще используют, в то время как парентеральное введение $MgSO_4$ является обычным способом при прогрессирующей преэклампсии и эклампсии. В противоположность этому, в Европе и Австралии $MgSO_4$ применяют редко, чаще назначают диазепам, за ним следуют фенитоин (дифенин), хлорметиазол (chlormethiazole), барбитураты.

Непреходящая популярность $MgSO_4$ в Америке отражает большой накопленный опыт тактики ведения таких больных в режиме триады внутривенного или внутримышечного назначения препарата, внутривенного введения гидролазина (апрессина) и родов в течение ближайших 48 ч. Лишь небольшое количество Mg способно, по всей вероятности, пересечь гематоэнцефалический барьер после внутривенного введения $MgSO_4$. Воздействие на артериальное давление при этом незначительное, и седативный эффект, в сущности, отсутствует. Mg в организме может достигать угрожающих для жизни уровней при больших вводимых дозах или при уменьшении выведения (например, при почечной недостаточности). Так как передозировка может стать причиной смерти из-за острой сердечно-дыхательной недостаточности, то женщины, получающие $MgSO_4$, должны находиться под постоянным тщательным наблюдением, а препара-

ты Ca держаться наготове в качестве антидота. Mg легко проходит через плаценту, и его высокие концентрации в крови пуповины, как было показано в исследованиях, могут вызывать депрессию у младенца. Идеальным противосудорожным средством при эклампсии был бы такой препарат, который удобен при назначении, обладает быстрым действием для остановки и предупреждения судорог, имеет большой лимит безопасности для матери, а также нетоксичен и не обладает депрессирующим влиянием на ребенка.

Небольшие контролируемые исследования проведены с целью исследования воздействия MgSO₄, по сравнению с диазепамом и с фенитоином (дифенином). Но эти исследования слишком малы, чтобы можно было надежно подсчитать относительный эффект препаратов. Поиски идеального противосудорожного средства для использования при эклампсии продолжаются (Энкин М. и соавт., 1999).

Хроническая гипертензия и беременность. Лечение умеренной или тяжелой хронической гипертензии во время беременности целесообразно. О назначении лечения беременным с легкой формой хронической гипертензии существуют противоречивые мнения. По мнению Ф. Ариас (1989), в лечении нуждаются следующие группы беременных с легкой формой хронической гипертензии:

- больные, у которых после 12 нед. беременности при повторном измерении с интервалом не менее 6 ч зарегистрировано возрастание диастолического давления до 95 мм рт. ст. или выше;
- больные, у которых предыдущая беременность протекала с тяжелой гипертензией;
- больные с указанием в анамнезе на преждевременную отслойку плаценты;
- больные, в анамнезе которых имеются роды мертвым плодом или гибель новорожденного, причина исхода не установлена;
- больные, у которых предыдущий ребенок родился с малой массой тела, не соответствующей срокам беременности;
- больные старше 35 лет;
- больные с очень высокой степенью ожирения.

Ниже представлены схемы использования MgSO₄ (схемы 13–17).

1-е сутки. 4 раза в сутки с промежутками 4 ч в количестве 24 мл 25% раствора $MgSO_4$ внутримышечно.

В последующие дни. Число инъекций препарата можно варьировать в зависимости от полученного эффекта. При ухудшении в течение болезни оно увеличивается (но не свыше 4 раз в сутки), при улучшении – уменьшается вплоть до полного прекращения.

После 4-кратного введения (в сутки) вещества повторно его следует использовать после 12-часового перерыва.

Введение более 100 г сухого вещества Mg нецелесообразно.

Схема 13. Терапия препаратами $MgSO_4$ гестоза (Бровкин Д. П.)

При нефропатии I степени можно ограничиться магниальной терапией по схеме Д. П. Бровкина.

При нефропатии II степени – внутривенное введение со скоростью 1,0 г/ч 30 мл 25% раствора $MgSO_4$ в 400 мл 10% раствора глюкозы, реополиглюкина или солевого раствора в течение 7,5 ч.

При нефропатии III степени – внутривенное введение со скоростью 2,0 г/ч 30 мл 25% раствора $MgSO_4$ в тех же растворах в течение 7,5 ч с добыванием внутримышечных инъекций по 20 мл 25% раствора препарата (первая – сразу после завершения инфузии, вторая – через 4 ч).

При преэклампсии – комбинированное (внутривенное и внутримышечное) введение со скоростью 2,0 г/ч 30 мл 25% $MgSO_4$ в тех же временных промежутках и дозе, что и при нефропатии III степени.

Схема 14. Схемы назначения $MgSO_4$ (Кошелев Н. Г. и соавт., 1999)

Нагрузочная доза. (Zuspan, 1966) 20 мл 20% раствора сернокислого Mg (4 г) вводят внутривенно в течение 15–20 мин. Если нет готового 20% раствора, разводят 8 мл 50% раствора сернокислого Mg в 12 мл воды.

Поддерживающая доза. Добавить 20 г сернокислого Mg (4 ампулы по 10 мл 50% раствора) к 1000 мл D_5W и вводить путем длительных внутривенных инфузий со скоростью 100 мл/ч 2 г/ч. Если количество введенного сернокислого Mg недостаточно для поддержания его адекватного уровня в сыворотке (3–4 ммоль/л), то скорость введения раствора следует увеличить. Продолжать введение препарата в течение 24 ч после родов.

Схема 15. Внутривенное введение $MgSO_4$ при гипертензии беременных с целью предупреждения и лечения судорог

Каждый час следует проверять:

- выделение мочи (должно быть не менее 30 мл/ч);
- глубокие сухожильные рефлексы (должны определяться);
- частоту дыхания (должна быть более 14 в мин).

Любое снижение этих показателей требует срочной коррекции скорости внутривенного введения препарата.

Схема 16. Контроль за токсическим действием MgSO₄

Нагрузочная доза (внутривенно только беременным с эклампсией). Ввести 4 г сернокислого Mg внутривенно в течение 3–5 мин. Взять для этого 8 мл 50% раствора сернокислого Mg, разведенного в 12 мл воды, или 20 мл 20% раствора.

Нагрузочная доза (внутримышечно). Ввести внутримышечно 10 г сернокислого Mg. С помощью иглы 20-го калибра длиной 7,5 см вводят глубоко в верхний квадрант каждой ягодицы 10 мл 50% раствора. Беременным с судорогами сразу после внутривенной нагрузочной дозы следует ввести внутримышечную дозу. *Беременным без судорог вводят только внутримышечную нагрузочную дозу.*

Поддерживающая доза. Ввести 5 г 10 мл 50% раствора (глубоко внутримышечно в ягодицы) поочередно каждые 4 ч, если:

- сохранен коленный рефлекс;
- в течение предыдущих 4 ч выделение мочи было не ниже 100 мл;
- частота дыхания остается в нормальных пределах (не менее 14 в мин).

Продолжать введение поддерживающей дозы в течение 24 ч после родов.

Схема 17. Внутримышечное введение сернокислого Mg при гипертензии беременных с целью предупреждения и лечения судорог (Pritchard, 1965)

При сахарном диабете с ретинопатией и гломерулосклерозом магниальная терапия противопоказана.

После внутривенного введения сернокислого Mg в дозе 4 г происходит быстрое повышение уровня ионов Mg (в норме в пределах 0,8–1,05 ммоль/л примерно до 3,5–4,5 ммоль/л). Внутриклеточный перенос ионов и их удаление почками приводят к снижению концентрации в плазме до 2–2,5 ммоль/л приблизительно через 1 ч после инъекции. При таком повышении уровня ионов Mg в плазме около

$\frac{1}{3}$ находится в связанном состоянии с белком, и скорость почечного клиренса Mg очень близка к скорости клубочковой фильтрации.

Большинству беременных с эклампсией для прекращения судорог вполне достаточно первой нагрузочной дозы (как внутривенно, так и внутримышечно). В редких случаях судороги повторяются и после нагрузочной дозы. В такой ситуации Ф. Ариас (1989) применяет барбамил в дозе 0,12–0,25 г, который вводят медленно внутривенно до полного прекращения судорожных припадков. $MgSO_4$ не является безобидным средством. При его введении необходим строгий контроль за состоянием беременной во избежание развития серьезных побочных действий препарата. Обычно мониторинговое наблюдение в таких случаях основывается на следующих показателях: выделении мочи, состоянии коленного рефлекса и частоты дыхания.

Синдром HELLP.

Для тяжелых форм течения гестоза характерны внутрисудистый гемолиз и тромбоцитопения. L. Weinstein (1985) обозначил данное патологическое состояние как HELLP-синдром, образовав его из первых букв английских слов: H – гемолиз (haemolyse), EL – повышенный уровень печеночных энзимов (elevated liver enzymes), LP – низкое число тромбоцитов (low platelet count). Клиническая картина этого состояния известна уже больше столетия. G. Schmorl описал ее еще в 1893 году.

Частота возникновения HELLP-синдрома при гестозе составляет 4–12%. Материнская смертность достигает 24%, гибель новорожденных – 60%. Благодаря прогрессу в диагностике, своевременному прерыванию беременности, адекватному мониторингу и возможностям интенсивной терапии цифры эти постоянно снижаются. Этиология состояния находится по-прежнему в стадии изучения и до сих пор не ясна.

Примерно у 20% пациенток классическая симптоматика отсутствует. У них наблюдаются следующие симптомы: тошнота, рвота, сильные коликообразные боли в эпигастрии и области правого верхнего квадранта живота (90%), головные боли и острые нарушения зрения.

Симптомы HELLP-синдрома:

1. Боли в верхнем правом квадранте живота (эпигастрии).
2. Тошнота (рвота).
3. Отеки.
4. Протеинурия.
5. Гипертензия (диастолическое АД более 100 мл рт. ст.).

Эти симптомы встречаются в 80% случаев до родов, что важно для интенсивного наблюдения, поскольку острый период заболевания развивается в первые 24–48 ч после родов. В случае послеродового возникновения заболевания синдром протекает в более легкой форме до 6 дней. (Миттершифтхалер Г., 1997). Родоразрешение операцией кесарева сечения составляет 58–76%. Консервативная тактика требует от бригады большой смелости.

Дифференциальный диагноз HELLP-синдрома.

1. Желчнокаменная болезнь.
2. Мочекаменная болезнь.
3. Гастрит.
4. Острая дистрофия печени.
5. Тромбоцитопеническая тромбоцитическая пурпура.
6. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
7. Гемолитический уремический синдром.
8. Неукротимая рвота беременных (Hyperemesis gravidarum).
9. Острый вирусный гепатит.
10. Красная волчанка.

Лабораторная диагностика.*Кровь и плазма.*

1. Гемолиз: полный анализ крови + тромбоциты, время кровотечения (при лечении аспирином), гаптоглобин.
2. Состояние свертываемости: протромбиновый индекс, протромбиновое время, фибриноген, тромбоэластография, АТШ, продукты распада фибриногена.
3. Электролиты плазмы (+Mg).
4. Сахар крови.

5. Креатинин (мочевина, мочева́я кислота), клиренс.
6. Протеин, КОД.
7. Функции печени (билирубин, ЛДГ, наиболее важные SGOT).
8. Белок: электрофорез.
9. Моча: белок, общий анализ, гемоглобин, электролиты.
10. Определение клиренса, например клиренса свободной воды.

Осложнения.

1. Отслойка плаценты.
2. ДВС-синдром и отек легких.
3. Патологическое состояние плода.
4. Олигурия: острая почечная недостаточность.
5. Разрыв печени.

Стратегия лечения. По мнению Г. Миттершифтхалер (1997), решающую роль играет не абсолютное число тромбоцитов, а процент измененных форм. Часто выявляется уровень 40 000–90 000. Если при повторных измерениях отмечается снижение ниже 50 000, наблюдается высокая материнская заболеваемость; число тромбоцитов ниже 20 000 является показанием для трансфузии тромбоцитов.

Свертывающая система. В начальной стадии отмечается ДВС-синдром «легкой степени» (отсутствие признаков плазматического свертывания). Пограничные значения: тромбоциты < 10 000, ПИ – 80–60%, антитромбин III 70% (специфический показатель для HELLP-синдрома), фибриноген 300 мг/дл, наличие продуктов распада фибриногена. Состояние функции свертывания коррелирует с функцией печени лишь в отдельных случаях (формирование факторов свертывания). Свежезамороженная плазма показана только при выраженных изменениях.

Функции печени: отложение фибрина в синусоидальных капиллярах ведет к центральным некрозам с образованием стаза, напряжения капсулы и возможностью разрыва печени. Лучшим параметром для контроля функции печени в динамике из всех печеночных энзимов является ЛДГ. Билирубин выступает показателем гемолиза!

Инфузионная терапия.

- ЦВД-центральный доступ (многопросветный с большим диаметром катетер);
- мочевого катетер;
- контроль потребляемой и выделяемой жидкости, контроль веса.

Коллоидные растворы используются для коррекции коллоидно-осмотического давления, учитывая, что при беременности отмечается его физиологическое снижение (16–22 мм рт. ст.). Цель состоит в достижении ЦВД выше 5 мм рт. ст. (максимально 10). Кристаллоиды, преимущественно раствор Рингера, вводят до ликвидации отрицательных величин ЦВД. У пациенток с очень высоким давлением объем плазмы обычно снижен на 50% (риск гемоконцентрации!!!), что требует больших объемов инфузий. Недостаток – дилуционная коагулопатия.

Правило – оптимальный гематокрит – 30%. Потребность в белках вычисляют следующим образом: $(22\text{-КОД}) \times \text{вес в кг} = \text{мл } 20\% \text{ человеческого альбумина}$
 $4(22\text{-КОД}) \times \text{вес в кг} = \text{мл свежемороженой плазмы}$. Олигурия: острая почечная недостаточность 30 мл/час – граница.

Стресс-тест. Проводят инфузию 500 мл раствора Рингера (коллоиды здесь преимущества не имеют) за 15 мин. Если в течение следующего часа почасовой диурез увеличивается более 30 мл/час, затем устанавливается постоянная инфузия 150 мл/час. Фуросемид и этакриновая кислота показаны при отеке легких, но не для лечения олигурии. Это может привести к опасной гиповолемии с серьезными последствиями. При отрицательном результате стресс-теста используют более инвазивные методики в условиях палаты интенсивной терапии с возможным родоразрешением.

ГЛАВА 10. $MgSO_4$ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

$MgSO_4$ оказывает многогранное действие на организм. При парентеральном введении $MgSO_4$ влияет успокаивающе на ЦНС. В зависимости от дозы может наблюдаться седативный, снотворный или наркотический эффекты.

Препарат понижает возбудимость дыхательного центра, большие дозы при парентеральном введении легко могут вызвать паралич дыхания.

Артериальное давление несколько понижается в связи с общим успокаивающим действием препарата, этот эффект более выражен при гипертонической болезни.

Одной из особенностей $MgSO_4$ является его угнетающее влияние на нервно-мышечную передачу при парентеральном введении, особенно в больших дозах, он может проявлять курареподобное действие.

Выделяется $MgSO_4$ почками, в процессе выделения усиливается диурез.

Антагонистами иона Mg являются ионы Ca . Уменьшение содержания Ca в крови сопровождается усилением действия Mg . Соли Ca используют как антитоды при отравлении $MgSO_4$.

Используют $MgSO_4$ в качестве слабительного и желчегонного средства, а иногда – успокаивающего, спазмолитического и проти-

восудорожного. Как наркотическое средство не применяется вследствие малой широты действия (наркотические дозы легко вызывают паралич дыхательного центра), однако может быть назначен для усиления действия наркотиков и анальгетиков.

Как спазмолитическое (и в некоторой степени антигипертензивное) средство иногда применяют при лечении ранних стадий гипертонической болезни. Вводят внутримышечно по 5–10–20 мл 20% или 25% раствора. Курс лечения 15–20 инъекций (ежедневно).

При гипертонических кризах вводят внутримышечно или внутривенно (медленно!) 10–20 мл 20–25% раствора.

В случае обезболивания родов вводят в мышцы по 5–10–20 мл 25% раствора, иногда в комбинации с анальгезирующими средствами; при этом необходимо учитывать возможность угнетения сократительной способности мускулатуры матки, что может потребовать применения родостимулирующих средств.

Парентерально $MgSO_4$ применяют с осторожностью, учитывая возможность угнетения дыхания. В вену растворы вводят медленно. При угнетении дыхания вводят в вену $CaCl$ (5–10 мл 10% раствора), дают вдыхать O_2 или карбоген, проводят искусственное дыхание (Машковский М. Д., 2000). Формы выпуска: порошок; 20 или 25% раствор в ампулах по 5, 10 и 20 мл.

Основным медикаментозным средством лечения нефропатии является $MgSO_4$, который обычно назначается по прописи, рекомендованной Д. П. Бровкиным (1948): 4 раза в сутки с промежутками в 4 ч в количестве 24 мл 25% раствора внутримышечно. В первые сутки эта доза дается полностью, а во вторые сутки и в последующие – в зависимости от состояния больной 2–4 раза, иногда с перерывом в отдельные дни. После 4-кратного поступления (в сутки) этого вещества повторное его введение следует производить после перерыва в 12 ч (Беккер С. М., 1975).

С. М. Беккер (1975) рекомендовал, учитывая болезненность, возникающую у пациенток в месте введения $MgSO_4$, а также в целях профилактики инфекции, сочетать введение этого вещества с пенициллином и новокаином. Перед каждым применением $MgSO_4$ внутримышечно вводится 100 000 ЕД пенициллина, разведенного в 2–3 мл

0,5% раствора новокаина, после чего через ту же иглу спустя 1–2 мин вводят 24 мл 25% раствора $MgSO_4$ (сернокислого Mg).

Число инъекций $MgSO_4$ в разные дни, кроме первого, должно варьироваться в зависимости от полученного эффекта: при ухудшении в течение болезни оно увеличивается (но не свыше 4 раз в сутки), при улучшении – уменьшается, вплоть до полного прекращения. Разным может быть и количество раствора $MgSO_4$ при каждой инъекции (например, 10 мл вместо 24 мл).

Если $MgSO_4$ назначают 2 или более раз в сутки, то пауза между каждым введением должна быть равна 4 ч. Общее количество вводимого лекарства у больных различно. Обычно оно ограничивается 60–100 г сухого вещества, но у отдельных пациентов может быть увеличено. Однако практика показала, что введение более 100 г сухого вещества нецелесообразно, потому что если при таком количестве не было достигнуто достаточно благоприятного результата лечения, то нет оснований ожидать успеха от дальнейшего его применения.

Надо также учесть, что, хотя и сравнительно редко, наблюдаются случаи индивидуальной непереносимости $MgSO_4$. Это выражается в появлении сразу после введения или спустя короткий срок после него резко выраженного чувства жара, общего плохого самочувствия, иногда чувства стеснения в груди, беспокойства и головной боли, угнетения возбудимости дыхательного центра. В таких случаях не следует повторно назначать $MgSO_4$, а для снятия указанных явлений следует ввести внутривенно 5–10 мл 10% раствора $CaCl$ или дать его внутрь (по 1 столовой ложке 10% раствора 3–4 раза в день). $CaCl$ является антидотом $MgSO_4$ и быстро нейтрализует токсическое действие последнего.

Нужно признать, что $MgSO_4$ во всех отношениях имеет преимущество перед другими гипотензивными средствами благодаря более широкому диапазону своего действия, в частности на мозговое кровообращение и обмен веществ.

М. Энкин и соавт. (1999) указывают, что на основании имеющихся данных нельзя сделать никаких рекомендаций при добавлении ионов Mg с целью улучшения здоровья беременной и ребенка. По мнению авторов, непреходящая популярность $MgSO_4$ в Америке отра-

жает большой накопленный опыт тактики ведения таких больных в режиме триады внутривенного или внутримышечного назначения $MgSO_4$, внутривенного введения гидролазина (апрессина) и родов в течение ближайших 48 ч. Лишь небольшое количество Mg может, по всей вероятности, пересечь гематоэнцефалический барьер после внутривенного введения $MgSO_4$. Воздействие на артериальное давление при этом незначительное, и седативный эффект, в сущности, отсутствует.

Mg в организме может достигать угрожающих для жизни уровней при больших вводимых дозах или при уменьшении выведения (например, при почечной недостаточности).

Так как передозировка может стать причиной смерти из-за острой сердечно-дыхательной недостаточности, то женщины, получающие $MgSO_4$, должны находиться под постоянным тщательным наблюдением, а препараты Ca быть наготове в качестве антидота. Mg легко проходит через плаценту, его высокие концентрации в крови пуповины, как было показано в исследовании, могут вызывать депрессию у младенца.

Влияние рутинного введения всем женщинам $MgSO_4$ на исход неблагоприятных родов, включая наступление преждевременных родов, изучалось в нескольких клинических испытаниях. К сожалению, во всех случаях прослеживается определенная потенциальная опасность методологических систематических ошибок, и поэтому интерпретация результатов должна быть весьма осторожной. Несмотря на то что данные этих испытаний показывают снижение количества преждевременных родов на фоне применения $MgSO_4$, необходимы гораздо более убедительные доказательства, прежде чем эти данные могут быть приняты в качестве достоверных. Никаких статистически достоверных различий по всем изученным показателям исходов родов для ребенка не наблюдалось (Энкин М. и соавт., 1999).

$MgSO_4$ также используется для ингибирования досрочных родов, хотя контролируемые с плацебо клинические испытания не показали его эффективности по критерию уменьшения каких-либо неблагоприятных исходов во время родов. Сравнительные исследования $MgSO_4$ и β -миметиков не дали какой-либо полезной информации. Комбина-

ция с ним ритодрина приводила к более тяжелым побочным осложнениям, по сравнению с использованием только одного ритодрина.

Отек легких наблюдался при преждевременных родах в случае сочетания $MgSO_4$ с кортикостероидами. Поскольку Mg преимущественно выводится почками, то увеличение его уровня в крови (гипермагниемия) встречается, если нарушена функция почек. Это может приводить к снижению рефлексов, угнетению дыхания, нарушениям проводимости миокарда, остановке сердца и смерти. Систематическое обследование состояния коленного рефлекса считается защитой от тяжелых осложнений, так как такого типа периферические рефлексы исчезают при более низких уровнях Mg в крови, по сравнению с ответственными за развитие дыхательной недостаточности и нарушения проводимости миокарда.

Уровень Mg в крови плода тесно коррелирует с показателем у матери. Дети, рожденные в период лечения Mg или вскоре после этого, отличаются сонливостью и вялостью, мышечный тонус у них низкий, уровень Ca в крови снижен. Таким детям, возможно, требуется 3–4 дня для выведения избытка Mg.

Несмотря на то что серноокислый Mg, возможно, и является эффективным средством для предотвращения сокращений матки у женщин, которые фактически не находятся в состоянии преждевременных родов, все-таки место препарата при начавшихся преждевременных родах еще не определено. Кроме того, могут наблюдаться серьезные побочные осложнения (Энкин М. и соавт., 1999).

Среди основных побочных эффектов диуретиков следует обращать внимание на *дефицит Mg*. Тиазидовые и петлевые диуретики вызывают значительные потери Mg. Калийсберегающие мочегонные средства, возможно, также снижают потери Mg. Его дефицит при лечении диуретиками редко достигает уровня, при котором развивается классическая картина повышенной нервно-мышечной возбудимости и судорог, но сердечные аритмии, главным образом желудочковые, встречаются и корректируются препаратами Mg в виде хлорида, цитрата или глюконата. Кроме того, гипомагниемия может проявляться депрессией, мышечной слабостью, рефрактерной гипокалиемией

и мерцательной аритмией, резистентной к дигоксину (Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н., 1991).

Парентеральное введение $MgSO_4$ может угнетать сократительную деятельность миометрия посредством влияния на высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах (Hubbard, 1973). В 1977 году Steer и Petrie показали, что Mg можно использовать для прекращения преждевременных родов.

При введении больших доз Mg необходимо проводить оценку возможного развития гипотонии путем проверки коленного рефлекса, а также тщательного контроля в плазме крови концентрации Mg, которую следует поддерживать на уровне менее 3,5 ммоль/л. Если происходит угнетение дыхания, то антагонистом является внутривенное введение глюконата Ca. Сообщалось о 2 случаях развития отека легких у пациенток, которые получали во время преждевременно начавшихся родов Mg в сочетании со стероидами (Elliot et al., 1979). Mg проникает через плаценту; гипермагниемия и гипокальциемия у новорожденного редко принимают тяжелую форму (Cruikshank et al., 1979), но они могут быть причиной развития гипотонии и угнетения дыхания у новорожденного (Хоукинс Д. Ф., Хиллиер К., 1987).

Использование сернокислого Mg при досрочном развитии родовой деятельности обусловлено тем, что его введение во время родов беременным с поздним гестозом приводит к снижению интенсивности и частоты сокращений матки. Кроме того, на изолированных полосках миометрия было показано, что сернокислый Mg останавливает сокращения. Ф. Ариас (1989) полагает, что ограниченные данные клинического применения свидетельствуют об эффективности препарата при преждевременных родах. Однако для правильной оценки этих свойств препарата необходимы более тщательные исследования. Сернокислый Mg – токсичное лекарственное средство как для матери, так и для плода. Его следует вводить под строгим мониторингом. По мнению Ф. Ариас (1989), сернокислый Mg не является достаточно эффективным средством, способным остановить развитие родовой деятельности. Применять его следует лишь в тех случаях, когда противопоказано назначение адреномиметических

препаратов или требуется усилить их действие при слабой реакции матки (Абрамченко В. В., Гуськова Н. А., 1984).

Ниже приведен план лечения беременных с преждевременными родами сернокислым Mg (схема 18).

Нагрузочная доза:

Медленно (в течение 10–20 мин) внутривенно ввести 4 г препарата (40 мл 10% раствора).

Поддерживающая доза:

200 мл 10% раствора сернокислого Mg добавить к 800 мл 5% раствора декстрозы в воде и давать из расчета 100 мл/ч 2 г/ч.

Ежечасный мониторный контроль:

- выделение мочи (должно быть не менее 30 мл/ч);
- глубокие сухожильные рефлексы (должны определяться 1+ до 2+);
- частота дыхания (должна быть не менее 15 в мин).

Токсичность:

Для нейтрализации токсического действия сернокислого Mg ввести внутривенно медленно (в течение 5 мин) 1–2 г глюконата Ca.

Содержание в крови:

- терапевтический уровень от 3 до 4 ммоль/л (6–8 мэкв/л);
- отсутствие глубоких сухожильных рефлексов 5 ммоль/л (10 мэкв/л);
- расстройство дыхания 6 ммоль/л (12 мэкв/л).

Схема 18. Применение сернокислого Mg при преждевременных родах (Ариас Ф., 1989)

Механизм токолитического действия $MgSO_4$ точно не установлен. Известно, что препарат снижает возбудимость и сократимость миомеритрии за счет уменьшения концентрации ионов Ca в цитоплазме мышечных волокон. Противопоказания включают нарушения внутрисердечной проводимости, миастению и тяжелую сердечную недостаточность. Относительное противопоказание – хроническая почечная недостаточность, поскольку препарат выводится преимущественно почками. При лечении $MgSO_4$ 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 MgSO₄ 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% (Hollander D. et al., 1987). Для ее достижения в большинстве случаев достаточно вводить MgSO₄ со скоростью 3–4 г/ч. Признаки передозировки – угнетение сухожильных рефлексов и дыхания. Угнетение сухожильных рефлексов возникает при концентрации Mg в сыворотке 7–10 мг%, угнетение дыхания – при концентрации выше 12 мг%.

Если лечение *неэффективно* или требуются высокие дозы MgSO₄, определяют концентрацию Mg в сыворотке. Если она ниже терапевтической (вследствие быстрого выведения Mg почками), допустимо повышение дозы. Если при терапевтической концентрации Mg в сыворотке эффекта не наблюдается, назначают другой препарат (одновременно с MgSO₄ или вместо него).

При наличии у беременной хронической почечной недостаточности дозу MgSO₄ снижают. Во время лечения тщательно следят за уровнем Mg 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 наблюдаются диплопия и нарушение аккомодации. При назначении MgSO₄ после массивной инфузионной терапии или β-адреностимуляторов возможен отек легких.

Передозировка MgSO₄ встречается довольно часто. Она проявляется угнетением дыхания и падением мышечного тонуса. Для устранения симптомов вводят глюконат Са внутривенно медленно. При значительном угнетении дыхания может потребоваться ИВЛ (Хейл П., Уильямс М., 1999). Е. А. Чернуха (1999) в комплексной терапии угрожающих и начинающихся преждевременных родов ре-

комендует применять средства, снижающие активность матки: раствор $MgSO_4$ (25% раствор 10 мл вместе с 5 мл 0,25% раствора новокаина внутримышечно 2–4 раза в сутки), Магне-В₆ по 10 мл 2 раза в день перорально или в таблетках. И. В. Дуда, В. И. Дуда (1997) для лечения угрожающих преждевременных родов рекомендуют с целью повышения активности окситоциназы, ингибиции ионов Са при возбудимости матки использовать сернокислую магнезию 25% 5 мл в сутки. По мнению Keirse (1995), $MgSO_4$ является неспецифическим соединением, имеющим потенциально много побочных эффектов и токсических реакций. Однако в ряде неконтролируемых исследований было показано, что $MgSO_4$ оказывает такое действие, как и β -миметики при лечении преждевременных родов, с небольшим количеством побочных эффектов. В более современных исследованиях доказано, что $MgSO_4$ является приемлемым средством для лечения преждевременных родов (Higby et al., 1993; Schneider, 1994; Besinger, 1994).

$MgSO_4$ быстро проникает через плаценту. Концентрация в пуповине составляет 70–80% от материнской. Длительное использование может приводить к развитию гипокальциемии и появлению неонатальных неврологических расстройств. Отрицательного воздействия на ребенка не описано (Карпов О. И., Зайцев А. А., 1998).

В небольшом рандомизированном исследовании Steer, Petrie (1977) отмечено пролонгирование недоношенной беременности на 24 ч у 24 из 31 беременной при терапии $MgSO_4$, по сравнению с 14 из 31 пациентки, которые получали этанол, и у 4 из 9 пациенток при внутривенном введении декстрозы. Harbert, Spisso (1983) представили полные данные о лечении 108 беременных при преждевременных родах $MgSO_4$, но следует отметить, что $\frac{3}{4}$ этих беременных получали одновременно перорально β -миметик изоксуприн. Отсрочка преждевременных родов свыше 48 ч была отмечена у 66% беременных; отсутствие эффекта отмечено у 21% беременных, несмотря на продолжающееся введение $MgSO_4$. Нередуцированная перинатальная смертность составила 9%, $\frac{1}{3}$ этого количества была связана с врожденными пороками развития плода и отслойкой плаценты. В большом ретроспективном исследовании Elliott (1983) у 355 беременных на

сроках 25–35 нед. применял MgSO₄. Пролонгирование беременности на 48 ч отмечено у 87% пациенток при раскрытии маточного зева на 2 см или менее, у 62% – при раскрытии шейки матки 3–5 см и у 31% – при раскрытии шейки матки на 6 см и более. У 4 пациенток отмечен отек легких. Не представлено информации о неонатальной заболеваемости или смертности. Отсутствие контрольной группы в этом исследовании представляет трудности для интерпретации полученных данных.

Режим дозирования MgSO₄ может проводиться при глубоком внутримышечном введении MgSO₄ длинной иглой в дозах 4–8 г каждые 8 ч или в виде внутривенной инфузии с первоначальной нагрузочной дозой 4 г препарата с последующим введением поддерживающей дозы от 1 до 2 г в час (Cruikshank et al., 1979). Альтернативой может служить введение MgSO₄ в дозе 0,14 г/мин в течение 1 ч, с последующим введением 0,08 г/мин в течение следующего часа и далее с введением поддерживающей дозы 0,04 г/мин в виде внутривенной инфузии в 5% растворе декстрозы (Harbert, Spisso, 1983). Внутривенная инфузия может медленно уменьшаться, если отмечается угнетение коленных рефлексов или если в сыворотке крови уровень Mg превышает 7 ммоль/л. Глюконат Са в дозе 1 г в 10 мл раствора должен быть наготове как антидот, если отмечается угнетение респираторной функции (Hawkins, 1987).

По данным В. В. Абрамченко, Н. А. Гуськовой (1984), при лечении преждевременных родов MgSO₄ внутривенно относительная эффективность составила при модифицированном индексе Баумгартена 2,42 балла и Цана-Трощинского – 8,83 балла (43,3%), а абсолютная эффективность наблюдалась у 17,14% пациенток. Сочетание MgSO₄ и метацина было успешнее соответственно у 67,4 и 36,7% пациенток. Прослежены результаты 30 срочных и 50 преждевременных родов у женщин, получавших для лечения угрозы прерывания беременности MgSO₄ и метацин (1-я группа), 20 срочных и 45 преждевременных родов у женщин, получавших для сохранения беременности β-адреномиметики (2-я группа), и 10 срочных, а также 13 преждевременных родов у беременных, которым проводилось лечение β-адреномиметиками и спазмолитином (3-я группа). Исход для до-

ношенных детей был благоприятный, все дети выписаны в удовлетворительном состоянии домой. Среди недоношенных детей в 1-й группе перинатальная смертность составила 23,8%, детская смертность – 31,25%, в то время как во 2-й группе перинатальная смертность была 14,93%, а детская – 17,54%. В 3-й группе перинатальная смертность равнялась 13,04%, а детская смертность – 15%. Смерть недоношенных детей в 1-й группе наступила в 70% случаев из-за дыхательной недостаточности, гиалиновых мембран, легочных ателектазов. Во 2-й группе по этой причине погибло 40% детей. В остальных случаях имело место внутриутробное инфицирование, родовая травма, пороки развития. Из 1-й группы только 8,33% детей выписаны в удовлетворительном состоянии, во 2-й группе – 17,9% и в 3-й – 26,09% детей. В 1-й группе в тяжелом состоянии переведено в другую больницу 13,1%, во 2-й – 5,97%. В 3-й группе все дети, отправленные на второй этап выхаживания, переведены с улучшением.

Средний уровень Mg в плазме крови снижается в ранние сроки беременности, а затем повышается по мере прогрессирования беременности (Elliott, 1985). Ингибирование родовой деятельности происходит при уровне Mg в сыворотке крови 5,5–7,5 мг/дл; 1,2 мг/дл соответствует 1 мэкв/л (Elliott, 1985; Hollander et al., 1987). При частоте инфузии MgSO₄ в дозе 1 г/ч, 2 г/ч или 3 г/ч соответственно средний уровень Mg в сыворотке крови составляет 4 мг/дл, 5,1 мг/дл и 6,4 мг/дл (Elliott, 1985). Таким образом, для достижения терапевтической концентрации требуется постоянная инфузия MgSO₄ в дозе 3–4 г/ч у большинства пациенток. Нагрузочная доза 4–6 г/ч необходима, если требуется быстрое ингибирование маточной активности (Elliott, 1985; Hollander et al., 1987). Elliott (1985) установил, что после введения болюсной формы 4 г MgSO₄ концентрация в сыворотке крови Mg в среднем составляет 3,5 мг/дл с колебаниями 1,6–4,8 мг/дл.

