

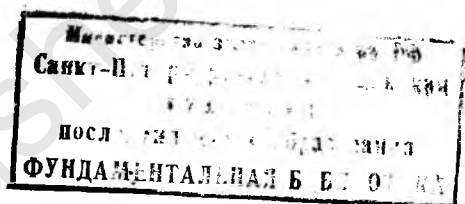
В. В. АБРАМЧЕНКО

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В. В. АБРАМЧЕНКО

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

246848



Санкт-Петербург
Издательство
«Logos»
1994

ББК 52.81
А16

Рецензенты: член-корр. РАМН И. С. Заводская;
доц. В. А. Рындин

Абрамченко В. В.

А16 Перинатальная фармакология.— СПб.: Изда-
тельство «Logos». 1994.— 464 с.
ISBN 5-87288-071-5

В руководстве дана характеристика лекарственных препара-
тов и рассказано об их влиянии на развитие плаценты и
плода. Рассмотрено воздействие на плод и новорожденного
ребенка лекарственных препаратов различных групп и классов:
транквилизаторов, анальгетиков, спазмолитиков, адренергиче-
ских средств, психотропных препаратов, анестезирующих
и анальгезирующих средств, простагландинов, антагонистов каль-
ция и других средств, применяемых при беременности.

Для акушеров-гинекологов, перинатологов, фармакологов,
токсикологов, эмбриологов, анестезиологов и врачей различных
специальностей.

А 4107030000 без объявл.
Г73(03)—94

ББК 52.81

Валерий Васильевич Абрамченко
Перинатальная фармакология

Художник В. Е. Корнилов
Технический редактор А. А. Кабанова
Корректор Л. Б. Лаврова

ЛР № 030078 от 20.08.91. Сдано в набор 16.12.93. Подписано в печать
08.04.94. Формат 84×108/32. Бумага типографская № 2. Гарнитура Таймс. Печать
офсетная. Усл. п. л. 48,72. Уч.-изд. л. 25,9. Тираж 5000 экз. Заказ № 3415

Издательство «Logos». 190000, Санкт-Петербург, пер. Пирогова, 18

Арендное предприятие Республиканская ордена «Знак Почета» типография
имени П. Ф. Анохина 185630, Петрозаводск, ул. «Правды», 4.

© В. В. Абрамченко, 1994
© Издательство «Logos», 1994
© В. Корнилов. Художественное
оформление, 1994

ISBN 5-87288-071-5

ВВЕДЕНИЕ

К числу актуальных задач современной науки и практики относится развитие перинатологии. Работами многочисленных исследователей было убедительно показано, что с определенного периода онтогенеза плод начинает активно включаться в регуляцию своего развития, осуществляя таким образом многие адаптивно-компенсаторные реакции [Гармашева Н. Л., 1959, 1985].

В России ведется огромная разносторонняя работа в области клинической фармакологии. В последние годы сделаны шаги в направлении координации усилий ученых в этой важной отрасли медицинской науки. В 1976 г. в составе проблемной комиссии по фармакологии при АМН СССР была создана секция «Клиническая фармакология», которая в последующем была преобразована в проблемную комиссию [Лакин К. М. и др., 1982]. Группой экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1971, № 446) была сделана попытка сформулировать основные задачи клинической фармакологии: 1) улучшение лечения больных путем внедрения научно разработанных методов более безвредного применения лекарственных средств; 2) накопление информации в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств на основе проведения научных исследований в клинических условиях; 3) передача накопленных знаний при обучении студентам-медикам, больничному персоналу и практическим врачам; организация лабораторных и информационных служб.

Клиническая фармакология включает в качестве основных разделов исследования в условиях клиники фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных веществ у человека, по возможности максимально объективными тестами и критериями; исследование всех видов побочных эффектов лекарственных средств и др. В проблеме фармакодинамики К. М. Лакин с соавт. (1982) выделяют два основных направления: исследование новых фармакологических средств и изучение новых аспектов фармакодинамики препаратов, вошедших в практику отечественного здравоохранения.

Исключительно важное значение для оптимизации фармакотерапии имеют разработки в области клинической фармакокинетики. С каждым годом увеличивается количество исследований по изучению взаимодействия лекарственных веществ с целью повышения их эффек-

тивности и снижения возможных побочных реакций. Особое внимание в нашей стране уделяется выявлению безопасности и переносимости лекарственных препаратов. Несомненно, дальнейшее развитие исследований в области клинической фармакологии и широкое применение их результатов в практику здравоохранения позволит значительно повысить эффективность использования лекарственных средств.

В. В. Закусов (1982) указывает, что фармакотерапия многих заболеваний в настоящее время стала более действенной. Однако в этой области сохраняется целый ряд сложностей, препятствующих ее дальнейшему развитию. В частности, при оценке данных, полученных на животных, следует отметить, что, как правило, изучение препарата в эксперименте проводят на здоровых животных, а предназначаются эти средства для лечения больных людей. Кроме того, автор подчеркивает, что многие опыты на животных сопряжены со стрессом, который, естественно, отражается на их реактивности. Проблема переноса данных с подопытных животных на человека, безусловно, очень сложна. Так, по данным Vein (цит. по В. В. Закусову), из 113 веществ, переданных на основании положительных результатов экспериментальных исследований для клинического испытания, только 12 оказались пригодными для лечения, и все-таки почти половина из них у значительной части пациентов вызывала нежелательные эффекты. Для усовершенствования методов изучения фармакологического действия лекарственных веществ нередко делаются попытки создать у животных модели патологических состояний, присущих человеку. Обычно такие попытки не дают положительных результатов по ряду причин. Прежде всего у животных не удается воспроизвести болезни, идентичные таковым у человека. Биотрансформация лекарственных веществ у человека и животных неодинакова ввиду значительных различий в метаболизме. В. В. Закусов указывает, что только на основании данных клиники можно сделать окончательный вывод о фармакотерапевтической ценности препарата, а для этих целей необходимо создание специальных кафедр по клинической фармакологии, на которых бы осуществлялась подготовка клинических фармакологов по всем главным специальностям (внутренние болезни, акушерство и гинекология и др.).