Martin и соавт. (1987) назначали перорально Mg глюконат при продолжающемся токолизе 17 беременным, у которых маточная активность была угнетена парентеральным введением MgSO₄. Пероральная доза 1 г Mg глюконата повышала уровень Mg в сыворотке крови с 1,44 мг/дл до 2,16 мг/дл через 2 ч после перорального назначения Mg глюконата. Однако остается неясным вопрос о том, что

пероральное применение Mg глюконата клинически эффективно при лечении преждевременных родов (Caritis et al., 1988). По данным Sibai и соавт. (1984), дополнительный прием Mg во время беременности подтвердил информацию двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, которое не выявило улучшения исхода беременности при назначении Mg на сроках 13–24 нед. гестации. Беременные получали по 6 таблеток Mg аспартата (каждая таблетка содержит 60,8 мг элементарного Mg, что составляет общую дозу 365 мг/день). Попытки использовать MgSO₄ с целью уменьшения дозы ритодрина и тем самым снижения побочных эффектов последнего, напротив, приводили к увеличению побочных эффектов при данном сочетании MgSO₄ и ритодрина (Ferguson et al., 1984).

При недостаточности других способов терапии преждевременных родов длительное внутривенное введение матерям MgSO₄ может явиться безопасным и эффективным методом. Так, по мнению Wilkins и соавт. (1986), в последние годы MgSO₄ все чаще применяют в качестве токолитика при неэффективности β-миметической терапии. Дополнение последней MgSO₄ снижает или устраняет побочные действия β-миметиков. Однако одним из недостатков MgSO₄ является необходимость его парентерального введения. В связи с этим применение ограничено короткими курсами внутривенного введения одного MgSO₄ или с последующим пероральным назначением β-миметических препаратов. Авторы привели 2 случая длительного (6 из 13 нед.) внутривенного применения MgSO₄ для подавления сокращений матки. У 1-й женщины скорость внутривенного введения MgSO₄ составила 3–3,5 г/ч, у 2-й женщины – 2–3 г/ч. У 1-й женщины в 36 нед. беременности введение MgSO₄ было прекращено, через 10 ч произошли нормальные роды. Ребенок родился здоровым, масса тела при рождении 2530 г. У 2-й женщины в 35 нед. произошел разрыв плодного пузыря. Введение MgSO₄ было прекращено. Через 4 ч женщина родила здорового ребенка с массой тела 2030 г, роды были нормальными. В обоих случаях уровень MgSO₄ в крови женщин, необходимый для токолиза, составил 5–8 мг/дл. Результаты исследования показали, что длительное внутривенное введение матерям данного препарата может явиться безопасным и эффективным

методом при недостаточности других способов терапии преждевременных родов.

Свой вклад в установление эффективности MgSO₄ в профилактике преждевременных родов внесли Сох и соавт. (1990). В рандомизированном исследовании у 126 беременных на сроках беременности 24–34 нед. 76 пациенток получали внутривенно MgSO₄ в дозе 3 г/ч. При этом средняя концентрация Mg в сыворотке крови составляла $5,5 \pm 1,4$ мэкв/л. 80 беременных составили группу сравнения. MgSO₄ не оказывал существенного влияния на длительность беременности, массу плода, перинатальную заболеваемость и смертность среди новорожденных. Авторы приходят к заключению, что препарат неэффективен в тех случаях, когда используется для профилактики преждевременных родов.

Обычно MgSO₄ назначается, когда есть противопоказания к применению β-миметиков. В 1959 году Hall и соавт. установили, что в присутствии ионов Mg отмечается уменьшение частоты сокращений полосок миометрия. В условиях *in vitro* продемонстрировано, что концентрация ионов Mg 8–10 мэкв/л уменьшает частоту сокращений мышечных полосок миометрия, а концентрация 20 мэкв/л необходима для полного прекращения схваток (Hall et al., 1959). В то же время необходимо помнить, что, по данным Pritchard, McDonald (1965), концентрация у человека Mg 8–10 мэкв/л приводит к потере коленного рефлекса с угнетением дыхания при концентрации 10 мэкв/л и остановкой дыхания при концентрации в сыворотке крови ионов Mg 12 мэкв/л и выше.

По данным Witlin и соавт. (1997), Friedman (1997), препарат не оказывает ингибирующего действия на сократительную деятельность матки в родах.

В работах Масонес и соавт. (1997, 1999) было показано, что применение MgSO₄ позволяет пролонгировать беременность на 24–48 ч у 70–90% беременных, а у 10–30% беременных отмечаются неудачи с токолизом MgSO₄.

В ряде сообщений (Nelson, Grether, 1995; Schendel, 1996) указывалось, что MgSO₄ уменьшает частоту церебрального паралича у детей с очень низкой массой тела. Однако, по нашим данным (Абрамчен-

ко В. В., Гуськова Н. А., 1984), а также по информации Canterino и соавт. (1999), $MgSO_4$ не оказывает протективного действия на частоту или тяжесть перивентрикулярных лейкомалаций и время возникновения кровоизлияний у недоношенных детей, у которых в 65 и 90% случаев эти кровоизлияния наступают в первые 3 дня жизни (Smith, 1986). Как известно, $MgSO_4$ используют для лечения гестоза и эклампсии у беременных и гипокальциемии, гипомагниемии у новорожденных. В то же время применение препарата с другими целями (преэклампсия, защита мозга новорожденного от перинатальных инсультов и легочная гипертензия новорожденных) находится в стадии активного изучения (ВМІ. 2000).

10.1. $MgSO_4$ И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

$MgSO_4$ угнетает спонтанные маточные сокращения изолированных полосок миометрия (Talbert et al., 1958; Kumar et al., 1963). Препарат уменьшает интенсивность, частоту и базальный тонус матки.

Клинические исследования показали, что он может угнетать маточную активность соответственно его уровню в крови беременной женщины (Friedman, 1978). Ингибирование функции миометрия наиболее часто проявляется в снижении частоты маточных сокращений (Kumar et al., 1963). Кроме того, в отношении интенсивности и базального (основного) тонуса матки ингибирование происходит в довольно широких пределах (Hutchinson et al., 1964), а длительность родов в некоторых случаях пролонгируется (Hall et al., 1959).

Таким образом, было продемонстрировано, что ионы Mg , достигая высокой концентрации, могут изменять маточную активность в условиях как *in vivo*, так *in vitro*. Характерно в этом отношении современное исследование Watt-Morse и соавт. (1995). Они изучили ингибирующий эффект $MgSO_4$ в концентрации до 8,3 мэкв/л у овец на модели преждевременных родов, вызванных окситоцином сокращений. Авторы пришли к выводу, что $MgSO_4$ в допустимых дозах, не влияющих токсически на организм, не оказывает непосредственного эффекта на контрактильную способность матки. Имеется только

2 рандомизированных контролируемых исследованиях о токолитических свойствах $MgSO_4$ у человека. Cotton и соавт. (1984) сравнили препарат с ритодрином и плацебо и выявили лишь незначительные различия в токолитическом эффекте. Cox и соавт. (1990) на основании своих исследований не выявили улучшений терапией $MgSO_4$ при преждевременных родах, и это заставило авторов отказаться от этого метода в Пакланд госпитале. Схожие результаты были продемонстрированы в нерандомизированном исследовании преждевременных родов у пациенток, родоразрешенных младенцами с массой менее 1000 г (Kimberlin et al., 1996). Hollander и соавт. (1987) использовали беспрецедентный метод инфузии $MgSO_4$ в дозе в среднем 4,5 г/ч. Авторы пришли к выводу, что подобная терапия была эквивалентной терапии β -миметиком ритодрином. В противоположность этому, Semchvshin и соавт. (1983) не получили остановки родов при непреднамеренном введении $MgSO_4$ в дозе 17,3 г в течение 45 мин (!).

Беременные, которые получают высокие дозы препарата, должны обязательно подвергаться биохимическому мониторингу с определением уровня Mg в крови для исключения появления гипермагниемии, которая может оказать токсическое воздействие на организм матери, состояние плода и новорожденного ребенка (Cunningham et al., 1997).

Несмотря на то что $MgSO_4$ широко используется в акушерстве для лечения преэклампсии, он используется также в качестве токолитического средства при преждевременных родах в течение последних 20 лет. Во многих странах Европы и в Америке отмечается повышение интереса к применению данного препарата при преждевременных родах (Creasy, 1994). Несмотря на то что $MgSO_4$ оказывает ингибирующее действие на сократительную активность матки, точный механизм этого действия остается неизвестным. Помимо центрального действия препарата, установлено, что сернокислая магnezия угнетает сократительную активность изолированных полосок миомеретрия человека *in vitro* дозозависимым образом, показывая прямое действие на клеточном уровне (Harbert et al., 1969). Теоретически $MgSO_4$

является антагонистом Ca и снижает уровень внутриклеточного свободного Ca, что необходимо для воздействия актин-миозина на сократительную способность гладкой мускулатуры. При этом ингибирование миометрии наблюдается, когда у матери в сыворотке крови уровень Mg составляет 5–8 мг (100 мл) (Harbert et al., 1969; Petrie, 1981). Угнетение глубоких сухожильных рефлексов отмечается при концентрации Mg 9–13 мг/100 мл, а респираторная депрессия проявляется при его концентрации 14 мг/100 мл или выше. Магnezия экскретируется почти исключительно почками, по крайней мере 75% введенной магnezии при лечении преэклампсии экскретируется во время инфузии $MgSO_4$, и почти 90% экскретируется в течение 24 ч (Pritchard, 1955; Cruikshank et al., 1981). Повышение в сыворотке крови у матери магnezии приводит к гипокальциемии, при этом общий уровень Ca снижается приблизительно на 25% (Cruikshank et al., 1981; Green et al., 1983) с одновременным повышением паратиреоидного гормона, но без изменений уровня фосфатов и кальцитонина в крови матери (Cruikshank et al., 1979). Гипокальциемия является результатом повышения экскреции мочи. В большинстве случаев это протекает бессимптомно, хотя в некоторых случаях отмечаются признаки гипокальциемии (Savorv, Monif, 1971). Ионы Mg быстро переходят через плаценту, и их уровень повышается пропорционально уровню ионов Mg у матери (Cruikshank et al., 1979). Общий уровень Ca у плода или новорожденного остается неизменным или минимально уменьшенным (Savorv, Monif, 1971; Cruikshank et al., 1979). Средний период полужизни $MgSO_4$ у новорожденного, матери которого вводился препарат, составляет свыше 40 ч (Dangman, Rosen, 1977).

$MgSO_4$ оказывает влияние на системную гемодинамику. При тяжелой гипертонии беременных введение внутривенно болюсной формы препарата в дозе 4 г в течение свыше 15 мин приводит к умеренному снижению среднего артериального давления, без депрессивного воздействия на функцию миокарда, насыщение O_2 и давление в легочных капиллярах (Cotton et al., 1984).

Клиническая эффективность терапии преждевременных родов $MgSO_4$ сравнивалась в основном с β -адреномиметиками (Spisso et al.,

1982; Elliott, 1984; Beall et al., 1985; Hollander et al., 1987). В рандомизированном исследовании токолиза $MgSO_4$ преждевременных родов при средней концентрации ионов Mg в сыворотке крови, равной 6,6 мг/дл, не выявлено различий с контрольной группой в исходах беременности, за исключением снижения частоты преждевременных родов в сроки 33–35 нед. беременности (Cox et al., 1990). Эффект был у 39% пациенток в основной группе против 26% в группе сравнения (различие статистически недостоверно).

10.2. ДОЗЫ И РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ $MgSO_4$

До начала терапии необходимо наметить план ведения беременной. Необходимо определение в сыворотке крови уровня ионов Mg каждые 6–8 ч. Начальная нагрузочная доза составляет 4–6 г, она вводится внутривенно на протяжении свыше 20 мин, как это рекомендуют Petrie (1981), Spisso и соавт. (1982) с последующим введением поддерживающей дозы 1–3 г/ч. Имеется плохо установленная связь между концентрацией Mg в сыворотке крови и эффектом токолиза сернокислой магнезии (Madden et al., 1990). Необходимо строго соблюдать индивидуальное определение уровня Mg в сыворотке, беря за основу его концентрацию до 8 мг/дл, так как, начиная с этого уровня, возможны побочные эффекты. Внутривенная инфузия $MgSO_4$ должна продолжаться приблизительно 24 ч. Некоторые акушеры рекомендуют в дальнейшем назначать перорально β -миметики. Описаны случаи отека легких при терапии $MgSO_4$ (Elliott et al., 1979), поэтому необходимо тщательно учитывать количество выпитой и выделенной жидкости и, возможно, даже целесообразно ограничить объем жидкости при назначении β -адреномиметиков. Необходимо определять глубокие сухожильные рефлексy и уровень Mg и Ca в сыворотке крови. Глюконат Ca оказывает быстрый эффект при токсическом воздействии $MgSO_4$.

В предварительных исследованиях было показано, что длительное назначение перорально магнезии в виде глюконата или оксида может оказаться эффективным в дозах 500–2000 г каждые 2–4 ч, даже если в сыворотке крови уровень Mg составляет 2,5 мг% при назна-

чении 1 г каждые 4 ч (Martin et al., 1987). В то же время этот режим дозирования не предохраняет от возникновения преждевременной родовой деятельности у беременных высокого риска (Martin et al., 1992). Сравнительные исследования перорального применения магнезии и ритодрина позволяют сделать вывод, что данные препараты оказывают одинаковый эффект в ингибировании повторной угрозы прерывания беременности и имеют схожую частоту побочных эффектов (Ricci et al., 1991). Н. Г. Кошелева и соавт. (1999), Е. А. Чернуха (1999) рекомендуют при лечении угрожающих родов применять Магне-В₆ по 10 мл 2 раза в день перорально или в таблетках.

Эффекты у матери. Гиперемия, чувство жара, головная боль, нистагм, тошнота, дрожание в теле, головокружение, сухость во рту и летаргия отмечают до 45% беременных, особенно при внутривенном введении нагрузочной дозы (Hollander et al., 1987; Cox et al., 1990). Неотчетливое зрение или диплопия (двоение в глазах) отмечаются у $1/3-1/4$ и более пациенток (Dirge et al., 1990). Преходящая ишемия (Sherer et al., 1992), уртикарные высыпания на коже (Thorp et al., 1989), гипотермия у матери (Rodis et al., 1987) и нейромышечная блокада при сочетанном применении с антагонистом Са нифедипином (Sander, Cardwell, 1989) были описаны у отдельных пациенток. При нарушении функции почек уменьшается экскреция магнезии, и поэтому возникает гипермагнезиемия, которая может привести к осложнениям со стороны сердца и дыхания. Высокие уровни магнезии теоретически могут потребовать увеличения количества мышечных релаксантов во время проведения общей анестезии. Кроме того, сочетание $MgSO_4$ и кортикостероидов способно вызвать отек легких (Creasy, Resnik, 1994). Во время инфузии $MgSO_4$ происходит снижение в сыворотке крови как ионизированного, так и неионизированного Са, а экскреция Са с мочой существенно повышается (Smith et al., 1992). Уровни паратиреоидного гормона и фосфора в сыворотке крови повышаются. Эти изменения могут привести к снижению плотности костей в послеродовом периоде 1–11 нед., если имело место длительное введение $MgSO_4$ при беременности (Creasy, 1994).

10.3. ВЛИЯНИЕ $MgSO_4$ НА ПЛОД И НОВОРОЖДЕННОГО

При лечении гипертензивных состояний во время беременности $MgSO_4$ возникает риск депрессии новорожденного. В то же время в связи с различными режимами введения препарата интерпретация результатов влияния Mg на плод и новорожденного представляется трудной. Так, Green и соавт. (1983) не выявили существенных изменений в неврологическом состоянии или оценке состояния детей по шкале Апгар при среднем уровне ионов Mg в пуповине 3,6 мг/100 мл. Stone, Pritchard (1970) не установили корреляции между уровнем магнезии в пуповине, оценкой по шкале Апгар и депрессией у новорожденных, матери которых получали $MgSO_4$ с целью лечения преэклампсии. Однако респираторная и моторная депрессия отмечена у новорожденных, у которых уровень Mg в пуповине колебался в пределах 4–11 мг/100 мл (Lipshitz, English, 1967; Savorv, Monif, 1971). Petrie (1981) сообщил о снижении мышечного тонуса и сонливости детей, матери которых получали $MgSO_4$ с целью токолиза в случае преждевременных родов при среднем уровне в сыворотке крови Mg 4–7 мг/100 мл. Вариабельность ЧСС плода не изменялась, повышалась или снижалась. При концентрации в плазме крови Mg 6–8 мг/дл в течение 24 ч 50% плодов имели нереактивный стресс-тест и только 20% имели постоянные дыхательные движения, влияющие на биофизический профиль плода (Peaceman et al., 1989).

Терапия $MgSO_4$ и течение свыше 7 дней может приводить к деминерализации длинных костей более чем у 50% плодов (Holcomb et al., 1991) и врожденному рахиту (Lamm et al., 1988).

Применение сочетания β -миметиков и $MgSO_4$ бывает более эффективным, чем применение препаратов раздельно (Natjjs et al., 1987). Однако в некоторых исследованиях было показано, что эта комбинация может привести к усилению побочных эффектов (Ogburn et al., 1985).

Таким образом, высокие уровни $MgSO_4$ снижают маточную активность более эффективно, чем внутривенное введение этанола. $MgSO_4$ должен вначале вводиться внутривенно в виде болюсной фор-

мы, что позволяет достичь высокого уровня Mg в крови, и затем проводится поддерживающая инфузия препарата. Болюсная форма обычно содержит 6 г $MgSO_4$, который вводится в 250 мл физиологического раствора в течение свыше 30 мин и далее в виде инфузии в дозе 2–4 г/ч.

Так как 90% препарата экскретируется почками, а беременные при преждевременных родах обычно самотически бывают здоровыми и беременность вызывает повышение ренального клиренса, эти пациентки могут получать более высокие дозы $MgSO_4$, по сравнению с беременными, у которых лечение препаратом производится при преэклампсии. Уровень ионов Mg в крови можно считать оптимальным, когда он составляет 6–8 мг/дл.

Хотя точный механизм действия $MgSO_4$ неизвестен, можно полагать, что происходит снижение концентрации ионов свободного Ca во внутриклеточном компартменте маточной миозин-легкой цепи, которая блокирует киназу и, таким образом, снижает электрический потенциал клетки.

Потенциальными недостатками $MgSO_4$ являются токсические уровни Mg, которые могут приводить к апноэ или остановке сердца и блокаде мионейронального соединения, что может привести к снижению температуры тела (Scott et al., 1997).

В современной работе ученых США (Santiago R., Fines V., Adamsons K., 2001) была проведена коррекция гиповолемии и низкого онкотического давления в плазме крови с помощью альбумина с целью устранения неблагоприятных эффектов токолиза $MgSO_4$. Как известно, в США $MgSO_4$ является основным веществом для токолиза при преждевременных родах. Несмотря на то что в общем токолитические средства довольно широко используются при лечении угрожающих преждевременных родов, нет убедительных данных, поддерживающих положение, что их использование уменьшает неонатальную смертность или длительно существующие заболевания в раннем неонатальном периоде. Известно, что концентрация $MgSO_4$ в плодовых тканях равна аналогичной в крови матери. Это приводит к нейромышечной трансмиссии, так как плод выделяет меньше ацетилхолина из нейромышечных соединений, чем взрослый организм. В то же

время родоразрешения плодов с нейромышечной блокадой приводит к необходимости интубации и механической вентиляции легких. К тому же надо учитывать и низкую экскрецию $MgSO_4$ почками, особенно у недоношенных детей. Устраняются также двигательная и дыхательная активность, что рефлекторно изменяет ЧСС плода и угнетает его дыхательные движения. Авторы назначали на сроках 24–32 нед. нагрузочную дозу 6 г $MgSO_4$ и в последующем – 2 г/час в течение 30 ч. Несмотря на это, нерегулярные маточные сокращения продолжались. Отмечена потеря реактивности ЧСС плода. У беременных выявлено укорочение дыхательных движений и снижение грубых коленных рефлексов. Концентрация $MgSO_4$ была 8,3 мэкв/л. Таким образом, авторы продемонстрировали ограниченную эффективность препарата как токолитика с серьезными неблагоприятными эффектами у матери (отек легких) и у плода.

По данным F. J. Alvarez и соавт., в экспериментах на овцах при недоношенной беременности создание экспериментальной модели гипоксии с $pH < 7,10$ и $PaO_2 < 20$ мм рт. ст., с изучением влияния $MgSO_4$ на церебральный кровоток и поглощение O_2 , показало, что $MgSO_4$ обладает потенциально нейропротективным эффектом при гипоксии плода. В то же время V. H. Gonzalez-Quintero и соавт. (2001) при определении частоты реанимационных мероприятий у новорожденных, матери которых получали при беременности $MgSO_4$, получили схожие результаты как с применением магнезии, так и без применения ее у новорожденных детей с чрезвычайно низкой массой тела при рождении (500–1000 г). Авторы заключают, что необходимы дальнейшие исследования.

В. В. Абрамченко и соавт. (2002), проводя сравнительную оценку эффективности токолитических препаратов при лечении угрожающих преждевременных родов, продемонстрировали:

- комбинация β -адреномиметика гинипрала, антагониста Са верапамила и $MgSO_4$ пролонгировала беременность в среднем на 16 дней;
- комбинация $MgSO_4$ и верапамила в сочетании со спазмолитиком миотропного действия спазмолитином пролонгировала беременность в среднем на 9,1 дня;

- применение MgSO₄ увеличило сроки беременности на 6,3 дня;
- сочетание верапамила и спазмолитиков миотропного действия пролонгировало беременность на 5,3 дня.

Наименьшую эффективность показало применение метацина в комбинации со спазмолитиками миотропного действия или MgSO₄ – пролонгирование беременности составило всего лишь 0,6 дня. Кроме того, нами было выявлено, что добавление метацина в комбинации MgSO₄ и верапамила лишь незначительно улучшает результаты терапии, в среднем на 1 день. У первородящих при применении MgSO₄ беременность удлинялась в среднем на 7 дней, а у повторнородящих – лишь на 3 дня. В других сочетаниях токолитических препаратов эффективность их использования в группах первородящих и повторнородящих женщин в среднем была одинакова.

10.4. MgSO₄ И СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ

Как известно, MgSO₄ используют для лечения эклампсии и гипокальциемии, гипомагниемии у новорожденных. Применение препарата с другими целями (преэклампсия, защита мозга новорожденного от перинатальных инсультов и легочная гипертензия новорожденных) находится в стадии активного изучения (ВМІ. 2000).

MgSO₄ (4 г внутривенно с последующей инфузией 1 г/ч, не более 24 ч) является препаратом выбора в лечении эклампсии. В настоящее время начинаются международные исследования его применения при преэклампсии. Магnezия также используется (хотя эффект ее не доказан) для предотвращения преждевременного наступления родов. Такое лечение повышает концентрацию Mg в крови плода (так же, как и матери), что проявляется гипотонией, снижением двигательной активности желудочно-кишечного тракта и умеренным угнетением дыхания. Исследования, пытающиеся ответить на вопрос, снижает ли назначение матери MgSO₄ риск поражения головного мозга у выживших новорожденных, проводятся в настоящее время в Австралии и США.

Считается, что высокие концентрации Mg в некоторой степени снижают выраженность повреждений, развивающихся в результате повышенного притока Ca в мозг после любого тяжелого асфиктического инсульта. Планируется проведение двойных слепых исследований раннего профилактического применения магнезии, в которые будут включаться доношенные новорожденные с оценкой по шкале Апгар 5 и менее баллов на 10-й мин после рождения и новорожденные, требующие респираторной поддержки через 10 мин после рождения.

Концентрация Mg в крови более 4 ммоль/л оказывает седативное действие, вызывает мышечную релаксацию, достоверную системную и легочную вазодилатацию. После большого числа исследований продолжительную инфузию $MgSO_4$ используют в настоящее время как метод лечения новорожденных с персистирующей легочной гипертензией, не поддающейся терапии *толазолином*. Эффект такой терапии различен. Новорожденных, у которых инфузия $MgSO_4$ неэффективна, надо лечить в центрах, где есть возможность проводить ингаляции NO.

Симптоматическая гипокальциемия (Ca плазмы крови менее 1,7 ммоль/л) в настоящее время встречается редко и обычно сочетается с гипомагниемией. Эмпирические данные подтверждают, что дети, получающие внутримышечные инъекции $MgSO_4$, излечиваются более быстро, чем получающие *глюконат Ca*.

Лечение.

Гипокальциемия. В большинстве случаев позднюю симптоматическую гипокальциемию новорожденных контролируют глубоким внутримышечным введением 100 мг/кг $MgSO_4$ (0,2 мл/кг 50% раствора), дважды через 12 ч. В небольшом количестве случаев требуется дополнительное введение еще одной дозы препарата.

Гипомагниемия. Ту же дозу $MgSO_4$ каждые 6–12 ч используют для лечения первичной гипомагниемии новорожденных (нормальная концентрация Mg в плазме крови 0,75–1,0 ммоль/л). Обычно $MgSO_4$ вводят внутривенно или внутримышечно, так как при введении внутрь он обладает слабительным действием.

Тяжелая интранатальная асфиксия. Новорожденным с гестационным возрастом при рождении 32 нед. и более, перенесшим тяжелую интранатальную асфиксию, однократно вводят насыщенную дозу MgSO₄ 250 мг/кг внутривенно за 10–15 мин в течение 2–3 ч после рождения. Этот метод лечения требует дальнейшего изучения.

Персистирующая легочная гипертензия. Вводят ту же насыщающую дозу, что и при интранатальной асфиксии. Если клинический эффект получен при концентрации Mg в плазме крови более 3,5 ммоль/л, проводят поддерживающую инфузию препарата со скоростью 20–75 мг/кг/ч в течение 2–5 дней. Концентрация Mg в крови при этом должна быть в диапазоне 3,5–5,5 ммоль/л.

Форма выпуска и разведение. Выпускают в ампулах по 2 мл/г или 4,1 ммоль/л, содержащих 50% раствор MgSO₄ (гептагидрат). Для внутривенного введения магнезии детям, перенесшим асфиксию или страдающим легочной гипертензией, наберите 1 г MgSO₄ на каждый килограмм веса ребенка в шприц и разведите до 20 мл 10% раствором глюкозы в растворе NaCl. В 1 мл конечного раствора содержится 50 мг/кг Mg, 5 мл этого раствора вводят в течение 5–10 мин. Новорожденным с тяжелой легочной гипертензией поддерживающую инфузию этого раствора проводят со скоростью 0,4 мл/ч (20 мг/кг/ч). Концентрацию Mg в плазме крови определяют каждые 12–24 ч (ВМІ. 2000).

ГЛАВА 11. АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МАТКИ

11.1. КАТЕХОЛАМИНЫ

Катехоламины – это собирательное название азотсодержащих производных пирокатехина. Естественными катехоламинами в организме человека являются норадреналин и адреналин (рис. 11).

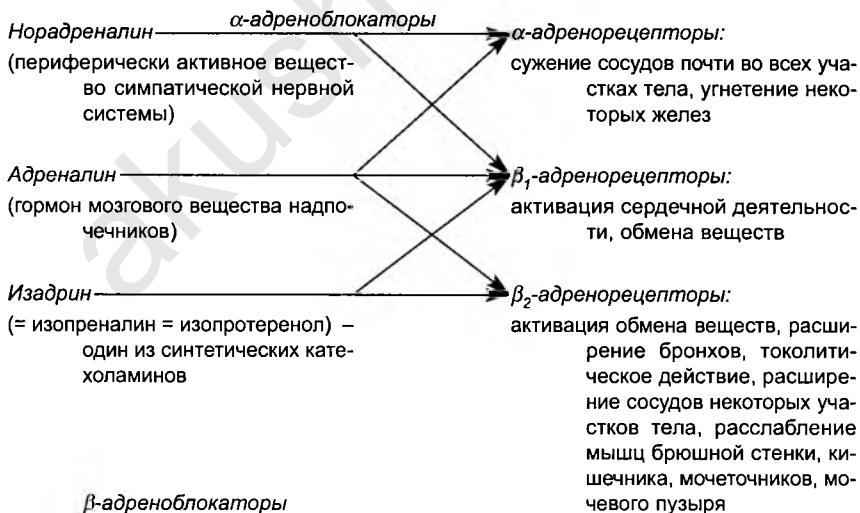


Рис. 11. Сравнительная специфичность механизма действия α -, β_1 - и β_2 -адреномиметических препаратов (Штамм Х., 1987)

Норадреналин, представляющий собой секретируемый нейронами гормон, действует как медиаторное вещество между постганглионарными волокнами симпатической нервной системы и эффекторным органом. Адреналин – это гормональное активирующее вещество, продуцируемое мозговым веществом надпочечников.

Симпатическая и парасимпатическая части вегетативной нервной системы регулируют все автономно функционирующие органы тела человека: органы чувств, сердце, кровеносные сосуды, легкие, бронхиальную систему, гормональные железы, пищеварительный тракт, почки, мочевой пузырь, половые органы и т. д. Однако катехоламиновые рецепторы различных органов действуют не совсем одинаковым образом. Некоторые органы реагируют только на катехоламины без замещения N, что иллюстрируется, например, действием молекулы норадреналина (α - и β_1 -адренорецепторы) (рис. 11). В противоположность этому, если к N присоединена короткой цепью концевая метиленовая группа (как у адреналина), то такое вещество будет реагировать с β_1 - и α -адренорецепторами (рис. 11). Если постоянно присоединенная к N боковая цепь будет более длинной, то такое вещество будет влиять на органы, содержащие β_2 - и β_1 -адренорецепторы (рис. 11).

В обстоятельном обзоре Insel (1996) рассмотрены физиологические и клинические аспекты адренергических рецепторов.

Учение о рецепторах стало в последнее время одним из важнейших разделов молекулярной биологии. Оно играет исключительно важную роль в изучении процессов жизнедеятельности, в понимании механизмов гомеостаза и патогенеза различных заболеваний. Особенно важное значение имеет учение о рецепторах для объяснения механизмов действия эндогенных и экзогенных физиологически активных веществ, различных лекарственных средств, для направленного поиска новых лекарственных веществ.

В последние годы учение о рецепторах обогатилось новыми фундаментальными данными, получены важные сведения о природе рецепторов и их функциональной активности, об их взаимодействиях с эндогенными и экзогенными лигандами, обнаружен ряд новых рецепторов (опиатные, бензодиазепиновые, гамкергические, рецепторы гормонов и др.), выявлено наличие ряда супопуляций холинергиче-

ских, адренергических, дофаминергических, гистаминовых и других рецепторов (Сергеев П. В. и соавт., 1987, 2000).

Эндогенные катехоламины – норадреналин и адреналин вовлекаются в регуляцию различных органов и систем человека. Для наглядности приведенных суждений рассмотрим типы и подтипы адренорецепторов (АР) (табл. 7).

Таблица 7

Типы и подтипы адренорецепторов (Insel P. A., 1996)

| <i>Тип АР</i> | <i>Время опубликования результатов исследования</i> | <i>Методы идентификации</i> |
|---|---|--|
| Адренорецепторы | начало 1900-х годов | чувствительность ткани |
| α , β | 1948 год | чувствительность ткани |
| β_1 , β_2 | конец 1960-х годов | чувствительность ткани |
| α_1 , α_2 | середина – конец 1970-х годов | чувствительность ткани, анализ вторичных мессенджеров, радиолигандное связывание |
| α_{1A} , α_{1B} , α_{2A} , α_{2B} | середина – конец 1980-х годов | радиолигандное связывание, анализ вторичных мессенджеров, чувствительность ткани |
| α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 , β_3 | конец 1980-х – начало 1990-х годов | молекулярное клонирование |

История открытия адренорецепторов неразрывно связана с исследованиями биологической сущности катехоламинов.

При исследовании соединений, предотвращающих сокращение миометрия, вызываемое вазопрессинном, R. Ahlquist (1948) выявил неожиданные факты: сосудосуживающее соединение фенилэфрин расслабляет неисчерченные мышцы желудка, а метилнорадреналин, обладающий депрессорными свойствами, их не расслабляет; изопроterenол в большой дозе вызывает сокращение матки кролика; артеренол, по сравнению с адреналином, дает меньший сосудосуживающий эффект. Сравнивая фармакологические эффекты сходных по строению катехоламинов, R. Ahlquist пришел к следующим выводам:

1. Существует 2 типа адренергических рецепторов, определяемых по их чувствительности к родственному симпатомиметическим

аминам. К 1-му типу относятся α -рецепторы. Они опосредуют в основном возбуждение функции (сужение сосудов, сокращение неисчерченных мышц матки, мочевого пузыря, зрачка) и в ряде случаев ингибирование функции (расслабление кишечника). Ко 2-му типу относятся β -рецепторы. Они опосредуют в основном возбуждение функции (расширение сосудов, релаксацию неисчерченных мышц матки и бронхов) и в ряде случаев возбуждение функции (стимуляцию миокарда).

2. Адреналин представляет собой биологически активный катехоламин по отношению как к α -, так и β -адренорецепторам; адренорецепторы комплементарны молекуле адреналина (Ahlquist R., 1962).

Несомненной заслугой R. Ahlquist как исследователя является доказательство им гетерогенности адренорецепторов и попытка объяснения с помощью этого феномена противоположных по направленности эффектов катехоламинов при действии их на различные биологические объекты (Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987). А. М. Lands и соавт. (1967) выделил β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Затем α -адренорецепторы разделили на 2 подкласса: α_1 и α_2 (Berthelsen, Pettinger, 1977; Bylund et al., 1994; Minneman, Esbenshade, 1994). В дальнейшем выделено 6 типов и подтипов адренорецепторов. Так, комплементарный DNA и ген для β_2 -адренорецепторов впервые идентифицирован в 1986 году (Dixon et al.). Идентифицированы и другие типы и подтипы адренорецепторов (Bylund et al., 1994), по крайней мере 9 подтипов.

Почти во всех случаях эффекты, опосредованные активацией β_1 - и β_2 -адренорецепторов, связывают с повышением внутриклеточного цАМФ, обусловленного увеличением активности аденилатциклазы.