А. П. Кирющенков (1987) полагает, что значительно большее внимание следует уделять вопросам перинатальной фармакологии, которые в настоящее время в нашей стране разрабатываются в ограниченном масштабе. Статистические данные показывают, что в настоящее время около 80% женщин во время беременности получают один или несколько фармакологических препаратов, что сопряжено с неблагоприятным воздействием на плаценту, эмбрион и плод. Действие лекарственных веществ на плод далеко

не всегда имеет выраженный характер, хотя может приводить к тератогенному или эмбриолетальному эффекту. Значительно чаще этот эффект проявляется в возникновении весьма своеобразных ответных реакций со стороны плода, которые обусловлены физиологическими особенностями его организма. Только всестороннее изучение этой проблемы с широким привлечением специалистов других областей медицины позволит обоснованно ответить на очень сложный вопрос о вредности или безвредности того или иного фармакологического препарата для плода.

akusher-lib.ru

Список условных сокращений

АД	— артериальное давление
АК	— антагонисты кальция
АОС	— антиоксидантная система
АРВ	— амплитуда реографической волны
ВМС	— внутриматочные средства
ГИК	— глюкозо-инсулино-кальевая смесь
ГР	— гормон роста
Г-6-ФДГ	— глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДАК	— дегидроаскорбиновая кислота
ДГАС	— дегидроэпиандростерона сульфат
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИРИ	— иммунореактивный инсулин
КА	— кислота аскорбиновая
ЛВ	— лекарственные вещества
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛП	— лекарственные препараты
ЛПК	— липопротеиновый комплекс
МДА	— малоновый диальдегид
НАД	— никотинамидадениндинуклеотидаза
ОВ	— околоплодные воды
ОФ	— окисленные формы
ПГ	— простагландины
ПГДГ	— гидрокси-ПГ-дегидрогеназа
ПЛГ	— плацентарный лактоген
ПЛЧ	— плацентарный лактоген человека
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПСГ	— прогестерон-связывающий глобулин
ПФЦ	— пентозофосфатный цикл
СДГ	— сукцинатдегидрогеназа
СДР	— синдром дыхательных расстройств
СЖК	— свободные жирные кислоты
СОД	— супероксиддисмутаза
СРО	— свободнорадикальное окисление липидов
ФЕП	— фосфоенолпируваткарбоксикиназа
ХГЧ (hCG)	— хорионический гонадотропин (человека)
цАМФ (cAMP)	— циклический аденозинмонофосфат

ГЛАВА 1.

Общие представления о перинатальной фармакологии

Перинатология является сравнительно молодой областью медицины и в настоящее время быстро развивается, пополняется новыми фактами. Известно, что перинатальным, т. е. окolorодовым периодом, называют период, начинающийся с 28-й недели внутриутробного развития и продолжающийся до 8-го дня жизни после рождения. Вместе с тем понятно, что необходимо уделять должное врачебное внимание всему периоду беременности, состоянию плода и новорожденного. В связи с разработкой этой темы рассматриваются и вопросы перинатальной фармакологии.

Большинство женщин принимает в течение беременности один или несколько лекарственных препаратов, в среднем четыре, не считая витаминов и препаратов железа [Бергман Р. Е., Воган В. К., 1987]. Основой для решения проблемы влияния лекарств на плод является изучение их фармакодинамики. В частности, представляется важным изучение механизма регуляции степени поступления и элиминации с рецепторов тканей плода и новорожденного фармакологических веществ. До недавнего времени плод редко подвергали внутриутробному лечению. Быстрый прогресс пренатальной диагностики привел к интенсификации дородовой терапии. Однако недостаток знаний относительно фармакологических и токсикологических эффектов лекарств в отношении плода и новорожденного затруднял положение, не позволяя достоверно оценить степень риска при назначении различных лекарственных режимов. В последние годы обнаруживается все боль-

шее понимание значения перинатальной фармакологии и разработки критериев оценки степени риска приема лекарственных веществ во время беременности. Данные наблюдений за состоянием матерей, плодов и новорожденных представляют собой основу для решения этих вопросов.

Яркую страницу в историю отечественной медицины — акушерства и фармакологии — вписал талантливый, неутомимый исследователь профессор Нестор Максимович Максимович-Амбодик (1744—1812).

Один из основателей Повивального института (ныне Институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН в г. Санкт-Петербурге), Н. М. Максимович-Амбодик был не только высокообразованным акушером, но и одновременно крупным фармакологом. Благодаря такому сочетанию качеств и большой врачебной эрудиции он создал труды, научно обосновавшие применение лекарств в медицине, в том числе и в акушерстве. Его перу принадлежат оригинальные руководства по акушерству — «Искусство повивания или наука о бабьичем деле» и по фармакологии — «Врачебное веществословие или описание целительных растений во врачестве употребляемых с изъяснением пользы и употребления оных» (1783).

Много славных имен вошло в плеяду врачей, уделявших большое внимание лекарственной терапии, в том числе и при патологии беременности. Общее признание получили труды Д. О. Отта, В. В. Строганова, А. П. Николаева, П. А. Белошапко, М. А. Петрова-Маслакова, С. М. Беккера, Н. Л. Гармашевой, посвященные физиологии беременности и родов, лечению эклампсии, профилактике и терапии угрожающей и начавшейся внутриутробной асфиксии плода и др. В книге Н. Л. Гармашевой и Н. Н. Константиновой «Введение в перинатальную медицину» (1978) представлен специальный раздел, посвященный некоторым аспектам перинатальной фармакологии. В этой области медицины проводятся исследования и в лаборатории фармакологии Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН [Корхов В. В., Кошелева Н. Г., 1986; Айламазян Э. К., Корхов В. В., 1980]. Влиянию различных факторов, в том числе ксенобиотиков и лекарственных веществ на плод, посвящены книги А. П. Кирющенкова (1978,

1990). Вопросам перинатальной фармакологии посвящено и переводное двухтомное руководство «Клиническая фармакология при беременности» под ред. Х. П. Кьюмерле, К. Брендела (1987). Отечественными авторами в последние годы уделяется внимание клинической фармакологии новорожденных [Маркова И. В., Шабалов Н. П., 1984; Гусель В. А., Маркова И. В., 1989 и др.].