Десенситизация β -адренорецепторов. Известно, что при инкубации агонистов с клетками, содержащими β -адренорецепторы, в течение 15–30 мин развивается десенситизация рецепторов. Десенситизация сопровождается снижением числа β -адренорецепторов и способности агонистов активировать аденилатциклазу. Так, изпро-

теренол снижает число β -адренорецепторов в мембранах клеток коры головного мозга, жировой ткани и предстательной железы.

Процесс десенситизации β -адренорецепторов зависит от степени дифференцировки ткани. Кроме того, нарушение регуляторного белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды, является одним из главных факторов развития десенситизации катехоламин-чувствительной аденилатциклазы.

Выявлены 3 подтипа каждого α -адренорецептора (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}), α_2 -адренорецептора (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) и β -адренорецептора (β_1 , β_2 , β_3). Количество β -адренорецепторов, приходящееся на клетку, варьируется от 300 до 4000.

Адренорецепторы – динамические структуры. Число адренорецепторов одного класса, соотношение между классами и подклассами адренорецепторов, сопряжение адренорецепторов с определяющими их функциональную активность ферментами и другими регуляторными структурами в клетках могут меняться в процессе дифференцировки ткани, а также при изменении гормонального фона и воздействии различных физиологических и патологических факторов.

Адренорецепторы в процессе эволюции сформировались как генетически детерминированные белковые образования плазматических мембран клеток практически всех тканей и органов человека. Функция адренорецепторов заключается в специфическом узнавании, связывании молекул адреналина и норадреналина и передачи полученных от них молекулярных сигналов на различные биоструктуры клетки (Сергеев П. В. и соавт., 1987, 2000).

Клинически для переноса адреналина через плаценту не возникает никаких затруднений. Фактически катехоламины, по-видимому, представляют собой молекулы, идеально приспособленные для переноса через хорионическую мембрану. Однако норадреналин, высвобождаемый в нервных окончаниях симпатической нервной системы, немедленно инактивируется и поэтому оказывает только локальное действие в синапсах. Поскольку не существует никаких нервных соединений между матерью и плодом, можно с 100% уверенностью считать, что плод полностью защищен от воздействия стрессовых реакций, передаваемых симпатической нервной системой.

Плод также защищен и от гуморальных стрессовых воздействий. Гормоны гипофиза не проникают через плаценту частично из-за большой молекулярной массы из белков, а частично вследствие их быстрого разрушения ферментами. Таким образом, стрессовый гормон мозгового вещества надпочечников адреналина проникает через плаценту в очень небольших количествах, поскольку он быстро инактивируется пирол-катехин-о-метилтрансферазой и различными оксидазами в крови и плаценте. Хотя при развитии стресса у матери клинически можно зарегистрировать несомненное развитие тахикардии у плода, однако в таких случаях вряд ли можно говорить о существовании стрессовой ситуации у плода.

Классическим показанием для применения норадреналина является нейрогенный сосудистый шок, т. е. такой шок, или коллапс, который вызывается недостаточностью объема циркулирующей крови. Естественное α -адреномиметическое вещество норадреналин вызывает развитие генерализованного сужения сосудов во всех участках тела. Однако этот эффект сравнительно слабо выражен по отношению к сосудам сердца, поскольку в сердце нет α -адренорецепторов. Норадреналин тем не менее противопоказан в случаях стенокардии. Поскольку норадреналин в большей своей части инактивируется в плаценте, то плод не подвергается большой опасности при лечении матери норадреналином. Скорее, плод почти всегда погибает от недостатка O_2 , являющегося результатом шока.

Адреналин, представляющий собой физиологическое β_1 -адреномиметическое вещество, влияет главным образом на сердце. Он повышает возбудимость миокарда (батмотропное действие), улучшает проводимость (дромотропное действие), увеличивает частоту сердечных сокращений (хронотропное действие) и в результате увеличивает общую работу сердца (инотропное действие). Поскольку коронарные артерии расширяются сравнительно слабо, то лечением выбора при остановке сердца является внутрисердечная инъекция адреналина. Природа фармакологического действия адреналина носит значительно более сложный характер, чем действие норадреналина. Например, артериальное давление повышается только при введении больших доз адреналина, однако доказано, что введение адре-

налина спасает жизнь больного в случаях аллергического шока, когда адреналин вводят внутримышечно или внутривенно в сочетании с кортизоном. Как и в случае с норадреналином, повреждение (гибель!) плода может произойти не из-за введения матери адреналина, а, скорее, в результате первичной сердечно-сосудистой недостаточности.

Введение β_2 -адреномиметических веществ оказалось весьма ценным в 2 случаях: для лечения бронхиальной астмы и для подавления маточных сокращений. Лекарственные препараты из группы изадрина способствуют главным образом расширению бронхов (Штамм Х., 1987; Абрамченко В. В., Гуськова Н. А., 1984). Изоксуприн и подобные ему вещества оказывают сильное угнетающее действие на сокращение матки. Лечение β_2 -адреномиметиками во время беременности проводить можно (они безвредны даже при использовании в больших дозах), поскольку оксидазы и другие ферменты в значительной степени инактивируют их в плаценте (Штамм Х., 1987).

Адреналин и норадреналин при введении плоду в очень маленьких дозах вызывают спазм сосудов, что приводит к некрозу конечностей (Брендел К., Дахэмел Р. К., 1987).

Влияние изменения эндокринного статуса при беременности на фармакодинамику. Определенную роль в этих процессах играют сенсibilизация и десенсibilизация α - и β -адренорецепторов.

Эстрогены, по-видимому, повышают чувствительность α -адренорецепторов, но уменьшают чувствительность β -адренорецепторов. Прогестерон, напротив, увеличивает чувствительность β -адренорецепторов и уменьшает чувствительность α -адренорецепторов. Если преобладает прогестерон, то в матке доминируют эффекты β -адренорецепторов, а α -адренорецепторы не отвечают на раздражение. В тех случаях, когда отсутствуют оба этих половых гормона (кастрация или менопауза), гладкая мускулатура и кровеносные сосуды матки вообще не реагируют на раздражение вегетативной нервной системы или на вещества-раздражители. Во время беременности существует выраженное преобладание прогестерона, т. е. доминиру-

ют эффекты β -адренорецепторов, в то время как α -адренорецепторы мышц матки реагируют на раздражители в меньшей степени (Кьюмерле Х. П., 1987).

Все еще нуждается в прояснении вопрос о том, зависит ли с увеличением сроков беременности рост продуцирования плацентной моноаминоксидазы и окситоциназы от уровней содержания прогестерона и эстрогена. Выполненные на животных эксперименты показали, что содержание норадреналина в матке и маточной трубе увеличивается под воздействием эстрогена, в то время как под влиянием прогестерона оно снижается. Многие результаты исследований, которые сначала казались парадоксальными, становятся понятными, если предположить, что чувствительность α - и β -адренорецепторов в мышцах матки и кровеносных сосудах изменяется под воздействием половых гормонов: например, расслабление матки во время беременности после введения симпатикотонических лекарственных препаратов (α -адренергическая импульсация элиминируется, а реакция β -адренорецепторов на норадреналин усиливается). Эта модель также довольно хорошо объясняет действие экзогенных вводимых лекарственных препаратов. Исследования показали, что α -адренергические лекарственные средства не оказывают какого-либо воздействия на матку во время нормально протекающей беременности.

Нормальная беременность. В принципе норадреналин оказывает такое же влияние на миометрий, как и на гладкие мышцы сосудов, т. е. он стимулирует α -адренорецепторы, и волокна гладких мышц сокращаются. Норадреналин воздействует на α - и β_1 -адренорецепторы, обладает главным образом сосудосуживающим действием (за исключением коронарных артерий). Адреналин оказывает стимулирующее влияние на α - и β -адренорецепторы и расслабляет мышечные волокна в матке. Эти противоположные действия норадреналина и адреналина изменяются под воздействием прогестерона и эстрогена (если оба половых гормона отсутствуют, в случае кастрации или менопаузы, матка совсем не реагирует на катехоламины).

В случае преобладания эстрогена увеличивается чувствительность α -адренорецепторов и снижается чувствительность β -адре-

норецепторов. И наоборот, преобладание прогестерона приводит к уменьшению чувствительности α -адренорецепторов и к повышению чувствительности β -адренорецепторов. При беременности существует выраженное преобладание прогестерона, т. е. превалируют эффекты β -адренорецепторов, в то время как α -адренорецепторы мышц матки и кровеносных сосудов реагируют на раздражение очень слабо. Однако это справедливо только для условий, характерных для матки, поскольку прогестерон, образующийся в плаценте, непосредственно наводит матку.

К числу наиболее важных результатов исследований относятся следующие:

1. Ракция матки на норадреналин и окситоцин угнетена.
2. Катехоламины угнетают образование окситоцина в надзрительном ядре и его высвобождение из задних долей гипофиза.
3. Плацента продуцирует увеличивающееся количество окситоциназы.
4. Плацента продуцирует увеличивающееся количество моноаминоксидазы.

Таким путем ингибируется действие адренергической стимуляции на беременную матку (Кьюмерле Х. П., 1987). Следовательно, можно считать, что из-за существования защитных механизмов беременной матки во время нормально развивающейся беременности α -адренергические лекарственные препараты не оказывают какого-либо влияния на матку (Абрамченко В. В. и соавт., 1987). И напротив, сравнительно небольшая доза β -адренергических токолитических лекарственных препаратов вызовет выраженную иммобилизацию матки и повышение притока крови к беременной матке.

При беременности с осложненным течением дефицит прогестерона может привести к преждевременному началу родовых схваток. В таком случае α -адренергические лекарственные препараты могут инициировать родовые схватки. Сомнительные успехи в достижении иммобилизации матки, полученные при экзогенном введении прогестерона, можно объяснить тем, что концентрация введенного препарата в тканях матки оказалась недостаточной (Кьюмерле Х. П., 1987).

Беременность высокого риска. При беременности с осложненным течением и преждевременным началом родовых схваток чрезмерно низкие уровни содержания прогестерона могут играть роль наряду с другими факторами. При изменении соотношения прогестерон/эстроген в сторону увеличения доли эстрогена возникающее при этом повышение чувствительности α -адренорецепторов в матке может привести к активации родов. Если в таком случае вместе с токолитическим препаратом вводится норадреналин (чтобы противодействовать развитию побочных эффектов), то теоретически возможно, что, вследствие вызванной гормонами повышенной чувствительности α -адренорецепторов, норадреналин может свести на нет токолитическое действие β -адренергического лекарственного препарата или даже инициировать роды.

В свете перечисленных выше фактов относительного влияния норадреналина на беременную матку и информации о важности гормональной зависимости адренорецепторов матки становится ясно, что норадреналин или любое другое α -адренергическое лекарственное средство должно применяться только с величайшей предосторожностью во время беременности с повышенным риском и/или во время токолитической терапии. Кроме того, во время внутривенного введения токолитического лекарственного препарата следует избегать введения норадреналина.

Изменение физиологических и фармакологических воздействий на матку на противоположные в конце беременности или во время родов объясняется фактом резкого снижения концентрации прогестерона, а также увеличением уровня содержания эстрадиола перед началом родов (Кьюмерле Х. П., 1987).

Роды. В конце беременности или в начале родов происходит внезапное резкое снижение уровня содержания прогестерона. Вследствие этого соотношение прогестерон/эстроген изменяется в сторону преобладания эстрогена. Происходящее в результате этого увеличение чувствительности α -адренорецепторов в матке (вследствие усиленного высвобождения окситоцина из задних долей гипофиза) вызывает начало родов.

Роженицам, у которых наблюдалось нарушение протекания родового процесса, вызванного первичной или вторичной слабостью родовой деятельности, проводили внутривенное капельное вливание раствора норадреналина (со скоростью 10–60 кап/мин); при этом наблюдалось увеличение тонуса матки и частоты родовых схваток. Расчетная доза составляла 1 мг/500 мл декстрана или 5% раствора глюкозы. Использование окситоцина для иницирования родов является более проблематичным. Нет исследований о влиянии норадреналина на матку, ни вводимого изолированно, ни совместно с окситоцином (Кьюмерле Х. П., 1987).

Во время начала родов, в момент рождения ребенка или сразу после родоразрешения не следует вводить одновременно норадреналин и окситоцин, поскольку норадреналин может усиливать стимулирующее родовой процесс действия окситоцина, что создает опасность развития в некоторых случаях тетанус матки. В этой ситуации влияние α -адренергической импульсации и α -адренергических лекарственных препаратов усиливается, α - и β -адренергические лекарственные препараты (например, адреналин) также вызывают сокращение гладкой мускулатуры матки или сосудов матки.

Очевидно, что изменения фармакодинамики, происходящие в беременной матке так же, как и сразу после родоразрешения, должны быть учтены во время принятия фармакотерапевтических решений с тем, чтобы избежать пагубных воздействий на организм плода.

11.2. МЕТОДЫ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

В настоящее время существует большое количество лекарственных средств и других воздействий с целью терапии преждевременных родов, но, к сожалению, ни один из них не оказывает достаточного эффекта (Американская коллегия акушеров-гинекологов, 1995). Возможные осложнения у матери при терапии преждевременных родов различными токолитическими лекарственными средствами суммированы ниже (табл. 8).

Таблица 8

**Потенциальные осложнения токолитических средств
(American College of Obstetricians and Gynecologists, 1995)**

| <i>β-Адренергические средства</i> | <i>MgSO₄ (токсические уровни)</i> | <i>Индометацин (длительное использование)</i> | <i>Нифедипин</i> |
|-----------------------------------|--|---|-----------------------|
| Гипергликемия | Отек легких | Гепатит** | Преходящая гипотензия |
| Гипокалиемия | Респираторная депрессия* | Почечная недостаточность** | |
| Гипотензия | Остановка сердца* | Желудочно-кишечное кровотечение** | |
| Отек легких | Тетанус у матери* | | |
| Сердечная недостаточность | Глубокий паралич мышц* | | |
| Аритмии сердца | Выраженная гипотензия* | | |
| Ишемия миокарда | | | |
| Смерть матери | | | |

Примечание: * – проявляется редко при токсических уровнях MgSO₄; ** – проявляется редко при длительном использовании препаратов.

Существенно отметить, что важность этих осложнений нельзя недооценивать. Например, применение токолиза является третьей, наиболее часто встречающейся, причиной респираторного дистресс-синдрома у взрослых и материнской смертности среди беременных женщин в г. Джексон, штат Миссисипи, США (Perry et al., 1996).

Постельный режим. В комплексной терапии угрозы прерывания беременности постельный режим назначается как в больнице, так и дома. R. Goldenberg и соавт. (1994) провели анализ влияния постельного режима на течение различных осложнений беременности. К сожалению, авторы не выявили благоприятного эффекта постельного режима в профилактике преждевременных родов.

Гидратация и седативная терапия. Helfgott и соавт. (1994) осуществили первое рандомизированное исследование о влиянии гидратации и седативной терапии, по сравнению с применением лишь одного постельного режима, в терапии 119 беременных с преждевременными родами. В рандомизированном исследовании беременным назначали 500 мл раствора Рингера внутривенно в течение свыше 30 мин с введением 8–12 мг внутримышечно морфина сульфата. Та-

кая терапия не выявила каких-либо преимуществ, по сравнению с применением одного лишь постельного режима.

Агонисты β -адренергических рецепторов. Ранее применялось введение адреналина в низких дозах с целью ингибирования миометрия у беременных женщин. Однако токолитический эффект адреналина был достаточно слабым, быстро преходящим и сопровождался вызывающими тревогу у врача сердечно-сосудистыми эффектами (Cunningham F. et al., 1997).

Из ряда β -адренергических средств для акушерской практики лишь только ритодрин был разрешен в 1980 году в США Комитетом по лекарствам и питанию с целью лечения преждевременных родов. Адренергические рецепторы локалируются на наружной поверхности клеточной мембраны гладкомышечной клетки, с которыми соединяются специфические агонисты. Аденилатциклаза активируется в клеточной мембране путем стимуляции рецепторов. Аденилатциклаза увеличивает превращение АТФ в циклический АМФ, который, в свою очередь, вызывает ряд реакций, которые уменьшают внутриклеточную концентрацию ионизированного Са и, таким образом, предохраняет активацию контрактильных белков. Flier, Underhill (1996) в доступной форме изложили функцию адренергических рецепторов.

Как известно, существует 2 класса β -адренорецепторов: β_1 -адренорецепторы, преимущественно локализованные в сердце и кишечнике, и β_2 -адренорецепторы, преимущественно локализованные в миометрии, кровеносных сосудах и бронхиолах. В настоящее время, например, в США используется только 2 β -агониста с целью терапии преждевременных родов – ритодрин и тербуталин (Cunningham F. et al., 1997).

Важно учитывать противопоказания для токолитической терапии при преждевременных родах (Creasy R., 1994).

1. Абсолютные противопоказания:

- тяжелая гипертензия беременных;
- тяжелая форма отслойки плаценты;
- массивная кровопотеря любой этиологии;
- хориоамнионит;

- смерть плода;
- врожденные пороки развития плода, несовместимые с жизнью;
- тяжелая форма внутриутробной задержки развития плода.

2. Относительные противопоказания:

- мягкая форма хронической гипертензии;
- умеренно выраженная отслойка плаценты;
- стабильная форма предлежания плаценты;
- заболевания сердца у матери;
- гипертиреозидизм;
- плохо поддающийся контролю сахарный диабет;
- дистресс плода;
- аномалии развития плода;
- мягкая форма внутриутробной задержки развития плода;
- раскрытие шейки матки свыше 5 см.

Среди β -адренергических агонистов в настоящее время наиболее широко используются изоксуприн, гексопреналин, фенотерол, орципреналин, ритодрин, сальбутамол и тербуталин (Creasy R., 1994). β -адренергические агонисты, которые используются в клинической практике, являются дериватами адреналина, оказывающими максимальный эффект на β_2 -адренергические рецепторы матки, хотя они имеют некоторую β_1 -адренергическую активность. Ниже представлены ответы различных тканей на β -адренергическую стимуляцию (табл. 9).

Таблица 9

Ответ различных тканей организма человека на β -адренергическую рецепторную активность

| β_1 -Адренергические ответы | | | β_2 -Адренергические ответы | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|--------|-----------------------------------|--|-------------|
| Сердце | минутный и ударный объем сердца | ↑ | Гладкая мышца | сосудистый тонус маточная активность тонус бронхов | ↓ ↓ ↓ |
| Кишечник | двигательная активность | ↓ | Почки | ренин экскреция мочи | ↑ ↓ |
| Метаболизм | липолиз внутриклеточный K^+ | ↑ ↑ | Метаболизм | гликогенолиз выделение инсулина | ↑ ↑ |

Большинство β -адренергических агонистов экскретируются неизменными, в отличие от эндогенных катехоламинов, или в виде конъюгатов через почки. Минимальная информация имеется о трансплacentарном переносе β -миметиков, в частности, ритодрин и тербуталин переходят к плоду, в то время как другие β -адренергические агонисты – фенотерол и гексопреналин, возможно, переходят в значительно меньшей степени. При внутривенном введении β -миметиков отмечаются большие биологические изменения, чем при других путях введения этих лекарственных средств. Существенно подчеркнуть, что концентрация ритодрина в плазме крови матери повышается с повышением частоты инфузии препарата. Концентрация ритодрина может изменяться более чем на 100% от пациентки к пациентке даже при низкой частоте инфузии препарата (Carritas et al., 1990). При этом терапевтическая концентрация в крови еще не установлена, что частично связано со степенью маточной активности и изменениями со стороны шейки матки, а также зависит от различного клиренса в плазме крови препарата. Этим можно объяснить ряд отрицательных результатов, зафиксированных в строгом протоколе исследования. Необходим индивидуальный подход к лечению β -адренергическими агонистами. После прекращения инфузии вначале имеется быстрый период полураспада препарата, составляющий около 6 мин с последующим вторичным периодом полураспада, составляющим уже приблизительно около 2,5 ч. При внутримышечном введении пик лекарства в плазме крови достигается через 10 мин с сохранением концентрации от $1/2$ до $1/3$ на протяжении 2 ч (Gonik et al., 1988; Carritas et al., 1990). При пероральном применении ритодрина пик концентрации достигается приблизительно через 1 ч с концентрацией в плазме крови, составляющей $1/4$ пика концентрации на протяжении 4 ч (Carritas et al., 1989).

При лечении β -адренергическими агонистами у беременных женщин имеет место уменьшение β -адренергических рецепторов в миометрии (Berg et al., 1985). У беременных овец при внутривенном введении β -адренергических агонистов в течении 24 ч происходит исчезновение β -адренергических рецепторов в миометрии и снижается активность аденилатциклазы (Carritas et al., 1987), а также повыша-

ется количество простагландинов в матке (Casper, Lye, 1987). Продолжительное введение β -адренергических агонистов приводит к уменьшению маточной активности, вызванной стимуляцией окситоцином маточных сокращений. Прерывистое введение ритодрина не выявило изменений в количестве β -адренергических рецепторов или активности аденилатциклазы. Подобная методика способствует поддержанию ингибирующего эффекта на окситоцинвызванные маточные сокращения (Carritas et al., 1991). В более поздних сообщениях, хотя и было показано исчезновение β -адренергических рецепторов при условии постоянной инфузии, однако не отмечено потери ингибирующего эффекта ритодрина на маточную активность, возможно, обусловленную низкими уровнями ритодрина в плазме крови.

Дозы и способы введения β -адренергических агонистов.

β -Адренергические агонисты могут вводиться внутривенно, внутримышечно, подкожно и перорально (подкожный способ не нашел широкого применения). Обычно рекомендуется начинать лечение с внутривенной инфузии с использованием специальных перфузоров, позволяющих обеспечить точную дозировку вводимого вещества. До начала терапии беременная находится в боковом положении с целью избежания возможной гипотензии. После установления инфузии препарата рекомендуется мониторинг аппаратный ЧСС плода и маточной активности. До начала токолитической терапии собирается акушерский и соматический анамнез, осуществляется определение массы тела пациентки, определение в сыворотке крови уровня К и глюкозы, производится клинический анализ крови, устанавливается коллоидное осмотическое давление и сообщается анализ мочи. Биохимические анализы крови повторяются с интервалом 6 и 12 ч. Учитывается количество потребляемой жидкости и ее выделение. Общее количество рекомендуемого объема потребляемой жидкости должно быть 1500–2500 мл. Аускультация легких осуществляется каждые 6–12 ч для выявления ранних признаков отека легких. Препарат должен вводиться с помощью перфузора. Частота отека легких может быть низкой, если препарат вводится в 5% растворе декстрозы, по сравнению с изотоническим раствором (Philipsen T.

et al., 1981). Начальная доза должна быть самой низкой и далее обычно повышается с интервалом 10–30 мин. Частота инфузии препарата зависит от маточной активности или появлений побочных эффектов. Этот показатель, возможно, не должен повышаться в дальнейшем, если у матери ЧСС достигает 130 уд/мин или если систолическое давление снижается ниже 80–90 мм рт. ст. При достижении эффективного токолиза ряд авторов рекомендуют продолжать инфузию препарата в течение 6–24 ч. С другой стороны, Carritas и соавт. (1983, 1988) советуют в случае прекращения маточной активности медленно уменьшать инфузию препарата до установления самой низкой границы, которая оказывает ингибирующий эффект на матку. Подобная поддерживающая терапия должна продолжаться на протяжении 12 ч.

Внутримышечное или подкожное введение препарата продолжается после прекращения внутривенной инфузии с последующим переходом на пероральный прием вещества, или пероральное введение начинается сразу после внутривенной инфузии. При этом данные способы введения препарата должны осуществляться приблизительно за 30 мин до прекращения инфузии препарата. Внутримышечное или подкожное введение препарата назначается каждые 2 или 4 ч в течение 24 ч, до начала перорального назначения препарата. Пероральное назначение осуществляется каждые 2 или 4 ч. Установлено, что пероральное назначение ритодрина позволяет уменьшить частоту повторной угрозы прерывания беременности (Creasy R., 1994). После 24 ч пероральной терапии больная может находиться на амбулаторном лечении с использованием постельного режима. Если маточные сокращения продолжают продолжаться или возобновляются, пациентке могут продолжить амбулаторно пероральную терапию до 36 или 37 нед. беременности. R. Creasy (1994), имея опыт и зная о возможности потенциальной десенситизации, все больший интерес проявляет к прерывистому болюсному введению β -адренергических средств. Используя перфузор, можно ввести очень низкую дозу тербуталина (0,3–0,5 мг/час) с последующим прерывистым введением болюсной формы препарата приблизительно в дозе 0,250 мг во время пика активности, как это рекомендует Lam и соавт. (1988). Подобный подход позволяет применять более низкие дозы, дает меньше

побочных эффектов и снижает возможность повторной угрозы прерывания беременности, но необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих данных. Хотя и имеются рекомендации по пероральному применению определенных доз препарата, однако часто трудно подобрать подходящую дозу, если маточные сокращения отсутствуют в начале пероральной терапии. В этой ситуации одним из критериев может явиться ЧСС матери в ответ на пероральное введение препарата. Это обусловлено тем, что имеется корреляция между ЧСС матери и уровнем ритодрина в сыворотке крови. Кроме того, Lipshitz (1977) продемонстрировал, что имеется положительная корреляция между временем начала ингибирующего эффекта препарата на матку и временем повышения ЧСС матери после перорального применения фенотерола. Продолжающееся умеренное повышение ЧСС у матери указывает на возможность ингибирующего эффекта препарата на матку.

Дозы, частота и способы введения ритодрина и тербуталина варьируются во многих акушерских стационарах США. Эти 2 препарата не обладают более высокой эффективностью и безопасностью, по сравнению с другими β -адренергическими агонистами, используемыми в разных странах (табл. 10).

Таблица 10

Дозы ритодрина и тербуталина, используемые для токолиза в университете Сан-Франциско (Калифорния) (Creasy R., 1994)

| Препарат | Введение внутривенно, мг/мин | Введение внутримышечно, мг | Введение перорально, мг |
|------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Ритодрин | 0,050–0,350 | 5–10 каждые 2–4 ч | 20 каждые 2–4 ч |
| Тербуталин | 0,010–0,080 | 0,250–0,500 каждые 2–4 ч | 2,5–5 каждые 2–4 ч |

Ритогрин. В мультицентровом исследовании, проведенном в США Merkatz и соавт. (1980), было продемонстрировано, что у новорожденных, матери которых принимали ритодрин с целью лечения угрожающих преждевременных родов, наблюдалась более низкая частота перинатальной смертности, менее часто был зафиксирован респираторный дистресс-синдром, родоразрешение наступало в сроки 36 нед.

беременности, масса новорожденного была 2500 г и выше, по сравнению с новорожденными, матери которых не получали β -адренергические агонисты. Однако в мультицентровом контролируемом исследовании, проведенном в Дании Hesseldahl (1979), не выявлено при различных режимах введения ритодрина большей эффективности, по сравнению с терапией в виде постельного режима, инфузии глюкозы и плацебо-таблеток. Исходя из безопасности и эффективности ритодрина, Leveno и соавт. (1986) провели тщательное определение степени угрозы прерывания беременности по данным раскрытия шейки матки и наличия регулярных маточных сокращений у 106 беременных при сроках 24 и 33 нед. с внутривенным введением ритодрина и без его введения. Хотя ритодрин существенно пролонгировал беременность на 24 ч и менее, но не изменял существенно перинатальные исходы. Схожие результаты были опубликованы канадской группой исследователей (1992) в рандомизированном исследовании, включающем 708 беременных. Временный токолитический эффект ритодрина может быть объяснен феноменом β -адренергической рецепторной десенситизации (Hausdorff et al., 1990).

В США ритодрин используется только путем парентерального введения, так как производитель перестал выпускать с 1995 года таблетированные формы ритодрина. Эффективность перорального применения ритодрина была поставлена под сомнение на основании фармакокинетики препарата (Schiff et al., 1993).

Тербуталин. Тербуталин обычно используется для профилактики преждевременных родов, хотя, подобно ритодрину, его токсичность, особенно отек легких и нарушение толерантности глюкозы, являются наиболее частыми побочными осложнениями при использовании тербуталина (Angel et al., 1988). Lam и соавт. (1988) описали длительное применение подкожного введения тербуталина с использованием портативного перфузора в очень низких дозах у 9 беременных. Авторы показали, что применение низких доз тербуталина предохраняет от β -адренергической десенситизации как результат небольшого прерывистого токолиза. На основании этой работы, Pettу и соавт. (1995) использовали этот перфузор почти у 25 000 беременных в период

1987–1993 годы. Себестоимость применения подобной методики со специальным перфузором при использовании тербуталина в Далласе (США) в 1996 году составила 484 доллара в день. В других сообщениях при использовании перфузора отмечена внезапная смерть матери (Hudgens, Congradi, 1993) и описан некроз миокарда у новорожденного после назначения тербуталина в течение 12 нед. (Fletcher et al., 1991). Согласно заключению американской коллегии акушеров-гинекологов (1995), указывается, что в настоящее время нет данных для поддержания этой дорогой программы терапии преждевременных родов. Кроме того, имеются сообщения, что пероральное применение тербуталина является неэффективным методом профилактики и лечения преждевременных родов (Parilla et al., 1993; How et al., 1995; Lewis et al., 1996; Cunningham et al., 1997).

В ряде современных обзоров с применением метаанализа показано, что парентеральное введение β -агонистов с целью профилактики преждевременных родов позволяет отсрочить преждевременное родоразрешение не более чем на 48 ч. Более того, пролонгирование беременности не улучшается, несмотря на повторные попытки проанализировать эти материалы (Lamont, 1993). Наконец, Масонес и соавт. (1995), используя метаанализ в оценке эффективности пероральной терапии, не выявили улучшения в терапии преждевременных родов. Таким образом, применение перорально β -агонистов убедительно продемонстрировало их неэффективность и позволило сделать вывод, что парентеральная терапия может привести к отсрочке преждевременных родов только лишь на короткое время. Однако некоторые авторы (Keirse M., 1995) полагают, что даже такой короткий период времени отсрочки преждевременного родоразрешения позволяет осуществить госпитализацию пациентки в специализированный центр по невынашиванию беременности и, кроме того, подобная отсрочка родоразрешения позволяет провести терапию глюкокортикоидами для созревания легких плода.

Имеются попытки использования комбинированной терапии преждевременных родов. В то же время идеальной комбинации токолитических средств не существует (Хейл П., Уильямс М., 1999). Наиболее эффективно сочетание индометацина с $MgSO_4$ или ритод-

рином (Cammissans et al., 1978; Katz Z. et al., 1983). Также сообщалось о применении ритодрина в сочетании с $MgSO_4$ (Ogburn et al., 1985; Natjjs et al., 1987), однако эффективность этой схемы практически не отличалась от таковой при использовании каждого препарата в отдельности (Ferguson J. et al., 1984).

Одновременное назначение 3 токолитических средств не рекомендуется, поскольку это значительно увеличивает риск осложнений, не повышая эффективности лечения. Kosasa и соавт. (1994) применили длительный токолиз внутривенной инфузии тербуталина в сочетании с $MgSO_4$ у 1000 беременных. Средняя продолжительность внутривенной инфузии составила 61 день при угрозе прерывания с целым плодным пузырем, и 1 пациентка получала эту терапию на протяжении 123 дней. Эта работа показала эффективность и безопасность терапии, и лишь у 2–4% беременных развился отек легких.

Таким образом, для лечения преждевременных родов назначают токолитическую терапию. 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 W. et al., 1988). После 34 нед. беременности токолитические средства не назначают, поскольку дети рождаются жизнеспособными, а риск осложнений токолитической терапии значительно превосходит пользу от ее применения.

Токолитические средства – группа препаратов с разным механизмом действия, подавляющих сократительную активность матки. К ним относятся β -адреностимуляторы, $MgSO_4$, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (угнетают синтез простагландинов) и антагонисты Са. Из всех препаратов только β -адреностимулятор ритодрин одобрен Комитетом по питанию и лекарственным средствам (FDA) в качестве токолитического средства. Тем не менее в США, помимо ритодрина, широко применяют $MgSO_4$ и тербуталин. Также имеются сообщения об использовании в качестве токолити-

ческих 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 активность матки. Лечение обычно начинают с β -адреностимуляторов (ритодрина или тербуталина) либо с $MgSO_4$ (Stubblefield, Heyl, 1982; Beall M. et al., 1985; Hollander et al., 1987; Ferguson J. et al., 1990).

Если препарат неэффективен в максимальной дозе, его заменяют другим с иным механизмом действия. Эффективность препарата наблюдается в 10–20% случаев (Хейл П., Уильямс М., 1999).

β -Адреностимуляторы. Для токолитической терапии используют ритодрин, тербуталин, гексопреналин, изоксуприн и салбутамол. Хотя только ритодрин одобрен FDA для токолитической терапии, в США широко применяют тербуталин. β -Адреностимуляторы вызывают повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата с последующим снижением концентрации ионов Са в цитоплазме. В результате снижается активность киназы легких цепей миозина и сократимость миометрия. Побочное действие β -адреностимуляторов включает тахикардию, одышку, боль в груди, а также гипергликемию и гипокалиемию.

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

Дозы применения. При лечении β -адреностимуляторами может развиваться респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) (Philipsen T. et al., 1981; Bloss J. et al., 1987). Причины, вероятнее всего, связаны с инфекцией, а не с самими токолитическими средствами (Hatjis C., Swain M., 1988). Тем не менее на время токолитической терапии потребление жидкости ограничивают до 100 мл/ч. Есть со-

общения о том, что для профилактики РДСВ следует использовать гипотонические растворы (Hankins G., 1987).

Ритодрин вводят внутрь или внутривенно. Для быстрого прекращения схваток рекомендуется внутривенное введение. Внутривенно ритодрин вводят в 5% растворе глюкозы 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.

Тербуталин применяют как для лечения (Stubblefield P., Heyl P., 1982), так и для профилактики преждевременного начала родовой деятельности. 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 (Lam F. et al., 1988) по 0,25 мг каждый час до прекращения схваток. Затем препарат назначают *внутри* в дозе 2,5–5,0 мг каждые 4–6 ч. Во время лечения следят, чтобы ЧСС у беременной не превышала 130 мин^{-1} . Некоторые авторы рекомендуют подбирать дозу тербуталина так, чтобы ЧСС превышала исходную не более чем на 20–25%.

Несмотря на широкое применение разных токолитических средств, распространенность преждевременных родов в странах Запада не изменилась. Причина этого, вероятно, заключается в поздней диагностике преждевременных родов (Хейл П., Уильямс М., 1999).

Рекомендуется следующий порядок назначения препаратов. Лечение следует начинать с β -адреностимуляторов или MgSO_4 . Если ни то, ни другое неэффективно, назначают нестероидные противовоспалительные средства или антагонисты Са. 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 при сроках беременности до 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 в сроки беременности 25–23 нед. значительно повышает жизнеспособность новорожденного. При одновременном назначении нескольких токолитических средств женщине подробно разъясняют вероятные последствия, а также информируют о возможности 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 РДСВ (Cunningham F. et al., 1987, 1997). 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. 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, внутривенно) не должно превышать 100–125 мл/ч, что примерно 2,0–2,5 л/сут.