Фармакодинамика и фармакокинетика

До сих пор в отношении многих лекарств нет четких данных о фармакодинамике и фармакокинетике применительно к организмам беременной женщины и развивающегося плода. Но прежде чем обратиться к этому специальному вопросу, следует кратко охарактеризовать общие положения о фармакодинамике и фармакокинетике лекарств.

Основу фармакологии составляет знание истории, источника, химических и физических свойств соединений (лекарств), их биохимических и физиологических эффектов, механизмов действия, всасывания, распределения, биотрансформации и выделения, терапевтического и другого применения лекарств. Поскольку под лекарством понимается главным образом химическое вещество, влияющее на жизненные процессы, предмет фармакологии представляется весьма обширным. Однако клинициста интересует в лекарствах главным образом то, что полезно для предупреждения, диагностики, лечения заболеваний человека или для предупреждения нежелательной беременности. Поэтому задачи клинической фармакологии могут быть ограничены теми аспектами, которые составляют основу рационального клинического использования лекарств.

Наиболее важными элементами фармакодинамики являются биохимические и физиологические эффекты лекарств, а также механизм их действия. Вместе с тем следует учитывать, что фармакодинамика тесно связана с фармакокинетическими параметрами (всасывание, распределение, биотрансформация, экскреция). Характеризуя предмет фармакодинамики, подчас подчеркивают различие между терминами «действие» и «эф-

фект» лекарственного препарата. Вместе с тем многие авторы рассматривают их как синонимы. Большинство препаратов, за некоторым исключением, вызывают эффект, соединяясь с белками, клеточными мембранами или другими специализированными компонентами клеток. Взаимодействие «лекарство — клетка» предполагает изменение функционирования клеточных компонентов и поэтому вызывает цепь биохимических и физиологических изменений, характеризующих лекарственный препарат. По мнению некоторых фармакологов, только первоначальное взаимодействие между лекарствами и клеткой правильно характеризует термин «действие» лекарства; остальные происходящие изменения следует рассматривать как «эффект» лекарства.

Действие лекарств прямо связано с химической структурой и их физико-химическими свойствами. Эта связь часто бывает специфической, и относительно небольшие изменения в молекуле препарата могут приводить к значительным сдвигам в фармакологических свойствах. Использование взаимосвязи между строением и активностью соединений привело к созданию различных терапевтических медикаментозных средств. В настоящее время имеются и другие подходы к разработке лекарственных средств.

Компоненты клетки, прямо включенные в первоначальное действие лекарства, обычно называются рецепторами. Образование комплекса препарат — рецептор являет собой начальное действие препарата (рецепторное действие). Взаимодействие лекарства с клеткой, которое не приводит к первоначальному действию лекарства, а характеризуется связыванием лекарства с белками плазмы, клеточными белками, энзимами, участвующими в биотрансформации или транспортировке препарата, относится к вторичным рецепторам или лекарственным акцепторам. Понятно, что изучение фармакодинамики лекарств может осуществляться на лабораторных животных. Вместе с тем следует учитывать, что действие лекарственных веществ часто зависит от видовых особенностей и в клинических условиях может иметь отличия. В клинике же эффекты препаратов могут быть изменены и течением болезни. Изучение и знание фармакологического эффекта и механизма действия позволяют врачу выбрать наиболее рациональную и приемлемую тактику лечения больного.

Под фармакокинетикой понимают совокупность процессов, приводящих к изменению концентрации лекарства в разных средах человеческого организма, фармакокинетика — это всасывание, распределение в тканях, элиминация (биотрансформация и выведение).

Представление о фармакологических особенностях того или иного лекарства дает врачу возможность осуществить индивидуальный подбор рациональной фармакотерапии для больного в условиях патологического процесса и обосновать режим дозирования. Имеет важное значение определение таких фармакокинетических параметров, как время начала, максимума и окончания эффекта лекарства и его метаболитов в крови и тканях, величин, характеризующих выведение лекарств.

Представляет интерес определение концентрации лекарства в области рецепторов, с которыми оно взаимодействует. Вместе с тем эта задача является трудной, и исследователь, как правило, ограничивается для выработки режима дозирования лекарства сведениями о его концентрации в плазме (сыворотке) крови.

Желательно осуществлять контроль концентрации лекарственного препарата с последующей дополнительной корректировкой режима доз. При выборе доз важным является предположение о существовании определенной корреляции, определяемой математическими методами, между концентрацией лекарства в плазме (сыворотке) крови и фармакологической реакцией. Для большинства лекарственных препаратов существование такой зависимости было установлено. Имеется много методов и уравнений для определения дозового режима; выбор подхода зависит от того, какой тип концентраций устойчивого состояния нужно получить.

Имеются различные подходы к выработке режима дозирования лекарств. Одним из таких способов является определение терапевтического эффекта от длительно получаемой дозы препарата и установления отсутствия токсического действия при данной концентрации его в крови. Повторное определение концентрации препарата в крови на протяжении курса лечения называется терапевтическим мониторингом. Другим подходом является многократная регистрация в определенные временные интервалы изменяющихся параметров лекарства в крови после его однократного введения.

На основании полученных результатов моделируют фармакологические процессы, происходящие с веществом в организме больного. Это позволяет выработать оптимальный режим дозирования лекарства для данного пациента.

Подробно методы определения концентрации лекарств в крови больных описаны в недавних изданиях [Холодов Л. Е. и др., 1985; Гусель В. А., Маркова И. В., 1986]. Фармакокинетические процессы начинаются с поступления лекарства в организм. Важным понятием фармакокинетики является биоусвояемость лекарственного препарата, т. е. доля введенной внутрь дозы вещества, которая поступает в активной форме в системный кровоток. Другая доля вещества может инактивироваться в желудочно-кишечном тракте, в печени и т. д.

Имеется несколько механизмов, посредством которых лекарственные средства проходят через тканевые барьеры. К ним относятся пассивная диффузия, облегченная диффузия, всасывание посредством пиноцитоза. Пассивная диффузия осуществляется через мембраны клеток по градиенту концентрации путем растворения в липидах. Отношение растворимости в липидах к растворимости в воде можно оценить по коэффициенту октанол / (вода или оливковое масло) вода. Если этот коэффициент равняется единице, то растворимость данного лекарственного вещества в масле (липиды) и воде одинакова; если коэффициент больше единицы, то вещество лучше растворяется в липидах. Облегченная диффузия предполагает всасывание с помощью специальных носителей белков-ферментов или транспортных белков. Таким способом осуществляется, например, перенос аминокислот. Существует и другой вариант проникновения лекарств через тканевой барьер — всасывание посредством пиноцитоза, т. е. поглощения внеклеточного материала мембранными везикулами.

Таким путем преодолевают мембранные барьеры вещества, молекулярная масса которых превышает 1000 (полипептидные гормональные вещества и др.).

Под концентрацией лекарства в плазме крови обычно понимают сумму свободной и связанной с белками фракций. Лекарства, попавшие в организм человека энтеральным или парэнтеральным путем, поступают

в кровь, где связываются с альбуминами и кислыми α -гликопротеидами.

Распределение лекарств в организме характеризуется величиной, которая именуется «объемом распределения вещества». Объем распределения (V_d) является гипотетическим объемом жидкостей, который необходим при равномерном распределении лекарства во всех частях организма для создания концентрации (C_0) в нем, равной концентрации в плазме крови в конце внутривенного введения дозы (D) вещества при условии его мгновенного распределения,

$$V_d = \frac{D}{C_0},$$

где V_d — объем распределения; D — определенная доза лекарства; C_0 — кажущаяся начальная концентрация препарата.

Концентрация (C_0) имела бы место при быстром распределении внутривенно введенного лекарства по органам и тканям. Рассматривается также понятие о так называемой стационарной концентрации в плазме крови, которая устанавливается при поступлении лекарства в организм с постоянной скоростью.

Казалось бы, чем больше лекарство связано с белками плазмы крови, тем оно в меньшей степени должно покидать сосудистое русло. Однако такой пропорциональной зависимости между степенью связи с белками плазмы крови и величиной объема распределения не имеется. Это объясняется тем, что некоторые лекарственные препараты способны значительно активнее связываться с тканевыми структурами и рецепторами, например, с белками тканей, чем с белками плазмы крови. Естественно, в этом случае создаются высокие концентрации лекарств в тканях при низких их концентрациях в крови. Это определяет достаточно высокий объем величины V_d (см. формулу). Понятие элиминации лекарств включает в себя, как уже упоминалось, биотрансформацию и выведение.

Имеется математическое определение скорости элиминации лекарственного средства отдельным органом (печень, почки). У большей части лекарств клиренс (условный объем крови, который полностью очищается от лекарственного средства за единицу времени) является величиной постоянной, у меньшей части — непостоянной.

Скорость элиминации лекарственного вещества может быть установлена путем определения интенсивности органного кровотока и концентрации этого препарата в крови [Гусель В. А., Маркова И. В., 1989].

Биотрансформация лекарств осуществляется главным образом в печени и почках, а также в желудке, кишечнике, легких, коже. Важное значение в метаболизме медикаментозных средств имеют процессы окисления, восстановления, деалкилирования, конъюгирования. Выведение лекарственных веществ почками определяется процессами фильтрации, секреции и реабсорбции.

Фармакокинетика лекарств в организме плода и беременной женщины

Лекарства могут оказывать полезное и вредное действие на плод. Направленность их действия зависит от целого ряда факторов: химической характеристики соединения, его концентрации в тканях плода, в частности, на рецепторах, от функциональной и гестационной зрелости плода. По мере роста плода общее количество воды в его организме уменьшается, а отложение жира увеличивается, особенно в III триместре беременности. Эти изменения влияют на распределение жирорастворимых лекарств. Объем связывания некоторых лекарств в плазме крови плода и новорожденного значительно меньше, чем у взрослых. Повышенным количеством несвязанных лекарств на рецепторных участках можно объяснить их высокую токсичность в перинатальном периоде развития.

На фармакокинетику лекарств может влиять целый ряд физиологических изменений, характерных для организма беременной женщины. Относительная гипоальбуминемия в последнем триместре может уменьшать связывание препаратов с белками плазмы и тем самым изменять процессы распределения лекарств в тканях. Изменение почечных функций (увеличение гломерулярной фильтрации и изменение объема реабсорбции в канальцах) может влиять на элиминацию лекарств. В распределении фармакологических средств важное значение имеет состояние фетальной циркуляции. Ле-

карства, поступающие через пупочную вену, попадают в печень плода, однако в паренхиме печени проходит только 60—80% из них, остальная часть выносятся в нижнюю полую вену, и активная неметаболизированная форма препарата в высокой концентрации переходит в систему циркуляции. В периферической крови медикаментозные средства трансформации не подвергаются.

Переход лекарств через плаценту

Различают несколько механизмов перехода химических веществ через плаценту: ультрафильтрация, простая и облегченная диффузия, активный транспорт и др.

Процессы ультрафильтрации, зависящие от величины молекулярной массы химического вещества, имеют место в тех случаях, когда молекулярная масса вещества не превышает 100. Поскольку большинство лекарственных веществ, применяемых в акушерстве, имеют большую массу, подобный механизм трансплацентарного перехода не реализуется. Процесс диффузии означает переход веществ из области большей концентрации в область меньшей. С помощью такого механизма осуществляется трансплацентарный переход большинства лекарств.

Облегченная диффузия отличается от простой тем, что равновесие концентраций химических соединений по обе стороны плацентарной мембраны наступает быстрее, чем это можно было бы ожидать на основании законов простой диффузии. Именно таким образом осуществляется переход от матери к плоду глюкозы и некоторых других препаратов. Вещества с меньшей молекулярной массой диффундируют быстрее, чем с большей. Большинство лекарственных препаратов имеет молекулярную массу в диапазоне от 250 до 500 и проникает через плаценту довольно легко.