Ускорение созревания легких плода.

Кортикостероиды. В 1994 году Национальный институт здоровья США рекомендовал кортикостероиды для ускорения созревания лег-

ких плода при угрозе преждевременных родов до 34-й нед. беременности. После этого срока кортикостероиды неэффективны. Обычно назначают бетаметазон, 12 мг внутрь с интервалом 12–24 ч (общая доза 24 мг), или дексаметазон 5 мг внутрь каждые 6 ч (общая доза 20 мг). Лечение начинают за 24–48 ч до родоразрешения.

Поддерживающая токолитическая терапия. После прекращения регулярных схваток токолитическую терапию продолжают в течение 12–24 ч в минимальной дозе, достаточной для сохранения нормального тонуса матки. Было отмечено, что поддерживающая токолитическая терапия не продляет беременность (на фоне плацебо беременность удалось продлить на 36 суток, а при приеме ритодрина внутрь – на 34 суток), однако предупреждает повторное возникновение преждевременной родовой деятельности (Creasy R. et al., 1980, 1994). В настоящее время используют разные схемы поддерживающей терапии токолитиками. Однако проспективных исследований эффективности этого метода лечения не проводилось (Хейл П., Уильямс М., 1999).

β-Адреностимулятор. Применяют ритодрин, 10–20 мг внутрь каждые 4–6 ч, или тербуталин, 2,5–5,0 мг внутрь каждые 4–6 ч. β-Адреностимуляторы вызывают тахикардию, поэтому перед каждым приемом беременная должна определять ЧСС. Если ЧСС больше 115 мин⁻¹, прием препарата следует отложить. Тербуталин может нарушать толерантность к глюкозе (Main et al., 1987; Angel et al., 1988). Беременным, принимающим β-адреностимуляторы в течение длительного времени, обязательно проводят одночасовой ПТГ с 50 г глюкозы.

Для поддерживающей токолитической терапии применяют также глюконат Mg внутрь и подкожно вводят тербуталин с помощью инфузионного насоса.

Преждевременное излитие околоплодных вод.

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 от-

сутствие хориоамнионита и не позже 34-й нед. беременности. Применяют бетаметазон или дексаметазон. Последние исследования показали, что более эффективно назначение кортикостероидов в сочетании с тиротропин-рилизинг гормоном – протирелином (Morales W. et al., 1989).

Токолитическая терапия. Мнения по поводу применения токолитических средств (β -адреномиметиков и $MgSO_4$) при преждевременном излитии околоплодных вод остаются противоречивыми. Чаще всего токолитическую терапию назначают с 24-й по 34-ю нед. беременности. Лечение преследует цель продлить беременность, чтобы снизить риск осложнений, обусловленных недоношенностью, в том числе незрелостью легких плода.

Среди исследований эффективности токолитической терапии при преждевременном излитии околоплодных вод большинство было ретроспективными. В 2 проспективных исследованиях (Garite T. et al., 1987; Bourgeois F. et al., 1988) были получены несколько противоречивые результаты, однако значительного эффекта от лечения отмечено не было. Учитывая, что токолитические средства на фоне инфекции значительно повышают риск отека легких у беременной, их лучше не назначать (Хейл П., Уильямс М., 1999). Таким образом, назначение 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 (Berkowitz R. et al., 1982).

Преждевременные роды заканчиваются рождением недоношенного ребенка. В США недоношенность занимает первое место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности. 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 факторов, вызывающих данную патологию: пороками развития у матери и плода, инфекцией, наркоманией, травмами, недоеданием, психологическими и социальными факторами. Чаще всего преждевременным родам пред-

шествуют преждевременное начало родовой деятельности и преждевременное излитие околоплодных вод. И то, и другое имеет 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.

Преждевременное начало родовой деятельности расценивают не как отдельное заболевание, а как исход различных осложнений беременности.

Было предложено много методов профилактики и лечения преждевременных родов. Предпринимаются попытки выявлять группы высокого риска преждевременных родов, широко используют в этих случаях токолитическую терапию.

Факторы риска:

- низкое социально-экономическое положение;
- принадлежность к неграм (17%) или азиатам;
- возраст беременной моложе 18 либо старше 40 лет;
- низкий вес тела до беременности;
- неоднократное прерывание беременности на поздних сроках;
- многоплодная беременность или многоводие;
- преждевременные роды в анамнезе;
- пороки развития матки;
- травма во время беременности;
- курение;
- наркомания.

Число токолитических средств растет постоянно, тем не менее риск преждевременных родов в США за последние 40 лет почти не изменился. С недоношенностью вследствие преждевременной родовой деятельности по-прежнему связано 20–30% перинатальной смертности (Хейл П., Уильямс М., 1999).

11.3. КАТЕХОЛАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Иннервация матки и шейки матки стала детально изучаться, когда в 1867 году F. Frankenhäuser опубликовал свою классическую моно-

графию (Die Nerve der Gebärmutter und ihre Endigung in glatten Muskelfasern. Mauke. Jena, 1867).

Сегодня мы имеем возможность использования специфического гистохимического флюоресцентного метода, разработанного В. Falck, Hillarp, N.-A. Thieme, С. Torp А. (1962). Благодаря применению этой методики отмечена интенсивная зеленая флюоресценция в адренергических нервах. Распределение конечных адренергических волокон, иннервирующих матку, описано Sjöberg в 1967 году. Матка представляет собой классический орган для фармакологических исследований адренергических механизмов. Показано, что у собак, кошек, мышей адренергическая иннервация богаче, чем у других биологических особей. Только у человека имеется возможность продемонстрировать местные изменения плотности адренергической иннервации матки.

Крайне существенно подчеркнуть, что шейка матки содержит в себе отчетливо *большее* количество адренергических нервов, чем дно или тело матки. Это находит подтверждение в том, что концентрация норадреналина приблизительно в 3 раза *выше* (!), чем в других частях матки (Owman, Rosengren, Sjöberg, 1967). Среди обычных пара- и превертебральных симпатических ганглиев мы имеем новый тип нейронов – «короткие» адренергические нейроны, принадлежащие к парасимпатической нервной системе. Этот тип нейронов бывает только в урогенитальном тракте, что указывает на то, что эти «короткие» адренергические нейроны играют существенную роль в моторной функции матки (Sjöberg, 1969). Таким образом, матка имеет адренергическую иннервацию различной степени выраженности в зависимости от биологического вида особи. Данная иннервация берет начало от «коротких» адренергических нейронов, которые отличаются не только морфологически, но и функционально от других типов симпатических нервов. Это имеет большое значение для объяснения адренергических механизмов, отвечающих за моторную деятельность матки и шейки матки. В последние дни беременности очень небольшое количество норадреналина может быть обнаружено в матке. В маточном роге кролика только изредка могут быть обнаружены флюоресцирующие нервные волокна, в то время как количество адренергических нервов еще наблюдается в области

шейки матки. Отмечено поразительное уменьшение норадреналина у морских свинок, которые часто имеют плоды только в одном из маточных рогов (Sjöberg, 1968). Интересно отметить, что снижение норадреналина включает рог без плодов, точно так же, как растянутый и истонченный рог с плодами. Эти наблюдения показывают, что данный процесс не зависит от механических или гуморальных факторов. Можно предположить, что имеются ординарные «длинные» адренергические нейроны. Как ранее широко считалось, постганглионарные нервные волокна, иннервирующие матку, берут начало от пара- и превертебрального ганглия и далее идут в плексус гипогастрикус или в n. hipogasticus. Но разветвление этого нерва не является результатом того, что наблюдается полная адренергическая денервация в матке и некоторые волокна гипогастриального нерва имеют более периферическое происхождение, а экстирпация этих ганглиев большую адренергическую денервацию матки. У кроликов общее количество норадреналина повышается в I половину беременности и в последнюю половину беременности отчетливо уменьшается (Rosengren, Sjöberg, 1968).

Необходимо, однако, заметить, что в работе Bell, Malcolm (1978) изучалась потеря катехоламиновой флюоресценции из внутриматочных адренергических нервов во время беременности у морских свинок. Было продемонстрировано, что во время унилатеральной беременности у морских свинок имеется потеря флюоресценции из адренергических нервов, снабжающих матку и ее сосуды. Эта потеря проявляется вначале вблизи стороны имплантации приблизительно на 20-й день беременности и далее прогрессивно увеличивается. На 7-й день имеется потеря флюоресценции из всех местных адренергических нервов, когда имплантировался прогестерон в матку и не было обнаружено уменьшения флюоресценции, в то время когда имплантировался эстрадиол. Изучение хронической денервации показало, что адренергические аксоны, снабжающие матку и ее артерии, происходят из яичниковой артерии и тазовой области. Наблюдения авторов подтверждают, что потеря флюоресценции адренергической иннервации матки во время беременности является следствием влияния плацентарного прогестерона, который локализуется в матке,

так как высокие концентрации прогестерона необходимы для потери флюоресценции, причем они не достигают при этом системного кровообращения.

Известно, что в некоторых образцах имеется во время беременности прогрессивное исчезновение характерной формальдегидвызванной флюоресценции, в норме связанной с адренергическими нервами матки и ее артерий. Имеется также падение содержания в матке норадреналина. Это снижение наблюдается, как мы уже упоминали, у морских свинок (Sjöberg, 1968), кроликов (Rosengren, Sjöberg, 1968), человека (Nakanishi et al., 1968) и у собак (Ryan, 1972; Bell et al., 1974). Физиологический смысл этого явления, по мнению указанных авторов, является протективным механизмом против фетоплацентарной ишемии во время генерализованной симпатической активации у матери.

Во время унилатеральной беременности у морских свинок исчезает флюоресценция, имеющаяся в обоих рогах матки, что указывает, скорее всего, на то, что эти изменения опосредуются через гормональное влияние, а не являются следствием механического растяжения и истончения рога матки с плодами (Sjöberg, 1968). Удивительно, но не отмечено уменьшения флюоресценции адренергических нервов в других областях тела матки во время беременности. У особой мужского пола внутренние половые органы получают адренергическую иннервацию от «коротких» тазовых нейронов (Sjöstrand, 1965), которые отчетливо различаются, по сравнению с «длинными» нейронами симпатической цепочки. Можно предположить, что при беременности отмеченная потеря флюоресценции представляет собой ограниченное явление для внутриматочных аксонов, так как они приостекают из «коротких» адренергических нейронов, лежащих в тазовой области (Sjöberg, 1968; Owman et al., 1974). Это объяснение находится в противоречии с выводами других работ, которые показали, что адренергическая иннервация матки у морских свинок происходит из первичных «длинных» адренергических нейронов и отростки которых вступают в матку с яичниковой артерией (Isaac et al., 1969; Kulkarni et al., 1976).

О распределении адренергических аксонов в матке нерожавших белых морских свинок было сообщено Sjöberg (1968). Наружный продольный и внутренний циркулярные слои содержат разнообразные волокна, которые идут параллельно прямым мышечным волокнам и не находятся в связи с кровеносными сосудами. Эти аксоны тесно прилежат к наружной поверхности артерии *medis*. Не выявлено характерных различий в образцах или плотности иннервации. Адренергические нервы были схожи у животных в фазе эструс и диэструс. В происхождении адренергической иннервации матки выявлена дегенерация всех флюоресцирующих волокон, связанных с миометрием и артериями яичника в трети маточного рога. Имеет место снижение плотности волокон в средней части рога, а иннервация цервикальной трети рога остается нормальной. Напротив, деструкция парацервикального ганглия у животных вызывает полную или почти полную потерю флюоресценции в цервикальной трети рога, а также потерю части волокон от средней части рога, но не было эффекта в флюоресценции в яичниковой трети. Идентичные данные были получены у 2 животных, главные маточные стволы которых были заморожены на уровне соединения маточных рогов, а замораживание артерии на уровне шейки не дало видимого эффекта в отношении плотности адренергической иннервации.

Изменения во время беременности адренергических аксонов матки. Исследования были проведены с белыми морскими свинками со сроками беременности 63 и 70 дней (в среднем около 65 дней), а плоды извлекались в сроки 60–65 дней беременности. Изучение последовательности потери маткой флюоресценции во время унилатеральной беременности показало, что нет изменений в образцах или интенсивности флюоресценции на 16-й день беременности. В сроки 16–22 дня беременности исчезает вся флюоресценция от маточной стенки непосредственно вокруг стороны имплантации. На 30-й день беременности потеря флюоресценции распространяется по поверхности беременного маточного рога напротив стороны имплантации и к радиальным артериям, питающим место имплантации. На 45-й день флюоресценция отсутствует практически на протяжении всего

беременного рога. К 55-му дню беременности эта область захватывает конец шейки матки и пустой рог в конце беременности. Кроме того, в конце беременности флюоресценция отсутствует в обоих рогах и их радиальных артериях.

Адренергическая флюоресценция у плода. Внутриматочное соединение артерии и вены. У 6 животных авторы изучили эффект интравенного введения гормонов на флюоресценцию адренергических аксонов матки (прогестерон в дозе 10 мг и эстрадиол в дозе 40 мг).

Еще Sjöberg (1968) показал, что отдел n. hypogastricus ниже нижнего мезентерия ганглия у морских свинок не приводит к дегенерации внутриматочных адренергических аксонов. Автор полагал, что эти аксоны происходят из «коротких» адренергических нейронов, которые имеют клетки тела в pelvic plexus. Другие исследователи считают, что адренергическая иннервация матки осуществляется «длинными» нейронами, которые идут с яичниковой артерией (Isaac et al., 1969; Kulkarni et al., 1976). Bell, Malcolm (1978) в своих исследованиях опираются на данные Langley и Anderson (1895) и предполагают, что у морских свинок матка получает симпатические аксоны из яичниковых и тазовых областей. Рога матки на уровне яичников осуществляют иннервацию яичниковыми нервами, а шеечная часть рога обеспечивается иннервацией из тазовой области (n. hypogastricus), которая снабжает рога матки, что может приводить к различной интерпретации – полной денервации или вообще отсутствию денервации.

Owman, Sjöberg (1966) показали, что у кроликов имеются клетки адренергического ганглия в маточно-вагинальной стенке, и пришли к выводу, что эти клетки обеспечивают тело матки адренергической стимуляцией. В то же время Bell, Malcolm (1978) не смогли обнаружить эти ганглии в стенке тела матки или вагине морских свинок, и при полном разделении маточного рога и тела было показано, что адренергические нервы не идут от тела на протяжении маточной стенки. Авторы продемонстрировали, что экстирпация малого парцервикального ганглия, который тесно прилежит к маточной артерии,

иннервирует и снабжает клетку тела холинергического сосудорасширяющего волокна к этому сосуду (1973), вызывает денервацию адренергических аксонов, снабжающих миоэпителий и кровеносные сосуды в шейной части маточного рога. Некоторые из этих аксонов, возможно, происходят из малой популяции клеток типа парацервикального ганглия, которые также могут приводить к дегенерации любых постганглиональных аксонов симпатической нервной цепочки, которые идут к маточной артерии через эту область.

Bell, Malcolm (1978) продемонстрировали, что потеря флюоресценции из внутриматочных адренергических аксонов во время беременности была вначале ограничена областью маточной стенки, непосредственно прилежащей к стороне имплантации. Потом эта область расширялась, захватывая радиально весь беременный рог и переходя на пустой. Это дает основание для предположения, что потеря флюоресценции может исходить или от плода, или плаценты и это осуществляется не через системное кровообращение, а путем пассажа через маточную ткань. Авторы наблюдали у плодов женского пола ближе к концу беременности флюоресценцию адренергических нервов. Предполагается, что плацента быстрее, чем плод, вовлекается в этот феномен. В то же время точный путь, которым этот фактор достигает этой части матки, отдаленной от стороны имплантации, еще не ясен. Была также показана анатомическая неразрывность между радиальными венами и радиальными артериями, доказано, что во время беременности происходит гипертрофия радиальных артерий. Продемонстрированы сосудистые анастомозы между двумя рогами матки. Однако Egund, Carter (1974) не обнаружили такого анастомоза у интактных животных. Имплантация в области *lumen* маточного рога пилули, содержащей прогестерон, вызывала исчезновение флюоресценции адренергических нервов в матке, как это наблюдается при беременности, а при введении эстрадиола этого явления не выявлено.

Итак, результаты показывают, что прогестерон является плацентарным фактором, ответственным за внутриматочное уменьшение флюоресценции в период беременности. Время этого уменьшения фиксируется – около 20-го дня беременности, соответствует перио-

ду, когда в периферической плазме крови концентрация прогестерона выше уровня у небеременных морских свинок (Challis et al., 1971).

Беременность или имплантированный прогестерон приводят к потере флюоресценции из «длинных» адренергических аксонов, вступающих в матку с яичниковой артерией, так же, как и из «коротких» тазовых аксонов, прогестерон, имплантированный в скелетную мускулатуру, приводит к потере флюоресценции из прилежащих вазомоторных аксонов.

Механизм, за счет которого прогестерон может действовать на флюоресценцию катехоламинов, неизвестен, а наблюдения, свидетельствующие, что содержание маточного норадреналина не угнетается отчетливо во время беременности, подтверждают лишь то, что изменения в связывании и способности высвобождения амина бывают быстрее, чем общего аксонального амина (Bell, 1974).

α-Адренергические рецепторы в матке и влияние стероидных гормонов. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано участие адренергического механизма в регуляции сократительной деятельности матки человека и животных. Катехоламины – адреналин, норадреналин и дофамин – играют исключительно важную роль в организме человека и животных.

В крови катехоламины быстро разрушаются – полупериод их жизни составляет 1–3 мин. Например, у женщин норадреналин разрушается в пределах 30 с от момента введения.

Механизмы функционирования адренергических синапсов включают, по мнению В. И. Циркина и С. А. Дворянского (1997), следующие моменты:

1. Помимо катехоламинов, в адренергических синапсах имеются так называемые комедиаторы, которые модулируют выход адренергического медиатора и реакцию постсинаптических рецепторов на него. В частности, широко известен так называемый нейропептид У, который тормозит выделение норадреналина и в определенной степени блокирует его физиологический эффект. При активации симпатической нервной системы параллельно с повышением концентрации норадреналина в крови возрастает и концентрация нейропептида У. Комедиатором является также АТФ.

2. Адреналин, циркулирующий в крови, может служить дополнительным медиатором адренергических волокон: возможен его захват из крови и использование в дальнейшем как медиатора.
3. Для адренергических синапсов, как и для других синапсов нервной системы, характерна определенная пластичность в отношении природы продуцируемого медиатора, т. е. вместо норадреналина может синтезироваться адреналин и наоборот.
4. Высвобождение адренергического медиатора (а также комедиатора, например, нейропептида У или АТФ) из синапса регулируется за счет адренорецепторов, находящихся на пресинаптической мембране (ауторецепторы). При взаимодействии высоких концентраций медиатора с α_2 -адренорецептором его последующее выделение тормозится, а при взаимодействии медиатора (в низких концентрациях) с β_2 -адренорецепторами, наоборот, усиливается; таким образом, количество выделяемого медиатора в целом постоянно – за счет регулирования по механизму отрицательной и положительной обратной связи. Циркулирующий в крови адреналин может взаимодействовать с этими ауторецепторами и тем самым существенно изменять влияние адренергических волокон на орган; в связи с этими данными высказано предположение о том, что продукция катехоламинов надпочечников в конечном итоге модулирует передачу в адренергических нервах.
5. Выделение адренергического медиатора за счет различных ауторецепторов на пресинаптической мембране регулируется многими гормонами и биологически активными веществами, в том числе усиливается брадикинином, ангиотензином I, ангиотензином II, гистамином при его взаимодействии с H_1 -рецепторами, гонадотропинами, интерлейкином-I, тромбоксаном A_2 , NO и уменьшается серотонином, гистамином при его взаимодействии с H_2 -рецепторами, фактором роста нервов, эндотелином.

Адренорецепторы. Dale в 1906 году предположил, что реакции тканей и органов на адреналин осуществляются за счет наличия в клетках-мишенях адренорецепторов. В 1948 году R. Ahlquist предложил выделить α -адренорецепторы и β -адренорецепторы, что поз-

волило объяснить разнонаправленность влияния катехоламинов на органы и ткани, затем А. Lands и соавт. (1967) среди β -адренорецепторов выделили 2 подтипа, т. е. β_1 - и β_2 -адренорецепторы, а И. В. Комиссаров (1970) это сделал в отношении α -адренорецепторов, т. е. выделил α_1 - и α_2 -адренорецепторы. В настоящее время адренорецепторы найдены практически во всех органах и тканях, что говорит о важности участия катехоламинов в регуляции висцеральных функций. Кроме того, показана возможность одновременного присутствия адренорецепторов разных подтипов на одной и той же клеточной мембране, вследствие чего ответ структуры на воздействие катехоламинов определяется количественным соотношением α - и β -адренорецепторов, а также концентрацией катехоламинов.

При активации α_1 -адренорецепторов происходит возбуждение, например сокращение гладкомышечных клеток матки, сосудов, кардиомиоцитов; при активации α_2 -адренорецепторов в одних клетках (например, в гладкомышечных клетках матки и сосудов) наблюдается возбуждение, в других (например, в гладкомышечных клетках желудка и кишечника) – угнетение; при активации β_1 -адренорецепторов происходит возбуждение кардиомиоцитов и торможение гладкомышечных клеток матки, сосудов, кишечника; при активации β_2 -адренорецепторов возникает релаксация гладкомышечных клеток матки, сосудов и активация миокардиоцитов.

Кроме того, α_2 -адренорецепторы и β_2 -адренорецепторы находятся на пресинаптической мембране адренергических синапсов, т. е. являются разновидностью ауторецепторов: выделение новой порции норадреналина при активации α_2 -адренорецепторов уменьшается, а при активации β_2 -адренорецепторов, наоборот, возрастает.

Идентификация различных типов адренорецепторов осуществляется фармакологическими методами, т. е. за счет применения неселективных и селективных агонистов соответствующих адренорецепторов и методами радиоиммунного или радиоферментного анализа, т. е. за счет использования меченых лигандов. Для идентификации β_2 -адренорецепторов используют блокатор этих рецепторов алпренолол или дигидроалпренолол, цианпиндолол.

Для индентификации α_1 -адренорецепторов используют празозин, для идентификации α_2 -адренорецепторов применяют йохимбин, ди-гидроэргокриптин, раувольсцин, идазоксан.

В обзорных работах, посвященных α - и β -адренергической иннервации матки (Абрамченко В. В., 1986; Циркин В. И., Дворянский С. А., 1997), было показано, что в миометрии кролика радиолигандными методами обнаружены α_1 - и α_2 -адренорецепторы. Концентрация α -адренорецепторов в миометрии небеременных, эстрогендоминированных и беременных кроликов была во всех случаях выше, чем концентрация β_2 -адренорецепторов. Под влиянием эстрогенов концентрация α -адренорецепторов возрастает, под влиянием прогестерона она снижается, в то же время концентрация β_2 -адренорецепторов не изменяется под влиянием прогестерона или эстрогенов.

В миометрии крыс выявлены α -адренорецепторы, в том числе пресинаптические α_2 -адренорецепторы, а также β_1 - и β_2 -адренорецепторы. У небеременных крыс 95% всех β -адренорецепторов приходится на долю β_2 -адренорецепторов, при этом число рецепторов в миометрии не зависит от фазы эстрального цикла. Согласно данным ряда авторов, перед родами у крыс соотношение α_1 - и α_2 -адренорецепторов составляет 45 и 55% соответственно. На ранних стадиях беременности число α_1 -адренорецепторов в циркулярном слое рога матки и в шейке больше, чем в продольном слое (Maltier et al., 1989).

В миометрии морской свинки выявлены α -адренорецепторы и β -адренорецепторы

При беременности концентрация β -адренорецепторов (скорее всего, β_2 -адренорецепторов) возрастает. Стероидные гормоны (прогестерон и 18-в-эстрадиол) в отдельности или вместе повышали концентрацию β_2 -адренорецепторов в миометрии овариэктомированного животного, при этом наиболее выраженный рост наблюдается (в 7 раз) под влиянием эстрадиола.

Миометрий небеременных свиной содержит α_2 -адренорецепторы, концентрация которых зависит от фазы цикла, при беременности концентрация этих рецепторов снижается.

Миометрий овцы содержит α_2 -адренорецепторы, и половые гормоны повышают концентрацию этих рецепторов в миометрии.

В миометрии женщин также выявляются α -адренорецепторы. Согласно мнению Bottari и соавт. (1985, 1986), миометрий небеременных женщин содержит все виды адренорецепторов. Эстрогены повышают концентрацию α_2 -адренорецепторов и β_1 -адренорецепторов (прогестерон препятствует этому), не влияя при этом на концентрацию α_1 -адренорецепторов и β_2 -адренорецепторов, число α_1 - и β_2 -адренорецепторов, по мнению Bottari и соавт. (1985, 1986), контролируется какими-то другими механизмами. В конце доношенной беременности (Berg et al., 1986) 60% приходилось на долю α_1 -адренорецепторов и 40% – на долю α_2 -адренорецепторов. Концентрация β_2 -адренорецепторов составляет 87%, и 13% составляют β_1 -адренорецепторы. Некоторые авторы считают, что концентрация β -адренорецепторов во время беременности не меняется и она в 2 раза меньше, чем в плаценте (Falkay, Kovacs, 1985).

Плодные оболочки человека также содержат β -адренорецепторы, главным образом β_2 -адренорецепторы, при этом в конце доношенной беременности их в 3 раза больше, чем во II триместре беременности.

Адренорецепторы обнаружены в плаценте человека. Они появляются с 10-й нед. беременности, т. е. с самого начала формирования плаценты, и на протяжении всей беременности их концентрация остается постоянной. Таким образом, данные специальной литературы и собственные исследования убедительно свидетельствуют о наличии адренорецепторов в миометрии человека и животных. Однако эти работы пока немногочисленны и не во всем однозначны, что препятствует более глубокому пониманию роли адренергического механизма в процессах регуляции сократительной деятельности матки (Абрамченко В. В., 1986; Абрамченко В. В., Капленко О. В., 2000; Циркин В. И., Дворянский С. А., 1997 и др.).

11.4. ВЛИЯНИЕ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА КАТЕХОЛАМИНЫ, АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

Изучение влияния адреналина, норадреналина и ацетилхолина на маточную активность у кроликов и человека в условиях *in vivo*

проведено Sakoda (1980). Кроме того, изучены эффекты эстрогенов, эстрогенов в сочетании с прогестероном, а также веществ, влияющих на автономную трофику нервов. Продемонстрировано, что, во-первых, спонтанные сокращения в роге и шейке матки кроликов при введении эстрогенов были сильнее, чем у них же в процессе беременности или при введении сочетания эстрогенов и прогестерона. Во-вторых, адреналин в дозе 10^{-5} г/кг вызывал однозначный ответ в роге и шейке матки при введении эстрогенов кроликам, при этом данные образцы можно рассматривать в течение 3 фаз: в фазе I можно предположить, что ответ в виде сокращения осуществляется через α -адренорецептор, а в фазе II – как часть идентичного элемента α -адренергического ответа, в то время как фаза III есть реакция в виде релаксации через β_2 -адренорецепторы.

В-третьих, ацетилхолин 10^{-3} г/кг и неостигмин (Neostigmine) в разведении 10^{-5} г/кг приводят к усилению сокращения в роге и шейке матки кролика, но этот эффект блокируется атропином, что подтверждает наличие парасимпатического контроля в роге и шейке матки.

В-четвертых, у человека в теле и шейке матки адреналин и ацетилхолин увеличивают силу сокращения, а β -миметик тербуталин уменьшает силу сокращения, обнаруживая схожий феномен, обнаруженный у кролика.

Из этих наблюдений следует, что схожий автономный нервный контроль может иметь место как у животных (кролика), так и у человека.

В центре внимания экспериментальных исследований находится изучение эффектов катехоламинов на циркулярные и продольные мышцы миометрия у крыс (Chow, Marshall, 1981 и др.). Установлено, что реакции циркулярных и продольных полосок миометрия на норадреналин и изопротеренол у беременных и небеременных крыс информативны. Норадреналин стимулирует спонтанные сокращения в циркулярных мышцах и угнетает сокращения в продольных мышцах, начиная с середины беременности и до ее окончания. Чувствительность циркулярных мышц к норадреналину снижается в этот

период и в конце беременности норадреналин в концентрации 10^{-6} м угнетает сокращение матки.

Изопротеренол вызывает угнетение сокращений как циркулярных, так и продольных мышц матки при беременности. Чувствительность циркулярных мышц к изопротеренолу повышается к концу беременности, но не изменяется в продольных мышцах. Эффекты норадреналина в циркулярных мышцах были невоспроизводимы при введении небеременным крысам половых стероидов. Результаты показывают, что относительное преобладание α -адренорецепторов в циркулярных мышцах и β -адренорецепторов в продольных мышцах отмечается во время беременности. Обратный эффект норадреналина на миометрий в конце беременности в циркулярных мышцах был связан с повышением чувствительности и/или количества β -адренорецепторов в этой мышце. Как известно, у животных с маткой, таких, как крыса, миометрий состоит из хорошо определяемого наружного продольного слоя и внутреннего циркулярного слоя, разделенных сосудистым сплетением. Продольный слой происходит из субсерозной соединительной ткани, а циркулярный развивается из парамезонефротического протока (paramesonephric ductus) (Sobotta, 1891). Не исключено, что эти 2 слоя могут иметь различные физиологические и фармакологические свойства. Экспериментальными исследованиями ряда авторов (Osa, Katase, 1975; Kawarabayashi, Osa, 1976; Anderson et al., 1981) было подтверждено, что электрофизиологическое и механическое поведение циркулярного слоя отличается от аналогичных характеристик продольного слоя. Кроме того, циркулярный слой также подвергается более отчетливым изменениям во время беременности, чем продольный (Kawarabayashi et al., 1981; Anderson et al., 1981). Показано также, что эти 2 мышечных слоя могут иметь различные популяции адренорецепторов (Kawarabayashi, Osa, 1976; Osa, Watanabe, 1978). Изучение маточной активности в 3 группах (на 15, 19 и 21-й день беременности) с учетом того, что крысы родоразрешались на 21-й день в течение 12–19 ч, подтвердило, что спонтанная активность циркулярной мышцы была значительно ниже, чем продольной, во всех 3 группах. У беременных крыс контрактильная активность, измеренная в период 15–21-го дня бере-

менности, существенно не изменялась как в циркулярных, так и продольных мышцах. Однако активность циркулярных и продольных мышц была существенно ниже у прогестерондоминированных крыс небеременных, чем во всех других группах. При изучении реакции на норадреналин у беременных крыс было показано, что кривая доза–ответ существенна для циркулярных мышц, норадреналин всегда вызывал возбуждение на 15–19-й день беременности, а в концентрации свыше 10^{-7} М величина этого ответа была ниже, чем на 19-й день, по сравнению с 15-м днем беременности. На 21-й день беременности ответ был отчетливо уменьшен в концентрациях норадреналина между 10^{-7} и 10^{-6} М и изменялся в сторону угнетения при концентрации свыше 10^{-6} М. Это угнетение было обратно пропорционально эффекту возбуждения при наличии 10^{-6} М пропранола.

Для оценки дальнейшей относительной эффективности норадреналина для активации α - и β -адренорецепторов в циркулярных мышцах во время беременности, кривая доза–ответ была при наличии фентоламина 5×10^{-7} М. В экспериментах вначале определялся ответ к норадреналину, потом в ванночку добавлялся фентоламин, спустя 2 мин – вновь норадреналин, и определялась реакция. Эти результаты показывают, что, когда присутствовал фентоламин, возбуждающий эффект норадреналина был градуально уменьшен между 15-м и 19-м днем беременности. Однако на 21-й день возбуждающее действие норадреналина отсутствовало и наблюдалось только угнетающее действие.

В противоположность циркулярным мышцам, продольные мышцы были нечувствительны к норадреналину в концентрации ниже 10^{-7} М, а в более высокой концентрации норадреналин обладал угнетающим эффектом, и в концентрации 10^{-5} М спонтанные сокращения прекращались. Угнетение было устранено (но не приводило к обратному эффекту возбуждения) с помощью пропранолола в концентрации 10^{-6} М. В отличие от циркулярных мышц, продольные мышцы показывали отсутствие изменения в их чувствительности к норадреналину между 15-м и 21-м днем беременности. У небеременных крыс циркулярные мышцы при введении эстрогенов или прогестерона относительно нечувствительны к стимулирующему дей-

ствию норадреналина. Эта относительная нечувствительность миометрия не подвергается влиянию β -адреноблокатора – пропранолола (10^{-6} М), показывая, что он не является препаратом, увеличивающим β -адренорецепторную активность. Реакция продольных мышц у гормональнодоминантных крыс была схожей с аналогичной у небеременных животных. При концентрации норадреналина свыше 10^{-7} М, однако, угнетение миометрия было сильнее в группе прогестерондоминантных крыс, чем эстрогендоминантных крыс.

При изучении реакции беременных крыс на изопротеренол отмечено угнетение сокращений миометрия в те же дни – между 15-м и 19-м днем беременности. На 21-й день беременности, однако, чувствительность к этому амину была существенно повышенной. Во всех группах животных угнетение маточных сокращений предохранялось пропранололом в концентрации 10^{-6} М. Можно полагать, что изопротеренол является более потенциально выраженным ингибитором спонтанной маточной активности, чем норадреналин, как в продольных, так и в циркулярных мышцах. Так, в продольных мышцах ED_{50} для изопротеренола было около 10^{-9} М, в то время как для норадреналина этот показатель составлял 7×10^{-6} М. Сравнительная оценка на 21-й день беременности реакции циркулярных и продольных мышц на изопротеренол подтвердила, что выше чувствительность в циркулярных мышцах: ED_{50} для циркулярных мышц составило 3×10^{-10} М, а для продольных – 10^{-9} М.

У небеременных крыс изопротеренол угнетал циркулярные мышцы как в группе эстрогендоминированных, так и прогестерондоминированных крыс. Ответ миометрия был схожим, по сравнению с беременными животными на 21-й день беременности. Чувствительность продольных мышц у небеременных крыс больше, чем у беременных, с отчетливым смещением кривой влево доза–ответ. Прогестерондоминированные крысы слегка более чувствительны ($ED_{50} - 5 \times 10^{-11}$ М), чем эстрогендоминированные ($ED_{50} - 2 \times 10^{-10}$ М).

Эти результаты показывают, что циркулярные мышцы отличаются от продольных не только в плане спонтанной маточной активности, но также и в их ответах на катехоламины.

Спонтанная активность циркулярных мышц существенно меньше, чем продольных, во время беременности и у небеременных крыс, получавших эстрогены или прогестерон.

Эффект норадреналина был возбуждающим в циркулярных и угнетающим – в продольных мышцах в середине беременности. Эти данные Chow, Marshall (1981) согласуются с разработками Kawagabayashi, Osa (1976) и подтверждают относительную доминанту α -адренорецепторов в циркулярных мышцах и β -адренорецепторов – в продольных. Кроме того, β -адренорецепторы присутствуют в циркулярных мышцах, и их активность и/или количество увеличивается к концу беременности. Результатом является стимулирующий эффект норадреналина на циркулярные мышцы, который уменьшается к концу беременности и дает противоположный (обратный) эффект – угнетение миометрия при концентрации норадреналина выше 10^{-6} М. С другой стороны, продольные мышцы не дают изменений в активности в сроки от середины до конца беременности. Как бы ни было, это различие в эффектах катехоламинов между 2 слоями мышц у крыс применимо к другим биологическим особям, которые еще предстоит определить.

Хотя наличие α - и β -адренорецепторов в миометрии большинства животных известно уже на протяжении довольно длительного времени (Miller, 1967; Marshall, 1973), было сделано лишь несколько попыток, чтобы охарактеризовать популяции рецепторов в этих 2 мышечных слоях. Так, Nesheim (1972, 1974) сообщил об отсутствии различий в реакции циркулярных и продольных мышц матки кроликов к норадреналину и выявил большую чувствительность к изопротеренолу в продольных мышцах.

В миометрии человека, где слои миометрия хуже определяются анатомически и имеют так же, как и у грызунов, одинаковое эмбриологическое происхождение (Sobotta, 1891), различие в норадреналинвызванных маточных сокращениях было показано Daels (1974). Наружный слой небеременной матки человека стимулируется адреналином, в то время как внутренний слой миометрия нечувствителен к этому амину. В миометрии после родов адреналин релаксирует наружный сегмент и стимулирует внутренний. Недавние исследова-

ния также показывают различие между циркулярными и продольными слоями в маточных трубах женщины. Например, норадреналин стимулирует сокращения наружного продольного слоя миометрия и угнетает сокращения внутреннего циркулярного слоя миометрия (Wilhelmsson et al., 1980).

После β -адренорецепторной блокады норадреналин не оказывает эффекта на циркулярный слой миометрия. Эти результаты указывают на относительную доминанту α -адренорецепторов в продольном слое и β -адренорецепторов – в циркулярном. Противоположная ситуация наблюдается у крыс.

Регуляция адренорецепторов матки яичниковыми стероидами хорошо известна (Miller, 1967; Marshall, 1970; Williams et al., 1977; Krull et al., 1978). Таким образом, возможно, что эти изменения чувствительности в циркулярных мышцах к норадреналину во время беременности у крыс могут быть связаны с циркулирующими уровнями эстрогенов и прогестерона. У крыс в середине беременности уровень эстрогенов выше, чем прогестерона, в то время как в конце беременности наблюдается противоположный эффект (Csapo, Wiest, 1969; Labhsetwar et al., 1974). Chou, Marshall (1981) показали, что циркулярные мышцы у эстрогендоминированных, так же, как и у прогестерондоминированных крыс, были нечувствительны к норадреналину. С другой стороны, угнетающий эффект изопротеренола в тех же группах гормондоминантных животных был схож с аналогичным у беременных крыс в конце беременности. Таким образом, относительное преобладание α -адренорецепторов и эффектов норадреналина в циркулярных мышцах не соответствует аналогичным показателям небеременных крыс, которым вводили стероидные гормоны.

Эти данные не дают оснований поддержать мнение Osa, Watanabe (1978) о том, что обратный эффект норадреналина в конце беременности первично причинно связан с изменениями уровня циркулирующих в крови яичниковых стероидов. В то же время результаты Chou, Marshall (1981) больше согласуются с результатами Kuriyama, Suzuki (1976), которые показали, что характерное поведение миометрия в различные периоды беременности не зависит напрямую от введения небеременным крысам яичниковых стероидов. Хотя функ-

циональная роль циркулярных и продольных мышц миометрия еще полностью не ясна, однако показано, что сокращения циркулярных мышц во время беременности предохраняют движения плода по направлению к шейке матки, а сокращения продольных мышц предпочтительны при этих движениях плода (Nesheim, 1972). Если это так, то последующее появление норадреналина, выделяемого местно или в системное кровообращение во время беременности, может усиливать активность циркулярных мышц и угнетать сокращения продольных, таким образом предохраняя движение плода в сторону шейки матки. Однако в конце беременности, когда норадреналин уменьшает или устраняет сокращения циркулярных мышц, маточный люмен может расширяться, и пассаж плоду в сторону нижних отделов матки будет облегчаться.

Физиологический смысл угнетения продольных мышц норадреналином в конце беременности менее понятен. Возможно, однако, что адренергическое влияние противодействует или нейтрализует селективное повышение в чувствительности этой мышцы к окситоцину, простагландинам или другим соединениям, высвобождающимся в родах (Kuriyama, Suzuki, 1976).

Гистохимические и биохимические исследования показывают, что норадреналин присутствует в матке крыс (Falck et al., 1974; Kroeger et al., 1979) и концентрация этого амина отчетливо снижается к концу беременности (Kroeger, 1979). Это снижение эндогенного норадреналина может означать, что местное адренергическое влияние теряет силу в конце беременности. Важно указать, что циркулярные и продольные мышцы миометрия отличаются при фармакологическом воздействии катехоламинов и, возможно, при контакте с другими биологическими соединениями.

Различный контрактильный ответ на катехоламины 2 областей изолированных рогов матки крыс (мезометрия и антимезометрия) был детально изучен в работе Sterin-Speziale и соавт. (1981). Установлено, что ингибирующий эффект адренергических агонистов на спонтанную и окситоциновывозванную маточную активность был сильнее в области мезометрия, чем в антимезометрии, β -адренорецепторы устраняли различную чувствительность в отношении адренергиче-

ских агонистов в обеих зонах. Область мезометрия имеет высокую популяцию β -адренорецепторов.

При изучении влияния катехоламинов и адреномиметиков на сократительную деятельность матки человека и животных важно учитывать адренореактивность по характеру физиологической реакции миометрия на соответствующие агонисты и по плотности адренорецепторов и их аффинности к меченым лигандам. Как известно, адреналин, норадреналин и дофамин не применяются в акушерской практике с целью коррекции маточной активности, хотя такие попытки и предпринимались в различное время (Петченко А. И. и др., 1948). При этом, согласно одним данным, введение адреналина небеременным женщинам повышает маточную активность, согласно другим – вызывает угнетение маточных сокращений. Идентичная закономерность выявлена и при введении адреналина беременным женщинам. Введение адреналина в I периоде родов, по мнению многих исследователей, сопровождается угнетением маточной активности. В. И. Циркин и соавт. (1986) считают, что адреналин в этот период уже не оказывает существенного влияния на сократительную деятельность матки рожениц. При введении адреналина внутривенно со скоростью 10 мкг/мин в течение 6–20 мин происходит снижение маточной активности у рожениц, однако, если предварительно вводится β -адреноблокатор пропранолол, адреналин вызывает повышение сократительной деятельности матки (Barden, Stander, 1986).

Внутривенное введение норадреналина повышает сократительную деятельность матки небеременных, беременных и рожениц в I периоде родов. Внутривенное введение норадреналина в дозе 2,4 или 8 мкг/мин в течение 10 мин приводит к повышению маточной активности, пропранолол не вызывает такого эффекта, а фентоламин блокирует его (Barden, Stander, 1968). В. И. Циркин, С. А. Дворянский (1997) на основании данных специальной литературы считают, что по мере прогрессирования родовой деятельности чувствительность миоцитов матки к β -адреномиметикам падает. Это указывает на снижение β -адренореактивности миометрия, вероятно, за счет уменьшения числа активных β -адренорецепторов на поверхности миоцитов матки вследствие их интернализации, происходящей, прежде всего,

в результате воздействия на миоциты простагландинов, синтез которых в родах существенно возрастает.

Большой интерес представляют данные о влиянии β -адреноблокаторов на сократительную деятельность матки женщин. Установлено, что введение пропранолола повышает маточную активность у небеременных женщин. Wansbrough, Nakanishi (1968) использовали высокие дозы обзидана: вводили небеременным и беременным женщинам внутривенно по 10–15 мг. Barden, Stander (1968) вводили его внутривенно беременным женщинам и роженицам в дозе 1,25 мг в течение 10 мин (т. е. со скоростью 125 мкг/мин) или 2,5–3,75 мг в течение 20–30 мин; у 11 из 20 беременных они выявили отчетливое увеличение маточной активности; у рожениц эта доза вызывала во всех случаях усиление маточной активности. По данным В. И. Циркина и соавт. (1990, 1991, 1997), внутривенное введение 2,5–5 мг обзидана со скоростью 1 мг/мин 19 женщинам со сроками гестации 20–26 нед., как правило, не влияло на маточную активность, т. е. не приводило к заметному увеличению сократительной деятельности матки; подобное введение обзидана 12 женщинам накануне срочных родов или 10 женщинам в активную фазу родов сопровождалось выраженным повышением сократительной деятельности матки с увеличением суммарной маточной активности на 86%. Прекращение введения обзидана приводило к постепенному возврату маточной активности к исходному уровню; при этом в ближайшие сутки ни в одном из случаев не происходило индукции родов.

Таким образом, эти данные демонстрируют изменение сократительной реакции миометрия на вводимый в зависимости от сроков беременности и наличия родового акта препарат. Косвенно они указывают на то, что к концу беременности β -адренореактивность миометрия существенно снижается (поэтому болюсная форма обзидана способна повысить фоновую маточную активность), а в родах она еще более снижена, в связи с чем болюсная доза блокатора в меньшей степени активизирует маточную активность, чем до начала родов.

В последующем была сделана попытка использовать для оценки адренореактивности обзидановый тест, при котором вводимая доза

была снижена в 100 раз (Братухина С. В. и соавт., 1986). Установлено, что одноминутное введение 0,05 мг обзидана роженицам в латентную или активную фазы родов вызывает достоверное повышение маточной активности, в частности, почти 2-кратное повышение маточной активности, в то время как при слабости родовой деятельности такая доза не влияла на нее. По мнению В. И. Циркина и соавт. (1991, 1997), в родах в определенной степени сохраняется тормозное влияние β -адренорецепторного ингибирующего механизма (β -АРИМ), но оно снимается малой дозой обзидана. У женщин со слабостью родовой деятельности β -адренореактивность миометрия заметно выше, чем при неосложненном течении родов, в связи с чем малая доза обзидана не способна активировать сократительную деятельность матки. В то же время длительное (195–300 мин) капельное введение обзидана со скоростью 0,04 мг/мин женщинам в конце доношенной беременности приводит к появлению выраженной сократительной деятельности матки и в конечном итоге – к индукции полноценных родов (Помаскин И. Н., 1990; Циркин В. И. и соавт., 1991, 1997). Однако болюсное введение 2,5–5 мг обзидана не сопровождается индукцией родовой деятельности.

По нашим данным (Омельянюк Е. В., 1989; Абрамченко В. В. и соавт., 2000), при исследовании функциональных свойств β -адренорецепторов в миометрии беременных женщин в случае слабости родовой деятельности обнаружено присутствие 2 классов связывающих мест как для β_2 -адренорецепторов, количество которых составляет примерно 80% от всех имеющихся в ткани β -адренорецепторов, так и для β_1 -адренорецепторов (15–20%). При возбуждении β -рецепторов наблюдается активация адениловой циклазы, увеличивается образование цАМФ. Существенно отметить, что в патогенезе развития слабости родовой деятельности, по нашим данным, играют роль ослабления функции адренергического механизма миометрия, что выражается в снижении чувствительности аденилатциклазной системы к β -агонистам. При этом дефект локализуется в 2 звеньях катехоламиночувствительной аденилатциклазной системы: на уровне β -адренорецептора и его взаимодействия с N-белком,

а также связывания последнего с аденилатциклазой. Таким образом, при слабости родовой деятельности имеется тенденция к снижению активности аденилатциклазы. Падает адренореактивность миометрия к изопротеренолу, что связано с дефектом как на уровне β -адренорецепторного аппарата (снижение числа и сродства рецепторов), так и на стадии взаимодействия β -адренорецептора со стимулирующим ГТФ-связывающим белком (ослабление негативной регуляции сродства рецептора к агонисту). Кроме того, в группе женщин со слабостью родовой деятельности снижаются величины стимулирующих эффектов изопротеренола и гуаниннуклеотидов (ГН). Итак, мы наблюдали дефект в проведении гормонального сигнала по крайней мере в 2 звеньях катехоламиночувствительной аденилатциклазы (АЦ): на уровне адренорецептора и ГТФ-связывающего белка.

Влияние катехоламинов, агrenomиметиков и агреноблокаторов на маточную активность изолированного миометрия женщин. На полоски миометрия небеременных женщин, согласно многочисленным данным, адреналин оказывает стимулирующее влияние. Однако есть и другая информация: адреналин не оказывает влияния на миометрий небеременных женщин или даже вызывает торможение маточной активности. Не исключено, что сократительный эффект адреналина зависит от фазы менструального цикла. Ранее полагали, что характер ответа миометрия на адреналин зависит от места иссечения полоски.

Многие авторы отмечают, что миометрий женщин при элективном кесаревом сечении и миометрий небеременных женщин повышают свою маточную активность под влиянием адреналина. При этом отмечено, что чувствительность миометрия к адреналину как стимулятору маточной активности при беременности выше, чем вне беременности. Миометрий, взятый при операции малого кесарева сечения, в ответ на адреналин угнетает маточную активность. Миометрий, скорее всего, имеет гомогенность в отношении его реактивности. Daels (1974) полагал, что полоски из верхнего отдела матки беременных женщин под влиянием адреналина ингибируют маточ-

ную активность, в то время как полоски из нижнего сегмента, наоборот, повышают ее. Автор утверждал, что адреналин стимулирует миоциты внутреннего слоя, который представлен, главным образом, в области нижнего сегмента матки и угнетает активность миоцитов наружного слоя. По нашим данным (Шелковников С. А. и соавт., 1968), при изучении этих механизмов необходимо учитывать спонтанную сократительную активность изолированных полосок миометрия матки в зависимости от степени растяжения. Нами было показано, что все препараты миометрия человека обладают спонтанной активностью, независимо от функционального состояния матки и области, из которой выделена полоска. При определенной степени растяжения миометрия пейсмейкерная активность свойственна гладкомышечным пучкам при самых различных функциональных состояниях матки. Максимальная спонтанная активность наблюдается при растяжении полоски в 2 раза, независимо от того, из какого участка дна или тела матки была выделена полоска. Степень растяжения миометрия следует учитывать при физиологических и фармакологических исследованиях изолированных полосок миометрия. Сила и частота спонтанных сокращений не зависели от того, в каком направлении и из какого слоя вырезана полоска миометрия. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что мышечные волокна в матке, растянутой концептом, образуют *трехмерную* структуру. Миоархитектоника матки человека при беременности в значительной степени определяется растяжением матки растущим концептом (Шелковников С. А., Савицкий Г. А., Абрамченко В. В., 1986).

Адреналин оказывает стимулирующее действие на полоски миометрия, извлеченные при операции кесарева сечения в родах, независимо от места иссечения полосок. Исследования Pinto и соавт. (1968) указывают на отсутствие различий в адренореактивности миометрия между слоями миометрия беременных женщин.

Норадреналин, подобно адреналину, стимулирует миометрий небеременных женщин с пороговыми концентрациями норадреналина 20–1000 нг/мл. Чувствительность миоцитов из нижнего сегмента матки (истмуса) к норадреналину выше, чем миоцитов из области дна

матки, но, по мнению Pinto (1968), локализация миоцитов не имеет значения.

Норадреналин повышает маточную активность полосок миометрия, извлеченных при плановой операции кесарева сечения. Некоторые авторы полагают, что миометрий беременных женщин более чувствителен к норадреналину, по сравнению с миометрием небеременных женщин (Бордуновская В. П., 1979). Норадреналин проявляет стимулирующее влияние и в отношении миометрия рожениц.

Данных о влиянии β -адреномиметиков на маточную активность рожениц в медицинской литературе немного (Абрамченко В. В., Капленко О. В., 2000).

О влиянии адреноблокаторов на сократительную активность изолированного миометрия также имеется ограниченное количество работ. Например, α -адреноблокатор регитин угнетает маточную активность небеременных и беременных женщин (Urban, Czekanowski, 1969). Это косвенно свидетельствует о роли эндогенных катехоламинов, в том числе адренергического медиатора, в усилении маточных сокращений; β -адреноблокатор пропранолол, согласно этим же авторам, повышает спонтанную активность миометрия небеременных женщин, но угнетает сокращения миометрия беременных женщин. Этот факт, очевидно, указывает на изменение роли адренергических нервов при беременности. Lechner (1986) показал, что миометрий небеременных женщин под влиянием блокады α -адреноблокатором празозином уменьшает частоту спонтанных сокращений, что также указывает на причастность спонтанного выделения медиатора адренергических нервов к генерации спонтанных сокращений.

У небеременных женщин адренореактивность миометрия зависит от уровня половых гормонов. В фолликулинову фазу цикла, т. е. на фоне повышенной продукции эстрогенов или в условиях лечения эстрогенами возрастает α -адренореактивность. В результате этого снижается способность адреналина, норадреналина и β -адреномиметиков оказывать в условиях целостного организма тормозное влияние на сократительную активность миометрия. В лютеиновую фазу цикла или в условиях лечения гестагенами снижается α -адренореактивность и возрастает β -адренореактивность.

При беременности α -адренореактивность миометрия еще в большей степени снижается, а β -адренореактивность возрастает.

Накануне родов вновь возрастает α -адренореактивность и снижается β -адренореактивность: норадреналин в отдельных случаях может даже вызвать активацию маточной активности.

В медицинской литературе имеются многочисленные сведения о влиянии катехоламинов и адреномиметиков на сократительную деятельность матки и спонтанную сократительную активность миометрия животных, в частности миометрия кроликов, крыс (продольную мускулатуру рога матки крысы и циркулярную мускулатуру рога матки крысы, миометрий морской свинки, свиньи, овцы, собаки и кошки, обезьяны).

Огромного внимания заслуживают исследования, посвященные адренергическим влияниям на миоциты шейки матки человека и животных, проводимые в связи с дородовой подготовкой шейки матки к родам.

Шейка матки небеременных и беременных женщин содержит гладкомышечные клетки, масса которых составляет 5–15% от общей массы всей ткани шейки матки, и при беременности доля мышечных элементов возрастает. Исследования, проведенные в целостном организме, показывают, что гладкие мышцы шейки матки женщин могут сокращаться как спонтанно, так и под влиянием биологически активных веществ. Адреналин в условиях целостного организма повышает сократительную деятельность шейки матки беременных женщин.

По данным специальной литературы, в условиях *in vitro* миоциты шейки матки беременных женщин обладают свойством автоматии, повышают ее под влиянием окситоцина и гимтамина, снижают ее при воздействии папаверина, релаксина, ПГФ_{2a}, простаглицлина.

Адреналин, норадреналин, эргометрин и даже изопреналин повышают сократительную активность миоцитов шейки матки беременных женщин. При беременности миоциты шейки матки повышают присущую им вне беременности α -адренореактивность (Циркин В. И., Дворянский С. А., 1997).

Данных о физиологических свойствах шейки матки рожениц и родильниц мало. С. А. Дворянский и соавт. (1997) установили, исследовав 20 полосок шейки матки родильниц, что они не обладают спонтанной сократительной активностью, не активируются под влиянием окситоцина, ацетилхолина, гиперкалиевого раствора. Авторы выдвигают следующую гипотезу о роли адренергических процессов в реализации сфинктерного механизма шейки матки женщин. Во время беременности миоциты шейки матки, в отличие от миоцитов тела матки, имеют высокую концентрацию α -адренорецепторов. Это обусловлено, вероятно, тем, что факторы, повышающие синтез β -адренорецепторов в миоцитах тела матки (прогестерон?), не влияют на миоциты шейки. Активность α -адренорецепторов в миоцитах шейки матки поддерживается за счет продукции сенсibilизатора α -адренорецепторов или продукции блокатора β -адренорецепторов, которая вырабатывается эпителиальными или гладкомышечными клетками шейки матки. Очень важно, чтобы при беременности нижний полюс плодного пузыря был непроницаем для околоплодных вод, в которых много эндогенного β -адреномиметика и сенсibilизатора β -адренорецепторов: в этом случае сфинктерный механизм будет нарушен. Накануне родов концентрация α -адренорецепторов в миоцитах шейки матки должна снизиться (а в миоцитах тела матки, наоборот, возрасти). Это может произойти как за счет повышения синтеза β -адренорецепторов и/или прекращения синтеза α -адренорецепторов в миоцитах шейки, так и за счет активации имеющихся в миоцитах шейки β -адренорецепторов под влиянием контакта с околоплодными водами, в которых есть эндогенный и β -адреномиметик, а также сенсibilизатор β -адренорецепторов. С этой точки зрения, раскрытие шейки матки в родах пойдет успешно, если отслоившийся от нижнего сегмента матки плодный пузырь будет плотно прилегать к шейке матки, а околоплодные воды «орошать» миоциты шейки.

В определенной степени скудность наших знаний о физиологических свойствах сократительного аппарата шейки матки может компенсировать изучение физиологических свойств миоцитов шейки матки животных, хотя и в этом направлении до настоящего времени имеется много неясного.

Таким образом, обобщая результаты проведенных исследований (Циркин В. И., Дворянский С. А., 1997) и данные специальной литературы, можно утверждать:

1. Адренореактивность миоцитов шейки матки человека и животных имеет важное значение в реализации сфинктерной функции шейки матки. Вне беременности, в условиях эстрогенной насыщенности (фолликулиновая фаза цикла) доминирует β -адренореактивность, что способствует раскрытию шейки матки и тем самым оплодотворению. В лютеиновую фазу цикла доминирование β -адренореактивности снижается. При беременности доминирует α -адренореактивность, что способствует реализации сфинктерной функции шейки матки. У одноплодных животных (корова) утеростимуляторы типа окситоцина, ацетилхолина, а также простагландины в этот период повышают α -адренореактивность миоцитов шейки матки. Накануне родов миоциты шейки матки утрачивают α -адренореактивность и приобретают β -адренореактивность. Это способствует нормальному течению родового акта.
2. Миоциты шейки матки коровы, возможно, лучше, чем миоциты шейки матки крысы, кролика и свиньи, отражают ситуацию, характерную для миоцитов шейки матки женщин. Следует иметь в виду, что во время беременности корова продолжает лактировать и постоянный массаж вымени вызывает выделение окситоцина. Однако это не приводит к родовой деятельности, во-первых, по причине того, что стимулирующее влияние окситоцина на миоциты тела матки во время беременности ингибируется адреналином и другими компонентами β -адренорецепторного ингибирующего механизма, а во-вторых, потому что окситоцин повышает сократительную активность миоцитов шейки и одновременно повышает их чувствительность к адреналину как стимулятору сократительной активности.

Эти данные представляют существенный интерес для акушерской практики, ибо, как было показано в работе Rybhström и соавт. (1989), повышение уровня норадреналина в миометрии человека при различных осложнениях беременности может привести к операции кесарева сечения. Использование метода газовой хроматографии продемонст-

ривало уменьшение количества норадреналина в тканях матки в конце физиологически протекающей беременности. При выполнении операции кесарева сечения, когда имела место отслойка нормально расположенной плаценты (кровотечение, угрожающая асфиксия, дистоция родов или преэклампсия), концентрация норадреналина была в 6–10 раз выше, по сравнению с нормальной беременностью. Когда экстренное кесарево сечение осуществлялось в связи с преждевременными родами в тазовом предлежании, поперечном положении плода или выпадении петель пуповины, уменьшение норадреналина существенно не отличалось от аналогичного в контрольной группе, где осуществлялось elective кесарево сечение. Не исключено, что патологическое повышение уровня норадреналина в миометрии является частью первичного патофизиологического процесса, связанного с гиперсимпатикотонией, обусловленной нарушением кровообращения в миометрии и/или маточной активностью.

Как известно, матка млекопитающих имеет обширную иннервацию адренергическими нервами (Nakanishi et al., 1969). Терминальные нервы иннервируют гладкую мускулатуру матки, а также расположены вокруг кровеносных сосудов (Owman et al., 1966, 1967). Главная часть маточных адренергических нервов объединены в системы т. н. «коротких адренергических нейронов», идущих из ганглия Франкегейзера (Owman et al., 1986). Отмечена уникальная чувствительность нейронов к половым гормонам и их драматическое исчезновение во время беременности (Owman et al., 1975). Эта система нервов, обеспечивающая женский генитальный тракт, отличается функционально от т. н. классических «длинных» адренергических нейронов, иннервирующих другие периферические органы. Связь со снижением норадреналина может быть обусловлена различными уровнями половых гормонов при беременности, а также, что не исключено, и различными механическими факторами (Thorbert et al., 1978). Точный механизм, лежащий в основе уменьшения симпатического трансмиттера во время беременности, остается неизвестным. Исследования, проведенные с помощью электронного микроскопа, показали дегенерацию аксонов, схожую после введения 6-гидроксидопамина (Sportrong et al., 1978).

Большинство исследований, посвященных симпатической иннервации миометрия, проведены на лабораторных животных. Опыты на человеке проведены у небольшого количества людей, и эти результаты схожи с данными экспериментов на животных. Так, установлено, что у человека содержание норадреналина в миометрии снижается во время нормальной беременности и достигает очень низкой концентрации непосредственного перед родами (Nakanishi et al., 1969; Thorbet et al., 1979). Однако у беременных с преэклампсией или артериальной гипертонией содержание норадреналина в миометрии отчетливо выше, чем при нормальной беременности (Zuspan et al., 1981). По данным Rydhström и соавт. (1989), у небеременных женщин содержание норадреналина в ткани матки было $536,0 \pm 95,0$ нг/г, а при беременности 17–23 нед. составило $69,1 \pm 14,2$ нг/г. При elective кесаревом сечении в срок (тазовое предлежание, поперечное положение плода или выпадение петель пуповины) содержание норадреналина было 26,9 нг/г, а при экстренном кесаревом сечении – 20,8 нг/г. Наивысшие концентрации норадреналина в миометрии были обнаружены у беременных при преэклампсии или гипертонии. Они превышали в 10 раз концентрации при elective кесаревом сечении.

Как известно, общая масса матки повышается в 10 раз с 100 до 1000 г при доношенной беременности (Gillespie, 1950), в то время как концентрация норадреналина миометрия (из истмического отдела) снижается в 20 раз. Таким образом, становится ясно, что снижение уровня норадреналина не является лишь результатом роста матки при беременности. Исходя из экспериментов на животных и человеке, становится ясным, что имеют место дегенеративные изменения во время беременности симпатических нервов, иннервирующих матку. В то же время механизм, ответственный за уменьшение содержания норадреналина в миометрии, изучен недостаточно хорошо. Эксперименты показали, что уровни энзимов в ткани матки вовлекаются в процесс снижения нейронального норадреналина во время беременности за счет гормональных и механических факторов (Thorbert et al., 1979; Owtman et al., 1986). Не исключен обратный захват и обмен норадреналина за счет предшественника тирозина в миометрии (Alm

et al., 1979). Zuspan и соавт. (1981) выявили повышение уровня норадреналина при преэклампсии и артериальной гипертензии беременных, по сравнению с нормальной беременностью, в тканях матки. Патологический уровень норадреналина может быть объяснен теми патофизиологическими изменениями, которые наблюдаются при гипертензивных формах гестоза. Менее вероятно, что изменения являются рефлекторными, приводящими к повышению в плазме крови норадреналина и последующими изменениями в симпатической активации концентрации норадреналина в венозной крови, так как уровень этих катехоламинов не изменяется, по сравнению с нормальной беременностью (Davey, McNab, 1981). Кроме того, повышение аминов в плазме крови вызывает, главным образом, повышение уровня адреналина (Nisell et al., 1985). Rydhström и соавт. (1989) показали, что при осложненном течении беременности и родов отмечается значительное повышение в ткани миометрия концентрации норадреналина, в 6–10 раз (при отслойке плаценты, дистонии родов и др.). Таким образом, различные патологические состояния при беременности, приводящие к абдоминальному родоразрешению, обычно комбинируются с повышением уровня норадреналина в миометрии, по сравнению с нормальной беременностью. Взаимосвязь этих явлений еще не установлена, но не исключено, что это связано с той первичной патофизиологической ситуацией, которая приводит к гиперсимпатикотонии, что, в свою очередь, вызывает местные нарушения в кровообращении миометрия или маточную активность.

11.5. УЧАСТИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА В РЕГУЛЯЦИИ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Сосуды плаценты. Продемонстрировано, что уже на ранних сроках (8–12 нед.) сосуды плаценты содержат β_2 -адренорецепторы. В условиях *in vitro* адреналин и норадреналин повышают сократительную активность сегментов сосудов плаценты, в то время как β -миметик фенотерол (партусистен, Тн 1165), подобно ацетилхолину и папаве-

рину, вызывает их релаксацию. Это означает, что сосуды плаценты, помимо β_2 -адренорецепторов, содержат и α -адренорецепторы, причем в условиях *in vitro* явно доминирует популяция α -адренорецепторов. На изолированном перфузируемом катиледоне было показано, что NO релаксирует сосуды плаценты, предварительно сокращенные вазоконстрикторными веществами, т. е. NO может снижать вазоконстрикторное действие различных веществ, в том числе и норадреналина. Кроме того, эндотелий плацентарных сосудов продуцирует эндотелины, которые оказывают выраженное вазоконстрикторное действие на сосуды плаценты. Таким образом, вопрос о роли адренергических влияний на состояние плацентарного кровообращения требует дальнейшей разработки с учетом данных о продукции эндотелиальными клетками сосудов плаценты мощных регуляторов сосудистого тонуса эндотелиального релаксирующего фактора и эндотелина (Циркин В. И., Дворянский С. А., 1997).

Сделаны попытки идентификации α -адренорецепторов в плаценте человека. Так, Gardey-Levassort и соавт. (1984) в гомогенатах плаценты человека не обнаружили мест специфического связывания ^3H -празозина и выявили лишь небольшое количество мест специфического связывания ^3H -п-амино-клонидина. Последние возможно отражали «загрязнение» гомогенатов плаценты тромбоцитами. Авторы заключают, что в плаценте человека не имеется α_1 - и α_2 -адренорецепторов. Эти результаты противоречат предположению о том, что перенос amino-T через плаценту контролируется α -адренергической системой. Kaplan и соавт. (1989) изучили нейротрансмиттеры в плаценте человека в конце беременности биохимическими и иммунологическими химическими методами. Используемые спектрофотометрические методы обнаружили, что содержание серотонина, дофамина, норадреналина и ГАМК составляет соответственно $0,24 \pm 0,04$, $0,28 \pm 0,03$, $0,33 \pm 0,03$ и 27 ± 7 мкг/г сырой ткани плаценты. Эти трансмиттеры, вероятно, действуют подобно гормонам на периферии, участвуя совместно с катехоламинами в регуляции АД плода и в поступлении веществ в плаценту. Серотонин также опосредует сокращения матки.

Группа японских ученых (Hidakka et al., 1987) изучили эффекты маточных сокращений и β -адреностимулятора на плацентарный кровоток и плодовый мозговой кровоток в корреляции с изменениями ЧСС плода у кроликов. Плоды подвергались экспозиции свыше 30% в условиях снижения плацентарного кровотока за счет маточных сокращений, которые вызывали более чем у 20% плодов брадикардию, а также существенное снижение плодового мозгового кровотока. Авторами выявлена существенная корреляция между снижением ЧСС плода и плодовым мозговым кровотоком. Применение β -адреностимулятора матери в условиях существующей уже тяжелой гипоксической плодовой брадикардии приводило к повышению ЧСС с одновременным повышением плацентарного кровотока и, более того, возвратом к исходному уровню сниженного мозгового кровотока плода.

При изучении сосудистой и нейрональной анатомии матки во время беременности важно учитывать вазодилатацию и вазоконстрикцию как фундаментальные физиологические процессы в ответ на повышение или понижение метаболических процессов в тканях, которые опосредуются в определенной части адренергическими нервами, снабжающими кровеносные сосуды. Только некоторые ткани не снабжены нервами, например сосуды пуповины и хориоамнион (Owman et al., 1979). При этом изменения в сосудистой стенке во время беременности сопровождаются изменениями в нейрональной анатомии матки. Группа отдела гистологии шведского университета в Лунде, возглавляемая Christer Owman и Bengt Falck, опубликовала информацию, описывающую у многих видов животных маточные адренергические трансмиттеры, которые уменьшаются во время беременности. Это приводит к функциональной денервации матки почти к концу доношенной беременности. Thorbert и его группа изучили адренергическую иннервацию матки человека в истмическом отделе миометрия во время беременности методом флюоресцентной гистохимии для обнаружения адренергических нервов и количественного измерения концентрации норадреналина и его синтезирующих энзимов – тирозин-гидроксилазы и допа-декарбоксилазы. В конце беременности все флюоресцирующие адренергические нервы в миометрии исчезают, и концентрация норадреналина уменьшается почти

до нулевых цифр. Активность тирозин-гидроксилазы и допа-декарбоксилазы отчетливо падает. Напротив, активность ацетилхолин-синтезирующего энзим-холинацетилтрансферазы оставалась неизменной, показывая, что адренергическая нервная системы была селективно изменена. Авторы полагают, что адренергические нервы в матке и схожие изменения в рогах матки лабораторных животных подвергаются фундаментальным изменениям во время беременности. Недавно было идентифицировано тождество адренергических нервов в аркуатных и базальных артериях в конце беременности (Zuspan et al., 1981). Плацентарная и антиплацентарная биопсия (клинообразная инцизия) осуществлена во время операции кесарева сечения. Была использована методика флюоресцентной гистохимии с применением глиоксиликовой (glyoxylic) кислоты для определения нейротрансмиттеров.