Полипептиды и белки, имеющие большую молекулярную массу, проникают через плацентарную мембрану медленнее. При активном переносе лекарственных веществ носители транспортируют молекулы через плаценту; эти процессы сопряжены с энзиматической

активностью плаценты. Таким способом проникают через плаценту аминокислоты, водорастворимые витамины, иммуноглобулины.

На прохождение лекарственных препаратов через плаценту оказывают влияние такие факторы, как жирорастворимость веществ, размер и форма молекул, степень ионизации, плацентарный кровоток, стадия развития плаценты, метаболизм лекарств в плаценте. Известно, что, если лекарственное вещество при значениях РН, свойственных средам организма, находится главным образом в неионизированном виде, оно лучше растворяется в липидах, чем в воде, и хорошо проникает через биологические мембраны. В том случае, когда вещество ионизировано, оно плохо проникает через мембраны клеток, но обладает лучшей водорастворимостью.

Существенное влияние на трансплацентарный переход оказывает способность фармакологического препарата связываться с белками крови. Чем выше способность его к этому связыванию, тем медленнее он диффундирует через плаценту. Так, например, антибиотик оксациллин связывается с белками крови на 80—90%, образуя при этом прочные комплексы. По-видимому, вследствие этого он проникает от матери к плоду в незначительных количествах. С другой стороны, тетрациклин, связывающийся с альбуминами крови всего на 25%, переходит через плаценту во много раз активнее, чем оксациллин. Быстро переходят через плаценту некоторые вещества, применяющиеся для обезболивания: газообразные наркотики, барбитураты, анальгетики.

Отмечено, что связывание ряда лекарственных веществ белками плазмы у плода и новорожденного ниже, чем у взрослых. Сывороточный транспорт лекарственных веществ у плода и новорожденного является важной проблемой для клиники. Главными транспортными белками во взрослом организме являются сывороточный альбумин, имеющий несколько специфических участков для связывания лекарств, и кислый α_1 -гликопротеид, имеющий один участок связывания с высоким сродством для лекарственных веществ основного характера. У плода большая часть сывороточного альбумина, по-видимому, замещена α_1 -фетопротеином — специфическим белком беременности, вы-

9480576

полняющим транспортную функцию в отношении эндогенных биомолекул. Изучаются и вопросы взаимодействия с α_1 -фетопротеином лекарственных веществ. К. И. Бендер с соавт. (1989) отмечают, что следует отказаться от упрощенного представления о связывании лекарственных веществ белками плазмы фетоматеринских пар. Необходимо учитывать и физико-химические аспекты взаимодействия лекарств с белками плазмы, от чего может зависеть их трансплацентарный переход. Связывание лекарственных веществ с белками плазмы матери и плода обусловлено влиянием жирных кислот, уровень которых в плазме является детерминантой связывания лекарственных веществ сывороточным альбумином человека, α_1 -фетопротеином и α_1 -гликопротеином. Такие белки, как α_1 -фетопротейн, активатор плазминогена, сывороточный альбумин, функционирующие в пренатальном и неонатальном периодах, могут регулировать транспорт лекарственных средств в фетоплацентарно-материнской системе и определять особенности их фармакодинамики как в организме плода, так и у матери.

Следует учитывать способность различных вазоактивных средств оказывать влияние на маточно-плацентарное кровообращение, что, в свою очередь, может воздействовать на плацентарную перфузию. Эффект скорости прохождения лекарств зависит от вазоактивных веществ. Показано, что введение некоторых препаратов (глюкоза, сигетин, трентал и др.) стимулирует маточно-плацентарное кровообращение [Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н., 1978, 1985]. С другой стороны, нарушения маточно-плацентарного кровообращения, наблюдаемые при позднем токсикозе беременных, экстрагенитальных заболеваниях и других осложнениях беременности, уменьшают трансплацентарный переход лекарственных веществ [Кирющенков А. П., 1988]. Радиоизотопными исследованиями Э. К. Айламазяна (1983) доказана возможность проникновения экзогенных фосфолипидов из кровотока матери в организм плода. Данное положение обосновывает целесообразность создания и применения специфических липидных препаратов на основе фосфолипидов в качестве заместительной терапии при хронической гипоксии внутриутробного плода.

Фармакокинетические модели

Помимо трансплацентарного обмена лекарств (от матери — через плаценту — к плоду), возможен и параплацентарный переход лекарств. Совместно с барьером, образуемым плодными оболочками, в абсорбции веществ принимают участие пищеварительный тракт, легкие и кожа плода. Кишечник и почки участвуют в экскреции. Указанные способы транспорта веществ включают не только кровь матери и плода, как это имеет место при диаплацентарном пути переноса, но также околоплодные воды и мочу плода.

Для нормального развития плода необходим интенсивный обмен воды между его телом, околоплодными водами (ОВ) и материнским организмом.

Основной путь движения воды таков: от матери к плоду через плаценту, от плода в ОВ с мочой и из ОВ к матери через плодные оболочки. Кроме того, происходит обмен жидкости между телом плода и ОВ, которые плод заглатывает. Относительный (с учетом массы тела) диурез у плода более интенсивен, чем у взрослого. В настоящее время имеется ряд наблюдений, характеризующих изменение диуреза плода в процессе беременности [Бадалян С. С., 1986].

За рубежом предпринимаются попытки разработки модели диаплацентарного и параплацентарного переноса лекарственных веществ, что, по мнению их авторов, позволяет более глубоко проникнуть в сущность фармакокинетического процесса в целом [Кьюмерле Х. П., 1987]. Многие факторы влияют на распределение лекарственного препарата в системе мать — плацента — плод. Как мы уже отмечали, после переноса препарата через плацентарные мембраны он транспортируется посредством пупочной вены, либо проходит через воротную вену и обходит печень через венозный кровоток.

Из крови плода лекарственный препарат может попасть в околоплодные воды двумя путями: посредством диффузии или путем выведения через почки плода (мочеиспускание). Обратно же в кровь плода лекарство возвращается посредством диффузии или при заглатывании околоплодных вод.