Zuspan и соавт. (1981) показали наличие адренергических нервов с пузырькообразными расширениями в конце беременности внутри матки человека в сосудах маточно-плацентарного ложа. Кроме того, дубликаты миометрия из области плацентарного ложа и антиплацентарного ложа были изучены радиоэнзиматическим количественным путем для определения концентрации норадреналина, адреналина и допамина. Установлено, что допамин и адреналин находятся в сравнимых количествах в беременной и небеременной матках, но имеется существенная потеря норадреналина на грамм ткани в беременной матке ($0,95 \pm 0,23$ пг/г), по сравнению с небеременной маткой ($7,76 \pm 1,65$ пг/г, $p = 0,01$). Эти результаты подтверждают данные Thorbert, что имеется меньшая адренергическая концентрация нейротрансмиттера на грамм ткани матки во время беременности. В то же время при гипертензивных формах гестоза концентрация норадреналина и адреналина выше, чем у нормотензивных беременных. Наличие адренергических нервов в маточно-плацентарном русле показывает, что, в то время как концентрация нейротрансмиттера снижается, нейрональный контроль осуществляет контроль маточного кровотока. Повышение концентрации нейротрансмиттера в беременной матке у гипертензивных беременных, по сравнению с физиологически протекающей беременностью, выявляет важную

роль адренергической нервной системы в этиологии и поддержании гипертензии во время беременности, но необходимы дальнейшие исследования для уточнения значения данного фактора при акушерских осложнениях.

Таким образом, биогенные амины в области маточно-плацентарного ложа, очевидно, необходимы для регуляции плацентарного кровотока. Адренергические нервы обнаружены в аркуатных, радиальных и, возможно, спиральных артериях. Большой интерес представляет факт, что во время беременности имеется уменьшение количества адренергических нервов, снабжающих матку, возможно, как попытка сохранить «покой» во время беременности, так как известно, что норадреналин действует как окситотический агент. Исследования шведских ученых показали, что имеет место уменьшение содержания адренергических нервов и биогенных аминов в ткани матки, что прослеживается на определенном расстоянии. Большой интерес представляет также факт, что у гипертензивных женщин снижение адренергической иннервации в матке, измеренное содержанием концентрации норадреналина, бывает меньше, чем у нормотензивных беременных. По мнению Zuspan и соавт. (1981), определение роли катехоламинов и адренергической нервной системы в функции маточно-плацентарного кровообращения при нормальной и осложненной беременностях представляет захватывающие возможности для будущих исследований.

Нами (Шаляпина В. Г. и соавт., 1988; Абрамченко В. В. и соавт., 1995) было установлено в эксперименте и клинике:

1. Матка человека имеет хорошо развитую систему адренергических волокон, иннервирующих как сосуды, так и клетки миометрия. В процессе беременности образуется система адренергических волокон в области плацентарной площадки. Число адренергических волокон и содержание в них катехоламинов резко уменьшается к концу беременности. Адренергическая иннервация нижнего сегмента в последние сроки беременности в меньшей степени подвергается инволюции, чем симпатические волокна других частей миометрия. Содержание норадреналина в 2,4 раза больше в нижнем сегменте, чем в теле матки. Во время нормальных ро-

дов и при слабости родовой деятельности флюоресценции катехоламинов в миометрии выявить не удается.

2. В матке крыс адренергические волокна сопровождают в основном маточную вену и артерию и располагаются между внутренним кольцевым и наружным продольным слоями мускулатуры, образуя здесь сплетения различных типов. В эндометрии матки отдельные волокна либо заканчиваются в строме, либо оплетают железистые элементы и кровеносные сосуды.
3. Адренергическая иннервация матки крыс закономерно изменяется в разные фазы эстрального цикла. В стадии диэструс количество адренергических волокон увеличивается, терминально-варикозные утолщения расширяются, их флюоресценция усиливается, а в стадии эструс интенсивность флюоресценции адренергических волокон существенно снижается.
4. В ходе беременности при образовании плацентарной площадки в этой области появляется большое количество кровеносных сосудов, окруженных тонкой сетью адренергических волокон с яркой флюоресценцией; обнаруживаются и волокна, не связанные с сосудами и не имеющие варикозных утолщений. С развитием беременности интенсивность флюоресценции в этом участке миометрия уменьшается. Довольно интенсивная флюоресценция к концу беременности сохраняется лишь в нижнем сегменте. Содержание норадреналина в миометрии в конце беременности снижается до 21% от исходного, еще более (до 7%) уменьшается содержание норадреналина в миометрии крыс во время родов. Через сутки после родов количество норадреналина возрастает на 30–35%, а затем постепенно, к месячному сроку, нормализуется.
5. При слабости родовой деятельности содержание кортизола в плазме крови матери и плода достоверно ниже, чем при нормальных родах. Имеется корреляция между уровнем кортизола у матери и плода. Рецепторное связывание кортикостероидов тканью миометрия увеличено у рожениц со слабостью родовой деятельности, что свидетельствует о причастности адренокортикальных гормонов к регуляции сократительной функции матки.

6. Адренергические средства (β -адреномиметики) с целью лечения слабости родовой деятельности приводят к возрастанию в 2,2 раза раскрытия маточного зева. По-видимому, адренергические средства в основном влияют на миометрий нижнего сегмента матки, что и обуславливает быстрое раскрытие маточного зева. Следовательно, есть все основания считать, что в процессе родового акта имеется активация симпато-адреналовой системы (Абрамченко В. В., Капленко О. В., 2000).

До настоящего времени нет четкого объяснения причин значительного увеличения кровотока в области плацентарной площадки (Lewis et al., 1984). Во время беременности происходят существенные изменения в адренергическом аппарате матки у крыс. Плацентарные площадки фактически являются единственными местами локализации катехоламинов в миометрии, так как волокна вокруг сосудистых сплетений, расположенных в сосудистых сплетениях парафетальных участков, начинают исчезать (Шалапина В. Г., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В., 1988).

Таким образом, приведенные данные позволяют с новых позиций подойти к лечению, профилактике ряда осложнений во время беременности, родов, послеродового периода с помощью адренергических средств.

Одной из наиболее предпочитаемых тем в этом отношении является изучение адренергического и холинергического ответов в маточно-плацентарном сосудистом ложе в эксперименте на морских свинках (Egund, Carter, 1980). Как известно, кровоснабжение беременной матки морских свинок осуществляется радиальными артериями из анастомоза яичниковых и маточных артерий (Egund et al., 1974; Chaichareon et al., 1976) и имеет гемохориальную плаценту, схожую с аналогичной у человека (Enders, 1965). Egund, Carter (1980) 76 морским свинкам вводили катетеры в яичниковую и маточные артерии, а также изучили методом ангиографии концентрации норадреналина, феноксibenзамина, ацетилхолина и атропина. Продемонстрировано, что морские свинки имеют среднее артериальное давление $9,3 \pm 1,0$ кПа ($69,8 \pm 7,6$ мм рт. ст.). Избирательная инъекция указанных веществ в маточную и яичниковую артерии в дозах, достаточных

для оказания эффекта на маточно-плацентарное кровообращение, не изменяла системного артериального давления.

Норадреналин в дозе 0,5 нмоль/кг вызывал снижение кровотока в матке и яичниках, связанное с артериальной вазоконстрикцией. Меньшая доза 0,01–0,25 нмоль/кг не оказывала эффекта, а доза 0,25 нмоль/кг приводила к легкому снижению резистенции в маточной артерии. При этом внутриматочное давление не изменялось при дозе 1 нмоль/кг норадреналина. Эффект феноксibenзамина (phenoxybenzamine) в инъекциях в маточную артерию был переменным. Так, доза 25 нмоль/кг у 2 животных не оказывала эффекта, у 2 – вызывала легкий вазодилатирующий эффект и у 2 животных провоцировала вазодилатацию и повышала кровоток. При введении препарата в яичниковую артерию эффект был более постоянен: доза 25 нмоль/кг вызывала сильную вазодилатацию. Норадреналин в дозе 1 нмоль/кг не вызывал эффекта в маточно-плацентарном кровообращении как в маточной, так и в яичниковых артериях, то же и с последующим введением феноксibenзамина.

Первичный эффект ацетилхолина проявлялся в виде вазодилатации и повышения кровотока в яичнике и матке. Вазодилатация в яичниковых артериях была ярче выражена в более периферических артериях, и наивысший эффект отмечен при дозе до 50 нмоль/кг ацетилхолина. Матка также отвечала реакцией на введение этой дозы, однако ответ матки на ацетилхолин определялся внутриматочным давлением. Не выявлено изменений в кровотоке или времени циркуляции от 30 с до 10 мин после инъекции атропина в яичниковую или маточную артерии. Все эффекты ацетилхолина были эффективно блокированы атропином в дозе 10 нмоль/кг. Яичниковая артерия является важной частью в поддержании маточно-плацентарного кровообращения.

Норадреналин повышает резистенцию к току крови в перфузируемой маточной артерии, при этом слабый ответ наблюдается уже с дозы 0,03 нмоль, а доза 0,3 нмоль вызывает отчетливый эффект (Bell, 1968). Чувствительность маточной артерии схожа и в условиях целостного организма – наблюдается вазоконстрикция, и уменьшение маточного кровотока происходит после введения 0,52 нмоль норад-

реналина (0,5 нмоль/кг массы тела). Схожий эффект отмечен и при введении норадреналина в яичниковую артерию. Эти эффекты норадреналина четко опосредованы α -адренергическими рецепторами, так как они угнетаются фентоламином *in vitro* (Bell, 1968) и феноксисбензамином *in vivo*. Связь адренергических нервов с маточными сосудами морских свинок была установлена гистохимическим методом, и их нейротрансмиттеры снижались во время беременности (Sjöberg, 1968). Несмотря на это, когда изолированная маточная артерия стимулируется электрическим током во время беременности, она способна выделять норадреналин (Bell et al., 1971). Более отчетливо α -адренергическая иннервация матки во время беременности наблюдается при введении феноксисбензамина в дозах, которые, как известно, угнетают ответ экзогенно вводимого норадреналина. Когда вещество вводилось в маточную артерию, оно вызывало вазодилатацию у морских свинок. Вазодилатирующий эффект феноксисбензамина показан и на маточных сосудах кроликов (Carter, 1972).

Изолированные маточные артерии в условиях минимального тонуса не отвечают на введение ацетилхолина (Bell, 1968). Если тонус повышается с помощью добавления норадреналина в ванночку, введение в артерию ацетилхолина вызывает вазодилатацию. Максимальный эффект отмечается в дозах 0,55–5,5 нмоль и приводит к снижению перфузионного давления, вызываемого дозой 55 нмоль (Bell, 1968).

Egund, Carter (1980) показали, что маточная артерия морских свинок значительно менее чувствительна к ацетилхолину, когда находится в состоянии физиологического тонуса. Наименьшая доза, вызывающая вазодилатацию или повышение маточного кровотока, составляет 0,53 нмоль/кг массы тела (0,5 нмоль/кг). Таким образом, если холинергический вазодилатирующий механизм существует в матке морских свинок и других особей, включая человека (Bell, 1969, 1971), он может иметь важное значение.

Интересно отметить, что, хотя артерия матки человека получает холинергическую иннервацию, перфузируемые сосуды не отвечают на ацетилхолин, даже когда их тонус повышен норадреналином (Bell, 1969). Интересные различия были обнаружены в чувствительности

к ацетилхолину между главным стволом яичниковой артерии и оставшимися маточно-яичниковыми артериальными петлями. Выявлены небольшие изменения в диаметре артерии в ответ на введение ацетилхолина, даже когда кровоток в яичниковой артерии повышается. Увеличение кровотока отчетливо связано с повышением проводимости в маточно-плацентарном сосудистом русле.

Если большие дозы ацетилхолина (50 нмоль/кг) вводили в маточную или яичниковую артерии, то непосредственный эффект проявлялся в уменьшении кровотока, снабжающего плаценту. Повышение резистентности к току крови отчетливо присутствует во внутриматочной части сосудистой системы, так как наружные маточные артерии остаются расширенными.

Ответ маточно-плацентарной сосудистой системы на ацетилхолин устраняется предварительной инъекцией 10 нмоль/кг атропина, подтверждая тем самым, что ацетилхолин действует через мускариновые рецепторы (Bell, 1968). Bell, Brown (1971) приписывают важную физиологическую роль этим рецепторам, так как они снижают в диаметре маточные артерии при последующем получении организмом больших доз атропина (144–1440 нмоль/кг при введении в аорту). Введение 10 нмоль/кг атропина в маточную или яичниковую артерии является той дозой, которая достаточна для угнетения экзогенного ацетилхолина. Холинергическая иннервация не вызывает уменьшения калибра сосудов, подтверждая, что она имеет малое значение в регуляции маточного кровотока в физиологических условиях. Однако это не устраняет полностью возможности того, что маточно-плацентарное кровообращение предохраняется холинергическими нервами, опосредованно вызывая вазодилатацию, например при повышении симпатического тонуса в ответ на стресс. Bell (1968) продемонстрировал, что экстремальная чувствительность к ацетилхолину перфузируемых маточных артерий бывает в присутствии норадреналина.

Таким образом, эффекты на маточную и материнскую плацентарные циркуляции адренергических и холинергических средств, вводимых избирательно в яичниковую и маточную артерии морских свинок, показали, что норадреналин в дозе 0,5 нмоль/кг приводит к уменьшению кровотока в яичниковой и маточной артериях, связан-

ного с артериальной вазоконстрикцией и ухудшением плацентарного кровообращения. Эта реакция предохранялась α -адренергической блокадой 25 нмоль/кг феноксипропаноламином. Инъекция феноксипропаноламина в яичниковую артерию только повышала кровоток в яичнике и вызывала артериальную вазодилатацию. Инъекция препарата в маточную артерию приводила к более вариабельному ответу, но вазодилатация была у 4 из 6 животных.

Ацетилхолин в дозе 0,5–5,0 нмоль/кг вызывал повышение кровотока в яичниковой и маточной артериях и приводил к артериальной вазодилатации. Когда доза повышалась до 50 нмоль/кг, расширение наружных маточных артерий сохранялось, а плацентарная циркуляция была уменьшенной за счет сопутствующих сокращений миометрия. Все эффекты ацетилхолина могут быть блокированы введением 10 нмоль/кг атропина. Эта доза атропина не оказывает влияния ни на маточную, ни на плацентарную циркуляцию, когда вводится лишь один препарат (Egund, Carter, 1980).

Colucci и соавт. (1982) выявили повышенную сосудистую чувствительность к катехоламинам и аффинность α -адренергических рецепторов у самок и получавших эстроген самцов крыс. Повышение сосудистой чувствительности к катехоламинам под действием половых гормонов (17- β -эстрадиол в дозе 10 мкг/100 г в течение 5–7 дней) происходит опосредованно через увеличение аффинности сосудистых α -адренорецепторов. Little и соавт. (1984) изучили механизм, вызываемый изопреналином, десенситизации реакций β -адренорецепторов гладких мышц аорты кролика. Изопротеренол (10^{-7} – 10^{-5} М) при воздействии 5 мин, в зависимости от концентрации, увеличивал содержание цАМФ в изолированных гладкомышечных клетках аорты кролика (клеточная культура). При длительном воздействии изопреналина (50 мкМ) содержание цАМФ в гладкомышечных клетках вначале резко возрастало (в 3–4 раза), а затем прогрессивно снижалось, превышая через 60 мин инкубации с изопреналином исходный уровень цАМФ только на 25%. Сходным образом уменьшалось активирующее действие изопреналина на аденилатциклазу в гомогенатах гладкомышечных клеток. Таким образом, в результате длительного воздействия β -агонистов на гладкомышечные клетки происходит бы-

страя интерканализация мембран β -адренорецепторов с последующим их разрушением.

В центре внимания работы Farley и соавт. (1984) было количественное определение α_1 -адренорецепторов в брыжеечной артерии и артерии матки свинки. Связывание α -адреноблокатором было быстрым, насыщаемым и селективным по отношению к α -адренорецепторам. Адреномиметики ингибировали связывание α -адреноблокатора в следующем порядке: (-) адреналин > (-) норадреналин > (-) > изопротеренол (константы ингибирования равны соответственно 0,6, 1,5 и 1 мкмоль/л); α -адреноблокатор фентоламин был в 200 раз активнее β -адреноблокатора пропранолола; α_1 -адреноблокатор празозин был в 130 раз активнее α_2 -адреноблокатора йохимбина (константы ингибирования равны соответственно 1,2 и 160 нмоль/л). Артерии матки проявляли большую связывающую способность, чем брыжеечные артерии, что свидетельствует о меньшей аффинности артерий матки, по сравнению с брыжеечной артерией.

Как известно, беременность приводит к повышению кровотока и приблизительно 60–70% этого повышенного кровотока перфузируется плацентой. Механизм остается неизвестным (Lewis et al., 1984). Некоторыми исследователями показано, что перфузия места имплантации и перфузия оставшейся части матки регулируются независимо. Фармакологической характеристике постсинаптических α -адренорецепторов маточной артерии человека посвящена работа Ribeiro и соавт. (1986). При оценке стимулирующего влияния адренергических агонистов на сокращение сегментов маточной артерии человека обнаружено, что эффективность нафазолина, клонидина, норадреналина и адреналина снижалась в ряду: нафазолин > клонидин > адреналин > норадреналин. В присутствии празозина, селективного α_1 -адреноблокатора, кривая доза–эффект для этих соединений сдвигалась в область более высоких концентраций. Селективный α_2 -адреноблокатор йохимбин действовал как антагонист норадреналина, нафазолина, клонидина, но оказывал незначительное влияние на сокращение маточной артерии, стимулированной адреналином. Предполагается наличие в маточной артерии α_1 - и α_2 -постсинаптических адренорецепторов.

Во время беременности отмечается уменьшение чувствительности мезентериальных сосудов к норадреналину, что частично может быть связано с нейрональной деактивацией норадреналина, при этом максимальный контрактильный ответ также был снижен незадолго до родов (Crandall et al., 1990). Isla, Dyer (1990) изучили характеристику α -адренорецепторов маточной артерии овец на поздней стадии беременности. На изолированных сегментах способность адреномиметиков стимулировать сокращение снижалась в ряду: норадреналин > адреналин > фенилэфир > метоксамин.

Фентоламин и празозин в концентрации 10^{-7} М существенно ингибировали сокращение сегментов артерии, стимулированные адреналином; йохимбин (10^{-7} М) оказался неэффективным. Йохимбин не влиял также на сокращения, стимулированные клонидином.

В опытах с необратимым дибенамином значения константы диссоциации (K) для норадреналина и фенилэфрина составляли 1,5 и $2,5 \times 10^{-6}$ М соответственно. Рассчитано, что полумаксимальная занятость адренорецепторов норадреналина вызывала и полумаксимальный сократительный ответ. Авторы полагают, что сократительная реакция маточной артерии опосредуется α_1 -адренорецепторами. Кроме того, показано, что эндотелий играет роль в сосудистой реактивности к адреналину и опосредуется через механизмы поглощения аминов, а также через β - или α_2 -адренорецепторы (Jansakul et al., 1990). Как известно, катехоламины необходимы для поддержания гомеостаза при беременности. Плацента, которая получает как материнскую, так и плодовую кровь, является главным местом для инактивации циркулирующих катехоламинов (Saarikoski, 1974). Подсчитано, что только 10–20% неметаболизированных катехоламинов переходят через плацентарный барьер (Morgan et al., 1972). Энзимами, обеспечивающими катехоламиновый клиренс, являются катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) и моноаминоксидаза (МАО), которые инактивируют катехоламины (Fuller, 1981). В родах и при осложненном течении беременности (задержка внутриутробного развития плода, дистресс плода, сахарный диабет) отмечено повышение катехоламинов в крови плода и в амниотической жидкости (Young et al., 1979; Falconer, Lake, 1981; Divers et al., 1982). Повышение

уровня катехоламинов в крови матери отмечено при артериальной гипертензии (Turnbridge, Donnai, 1981; Davey, MacNab, 1981). Однако очень мало имеется информации о способности плаценты метаболизировать катехоламины при патологических состояниях в условиях беременности. При изучении кинетики катехоламинов в амниотической жидкости с началом регулярной родовой деятельности и болезненными маточными сокращениями установлено, что уровни допамина повышаются по мере прогрессирования сроков беременности, а уровни норадреналина и допамина были выше у беременных женщин с маточными сокращениями, чем без схваток. Образование простагландина Е в амниотической жидкости в 5–6 раз выше, чем ПГФ_{2а}. Nishimura (1989) полагает, что катехоламины в амниотической жидкости могут играть роль в инициации схваток.

При изучении антигипертензивного средства клонидина и его распределения в сыворотке крови матери, пупочных сосудах и амниотической жидкости Heikkinen и соавт. (1986) показали, что клонидин (клофелин) быстро диффундирует через плаценту и имеет тенденцию накапливаться в амниотической жидкости. У взрослых клонидин приблизительно в 40–60% пероральной дозы экскретируется в неизменном виде с мочой на протяжении первых 24 ч (Kosman, 1975). Эта пропорция может быть выше при беременности, так как имеется низкая метаболическая способность печени. Экскреция вместе с диффузией через мембраны приводит к его высокому уровню в амниотической жидкости. У новорожденных нет изменений АД и ЧСС при терапевтических уровнях клонидина в сыворотке крови. Нет побочных реакций в первые 4 дня постнатальной жизни младенца (Heikkinen et al., 1989). Wingtin и соавт. (1989) изучили гемодинамическое влияние клонидина на плод и новорожденного. Клондин широко применяется при лечении артериальной гипертензии у беременных. Ранее было показано, что клонидин проникает в кровоток плода через плацентарный барьер. Для выявления возможного влияния клонидина на гемодинамику плода и новорожденного проведены исследования в 2 группах беременных (по 10 женщин в каждой). В 1-й группе (при наличии артериальной гипертензии во время беременности) больные получали клонидин (от 0,15 мг/день с дальнейшим увели-

чением дозы, в зависимости от полученного эффекта). Максимальная доза клонидина была равна 0,45 мг/день. Во 2-й группе никакого лечения не проводили, АД оставалось нормальным. С 36-й нед. беременности периодически проводили изучение ЭКГ плода (при длительности регистрации ЭКГ в течение 45 мин при каждом исследовании). ЭКГ плода проводили в начале родов, при раскрытии маточного зева на 5–6 см и 6–8 см. После рождения у новорожденных измеряли АД и определяли ЧСС. Замедлений ЧСС плода не было в 1-й группе. Во 2-й группе брадикардия отмечена у 2 беременных в начале родов и у 1 – при полном раскрытии маточного звена. Состояние новорожденных было хорошим в обеих группах (оценка по шкале Апгар после рождения свыше 8 баллов). Статистически достоверной разницы в величине АД в 1-й и 2-й день после рождения между обеими группами не обнаружено.

В то же время Hood и соавт. (1986) изучили влияние адреналина на беременных овец и их плоды. У овец со сроками беременности 145 дней внутривенно вводили адреналин (5–20 мкг) отдельно и в комбинации с бупивакаином (5 мг), что приводило к значительному уменьшению кровотока в маточной артерии (он не изменялся под влиянием бупивакаина). Отмечали кратковременное (1 мин) замедление ЧСС и повышение АД у овец, но не у плодов. Авторы приходят к выводу, что адреналин в малых дозах ухудшает кровоснабжение матки у беременных овец.

Изменение адренергической регуляции секреции аргинин-вазопрессина у плода в течение развития прослежено в работе Ervin и соавт. (1989). Авторы имплантировали хронические канюли плоду на 131 ± 1 -й день беременности (перед родами, 1-я группа) или на 142 ± 1 -й день (день родов, 2-я группа). Инфузировали адреналин либо норадреналин со скоростью 0,04, 0,2, 1,5 и 3,0 мкг/мин/кг в течение 40 мин. Концентрация атрийального натрийуретического пептида в плазме ягнят 2-й группы значительно возрастала после инфузии адреналина со скоростью 0,75 мкг/мин/кг и более. Определяли пороговую – минимальную концентрацию адреналина в плазме крови, необходимую для стимулирования секреции атрийального натрийуретического пептида. Она была значительно ниже у ягнят 1-й группы

($1,4 \pm 0,4$ нг/мл), чем 2-й группы ($6,6 \pm 0,9$ нг/мл). Между уровнями АВП и норадреналина в плазме крови отмечена положительная корреляция для показателей, превышающих порог. Ягнята обеих групп реагировали секрецией АВП на инфузию норадреналина только при максимальных дозах последнего. Следовательно, секреция аргининвазопрессина более чувствительна к адреналину, чем норадреналину, при этом реакция АВП на адреналин возрастает в период между 131-м и 142-м днем беременности.

Влияние адреностимуляции на вариабельность ЧСС плодов овец изучена Näkan и соавт. (1986). Хотя на вариабельность ЧСС плода влияют многие факторы, но одним из главных является наличие гипоксии. Стимуляция α -адренорецепторов у плодов овец приводит к повышению вариабельности ЧСС плода овцы. В условиях гипоксии повышение вариабельности ЧСС может рефлекторно отражать выделение эндогенного норадреналина, что, в свою очередь, приводит к периферической вазоконстрикции. К. Karlsson (1974) провел экспериментальное исследование на беременных крольчихах и показал, что гипоксия вызывает некоторое снижение сердечного выброса и ЧСС, но не влияет на уровень АД. При создании экспериментальной гипоксии наблюдалось достоверное снижение кровотока через миометрий с 15,2 до 9,2 мл/мин и повышение сосудистой резистентности с 3,13 до 5,71 мм рт. ст. Более значительное снижение объема кровотока отмечено в сосудах плаценты (с 24,3 до 7,4 мл/мин).

Блокада α -адренорецепторов вызывала снижение среднего уровня АД с 81 до 43 мм рт. ст. и сердечного выброса с 698 до 560 мл/мин без изменений сосудистой резистентности. Установлено отсутствие подавляющего действия гипоксии на сосуды миометрия и плаценты при ее сочетании с блокадой α -адренорецепторов. Снижение маточно-плацентарного кровотока на $1/3$ при гипоксии связано с освобождением катехоламинов.

Это, вероятно, объясняется тем, что имеет место внутрисердечное обнаружение ангиотензиногена и ренина с определенной локализацией ренин-ангиотензиновой системы в сердце новорожденных крыс (Dostal et al., 1992), а также подтвержден синтез АП в кардиомиоцитах и фибробластах и его регуляторная роль в отношении роста,

развития сердца и силы сокращений. Показано также распределение рецепторов АII в фибробластах и миоцитах сердца крыс (Kim et al., 1993). Удалось установить избыточную выраженность α_2 -адренорецепторов в сердце плодов крыс (Lin et al., 1992). Найдено, что в сердце плодов крыс 19-го дня внутриутробного развития содержалось в 30 раз больше α_2 -адренорецепторов, чем у взрослых животных. К моменту рождения (21 сутки внутриутробного развития) содержание α_2 -адренорецепторов уменьшалось на $2/3$; на 3-е сутки после рождения содержание α_2 -адренорецепторов снижалось в 2 раза.

Для выяснения клеточных функций, контролируемых α_2 -адренорецепторами, оценивали способность их агониста клонидина ингибировать активность связанной с мембраной аденилатциклазы. Показано, что ни базальная активность фермента, ни реакция на изопроterenол (зависимая от связывания β -адренорецепторов белком G_s), ни реакция на форсколин (независимая от взаимодействия с G_s) не менялись под влиянием клонидина. Можно полагать, что избыток α_2 -адренорецепторов связан с другими функциями клеток, например с поступлением в них Са.

Влияние возраста на α -адренорецепторы и их реакция у кроликов были изучены в работе Hamilton и соавт. (1985). У кроликов разного возраста (1–36 мес.) уровень адреналина в плазме крови не различался; уровень норадреналина в возрасте 1–1,5 мес. составлял 2 нмоль/л, а в возрасте 24–36 мес. – 4,1 нмоль/л. Не обнаружено различий в зависимости от возраста прессорных эффектов адреналина, норадреналина, гуанабенза и депрессорного действия празозина, прессорная реакция на внутривенное введение клонидина в 24–36 мес. была значительно ниже, чем у животных в возрасте 2–3 мес. Сократительные реакции изолированных полосок кровеносных сосудов на адреналин (фенилэфрин) и норадреналин снижались в возрасте 24–36 мес. Специфическое связывание (3H)-празозина в селезенке и сердце ослабевало с возрастом животных (уменьшение числа α_1 -адренорецепторов); аффинитет α_1 -адренорецепторов не менялся. Не обнаружено также различий в агрегации тромбоцитов, связанных с α_2 -адренорецепторами.

Удалось также уточнить роль реакции свободных и конъюгированных катехоламинов на гипоксию у плода овцы (Padbury et al., 1989). Авторы определяли содержание свободных и связанных норадреналина, адреналина и допамина в плазме крови недоношенных и доношенных плодов овцы, а также изменения, вызываемые гипоксией (снижение содержания O_2 в воздухе до 12–14%).

В исходном состоянии связывание норадреналина и адреналина составляло 50–60% от общего количества у этих детей, а также аналогичных показателей у взрослого животного. Содержание свободного, а также связанного норадреналина и адреналина быстро повышалось у доношенных и недоношенных плодов после 5 мин гипоксии. Повышение обеих фракций как норадреналина, так и адреналина было пропорционально. Возможно, связывание представляет собой механизм инактивации катехоламинов при значительном повышении их уровня у плода и новорожденных.

С другой стороны, нельзя не заметить, что имеют место отчетливые флюктуации в уровнях норадреналина и адреналина у беременных овец, их плодов и новорожденных ягнят. Как известно, в работах 1970–1980 годов продемонстрирована роль циркулирующих катехоламинов – норадреналина и адреналина – в метаболизме глюкозы и сердечно-сосудистом гомеостазе у человека и животных, но абсолютные уровни их в плазме крови очень различны (Jones et al., 1975, 1983; Ben-Jonathan, 1978; Artal et al., 1979; Phillipe et al., 1981 и др.). По данным Jones и соавт. (1983), концентрация норадреналина в плазме крови была у 4 животных в пределах 32–1469 пг/мл, а адреналина – 39–716 пг/мл.

Концентрация норадреналина в плазме крови плода колебалась в пределах 281–1763 пг/мл, а адреналина 25–609 пг/мл. У новорожденных соответственно 1660–3792 и 44–253 пг/мл.

Одновременное определение катехоламинов у матери и плода выявило существенную корреляцию норадреналина ($r = 0,834$) и Е ($r = 0,671$, $p < 0,01$). При этом средний уровень норадреналина у матери, плода и новорожденного во всех образцах был соответственно $599,1 \pm 87,3$, $1015,5 \pm 66,3$ и $1233 \pm 164,9$ пг/мл. Уровень адреналина у матери, плода и новорожденного составил соответствен-

но $167,6 \pm 25,9$, $93,1 \pm 16,3$ и $94,2 \pm 8,5$ пг/мл. Таким образом, имеют место флюктуации в уровнях норадреналина и адреналина при их измерении каждые 5 мин.

Не исключено, что эти уровни флюктуации рефлекторно отражают активацию катехоламинами симпато-адреналовой системы (Lave et al., 1976). Важно учитывать, что период полужизни норадреналина и адреналина составляет всего лишь 2 мин (Whitby et al., 1961), и вопрос об участии катехоламинов в кардиоваскулярном, метаболическом и эндокринном гомеостазе нуждается в дальнейших исследованиях. В то время как Morgan и соавт. (1972) описали плацентарный переход норадреналина и изопротеренола, более поздние исследования по изучению артерио-венозного различия в плазме крови норадреналина и адреналина показали плодвое происхождение циркулирующих катехоламинов в пупочных сосудах (Jones et al., 1975; Artal et al., 1979). Кроме того, имеется существенная активность метаболических энзимов норадреналина и адреналина, моноамин-оксидазы и катехол-О-метилтрансферазы в ткани маточно-плацентарного соединения (Morgan et al., 1972; Nobel et al., 1981).

Для клиники представляют большой интерес фармакокинетика и динамика при внутривенном, интратекальном и эпидуральном введении клонидина овцам (Castro, Eisenach, 1989). При этом местное применение клонидина приводит к быстрой и управляемой анальгезии и оказывает больший эффект, чем применение опиоидов. Количественное определение клонидина (клофелина) в биологическом материале представлено в обстоятельных исследованиях отечественных ученых (Бондарь В. С. и др., 1989). Клинико-экспериментальное изучение фармакокинетики клофелина изучено в работе Г. А. Глезер и соавт. (1986). Авторы обнаружили действие клофелина на входящий кальциевый ток, что, по мнению исследователей, играет определенную роль в регуляции мышечного сокращения и, следовательно, гипотензивном эффекте. Отмечено небольшое снижение удельного периферического сопротивления при тенденции к уменьшению сердечного индекса, что может указывать на снижение тонуса гладкой мускулатуры артерии под влиянием лечения. Клофелин в дозах $0,03$ мг/кг и выше угнетал репродуктивную функцию у крыс-

самок. Это проявлялось в угнетении процесса спонтанной и индуцированной овуляции, увеличении продолжительности эстрального цикла, снижении сексуальной активности. Таким образом, в экспериментах на крысах установлено, что при однократном и повторном введениях в суточных дозах 0,03–1 мг/кг клофелин угнетает репродуктивную систему у половозрелых крыс обоего пола за счет его ингибирующего действия на секрецию гонадотропинов из гипофиза в кровь, а также вызывает изменения чувствительности половых желез к действию гонадотропных гормонов.

Сосуды пуповины. По мнению В. И. Циркина, С. А. Дворянского (1997), несмотря на доступность материала для исследований, выполнено сравнительно немного работ по изучению физиологических свойств гладких мышц артерии и вен пуповины человека, в том числе их адренореактивности. Не исключено, что это связано с методическими ограничениями. В лаборатории проф. В. И. Циркина была сделана попытка изучить по общепринятой методике свойства сегментов из артерии и вен пуповины человека (Сизова Е. Н., 1996), однако выявить сократительную активность, в том числе при воздействии гиперкалиевого раствора, адреналина, ацетилхолина и дистиллированной воды (на этот раздражитель все гладкомышечные структуры обычно отвечают повышением базального тонуса), не удалось. В то же время, в таких же методических условиях полоски коронарных артерий свиньи (Циркин В. И. и соавт., 1995, 1996) и коровы (Туманова Т. В. и соавт., 1997) развивали выраженную тоническую активность, особенно под влиянием гиперкалиевого раствора. Возможно, что такая ситуация обусловлена способностью эндотелиальных клеток сосудов пуповины продуцировать факторы, существенно меняющие сократимость и реактивность миоцитов этих сосудов. Действительно, в последние годы установлено, что эндотелиальные клетки артерии и вен пупочного канатика в условиях *in vitro*, в том числе в условиях их культивирования, вырабатывают эндотелиальный релаксирующий фактор (Van der Voorde et al., 1987; Sorrentino et al., 1990; White et al., 1992) и эндотелины (Kohno et al., 1989; Haegerstand et al., 1989; Hemsen et al., 1991; Fugitani et al., 1992). Эндотели-

альный релаксирующий фактор (NO) оказывает выраженный дилаторный эффект, в том числе и на эти же сосуды (Van der Voorde et al., 1987), а эндотелины, наоборот, проявляют значительное вазоконстрикторное действие по отношению к артериям и венам пуповины (Hemsen et al., 1991 и др.). Существенно отметить, что выделение этих факторов происходит под влиянием известных вазоконстрикторов и вазодилаторов. Например, продукция NO возрастает при воздействии ацетилхолина, брадикинина (Sorrentino et al., 1990), гистамина (Van der Voorde, 1992) и, вероятно, многих других веществ.