Предлагаются математические подходы, позволяющие моделировать кинетические процессы для мно-

гих лекарственных препаратов. Компьютерная программа для решения систем соответствующих уравнений предполагает возможность ведения диалога электронно-вычислительной машины (ЭВМ) с исследователем, который может вводить различные кинетические константы и желательные схемы лечения.

Вместе с тем, обсуждая итоги интерпретации результатов фармакокинетических исследований в педиатрии, В. А. Гусель (1988) отмечает, что метод математического моделирования не всегда позволяет индивидуализировать терапию.

Метаболизм лекарственных препаратов. Исследователи отмечают существование метаболизма лекарств при их переносе через плаценту. Плацента не является инертной мембраной, через которую могут пассивно проникать молекулы веществ. Ее следует рассматривать как метаболически активный орган, который обладает ферментными системами. Например, плацентарная моноаминоксидаза и катехол-О-метилтрансфераза могут влиять на скорость перехода норадреналина и изопротеренола между кровеносными системами плода и матери. Таким образом, плацента содержит ферменты, способные катализировать биотрансформацию лекарств и играть тем самым определенную роль в интенсивности переноса некоторых групп лекарств через плаценту. Некоторые вещества, в том числе и лекарства, переносятся через плаценту после метаболических преобразований, которые происходят в плаценте, превращая эти вещества в более транспортабельные продукты. Например, глюкоза, поступая из крови матери, фосфорилируется в плаценте и превращается в фруктозу перед поступлением в кровь плода. Плацента человека обладает также способностью легко переводить андрогенные препараты в соединения ароматического ряда. Метаболизм лекарств в плаценте человека включает в себя четыре основных химических превращения: окисление, восстановление, соединение и гидролиз. Тип катализируемой реакции показывает, что индукция ферментных систем в этом органе более выражена в конце беременности, нежели в ее начале. Плацента способна вызывать катализирующие изменения в химической структуре различных лекарственных препаратов, вступающих в контакт с ней посредством материнского кровотока. Таким образом, плацента

с определенным набором ферментов, участвующих в деградации лекарственных препаратов и других химических веществ, является своего рода местом конечной биохимической защиты от экзогенных веществ перед тем, как они попадут в ткани плода.

Интересно, что при возникновении плацентарной недостаточности можно прибегнуть к фармакологической коррекции метаболических нарушений в плаценте, направленной на нормализацию биосинтеза белка (фенобарбитал, эстрадиол, метилксантины, алулент, эссенциале, токоферол), обмена циклических нуклеотидов (метилксантины), состояния липидной матрицы клеточных мембран (эссенциале, токоферол) [Радзинский В. Е., Смалько П. Я., 1987].

Метаболизм лекарств в организме плода и их распределение

Лекарства, попавшие в печень плода, претерпевают химические изменения: окисление, восстановление, соединение (конъюгацию) и гидролиз. Микросомы печени плода содержат необходимый набор ферментов для катализа реакций. Ферментная система, ответственная за гидроксилирование большинства лекарственных препаратов, нуждается в кислороде и НАДФ для проявления своей активности. Цепь переноса электронов при гидроксилировании лекарственных препаратов, по-видимому, состоит из двух основных компонентов: флавопротеида, зависящего от НАДФ-Н, и конечного гемоглобина, захватывающего кислород и лекарственное вещество. Взаимодействие с глюкуроновой кислотой является самой распространенной реакцией второй фазы, с помощью которой метаболизируются лекарственные препараты. Окислительное превращение некоторых лекарственных веществ происходит в постмитохондриальных супернатантных фракциях гомогенатов печени плода человека.

Надпочечники человека также привлекают внимание исследователей как место биотрансформации лекарств. Микросомальная фракция надпочечников плода человека содержит большие концентрации цитохрома Р-450. Специфическая активность реакций лекарствен-

ного метаболизма в них оказывается значительно выше, чем в печени ребенка в сходных условиях. Таким образом, эти органы плода играют важную роль в превращениях лекарств, являются местом биосинтеза стероидов и их метаболитов. Печень и надпочечники плода чрезвычайно активны в отношении катализа переноса сульфатов и сульфурации фенольных соединений (морфина и других препаратов). При этом следует учитывать высокую активность сульфатаз и в ткани плаценты. Ткани плода человека могут катализировать различные реакции конъюгирования лекарств, включая ацетилирование и связывание с глицерином.

Сравнительно невысокий уровень гидроксилазной активности у плода и новорожденного обусловлен не только незрелостью ферментных систем, но и присутствием относительно высокой концентрации материнских ингибирующих факторов (женских половых гормонов) в их кровеносной системе. После рождения у ребенка происходит быстрый рост метаболической активности. Низкая скорость восстановления экзогенных веществ и образования их эфиров с глюкуроновой кислотой у плода и новорожденного объясняется неспособностью индуцирующих агентов достичь ткани печени в количествах, достаточных для адекватной индукции процесса, неспособностью индуцирующих веществ связываться с белками в ткани печени плода, присутствием в ней репрессоров (и, возможно, других ингибиторов).

Прогресс в исследовании распределения лекарств в тканях плода наметился с появлением ауторадиографических методов. Некоторые препараты, например, третичные амины (центральные холинолитики) аккумулируются в тканях головного мозга намного лучше, чем в других тканях плода. Исследования показывают, что органы с высоким содержанием липидов, такие, как печень, легкие, кишечник и надпочечники, аккумулируют и концентрируют жирорастворимые лекарственные препараты. Нередко обнаруживается, что лекарственные вещества различных групп аккумулируются избирательно в каком-то определенном типе тканей плода. Так, накопление тетрациклина отмечается в скелете плода, тиюрацила — в его щитовидной железе, хлорпромазина — в пигменте его глаз,

прогестерона — в фетальных надпочечниках. Это накопление может обуславливать побочное действие лекарственных препаратов на плод. Вопрос судьбы лекарства в организме беременной женщины и плода нуждается в дальнейшем изучении. Лекарство и его метаболиты могут оказывать то или иное влияние на плод. Приведем некоторые примеры. Барбитураты, относящиеся к наркотическим веществам, быстро проходят через плаценту и накапливаются в печени плода. В высоких дозах они, поступая в головной мозг, могут вызывать у него угнетение дыхания. Транквилизаторы (диазепам и др.), применяемые во время беременности как успокаивающие средства, легко проникают через плаценту и могут оказывать угнетающее влияние на функцию дыхательного центра плода. Вместе с тем, диазепам существенно не влияет на продолжительность родов. Транквилизаторы пропазин и хлорпропазин не рекомендуется применять в акушерстве, так как они имеют свойства блокировать α -адренореактивные системы и тем самым вызывать гипотензивный эффект у матери. Фенобарбитал, дифенин, бензодиазепины в организме превращаются в эпоксиды, которые, взаимодействуя с нуклеиновыми кислотами, нарушают их функцию, что отчасти определяет их тератогенное действие. Введение в организм беременной женщины дифенина (производного гидантоина) может приводить к возникновению у детей гидантоинового синдрома с характерными аномалиями развития черепа, конечностей и туловища.

Фармакодинамика лекарств во время беременности

Под фармакодинамикой лекарств понимают прежде всего механизм их действия на организм. В это понятие входит сущность процессов взаимодействия с тканевыми, клеточными и субцеллюлярными рецепторами и характеристика фармакологического эффекта.

Прежде чем лекарственное вещество будет рекомендовано больному человеку, оно тщательно изучается в эксперименте на животных, в котором анализируется фармакодинамика.

Система мать — плацента — плод и происходящие во время беременности в организме женщины сдвиги в гормональной регуляции и метаболизме изменяют действие лекарств. Фармакологический эффект препарата будет зависеть от локализации рецепторов, способности препарата связываться с белками и других факторов. Известно, что беременная женщина реагирует на лекарственные препараты подчас иначе, чем небеременная.

Лекарственные препараты, проникшие к плоду, проходят через печень, куда направляется главный поток крови из плаценты. Анализ данных литературы позволяет заключить, что метаболизм лекарств у беременной, по-видимому, изменяется несущественно по сравнению с метаболизмом у небеременной. И все же приходится считаться с наступающими при беременности физиологическими изменениями (в гемодинамике, в функциях печени, почек и др.), влияющими на метаболизм лекарственных веществ и чувствительность организма к ним.

Лекарства, проникшие к плоду, распределяются в его теле, оболочках, околоплодной жидкости. Мишени для фармакологических веществ находятся на молекулярном уровне. Основной путь исследования рецепторов и вещества, реагирующего с ними, — это химико-фармакологические изыскания, в которых на основании изучения ответных реакций целостной структуры на воздействие естественных и физиологически активных синтетических веществ судят о химической природе активных центров изучаемой структуры. Именно так были получены основные сведения о структуре и свойствах рецепторов [Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В., 1970]. Однако в последние годы удалось установить типы рецепторов и их локализацию, а также основные виды межатомных взаимодействий, которые определяют аффинитет определенных групп веществ к соответствующим рецепторам. Прогрессом для изучения взаимодействия лекарственных веществ с соответствующими рецепторами явилась разработка новых методов, таких, как рентгеноструктурный анализ и спектроскопия, основанная на ядерно-магнитном резонансе. Генная инженерия открывает дополнительные возможности исследования значимости отдельных компонентов рецептора для их специфического связыва-

ния с агонистами и антагонистами [Харкевич Д. А., 1988].

Вместе с тем следует признать, что вопрос о рецепции к лекарственным препаратам в организме плода еще изучен недостаточно. Высказываются суждения о том, что на самых ранних стадиях индивидуальной эволюции существуют и функционально активные системы, включающие не только медиаторы, соответствующие энзимы, но и рецепторы, чувствительные к действию фармакологических средств [Бузников Г. А., 1967]. Предполагают, что дробящиеся яйцеклетки содержат медиаторные системы и соответствующие рецепторы (или примитивные аналоги рецепторов). По-видимому, эмбриональные клетки уже в период дробления специализированы к ответам на воздействие некоторых биологически активных веществ, в том числе гормональных. Однако вопрос о фармакологической рецепции, проявляющейся уже в процессе эмбриогенеза (со стадии бластоцисты), нуждается в дальнейшем изучении. Реакция эмбриона и плода на действие препарата определяется рядом основных факторов, таких как скорость трансплацентарного перехода лекарства, стадия внутриутробного развития, фармакологическая активность препарата, его общая и специфическая токсичность и особенности метаболизма в организме матери, плода и в плаценте.

Специфическое токсическое влияние лекарства на плод

Вещества, вызывающие токсический эффект, по-видимому, должны классифицироваться по их способности вызывать неспецифические и специфические эффекты у плода. Неспецифические реакции могут быть индуцированы большинством препаратов, если их доза достаточно велика. Вещества, проявляющие специфический эффект, воздействуют на развитие плода независимо от того, отравляют ли они материнский организм или нет.

Большинство известных в настоящее время препаратов проникает к плоду в большей или меньшей сте-

пени. Согласно данным литературы, сотни современных препаратов обладают тератогенным эффектом. Надо отметить, что термин «тератогенность» используется подчас широко, некоторые авторы вносят в это понятие все отклонения от нормы в процессе развития с момента оплодотворения до родов, а именно: смерть, уродства, задержка роста, функциональная недостаточность. Некоторые авторы полагают, что решающее значение для развития эмбриона имеет не сам лекарственный препарат, а, как правило, стадия развития в момент фармакологического воздействия [Кирющенков А. П., 1981]. Многие исследователи высказывают мнение о том, что все химические вещества в большей или меньшей степени способны оказывать эмбриотоксическое действие при определенных условиях (дозировка, стадия развития эмбриона, видовой отбор).

Некоторые лекарственные препараты могут отрицательно воздействовать на формирование женских и мужских половых клеток, вызывая хромосомные аберрации или мутацию генов. Так, например, доказано мутагенное действие фенobarбитала, некоторых фенотиазинов, дифенина, гексамидина и др. Отрицательное влияние на гаметы оказывают, например, кломифен, метадон. Изучение такого рода действия лекарственных веществ является предметом фармакогенетики. Наличие у препарата мутагенных свойств не является абсолютным противопоказанием к его лечебному применению, особенно в тех случаях, когда препарат предназначен для лечения серьезных, угрожающих жизни заболеваний. Вместе с тем, в последнее время увеличилось число мутагенов, предлагаемых, например, для лечения длительно протекающих заболеваний, во время которых возможно деторождение.