Тем не менее в медицинской литературе имеются сведения о свойствах миоцитов артерий и вен пуповины и участии норадреналина в регуляции их тонуса. В частности, полоски артерий пуповины человека повышают свою сократительную активность под влиянием гиперкалиевого раствора и серотонина, а релаксин не влияет на вызванную этими веществами активность. Эндотелины I и III вызывают выраженное сокращение отрезков артерий и вен пуповины. На культивируемых миоцитах вен пуповины человека было показано, что их сократительная активность возрастает под влиянием гистамина, а, по данным других авторов, под влиянием гистамина эти полоски снижают свой тонус за счет выделения из эндотелия NO. По мнению В. И. Циркина и соавт. (1994, 1996, 1997), адренергическое влияние должно существенно изменять тонус стенки пупочных артерий и вен человека, а тем самым регулировать интенсивность маточно-плацентарного кровообращения, тем более что пуповина погружена в околоплодные воды, которые, как показано в лаборатории профессора В. И. Циркина, обладают выраженным β -адреномиметическим и β -адреносенсибилизирующим влиянием на β -адренореактивные структуры. По мнению В. И. Циркина, С. А. Дворянского (1997), этот вопрос требует дальнейших специальных исследований и проведения клинических наблюдений. Перспективность этого направления, по мнению авторов, очевидна. В. Н. Прохоров (2000) при изучении проблемы патогенеза нарушений кровоснабжения плода и выявлении пути их коррекции во время беременности и родов показал, что основой физиологического механизма регуляции гемодинамики плода человека, обеспечивающего перемещение крови по венам пуповины

от плаценты к плоду, является впервые выявленная в эксперименте с использованием частей последа спонтанная ритмическая тономоторная деятельность сложного характера указанного сосуда:

- спонтанная сократительная активность гладкомышечных клеток циркуляторного слоя сосудов (вены и артерия) пуповины человека имеет кальциевую природу. Регуляция тономоторной деятельности сосудов пуповины осуществляется в основном гуморальным путем. Фармакологические препараты, а также некоторые химические соединения могут оказывать как стимулирующее, так и тормозящее влияние на двигательную активность вены пуповины, соответственно усиливая или снижая приток крови к плоду;
- выявленный механизм гуморальной регуляции гемодинамики плода человека является важной составной частью системы адаптации плода к изменяющимся условиям внутренней среды организма беременной, а при его нарушении может быть основой патогенеза гипоксии плода;
- дистрофические и дегенеративные изменения сосудов пуповины (в основном вены), например у тучных женщин, представляют морфологический субстрат для возникновения нарушений тономоторной функции сосудов пуповины и, таким образом, являются важным фактором патогенеза гипоксии плода у беременных с ожирением;
- одним из основополагающих принципов перинатологии должна являться концепция о наличии спонтанной тономоторной активности сосудов пуповины человека (вен и артерий), как важнейшей составляющей механизма кровообращения плода и о необходимости планомерного и целенаправленного изучения силы и характера воздействия любых медикаментозных средств, применяемых в акушерской практике, на указанную ритмическую сократительную деятельность сосудов, чтобы иметь достоверную информацию, при этом полученную экспериментальным путем, без введения препаратов в организм беременных, информацию о влиянии конкретных лекарственных средств на кровоснабжение плода при различных патологических состояниях.

По данным В. Н. Прохорова (2000), функциональное состояние пуповинных сосудов от последов женщин, страдающих ожирением, характеризуется значительным снижением базального тонуса (более чем на 50%) и уровня спонтанной ритмической тономоторной активности, а также извращенной реакцией сосудов на воздействие ряда фармакологических препаратов и выраженной неустойчивостью деятельности мембранных ионных насосов гладкомышечных клеток сосудов. В вартоновом студне и сосудах пуповины (артерии и венах) от последов женщин с ожирением имеются выраженные дистрофические и дегенеративные изменения, ведущие к нарушению тономоторной функции указанных сосудов и ухудшению кровоснабжения плода и представляющие, таким образом, морфологический субстрат для возникновения страдания плода.

Гипоксия может изменять адренореактивность органов и тканей, но направленность этого изменения, скорее всего, зависит от доминирующей адренореактивности. Гипоксия или гиперкапния миометрия может быть одним из факторов, индуцирующих роды. Во время схватки скорость кровотока в маточных артериях падает, максимальное снижение кровотока имеет место при повышении внутриматочного давления до 50 мм рт. ст. После окончания схватки скорость кровотока восстанавливается до исходного уровня. При этом, чем интенсивнее и длительнее схватка, тем выше вероятность развития кратковременной гипоксии в миометрии. Остается открытым вопрос о том, может ли гипоксия миометрия вызвать снижение β -адренореактивности. По данным В. И. Циркина (1997), гипоксия снижает стимулирующий эффект адреналина, т. е. уменьшает α -адренореактивность изолированного миометрия беременных женщин. Кроме того, у беременных женщин гипоксия может снижать β -адренореактивность миометрия и тем самым быть причастной к индукции срочных или преждевременных родов. В целом гипоксию можно рассматривать как один из важнейших факторов, снижающих β -адренореактивность миометрия, а следовательно, уменьшающих силу – адренорецепторный ингибирующий механизм (β -АРИМ), в том числе накануне срочных родов, а также при угрозе невынашивания.

ГЛАВА 12. α -АДРЕНОСТИМУЛЯТОРЫ (КЛОФЕЛИН, КЛОНИДИН) И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

12.1. АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ, ИХ СТИМУЛЯТОРЫ И БЛОКАТОРЫ

Общие сведения. Адренорецепторы – это белки наружной клеточной мембраны, которые распознают и связывают адреналин, норадреналин и синтетические аналоги катехоламинов и опосредуют их физиологическое и фармакологическое действия. Адренорецепторы присутствуют во всех органах, тканях и клетках (табл. 11).

Таблица 11

Локализация и функции адренорецепторов (Леви Д., 1999)

| Органы, ткани или клетки | Рецепторы | Физиологическая реакция на адренергический стимул |
|--------------------------|---------------------|---|
| Гладкие мышцы артерий | β_2 | Расширение сосудов |
| | α_1 | Сужение сосудов |
| Глаз, зрачок | β_2 | Расширение зрачка |
| Гладкие мышцы бронхов | β_2 | Расширение бронхов |
| Миокард | β_1 | Увеличение силы и частоты сердечных сокращений |
| Гладкие мышцы кишечника | β_2, α_1 | Расслабление |

Окончание табл. 11

| Органы, ткани или клетки | Рецепторы | Физиологическая реакция на адренергический стимул |
|--|----------------------|---|
| Секреция ренина (почки) | β_1 | Стимуляция |
| Гликогенолиз (печень) | β_2 | Стимуляция |
| Липолиз (адипоциты) | β_1 | Стимуляция |
| Скелетные мышцы | β_2 | Стимуляция (тремор) |
| β -Клетки островков поджелудочной железы | β_2 | Усиление секреции инсулина |
| Шишковидное тело | β_1, β_2 | Усиление синтеза мелатонина |
| Слюнные железы | β_1, β_2 | Усиление секреции амилазы |
| Потовые железы | M-холинорецепторы | Местное усиление потоотделения |
| Сосуды скелетных мышц | β_2 | Расширение сосудов |
| Мочеточник | α_1, α_2 | Спазм |
| Стенка мочевого пузыря | β_2 | Расслабление |
| Семявыносящий проток | α_1, α_2 | Спазм |
| Гладкие мышцы матки | β_2 | Расслабление |
| Эритроциты | β_1 | Повышение уровня цАМФ |
| Нейтрофилы | β_2 | Повышение уровня цАМФ |
| Лимфоциты | β_2 | Повышение уровня цАМФ |
| Тромбоциты | α_2 | Агрегация |

Они участвуют в регуляции обмена веществ, секреции мышечного сокращения, изменении АД. Различают β - и α -адренорецепторы. Показано, что β -адренорецепторы сопряжены с аденилатциклазой, катализирующей превращение АТФ во второй посредник – цАМФ. Промежуточным звеном между адренорецептором и исполнительными системами клетки (кальциевыми и калиевыми каналами наружной клеточной мембраны, аденилат- и гуанилатциклазы, фосфолипазами А и С, другими ферментами) являются белки, связывающие гуаниловые нуклеотиды (G-белки). Различают два типа G-белков – стимулирующие и ингибирующие. Взаимодействие с G-белками – важнейшее звено механизма передачи сигнала через клеточную мембрану.

Классификация адренорецепторов основана на различиях их чувствительности к фармакологическим препаратам – адреностимуля-

торам и адреноблокаторам, представлена ниже (табл. 12). Различают α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -, и β_3 -адренорецепторы.

Таблица 12

Адреностимуляторы

| <i>α-Адреностимуляторы</i> | <i>Рецепторы</i> |
|--|----------------------|
| Адреналин | α_1 |
| Гуанабэнз | α_2 |
| Гуанфацин | α_2 |
| Клонидин | α_2 |
| Метараминол | α_1 |
| Метоксамин | α_1 |
| Норадреналин | α_1 |
| Фенилэфрин | α_1 |
| Эргометрин | α_1, α_2 |
| Эфедрин | α_1 |

В основе физиологических реакций, опосредуемых адренорецепторами, лежит их взаимодействие с эндогенными лигандами-катехоламинами.

12.2. КЛОФЕЛИН (КЛОНИДИН ГИДРОХЛОРИД)

Клонидин (клофелин) был впервые синтезирован в начале 1960-х годов в поисках новых симпатомиметических средств. По химической структуре он близок к ранее синтезированным препаратам – *нафтизину* (нафазолину) и *ксилометазолину*, стимулирующим периферические α -адренорецепторы и оказывающим сильное сосудосуживающее действие. При экспериментальном исследовании клонидина оказалось, что он также оказывает сосудосуживающее действие и вызывает повышение артериального давления, однако это действие является кратковременным и вслед за ним развивается длительный гипотензивный эффект. При клиническом изучении было обнаружено, что клонидин оказывает выраженное антигипертензивное, а также седативное действие. Позднее было установлено, что гипотензивное

действие клонидина связано со специфическим стимулирующим влиянием на α_2 -адренорецепторы центральной нервной системы, локализующиеся преимущественно в стволе мозга и участвующие в регуляции тонуса кровеносных сосудов.

Гипотензивное действие клофелина сопровождается снижением сердечного выброса и уменьшением периферического сопротивления сосудов, в том числе сосудов почек.

Одной из важных особенностей клофелина является также его способность уменьшать (и снимать) соматовегетативные проявления опиатной и алкогольной абсистенции. Уменьшается чувство страха, постепенно проходят сердечно-сосудистые и другие расстройства. Полагают, что эти явления в значительной степени обусловлены снижением центральной адренергической активности, наступающей при блокаде клофелином α_2 -адренорецепторов.

Следует учитывать, что клофелин обладает в некоторой степени анальгетической активностью.

Препарат быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта; мало связывается с белками крови; пик концентрации в плазме наблюдается через 1,5–2,5 ч; период полувыведения составляет 12–16 ч при нормальной функции почек и до 41 ч при ее нарушении; легко проникает через гистогематические барьеры (гематоэнцефалический, офтальмический и др.).

Клонидин быстро нашел применение в качестве эффективного антигипертензивного средства. Отечественное название *клофелин*.

В 1970–1980-х годах клофелин широко применяли для лечения больных гипертонией. В последнее время в связи с выявленными существенными недостатками (сильное седативное действие, синдром отмены и др.) и появлением новых эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов применение клофелина в качестве антигипертензивного средства значительно сократилось, однако значения препарат не потерял. Он весьма эффективен как средство для купирования гипертонических кризов.

Клофелин эффективен в весьма малых дозах. Дозы следует подбирать строго индивидуально. При приеме внутрь в качестве антигипертензивного средства назначают, обычно начиная с 0,075 мг

(0,000075 г) 2–4 раза в сутки (гипотензивный эффект развивается через 1–2 ч и продолжается после однократного приема 6–8 ч). Если гипотензивный эффект недостаточен, увеличивают разовую дозу через каждые 1–2 дня на 0,0375 мг ($1/2$ таблетки, содержащей 0,075 мг) до 0,15–0,3 мг на прием 3–4 раза в сутки. Обычные суточные дозы 0,3–0,45 мг, иногда 1,2–1,5 мг. При недостаточной эффективности клофелина в дозе 0,45–0,6 мг в сутки целесообразно дополнительно назначить диуретики, резерпин, метилдофа, октадин или другие гипотензивные средства. Продолжительность курса лечения составляет от нескольких нед. до 6–12 месяцев и более.

При гипертензивных кризах, когда прием таблеток не дает должного эффекта, клофелин назначают внутримышечно, подкожно или внутривенно. Внутримышечно или подкожно вводят 0,05–0,15 мг (0,5–1,5 мл 0,01% раствора). Для внутривенного введения разводят 0,5–1,5 мл 0,01% раствора клофелина в 10–20 мл изотонического раствора NaCl и вводят медленно в течение 3–5 мин (гипотензивный эффект проявляется через 3–5 мин, достигает максимума через 15–20 мин и сохраняется 4–8 ч). В тяжелых случаях можно вводить раствор клофелина парентерально 3–4 раза в день. Во время парентерального введения и в течение 1,5–2 ч после него больная должна находиться в положении лежа (во избежание ортостатических явлений). Парентеральное применение клофелина должно проводиться только в стационарах.

В процессе лечения клофелином регулярно измеряют артериальное давление в горизонтальном и вертикальном положении больной. Лечение не следует прекращать внезапно, так как это может привести к развитию гипертонического криза (синдром отмены). Перед отменой клофелина необходимо в течение 7–10 дней постепенно снижать дозы. При развитии синдрома отмены надо сразу вернуться к приему клофелина и в дальнейшем отменять его постепенно, заменяя другими антигипертензивными средствами.

При применении клофелина могут наблюдаться сухость во рту (особенно в первые дни), запор. В первые дни отмечаются также седативное действие, чувство усталости, сонливость. В первые минуты после внутривенного введения в отдельных случаях может возник-

нуть кратковременное (на несколько мин) умеренное повышение артериального давления.

Клофелин противопоказан при кардиогенном шоке, артериальной гипотензии, внутрисердечной блокаде, резких изменениях сосудов мозга, больным с выраженной депрессией. Во время лечения клофелином запрещается употребление спиртных напитков. Необходимо учитывать, что превышение доз клофелина или применение не по показаниям может вызывать тяжелые явления: нарушение сознания, коллапс и др. Не рекомендуется применять клофелин вместе с нифедипином (ослабление гипотензивного действия) (Моисеев В. С. и соавт., 1987) и с большими дозами нейролептиков (усиление седативного эффекта (Машковский М. Д., 2000)).

Длительное лечение клонидином в дозах 0,3–1,5 мг сопровождается снижением АД у больных, находящихся как в горизонтальном, так и в вертикальном положении. Рефлекс с барорецепторов и рефлекторная регуляция гемодинамики почти не изменяются, поэтому постуральная гипотензия не представляет собой проблемы при лечении клонидином. Основной механизм гипотензивного действия клонидина обусловлен его центральным действием, присутствием α -адренорецепторов в области сосудодвигательного центра. Стимуляция их клонидином сопровождается блокадой высвобождения норадреналина из нервных окончаний, что приводит к снижению АД, брадикардии и повышению тонуса периферических холинергических волокон блуждающего нерва.

Почти все центральные эффекты клонидина блокируются α -блокатором йохимбином. При длительном лечении развивается толерантность к гипотензивному действию клонидина.

Всасывание, распределение и экскреция. Препарат является жирорастворимым веществом, хорошо всасывается из кишечника и отличается высоким объемом распределения. Период полужизни в плазме составляет около 12 ч, поэтому достаточно назначать препарат 2 раза в день. Почти половина его экскретируется с мочой в неизменном виде (Сатоскар Р. С., Бандаркар С. Д., 1986). Гипотензивные свойства клонидина были выявлены не фармакологами, исследовав-

шими препарат в экспериментальных условиях, а врачом, который применял его в виде капель в нос при ринитах (Page, 1981).

Клонидин эффективен при профилактике *мигрени* у некоторых больных, а также головных болей сосудистого происхождения и *приливов* в период менопаузы (Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н., 1991). При артериальной гипертензии взрослым рекомендуется начальная доза 100 мкг 2 раза/сут, поддерживающая доза 0,2–1,2 мг/сут в 2–4 приема, максимальная доза 2,4 мг/сут (Ланса Л. и соавт., 2000).

Стимуляторы центральных α_2 -адренорецепторов. Стимуляция постсинаптических α_2 -адренорецепторов вазомоторного центра продолговатого мозга тормозит центральную симпатическую импульсацию к сосудам и сердцу, при этом, благодаря расширяющему действию на мелкие артерии и артериолы, снижаются ОПСС и АД. В результате рефлекторно могут повышаться сердечный выброс и увеличиваться ЧСС (но это наблюдается не всегда). Клонидин, известный за рубежом как катапрессан и гемитон, а в России – клофелин, применяется при лечении больных ГБ IIБ стадии в более высоких дозах, чем при лечении больных ГБ I и IIА стадий. При недостаточной эффективности лечения больных АГ клофелином его сочетают с салуретиками или другими антигипертензивными средствами (Ольбинская Л. И., 2000).

Хороший антигипертензивный эффект при внутривенном введении 0,15 мг клофелина отмечен при купировании гипертензивных кризов. Через 15–20 мин после введения препарата удлиняется продолжительность сердечного цикла, более медленными темпами повышается внутрижелудочковое давление. Кроме того, наблюдается достоверное укорочение времени изометрического расслабления правого желудочка, ударный выброс левого желудочка при лечении клофелином уменьшается наряду со снижением систолического и диастолического АД, а также давления в легочной артерии (Ольбинская Л. И., 2000).

Среди гипотензивных средств, используемых во время беременности при артериальной гипертензии, применяют и клонидин в дозе 0,2 мг внутрь. Пик действия 2–4 ч, продолжительность действия 6–

12 ч. Однако, по мнению Х. Сильвер (1999), препарат редко применяют во время беременности, его обычно назначают в раннем послеродовом периоде.

12.3. АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

α -Адреноблокаторы. Данные об α -адреноблокаторах представлены ниже (табл. 13).

Таблица 13

α -Адреноблокаторы (Леви Д., 1999)

| Препараты | Рецепторы-мишени |
|------------|----------------------|
| Доксазозин | α_1 |
| Йохимбин | α_2 |
| Празозин | α_1 |
| Теразозин | α_1 |
| Толазолин | α_1 |
| Фентоламин | α_1, α_2 |
| Эрготоамин | α |

Стероидные гормоны. Эстрогены и прогестагены уменьшают число α -адренорецепторов в гладких мышцах матки и снижают их чувствительность к катехоламинам.

Парадоксальный эффект адреналина. В норме при внутривенном введении адреналина систолическое АД, диастолическое АД, ЧСС и сердечный выбор возрастают. Прессорный эффект опосредуется α_1 -адренорецепторами периферических артериол, положительные хронотропный и инотропный эффекты – β_1 -адренорецепторами миокарда. Предварительное введение α_1 -адреноблокаторов (фентоламина или празозина) приводит к «извращению» прессорного эффекта: в ответ на адреналин диастолическое АД падает. Депрессорный эффект возникает потому, что на фоне блокады сосудистых α_1 -адренорецепторов проявляется действие адреналина на сосудистые β_2 -адренорецепторы, опосредующие расширение сосудов. Блока-

да α -адренорецепторов не влияет на положительные хронотропный и инотропный эффекты адреналина, поскольку в миокарде α -адренорецепторов очень мало.

12.4. КЛИНИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛОФЕЛИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Несмотря на многообразие факторов в патогенезе преждевременных родов, основной и постоянной причиной является повышение сократительной активности матки. В связи с этим на современном этапе лечения этой патологии придерживаются единой, патогенетически обусловленной тактики лечения – подавления сократительной активности миометрия путем применения токолитических средств, среди которых широкое применение в акушерской практике получили традиционные токолитики: раствор $MgSO_4$, метацин и β -адреномиметики.

Метацин давно используется в акушерстве как спазмолитик и токолитическое средство при лечении угрозы прерывания беременности, не оказывает вредного влияния на плод, способен усиливать действие некоторых нейротропных и гормональных препаратов (Абрамченко В. В. и соавт., 1979, 1984). Однако процент невынашивания при его использовании остается довольно высоким (Абрамченко В. В., Гуськова Н. А., 1985).

Последние клинические публикации показали ограниченный эффект β -миметиков при лечении угрожающих и начавшихся преждевременных родов. Длительное торможение родовой деятельности с помощью β -миметиков не всегда является эффективным. Несмотря на то что в конце беременности в миометрии преобладают β_2 -адренорецепторы, относительно селективные влияния β_2 -адренорецепторов теряются при длительном токолизе (Spätling, 1981; Lechner, 1986; Forth et al., 1987). Это, вероятно, в известной степени может быть обусловлено тем обстоятельством, что при применении β -миметиков у беременных сохраняется высокий уровень эндогенных катехоламинов, которые могут стимулировать миометрий к сокращению.

ям (Ke et al., 1984; Hettenbach et al., 1988; Peiker, 1989). Кроме того, данной фармакологической группе присущи кардиостимулирующий, метаболический и другие побочные эффекты, ограничивающие применение и поэтому обосновывающие актуальность поиска новых средств медикаментозного токолиза.

Дальнейшую возможность снижения сократительной активности миометрия некоторые исследователи видят через воздействия на центральные α -адренорецепторы, так как в механизмах контрактильной деятельности миометрия ведущая роль отводится адренергической системе (Lechner, 1986; Berg et al., 1986; Peiker, 1989). По данным Е. Т. Михайленко и соавт. (1985), применение центрального адрено-позитивного лекарственного препарата *левопода* при лечении угрозы прерывания беременности привело к хорошим результатам. По нашим данным, использование пармидина (отечественный препарат) в эксперименте и клинике дало ингибирующий эффект на сократительную активность миометрия (Абрамченко В. В. и соавт., 1989).

Среди фармакологических препаратов, регулирующих функции α -адренорецепторов, привлекает внимание их эталонный представитель – центральное адренопозитивное лекарственное средство клофелин. Клофелин известен как центральный антигипертензивный препарат, установлен его высокий болеутоляющий эффект. В акушерской практике клофелин применяется при гипертензивных формах гестоза и с целью обезболивания родов, осложненных гипертензией, а также в послеродовом периоде.

Учитывая изложенное выше, мы решили изучить в экспериментально-клинических условиях принципиально новый подход к коррекции сократительной деятельности матки при угрозе прерывания беременности, а именно применение средства, влияющего на α -адренорецепторы миометрия через центральные адренергические структуры. По данным О. И. Карпова, А. А. Зайцева (1998), клофелин не обладает тератогенным эффектом в эксперименте. У грызунов отмечено эмбриоцидное действие. Нет данных, свидетельствующих об увеличении числа врожденных аномалий под влиянием препарата. Результаты обследования детей, матери которых получали и не получали клофелин, свидетельствуют об одинаковых показателях. Гипо-

тензия у плода или новорожденных не обнаруживалась. Проникает в грудное молоко. Соотношение м/п = 1,5.

Клофелин хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта; биоусвояемость в среднем составляет 75%. Плазматический клиренс равен 3 мл/кг/мин. 60% этого клиренса обеспечивается элиминацией препарата через почки в неизменном виде. Период полувыведения составляет приблизительно 8,5 ч; продолжительность действия препарата у больных гипертензией доходит до 24 ч и больше (Pettinger, 1975). Препарат не связывается с белками плазмы.

Г. Хитценберген (1987) указывает, что не было сообщений о каких-либо специфических повреждающих эффектах клофелина во время беременности. Нежелательные реакции, конечно, могут развиваться, но они редко носят серьезный характер и не создают особых проблем во время беременности как в отношении здоровья матери, так и в отношении состояния плода.

В период с 1974 года и по настоящее время выполнен ряд экспериментальных исследований, в которых установлено выраженное обезболивающее действие клофелина при болях различной этиологии (Зайцев А. А., 1988). Доказано, что анальгезия при применении клофелина имеет собственные, отличные от артериальной гипотензии, механизмы формирования и реализуется через α_2 - и α_1 -адренорецепторы супрасегментарного и сегментарного уровней ЦНС соответственно. Установлены такие преимущества клофелина перед опиатными анальгетиками, как способность оказывать симпатодерпирующее действие и устранять гемодинамические и эндокринные ноцицептивные реакции, отсутствие нарушения дыхания у пациента, наркотическая безопасность препарата (Игнатов Ю. Д., Зайцев А. А., Михайлович В. А., Страшнов В. И., 1994).

В акушерской практике клофелин применяется для лечения гипертензивных форм гестоза. Его также используют с целью обезболивания физиологических родов и родов, осложненных артериальной гипертензией (Абрамченко В. В. и соавт., 1986). При гестозах клофелин применяется по 0,075–0,15 мг 3 раза в сутки. Артериальное давление снижается на 2–3-й день от начала лечения в среднем на 22%, отмечается уменьшение отеков, улучшение сна. Содержание

адреналина и норадреналина в плазме крови у беременных с нефропатией понижалось до нормального уровня. Выделение катехоламинов с мочой также снижалось. Эти данные свидетельствуют о нормализации функций систем, продуцирующих катехоламины, в том числе симпато-адреналовой системы (Аржанова О. Н., 1979).

Таким образом, действия клофелина разнообразны и включают в себя не только антигипертензивный, но и отчетливый анальгетический и антигипоксический компоненты. Учитывая то, что механизм действия клофелина реализуется через α -адренорецепторы и направлен на подавление выброса норадреналина, внутриклеточных ионов Ca^{2+} , а также регулирует цАМФ, которое участвует в сокращении гладкомышечных волокон, мы предположили, что препарат может влиять на сократительную активность матки (Абрамченко В. В., Хушвахтова Э. Х., 1990).

В последние годы многими исследователями (Михайленко Е. Т., Чернега М. Я., 1988; Lechner, 1986; Peiker et al., 1989 и др.) придается большое значение препаратам, оказывающим влияние на α -адренергический аппарат матки. Знание α -адренергических механизмов регуляции сократительной активности миометрия позволит внедрить в акушерскую практику наиболее эффективные α -адренергические средства. С научной точки зрения представляется важным обсуждение вопроса действия клофелина на сократительную активность миометрия. Нами впервые было изучено в экспериментальных условиях влияние клофелина на сократительную деятельность матки интактных и на разных сроках беременности крыс. Результаты исследования влияния клофелина на сократительную активность миометрия в 10 сериях опытов на интактных 130 белых крысах со сроками беременности 14 и 18 дней показали, что клофелин в дозе 0,05 мг/кг снижал амплитуду и частоту биопотенциалов миометрия на 70–80% как интактных, так и животных при разных сроках беременности. Эффект был практически равновыражен у разных групп животных и достигал максимума в течение 30–60 мин, сохранялся в течение 4 ч наблюдения. Аналогичным по выраженности и динамике действия свойством обладал клофелин и в дозе 0,5 мг/кг. Предварительные контрольные опыты подтвердили достоверность депримирующего влия-

ния клофелина на сократительную деятельность миометрия, поскольку моторная активность матки на протяжении 4 ч наблюдения была стабильной и отличалась от фоновой не более чем на 10%.

Сопоставляя общеизвестные фармакокинетике данные клофелина, который в силу высокой липоидотропности уже через 15–29 мин после парентерального введения проникает в мозг, с динамикой изменения активности матки после его введения, можно заключить, что ингибирующее действие на сократительную активность миометрия обусловлено преимущественным центральным действием препарата. Как показали опыты, неселективный α -адренолитик феноксibenзамин полностью предупреждал ингибирующее действие клофелина на сократительную активность миометрия, а блокатор опиатных рецепторов налоксон не изменял угнетающее влияние клофелина на биопотенциалы миометрия.

Следовательно, депримирующий эффект клофелина на сократительную деятельность матки не связан с опиоидергическими механизмами, а обусловлен адренопозитивным влиянием на α -адренорецепторы матки. Эти данные показывают наркогенную безопасность, что имеет большое значение для широкого его применения в акушерской практике.

Эксперименты на крысах доказали, что клофелин в диапазоне используемых нами токолитических доз (0,05–0,5 мг/кг) не вызывает патологических изменений дыхания, устраняя спонтанные нарушения ритма. Препарат стабилизировал дыхание, которое приобретает черты, характерные для периода физиологического сна.

Анальгетическое действие клофелина в выбранных нами дозах (0,05–0,5 мг/кг) в эксперименте на крысах в разных тестах было равновыражено эффекту морфина в дозах 0,5–5 мг/кг. Это заключение подтверждается данными других авторов о том, что у мышей в тесте tail flick клофелин по анальгетической активности превосходит морфин. Еще одной особенностью болеутоляющего действия клофелина является то, что вызываемое им подавление эмоционального реагирования на боль развивается в дозах, меньших чем повышение порога сегментарной реакции отдергивания хвоста. Это отличает влияние клофелина от эффектов опиатов, у которых анальгетические

дозы в тесте tail flick ниже, чем на модели вокализации. В работах А. А. Зайцева (1986–2000) детально изучены нейрохимические механизмы болеутоляющего действия клофелина. В эксперименте на бодрствующих крысах для выявления опиоидергического компонента в болеутоляющем действии клофелина использован налоксон (в дозах 0,1–1 мг/кг), обеспечивающий относительную избирательную блокаду мю-опиатных рецепторов типа мю-, дельта-, каппа- соответственно. Налоксон не изменял клофелиновую анальгезию в тестах tail flick и вокализации. Характерно, что полное устранение анальгетического эффекта клофелина в обоих тестах отмечено в экспериментах, в которых вводились неселективные блокаторы пре- и постсинаптических α -адренергических рецепторов – феноксibenзамин и фентоламин. Эти данные показывают, что токолитический и болеутоляющий эффекты клофелина не имеют опиатной природы, а обладают адренергическим характером. Настоящие результаты показывают высокую болеутоляющую активность клофелина, что подтверждает целесообразность его применения как токолитического средства при лечении преждевременных родов, так как в клинических условиях угроза прерывания беременности сопровождается зачастую значительными болями внизу живота и в поясничной области, приводящими к чувству дискомфорта у беременных.

Эксперименты выявили, что оптимальное токолитическое действие клофелина развивалось в дозах, способствующих, как правило, повышению артериального давления. Эти данные не противоречили общепринятым представлениям о клофелине как о препарате с отчетливым гипотензивным эффектом. Дело в том, что его токолитические дозы отличаются от доз, в которых соединение достоверно снижает артериальное давление у экспериментальных животных. В то же время после введения клофелина в дозе 0,1 мг/кг и выше подъем артериального давления на 50–70 мм рт. ст. у крыс становится обычной реакцией. Токолитическое действие клофелина, развивающееся в условиях разнонаправленных сдвигов фоновых уровней артериального давления, свидетельствует о независимости токолитического действия и гипотензии, характерной для активации центральных адренергических систем.

Клофелин угнетал прессорные реакции артериального давления при болевых воздействиях различной природы, вызывающих в поведении экспериментальных животных вокализацию. Антигипертензивный эффект не имел дозозависимого характера в диапазоне токолитических доз.

Регуляция гемодинамики при боли в определенной степени обусловлена прямым центральным симпатингибирующим эффектом клофелина, о чем свидетельствует одновременное торможение ноцицептивных сдвигов артериального давления и изменений биоэлектрической активности в почечном нерве после его введения. Примечательно, что в этих дозах клофелин не снижал системного артериального давления, однако практически полностью устранял фоновую симпатическую активность.

Таким образом, клофелин в стандартных для животных дозах обладает выраженным и длительным токолитическим действием. В этих дозах препарат отчетливо тормозит болевые реакции, оказывает антигипертензивный и седативный эффекты, не влияя негативно на дыхание.

Как известно, важнейшим моментом в проведении оптимальной сохраняющей терапии при угрожающих и начавшихся преждевременных родах является токолиз. Токолитические средства не должны оказывать вредного влияния на организм матери и состояние плода. Поэтому мы в экспериментальных условиях изучали влияние клофелина не только на сократительную активность миометрия, но и на дыхание, артериальное давление и на болевую чувствительность в диапазоне токолитических доз. Полученные результаты экспериментальных исследований позволили нам обосновать применение клофелина в терапевтических дозах в акушерской практике для лечения угрозы прерывания беременности в качестве токолитического средства.

По результатам экспериментальных исследований установлено, что депримирующее влияние клофелина на сократительную деятельность миометрия беременных и интактных крыс начинается уже через 10 мин от момента внутривенного введения препарата. При сравнении сократительной активности матки (по данным наружной од-

ноканальной гистерографии) при угрозе прерывания беременности (по данным многоканальной гистерографии) во время токолиза клофелином и после его окончания также установлено, что уже через 10 мин от момента начала токолиза отмечалось снижение как амплитуды, так и частоты маточных сокращений. Так, до начала внутривенного введения клофелина были зарегистрированы следующие показатели сократительной активности матки: частота сокращений в течение 30 мин была $8,1 \pm 0,7$ раза и амплитуда сокращений матки – $39,3 \pm 2,0$ мм рт. ст., а продолжительность одного маточного сокращения равнялась $46,1 \pm 2,4$ с. Величина базального тонуса составила $7,9 \pm 0,6$ мм рт. ст. Через 30 мин от начала введения клофелина частота, амплитуда и продолжительность сокращений, а также величина базального тонуса матки снизились почти в 2 раза от исходных значений и составили: $3,9 \pm 0,3$ – частота маточных сокращений в течение 30 мин, $15,4 \pm 1,7$ мм рт. ст. – амплитуда и $20,3 \pm 1,9$ – продолжительность сокращений матки, а величина базального тонуса была в пределах $4,3 \pm 0,3$ мм рт. ст. ($p < 0,005$). После окончания токолиза, т. е. через 120–150 мин от начала токолитической терапии клофелином, на гистерограмме регистрировались лишь единичные редкие сокращения или они полностью прекращались.

При применении клофелина внутрь в дозе 0,075 мг при угрозе прерывания беременности, по данным гистерографии, максимальный эффект препарата наступал на 50–60-й мин и продолжался в течение 3–4 ч наблюдения. При этом установлено, что через 3–4 ч от момента приема клофелина внутрь на гистерограммах схватки не регистрировались.

Очень важным является выяснение степени риска угрозы прерывания беременности с помощью наружных гистерографических исследований, так как не всегда выраженность клинических симптомов прерывания беременности соответствует гистерографическим данным. У некоторых женщин имелись выраженные жалобы и весьма незначительные изменения на гистерограммах, и наоборот. Следовательно, гистерография позволяет более точно поставить диагноз и определить эффективность токолитической терапии. При сравнении наружной многоканальной гистерографии и одноканальной

гистерографии достоверных различий между их показателями сократительной деятельности матки не обнаружено. Однако следует отметить, что многоканальная гистерография позволяет определить степень участия различных отделов матки при угрозе прерывания беременности (дно, тело, нижний сегмент матки и степень их дискоординации).

Анализируя механизм действия клофелина на сократительную активность миометрия, можно прийти к заключению, что токолитический эффект препарата обеспечивается конкурентным связыванием его с α -адренорецепторами по механизму стимуляции последних (преимущественно пресинаптических α -адренорецепторов), торможением выделения норадреналина, который повышен при угрозе прерывания беременности, особенно при привычном невынашивании беременности, и тем самым угнетением сокращений миометрия и снижением базального тонуса матки.

Результаты клинических наблюдения подтвердили полученные в экспериментальных условиях данные о депримирующем влиянии клофелина на сократительную активность матки.

При сравнении данных гистерографических исследований во время токолитической терапии клофелином и метацином при угрозе прерывания беременности установлено, что клофелин по своей токолитической активности и продолжительности действия почти в 2 раза превосходит метацин. Отмечен положительный токолитический эффект во всех случаях, когда предварительная сохраняющая терапия β -миметиками, метацином, $MgSO_4$ не давала желаемого результата.

Выявленные в эксперименте седативный и обезболивающий эффекты клофелина приводили к исчезновению болевого синдрома и дискомфорта, снижали чувство тревоги у беременных. Таким образом, при использовании клофелина с целью сохраняющей терапии отпадает необходимость дополнительного назначения обезболивающих и седативных средств.

Как известно, действие препаратов адренергического ряда преимущественно направлено на регуляцию сосудистого тонуса, который приводит к увеличению маточно-плацентарной перфузии, улучшает

оксигенацию, что в конечном итоге повышает резервные возможности плода.

По данным Lechner (1986), блокада постсинаптических α -адренорецепторов является новым подходом к ингибированию маточных сокращений, в частности при использовании празозина, который наиболее выраженный эффект оказывает на α_1 -адренорецепторы. Автор на полосках миометрия женщин показал, что маточная активность высоко достоверно ($p < 0,001$) снижалась как в отношении частоты, так и амплитуды маточных сокращений, но не длительности маточного сокращения и области под кривой маточного сокращения. Празозин назначался в концентрации 8×10^{-6} М в исследуемом растворе.

Мы считаем важным обратить также внимание на то обстоятельство, что имеются единичные работы экспериментального и клинико-физиологического плана, указывающие, что введение клонидина может вызывать гипоксию у плода. Так, в экспериментальной работе Bamford и соавт. (1986) в опытах на плодах овец показано, что клонидин оказывал ингибирующий эффект на электрокортикальную активность плода, дыхание и двигательную активность плода. Дозы клонидина были 5–75 мкг, но у большинства назначалась доза, равная 10 мкг. Эти наблюдения показывают, что, возможно, α_2 -адренергический механизм вовлекается в процесс одновременного уменьшения дыхательных движений плода и уменьшения акцелерации ЧСС плода при хронической гипоксии плода человека (например, при выраженном гестозе). Трудно предположить, что пролонгированное действие клонидина на циклы электрокортикальной активности поддерживаются за счет действия препарата на адренорецепторы. В то же время мало известно о метаболизме клонидина, но ясно, что он проходит гематоэнцефалический барьер, а также и через плаценту. Эти наблюдения показывают, что у плода, а также у матери электрокортикальная активность и симпатическая активность опосредуются через центральную норадренергическую активность отдельно. Однако выраженный ингибирующий эффект клонидина прослеживается относительно дыхательных движений плода (у взрослых это явление не наблюдается), что показывает роль центральной норадренер-

гической активности в поддержании дыхательной и двигательной активности в поздние сроки беременности и, возможно, у новорожденного. Eisenach (1987) же при введении препарата клонидин у овец (3–15 мкг/кг) внутривенно вызывал артериальную гипоксемию, снижая PO_2 с 91 ± 4 мм рт. ст. при введении физиологического раствора до 30 ± 3 мм рт. ст. после введения 15 мкг/кг клонидина за счет периферического α_2 -адренергического механизма. Клонидин-вызванная гипоксемия может быть обусловлена временной агрегацией тромбоцитов и эмболией легких, за счет констрикции легочных сосудов с незначительным повышением сосудистого сопротивления в легких. Возможная этиология α -адренергических агонистов вызывать гипоксемию может быть обусловлена тем, что клонидин взаимодействует с α_2 -адренорецепторами тромбоцитов и вызывает или увеличивает агрегацию тромбоцитов *in vitro* (Clare et al., 1984; Petruszewicz, Kaliszan, 1985). Эта агрегация может вызывать микроэмболизацию легких и гипоксию *in vivo*. Положения в работе Eisenach поддерживают эту гипотезу. Во-первых, после введения клонидина отмечается преходящая гипоксемия в течение 45 мин. Эта преходящая гипоксемия может быть обусловлена быстрым падением в плазме крови концентрации клонидина, острой десенситизацией (на протяжении 30 мин), экспозицией тромбоцитов к α_2 -адренергическому агонисту (Motulsky et al., 1986; Jones et al., 1986) и быстрым возвращением тромбоцитов в состояние агрегации в легких (Malik, 1982; Minnear, 1983). Во-вторых, клонидин-вызванная гипоксемия угнетается простаглицлином, но не ибупрофеном. Этим может быть объяснен тот факт, что тромбоциты могут агрегироваться через синтез простаглицлинов (блокируется ибупрофеном по Huttmeier et al., 1982) или непростаглицлиновым механизмом (блокируется простаглицлином по Mallarkey, Smith, 1984; Sills et al., 1986), α_2 -адренергический агонист вызывает агрегацию тромбоцитов, первично не вовлекая простаглицлиновый механизм (Vargaftig et al., 1982). В-третьих, агрегация тромбоцитов генерируется короткое время преимущественно в области легких вначале высокой перфузией и затем перераспределяя легочный кровоток в область низкой вентиляции и, вероятно, вначале низкой перфузии. Эта неадекватная альвеолярная вен-

тиляция из-за угнетения дыхания или бронхоспазма может вызвать артериальную гипоксемию. Угнетение дыхания отмечено только при введении очень больших доз клонидина (100 мкг/кг интраартериально). Бронхоспазм не наблюдается после введения клонидина. При этом не отмечается изменений в концентрации PCO_2 после введения клонидина. В противоположность этому, клонидин угнетает холинергическую нейротрансмиссию в легких. Клонидин не может вызвать дыхательной депрессии тяжелого бронхоспазма, так как артериальный PCO_2 не изменяется после инъекции клонидина. Таким образом, можно полагать, что внутривенное введение клонидина вызывает гипоксемию у овец путем периферического α_2 -адренергического механизма. Хотя этиология этой гипоксемии остается невыясненной, но гипоксемия не связана с гиповентиляцией, тяжелой системной или легочной гипертензией или снижением сердечного выброса, и пока неясно, происходит ли она из-за возможного нейрогенного отека легких или легочной вазоконстрикции. Не исключено, что α_2 -адренергические агонисты вызывают преходящую агрегацию тромбоцитов, приводящую к микроэмболии легких и гипоксемии. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этой гипотезы (Eisenach, 1987). В работе Eisenach и соавт. (1987) рассмотрен вопрос о взаимосвязи внутривенного введения клонидина и гипоксии плода. Как известно, пероральный прием клонидина является безопасным и эффективным средством, антигипертензивным во время беременности (Horvath et al., 1985). Несмотря на то что внутривенное введение клонидина является эффективным способом лечения гипертензивных состояний при беременности, его острое влияние на мать и плод менее изучено (Johnston, Aickin, 1975). При эпидуральном введении клонидина у небеременных пациенток препарат вызывает отчетливую анальгезию (Eisenach et al., 1987). Eisenach и соавт. (1987) у 5 беременных анестезированных овец исследовали материнскую и плодовую артериальную и венозную кровь с помощью катетеров, интраамниотическое давление и кровоток в левой маточной артерии электромагнитическим способом. Спустя 5 дней вводили клонидин (300 мкг) или солевой раствор внутривенно в течение свыше 2 мин и измеряли артериальное давление у матери и плода в течение 4 ч

эксперимента. Определяли АД, газы крови, уровень глюкозы в сыворотке крови, кортизол в 7 образцах крови после инъекции препарата. В контроле солевой раствор не вызывал существенных изменений. Инфузия клонидина вызывала гипоксемию у матери и плода. Материнское и плодовое PCO_2 не изменялись. Маточный кровоток снижался на $53 \pm 15\%$ ($p < 0,01$), а внутриматочное давление повышалось на $49 \pm 13\%$ ($p < 0,01$) через 1 мин после введения препарата. Эти параметры возвращались к исходному уровню через 20 мин. Уровни глюкозы в крови матери и плода повышались с 63 ± 2 до 167 ± 6 и с 26 ± 2 до 64 ± 3 соответственно ($p < 0,01$). Через 1 ч после введения клонидина уровень кортизола снижался с $9,7 \pm 1,6$ до $1,9 \pm 0,7$ ($p < 0,01$) в течение 4 ч после введения препарата.

Концентрации клонидина в крови матери и плода были наивысшими через 1 мин после введения клонидина и снижались схожим образом с элиминацией периода полураспада. Постсинаптические возбуждающие α_2 -адренорецепторы находятся в ткани миометрия и маточной артерии, а постсинаптические ингибирующие α_2 -адренорецепторы идентифицированы на инсулин-секретирующих панкреатических клетках и АКТГ-секретирующих нейронах. Активация этих рецепторов клонидином может привести к повышению тонуса матки, снижению маточного кровотока, повышению уровня глюкозы в сыворотке крови и снижению кортизола. Этиология вызванной клонидином гипоксии у матери и плода неясна. Эти данные показывают, что быстрое введение внутривенно клонидина может вызвать неблагоприятные последствия у матери и плода.

Клонидин не противопоказан при беременности. Его фармакологическое действие очень сложное и не полностью изучено. Клонидин, являясь жирорастворимой субстанцией, переходит через плаценту (Surian et al., 1976). Не выявлено сообщений, за исключением 3, описанных выше, о неблагоприятном влиянии клонидина на организм матери, состояние плода или течение беременности (Johnston, Aickin, 1971; Pietropaolo et al., 1972; Moayer, 1972; Barrat, Seebacher, 1975; Heilmann, Kurz, 1978). Но в то же время постоянный мониторинг артериального давления крайне желателен. В исследовании Surian и соавт. (1976) не рекомендуется применение клонидина во

время беременности, но не объясняются причины такого заключения. Применение клонидина у 13 беременных после 6-го месяца беременности перорально или парентерально в дозе 0,3–0,75 мг/день не приводило к побочным эффектам у плода и новорожденного (Pietro Paolo et al., 1972). На крыс, мышей и кроликов клонидин не оказывал тератогенного влияния (Von Delbruck, 1966). У крыс и мышей дозы клонидина 500 мкг/кг/день с 1-го по 14-й день беременности и у кроликов в дозах 8–80 мкг/кг/день с 7-го по 16-й день беременности не оказывали неблагоприятного влияния на беременных животных и их плоды (Von Delbruck, 1966).

Результаты нашего исследования показали отсутствие отрицательного влияния клофелина на плод. В тех случаях, где имело место нарушение жизнедеятельности плода, в процессе токолиза клофелином улучшалось его состояние. Так, частота шевелений плода за 30 мин, которая при угрожающих и начавшихся преждевременных родах была почти в 1,5 раза ($11,6 \pm 1,2$) больше, чем при физиологическом течении беременности ($8,1 \pm 0,1$), во время токолиза клофелином нормализовалась. ЧСС плода на фоне токолиза несколько уменьшалась, однако не была ниже 136–140 уд/мин, что свидетельствует об отсутствии прямого влияния клофелина на сердечно-сосудистую систему плода.

Внутриминутные колебания (осцилляция) сердцебиения плода после токолиза достоверно возрастали, по сравнению с таковыми до начала токолитической терапии клофелином, и равнялись $6,4 \pm \pm 0,1 \text{ мин}^{-1}$ до лечения и $10,3 \pm 0,4^{-1}$ после окончания токолиза ($p < 0,005$).

Миокардиальный рефлекс, который был значительно снижен при угрозе прерывания беременности ($14,1 \pm 0,6 \text{ мин}^{-1}$), также возрастал после лечения, достигая нормы через 30–40 мин от момента начала токолиза клофелином ($17,5 \pm 0,4 \text{ мин}^{-1}$). Наши данные о положительном влиянии клофелина на состояние внутриутробного плода согласуются с исследованиями В. И. Кулинского и О. А. Ольховского (1989) о том, что антигипоксический эффект клофелина превосходит действие таких известных антигипоксантов, как гутимина малат, пирацетам и декапин.

Возбуждение α -адренорецепторов приводит к существенным изменениям центральной гемодинамики беременных при гипертензивной форме гестоза. Это объясняется конкурирующим взаимодействием клофелина с эндогенными катехоламинами, прежде всего с норадреналином (Базян А. С., 1991), так как при гипертензивных состояниях отмечается повышение норадреналина в крови. При стимуляции α -адренорецепторов агонистами этих рецепторов происходит подавление выброса норадреналина из нервных окончаний, которое, в свою очередь, приводит к снижению артериального давления и нормализации центральной гемодинамики. Результаты наших клинических исследований центральной гемодинамики при токолизе клофелином подтвердили данные экспериментальных исследований (Абрамченко В. В., Хушвахтова Э. Х., 1991, 1992). При исходно нормальных показателях центральной гемодинамики и артериального давления достоверных изменений этих показателей при внутривенном и пероральном применении препарата нами не наблюдалось. Такая закономерность отмечалась и у пациенток с невыраженной гипотонией. В процессе токолиза клофелином при угрозе прерывания у женщин, страдающих гипертензивной формой гестоза, отмечено улучшение показателей центральной гемодинамики, снижение уровня артериального давления, которые были повышены. Полученные нами данные в результате использования клофелина при лечении угрозы прерывания беременности показывают положительный эффект препарата не только на сократительную деятельность матки, но и на показатели центральной гемодинамики и артериального давления.

Во время токолиза метацином при лечении угрозы прерывания беременности отмечено увеличение почти всех показателей центральной гемодинамики, по сравнению с исходными значениями, что может неблагоприятно влиять на деятельность сердечно-сосудистой системы матери, особенно при поздних гестозах.

Изменение показателей кольпоцитологии в процессе сохраняющей терапии доказывает, что клофелин благоприятно влияет на восстановление гормонального баланса у беременных с угрозой прерывания беременности. Это подтверждается тем, что эффективность

лечения угрозы прерывания беременности клофелином составила на 17,1% больше, чем токолитическая терапия метацином.

Таким образом, можно констатировать, что предложенный нами способ адренергического воздействия на организм женщины и плода во время беременности, осложненной угрозой прерывания, позволил пролонгировать беременность до доношенных сроков в 88,9% случаев, что на 16,2% больше, чем при лечении традиционными методами. Клофелин особенно показан при угрозе беременности, осложненной гипертензивными состояниями. Клофелин благоприятно влияет на состояние плода, при этом все дети родились в удовлетворительном состоянии.

Экспериментальные данные позволили научно обосновать новую возможность применения клофелина при угрозе прерывания беременности в безопасных для беременной дозах. Выявлены новые стороны фармакологического воздействия на адренергические структуры миометрии.

Опыты с α -адренолитиком феноксибензамином и блокатором опиатных рецепторов налоксоном показали адренергическую природу токолитического эффекта клофелина. В диапазоне токолитических доз клофелин обладает выраженным болеутоляющим действием, угнетает сдвиги артериального давления при боли, не оказывает отрицательного влияния на дыхание экспериментальных животных.

Данные наружной многоканальной и одноканальной гистерографии во время токолиза клофелином показывают, что амплитуда, частота и продолжительность сокращений матки уменьшаются почти в 2 раза к 30-й мин от начала введения препарата, а к концу токолиза сократительная активность матки полностью прекращается.

Применение токолиза клофелином не влияет на ЧСС плода, увеличивает осцилляции, повышает миокардиальный рефлекс и уменьшает повышенную двигательную активность плода у женщин с угрозой прерыванием беременности.

Клофелин в диапазоне токолитических доз не изменяет показатели системной гемодинамики при исходной нормальной их величине, а при гипертензивных формах гестоза корригирует гемодинамические нарушения, что обуславливает возможность его широкого приме-

нения как токолитического средства. Под воздействием клофелина у 80,7% беременных с угрозой преждевременных родов наблюдается постепенная нормализация гормонального баланса.

При лечении умеренной и высокой степеней угрозы прерывания беременности клофелин целесообразно назначать внутривенно капельно методом микроперфузии в дозе 0,01% раствора 1 мл в 50 мл физиологического раствора со средней скоростью 17–24 мл/ч. После прекращения схваток препарат назначается в дозе 0,05–0,075 мг 3 раза в сутки.

При низкой степени угрозы прерывания беременности клофелин назначается сразу перорально в дозе 0,05–0,075 мг 3 раза в сутки в течение 10–14 дней с постепенным снижением дозы препарата.

Клофелин является препаратом выбора для лечения угрозы прерывания беременности у женщин при гипертензивных формах гестоза. Токолитическую терапию клофелином у беременных с артериальной гипертензией целесообразно проводить под контролем показателей центральной гемодинамики, и скорость введения препарата следует выбирать индивидуально таким образом, чтобы не вызвать резкого снижения артериального давления у этих групп пациенток.

Клофелин противопоказан с целью токолиза и в послеродовом периоде при психической депрессии и сердечной недостаточности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Абрамченко А. В.* Активное ведение родов. М.: Изд-во Спец. литература, 2003. 664 с.
- Абрамченко В. В.* Перинатальная фармакология. СПб.: Изд-во «Логос», 1994. 464 с.
- Абрамченко В. В., Капленко О. В.* Адренергические средства в акушерской практике. СПб.: ТОО ТК «Петрополис», 2000. 272 с.
- Акушерство: Справочник Калифорнийского университета: Пер. с англ. / Под ред. К. Нисвандера и А. Эванса. М.: Практика, 1999. 704 с.
- Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, А. М. Абубакирова и др. М.: Изд-во «Триада-Х», 2000. 384 с.
- Дворянский С. А., Арасланова С. Н.* Преждевременные роды (продолгование недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод). М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. 93 с.
- Дуда И. В., Дуда В. И.* Клиническое акушерство. Минск: Высшейш. шк., 1997. 604 с.

- Затучни Г., Слупик Р.* Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. М.: Мед. лит., 2003. 736 с.
- Карпов О. И., Зайцев А. А.* Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации: Справочно-практическое руководство. СПб.: Изд-во «Диля», 2000. 352 с.
- Клиническая кардиология: Пер. с англ. / Р. К. Шлант, Р. В. Александер. М.; СПб.: Изд-во БИНОМ – «Невский диалект», 1998. 576 с.
- Кулаков В. И., Мурашко Л. Е.* Преждевременные роды. М.: Медицина, 2002. 176 с.
- Руководство по безопасному материнству / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, Ю. И. Барашнев и др. М.: Изд-во «Триада-Х», 1998. 531 с.
- Маколкин В. И., Подзолков В. И.* Гипертоническая болезнь. М.: Изд. дом «Русский врач», 2000. 96 с.
- Манухин И. Б., Шехтман М. М., Невзоров О. Б.* Беременность и роды у больных митральным пороком сердца. М.: Изд-во «Триада-Х», 2001. 144 с.
- Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.* Бета-адреноблокаторы. М.: АОЗТ «Информатик», 1996. 95 с.
- Современная терапия в неонатологии: Справочник / Под ред. Н. П. Шабалова. М.: Мед. пресс, 2000. 262 с.
- Чернуха Е. А.* Родовой блок. 2-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Изд-во «Триада-Х», 2001. 533 с.
- Шанин Ю. Н., Шанин В. Ю., Зиновьев Е. В.* Антиоксидантная терапия в клинической практике. СПб.: ЭЛБИ-СПБ., 2003. С. 131–132.
- Эндокринология: Пер. с англ. / Под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999. 1128 с.
- Энкин М., Екирс М., Рэнфрью М.* Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. 2-е изд. / Под ред. Э. Энкин. СПб., 1999. 543 с.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ НАЧАЛО РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- Angel J. L. et al.* Carbohydrate intolerance in patients receiving oral tocolytics // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988. 159(3): 762.
- Beall M. H. et al.* A comparison of ritodrine, terbutaline, and magnesium sulfate for the suppression of preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985. 153: 854.
- Bloss J. D. et al.* Pulmonary edema as a delayed complication of ritodrine therapy: A case report // *J. Reprod. Med.* 1987. 32(6): 469.
- Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981. 141: 276.
- Creasy R. K. et al.* Oral ritodrine maintenance in the treatment of preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980. 137: 212.
- Creasy R., Gummer B., Liggins G.* System for predicting spontaneous preterm birth // *Obstet. Gynecol.* 1980. 55: 692.
- Cunningham F. G. et al.* Pulmonary injuri complicating antepartum pyelonephritis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. 156(4): 797.
- Dudley D. K. L., Hardie M. J.* Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985. 151: 181.
- Ferguson J. E. et al.* A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: Analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. 163(1 Pt. 1): 105.
- Ferguson J. E. et al.* Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. 161(3): 788.
- Ferguson J. E. et al.* Neonatal bilirubin production after preterm labor tocolysis with nifedipine // *Dev. Pharmacol. Ther.* 1989. 12(3): 113.
- Ferguson J. E. et al.* Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. 161(6 Pt. 1): 1485.

- Ferguson J. E., Hensleigh P. A., Kredenster D.* Adjunctive use of magnesium sulfate with ritodrine for preterm labor tocolysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984. 148(2): 166.
- Gamissans O. et al.* A study of indomethacin combined with ritodrone in threatened preterm labor // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol* 1978. 8(3): 123.
- Hankins G. D. V.* Complications of Beta-sympathomimetic Tocolytic Agents // Clark S. L., Phelan P., Cotton D. B. (ads.) *Critical Care Obstetrics*. Oradell, NJ: Medical Economics Books New York, 1987. P. 192–207.
- Hatjis C. G. et al.* Efficacy of combined administration of magnesium sulfate and ritodrine in the treatment of preterm labor // *Obstet. Gynecol.* 1987. 69: 317.
- Hatjis C. 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. Obstet. Gynecol.* 1988. 159(3): 723.
- Hollander D. I., Nagey D. A., Pupkin M. J.* Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: A randomized comparison // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. 156: 433.
- Katz Z. et al.* Treatment of premature labor contractions with combined ritodrine and indomethacine // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1983. 21: 337.
- Lam F. et al.* Use of subcutaneous terbutaline pump for long-term tocolysis // *Obstet. Gynecol.* 1988. 72: 810.
- Liggins G. C.* The Prevention of RDS by Maternal Betamethasone Administration // *Lung Maturation and the Prevention of Hyaline Membrane Disease: Report of the 70th Ross Conference on Pediatric Research*. Columbus, OH: Ross Laboratories, 1976. P. 97.
- Main E. K., Main D. M., Gabbe S. G.* Chronic oral terbutaline therapy is associated with maternal glucose intolerance // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. 157: 644.
- Martin R. W. et al.* Comparison of oral ritodrine and magnesium gluconate for ambulatory tocolysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988. 158: 1449.

- McGregor J. A. et al.* Adjunctive erythromycin for idiopathic preterm labor: Results of a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986. 154(1): 98.
- Moise F. J. et al.* Indomethacin in the treatment of premature labor: Effects on the fetal ductus arteriosus // *N. Engl. J. Med.* 1988. 319: 327.
- Morales W. J. et al.* A randomized study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labor // *Obstet. Gynecol.* 1988. 72(6): 829.
- Morales W. J. et al.* Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor: A randomized study // *Obstet. Gynecol.* 1989. 74(4): 567.
- Morales W. J. et al.* Fetal lung maturation: The combined use of corticosteroids and thyrotropin-releasing hormone // *Obstet. Gynecol.* 1989. 73(1): 111.
- Morales W. J. et al.* The use of antenatal vitamin K in the prevention of early neonatal intraventricular hemorrhage // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988. 159(3): 774.
- 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 & Human Services, Public Health Service, NIH and NICHD Health & Human Development (NIH Pub. #95-3784). Washington; DC: NICHD, 1994.
- Niebyl J. R. et al.* The inhibition of premature labor with indomethacin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980. 136: 1014.
- Newton E. R., Dinsmoor M. R., Gibbs R. S.* A randomized, blinded, placebo-controlled trial of antibiotics in idiopathic preterm labor // *Obstet. Gynecol.* 1989. 74(4): 562.
- Ogburn P. L. et al.* Magnesium sulfate and beta-mimetic dual-agent tocolysis in preterm labor after single-agent failure // *J. Reprod. Med.* 1985. 39(8): 583.
- Philipsen T. et al.* Pulmonary edema following ritodrine-saline infusion in preterm labor // *Obstet. Gynecol.* 1981. 53: 304.

- Pomerance J. J. et al.* Maternally administered antenatal vitamin K: Effect on neonatal prothrombin activity, partial thromboplastin time, and intraventricular hemorrhage // *Obstet. Gynecol.* 1987. 70: 235.
- Read M. D., Wellby D. E.* The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1986. 93: 933.
- Reiss U. et al.* The effect of indomethacin in labour at term // *Int. J. Obstet. Gynecol.* 1976. 14: 369.
- Stubblefield P. G., Heyl P. S.* Treatment of premature labor with subcutaneous terbutaline // *Obstet. Gynecol.* 1982. 59(4): 457.
- Ulmsten U.* Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist // *Arch. Gynecol.* 1984. 236(2): 69.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

- Amon E. et al.* Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: A prospective randomized study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988. 159(3): 539.
- Arias F., Knight A. B., Tomich P. B.* A retrospective study on the effects of steroid administration and prolongation of the latent phase in patients with preterm premature rupture of the membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986. 154(5): 1059.
- Baud O., Foix L'Helias L., Kaminski M. et al.* Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants // *N. Engl. J. Med.* 1999. № 341. P. 1190–1196.
- Berkowitz R. L. et al.* Results of a management protocol for premature rupture of the membranes // *Obstet. Gynecol.* 1982. 60(3): 271.
- Blondel B., Breart G., Glado J. et al.* Evaluation of the home-visiting system for women with threatened preterm labour: Results of a randomized controlled trial // *Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.* 1990. № 34. P. 47–58.

- Blott M., Greenough A.* Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester // *Arch. Dis. Child.* 1988. 63(10): 1146.
- Bourgeois F. J. et al.* Early versus late tocolytic treatment for preterm premature membrane rupture // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988. 159(3): 742.
- Burke C., Morrison J. J.* Perinatal factors and preterm delivery in an Irish obstetric population // *J. Perinat. Med.* 2000. № 28. P. 49–53.
- Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986. 155: 2.
- Collaborative Group on Preterm Birth Prevention: Multicenter randomized controlled trial of a preterm birth prevention program // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. № 169. P. 352–366.
- Copper R. L. et al.* A multicenter study of preterm birth weight and gestation-alage-specific neonatal mortality // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. 168: 78.
- Creasy R. K.* Preterm birth prevention: Where are we? // *Am J. Obstet. Gynecol.* 1993. № 168. P. 1223–1230.
- Crowley P.* Prophylactic corticosteroids for preterm birth // *The Cochrane Library.* 2001. № 3. (Oxford: Update Software. Search date 1996 primary sources Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Trials Register).
- Crowther C. A., Alfirevic Z., Haslam R. R.* Prenatal thyrotropin-releasing hormone (TRH) for preterm birth // *The Cochrane Library.* 2001. № 3. (Oxford: Update Software. Search date 1999; primary sources Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Trials Register).
- Forman A., Anderson K.-E., Ulmsten U.* Inhibition of myometrical activity by calcium antagonists // *Semin. Perinatol.* 1981. 5(3): 288.
- Garite T. J. et al.* A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. 157(2): 388.
- Gyietvai K., Hannah M. E., Hodnett E. D. et al.* Tocolytics for preterm labor: A systematic review // *Obstet. Gynecol.* 1999. № 94. P. 869–877 (Search

date 1998; primary sources Medline and Cochrane Register of Controlled Trials).

Goldenberg R., Davis R., Copper R. et al. The Alabama birth prevention project // *Obstet. Gynecol.* 1990. № 75. P. 933–939.

Goldenberg R. L., Rouse D. J. Prevention of premature birth // *N. Engl. J. Med.* 1998. № 339. P. 313–320.

Hannah M., Amankwah K., Barrel J. et al. The Canadian consensus on the use of tocolytics for preterm labour // *J. SAGC.* 1995. № 17. P. 1089–1115.

Heins H. C., Nance N. W., McCarthy B. J., Eford C. M. A randomised trial of nurse – midwifery prenatal care to reduce low birth weight // *Obstet. Gynecol.* 1990. № 75. P. 341–345.

Hofmeyr G. J. Amnioinfusion for preterm rupture of membranes // *The Cochrane Library.* 2001. № 3 (Oxford: Update Software. Search date 1998; primary sources Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Trials Register and Cochrane Register of Controlled Trials).

Iannucci T. A., Tomich P. G., Gianopoulos J. G. Etiology and outcome of extremely low-birth-weight infants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996. № 174. P. 1896–1902.

Keirse M., Rush R. W., Anderson A. B. et al. Risk of preterm delivery and / or abortion // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1978. № 85. P. 81–85.

Kenyon S., Boulvain M. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes // *The Cochrane Library.* Issue 3. 2001 (Oxford: Update Software. Search date 1999; primary source Cochrane Pregnancy Childbirth Group Trials Register).

Kenyon S. L., Taylor D. J., Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *Lancet.* 2001. № 357. P. 979–988.

Kenyon S. L., Taylor D. J., Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour, the ORACLE II randomised trial // *Lancet.* 2001. № 357. P. 989–994.

- Koniak-Griffin D., Anderson N. L., Verzemnieks I. et al.* A public health nursing early intervention program for abolescent mothers: outcomes from pregnancy through 6 weeks postpartum // *Nursing Res.* 2000. № 49. P. 130–138.
- King J., Flenady V.* Antibiotics for preterm labour with intact membranes // *The Cochrane Library.* 2001. № 3 (Oxford: Update Software. Search date 1997; primary sources Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Trials Register, personal contacts, and hand searches of reference lists).
- King J. F., Grant A., Keisre M. et al.* α -Mimetics in preterm labour: An overview of the randomised controlled trials // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1988. № 95. P. 211–222 (Search date not stated; primary sources Oxford Database of Perinatal Trials, hand searches of reference lists, and personal contacts).
- Klerman L. V., Ramey S. L., Goldenberg R. L. et al.* A randomised controlled trial of augmented prenatal care for multiple-risk Medicaid eligible African American women // *Am. J. Public Health.* 2001. № 91. P. 105–111.
- Kumbi S., Isehak A.* Obstetric outcome of teenage pregnancy in northwestern Ethiopia // *East. Afr. Med. J.* 1999. № 76. P. 138–140.
- Main D. M., Gabbe S. G., Richardson D. et al.* Can preterm deliveries be prevented? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985. № 151. P. 892–898.
- Moore M. L., Meis P. J., Ernest J. M. et al.* A randomized trial of nurse intervention to reduce preterm and low birth weight births // *Obstet. Gynecol.* 1998. № 91. P. 656–661.
- Morales W. J. et al.* Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: A randomized study // *Obstet. Gynecol.* 1989. 73 (5 Pt. 1): 721.
- Morrison J. J., Rennie J. M.* Clinical, scientific and ethical aspects of fetal and neonatal care at extremely preterm periods of gestation // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1977. № 104. P. 1341–1350.
- MRC/RCOG Working party on cervical cerclage: Final report of the Medical Reserch Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1993. № 100. P. 516–523.

- Mueller-Heubach E., Reddick D., Barrett B. et al.* Preterm birth prevention: evaluation of a prospective controlled randomized trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. № 160. P. 1172–1178.
- Niebyl J. R., Witter F. R.* Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986. 155: 747.
- Olds D. L., Henderson C. R. Jr., Tatelbaum R. et al.* Improving the delivery of prenatal care and outcomes of pregnancy: A randomized trial of nurse home visitation // *Pediatrics.* 1986. № 77. P. 16–28.
- Romero R., Sibai B. M., Sanchez-Ramos L. et al.* An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue // *Am J. Obstet. Gynecol.* 2000. № 182. P. 1173–1183.
- Rush R. W., Keirse M., Howat P. et al.* Contribution of preterm delivery to perinatal mortality // *BMJ.* 1976. № 2. P. 965–968.
- Spencer B., Thomas H., Morris J.* A randomized controlled trial of the provision of a social support service during pregnancy; the South Manchester Family Worker project // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1989. № 96. P. 281–288.
- Spinnato J. A.* Infrequency of pulmonary immaturity in an indigent population with preterm premature rupture of the membranes // *Obstet. Gynecol.* 1987. 69(6): 942.
- Taylor J., Garite T. J.* Premature rupture of membranes before fetal viability // *Obstet. Gynecol.* 1984. 64(5): 615.
- Thibeault D. W. et al.* Neonatal pulmonary hypoplasia with premature rupture of fetal membranes and oligohydramnios // *J. Pediatr.* 1985. 107(2): 273.
- Van Dongen P. W. et al.* Lethal lung hypoplasia in infants after prolonged rupture of membranes // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1987. 25(4): 287.
- Villar J., Farnot U., Barros F. et al.* A randomized trial of psychosocial support during high-risk pregnancies // *N. Engl. J. Med.* 1992. № 327. P. 1266–1271.

Научно-практическое издание

Абрамченко Валерий Васильевич

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

В трех томах
Том 2

Директор издательства *Е. В. Теплухина*

Редактор *Т. А. Каракан*

Оригинал-макет и компьютерная верстка *А. А. Сироткин*

Художник-дизайнер *В. Д. Сафонов*

Ответственный за выпуск *Е. А. Федоткова*

Координатор *Ю. М. Рудакова*

Подписано в печать 20.03.04. Формат 60 × 90 ¹/₁₆.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Уч.-изд. л. 19. Усл. печ. л. 15,0. Тираж 2000 экз. Заказ № 1566

Издательство «ИнтелТек»

185035, г. Петрозаводск, а/я 72.

Тел./факс: (8142) 57-00-84, 57-01-58;

e-mail: iteck@onego.ru;

<http://www.critical.ru>

Отпечатано в полном соответствии с качеством диапозитивов,
предоставленных издательством «ИнтелТек»,
в ГУП РК «Республиканская типография им. П. Ф. Анохина»
185005, г. Петрозаводск, ул. «Правды», 4