Специфическое токсическое действие препаратов может носить характер эмбриотоксического и тератогенного эффекта. Эмбриотоксическое действие проявляется в первые 3 нед. беременности, отрицательно влияя на зиготу и бластоцисту. Таким действием могут обладать гормональные препараты (эстрогены и др.), цитостатики, салицилаты, барбитураты, сульфаниламидные препараты, никотин, актиномицин и некоторые другие.

Тератогенное действие лекарств приводит к возникновению различных аномалий в развитии плода, причем

характер порока определяется сроком беременности (время закладки органов). Тератогенным действием обладают, например, талидомид (контерган), антифоллиевые препараты (метотрексат), диэтилстильбэстрол, андрогены, дифенин, бутамид, фенобарбитал.

Фетотоксическое действие проявляется в общем сильном токсическом влиянии на плод или в возникновении какого-либо специфического побочного эффекта. Например, индометацин, назначаемый во время беременности, приводит к закрытию артериального протока у плода до наступления родов. Он может служить причиной фетальной и антенатальной патологии. Хотя эти нежелательные явления, как правило, купируются, использование указанного препарата требует осторожности, применять его следует только в случае крайней необходимости. При угрожающих родах с 28-й нед. беременности не следует применять диазепам. Имеются наблюдения, показывающие, что назначение женщинам перед родами диазепама в разных дозах и в течение различного времени нежелательно, так как приводит к рождению детей в состоянии депрессии: сонливость, гипотония, гипорефлексия, глубокая гипотермия в течение 1—2 нед.

В литературе уже много внимания уделено опасности применения некоторых эстрогенных препаратов (диэтилстильбэстрол), андрогенов во время беременности. Наиболее опасно применение диэтилстильбэстрола в сроки беременности до 12-й нед. Последствия его применения женским организмом для потомства хорошо известны. И у мужчин, родившихся от матерей, принимавших препарат, после достижения половой зрелости могут наблюдаться нарушения репродуктивной функции, в частности, феминизация, гипоплазия семенников, крипторхизм, олигоспермия. Возникают вопросы о возможности тератогенного действия гормональных тестов на определение беременности, включающих прием пилюль с эстрогенами и гестагенами, хотя имеющиеся данные не показывают явной связи между этими тестами и видами уродств.

Что касается гестагенов, то они широко применяются в акушерской практике, считаясь относительно безвредными для плода. Однако в работах последних лет показано, что прогестерон может оказывать маскулинизирующее влияние на половые органы

девочек. Девушки, рожденные от матерей, которые получали прогестерон, представляют собой группу риска в отношении менструального цикла.

До недавнего времени отечественная промышленность производила три прогестагенных препарата: прегнин, прогестерон и оксипрогестерона капронат. Для приема внутрь предназначен только прегнин, который проявляет андрогенный эффект и вызывает вирилизацию плода и в связи с этим противопоказан при беременности. Для лечения невынашивания может быть рекомендован ацетомелпрегенол, предложенный лабораторией фармакологии (зав.— проф. В. В. Корхов) Института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН и лабораторией химии гормональных стероидов (зав.— к.х.н. Г. С. Гриненко) Научно-исследовательского химико-фармацевтического института.

Ацетомелпрегенол, назначаемый внутрь, не обладает андрогенным, анаболическим, антиэстрогенным действием. Примером отсутствия тератогенного действия у производных прогестерона могут служить исследования, выполненные в лаборатории фармакологии НИИАГ им. Д. О. Отта РАМН. В первой серии опытов ацетомелпрегенол вводили однократно в дозе 150 мг/кг (в 100 раз превышающей терапевтическую), 15 мг/кг (промежуточной дозе) и максимальной терапевтической (1,5 мг/кг) четырем группам крыс-самок на 8, 9, 10 и 11-й день беременности, когда чувствительность эмбриона к стероидным препаратам наиболее высока. Забой животных производили на 20-й день беременности. Для суждения об эмбриотоксической активности препарата подсчитывали количество желтых тел в яичниках, количество мест имплантации в матке, а также количество живых и мертвых плодов, мест резорбции. Плоды, извлеченные на 20-й день беременности, обследовались микроскопически; состояние внутренних органов определялось по методу Вильсона, исследование скелета на тотальных препаратах — методом Даусона.

Эмбриотоксический эффект препарата был выявлен только при введении ацетомелпрегенола в дозе 150 мг/кг на 10-й день беременности: количество эмбрионов, погибших после имплантации, составило 30,3% ($p < 0,01$). Меньшие дозы препарата — 1,5 мг/кг и 15 мг/кг не вызывали эмбриотоксического эффекта. Плодов с уродствами при введении препарата в дозах

150 мг/кг, 15 мг/кг, 1,5 мг/кг выявлено не было. Таким образом, ацетомепрегенол в критические периоды эмбриогенеза не обладает тератогенным эффектом. Однократное введение препарата в дозах 15 мг/кг, 1,5 мг/кг с 1-го по 17-й дни беременности не приводило ни к эмбриотоксическому, ни к тератогенному эффекту. Ежедневное введение препарата в дозе 150 мг/кг с 6-го по 17-й дни беременности привело к следующим результатам.

Все плоды, извлеченные на 20-й день беременности, были живые, не имели различий в весовой характеристике и распределении по полу. Для полного выявления тератогенного действия тестируемого препарата все плоды были осмотрены не только под биноклярной лупой, но и исследованы при помощи комплексного микроанатомического метода. На основании выполненных тератологических исследований можно сделать заключение об отсутствии у ацетомепрегенола тератогенной активности.

Сульфаниламиды могут оказывать некоторое повреждающее влияние на плод, они медленно метаболизируются в печени. Оральные гипогликемические (противодиабетические) препараты не рекомендуются при беременности. В отличие от них инсулин, хотя и легко проникает через плаценту в обоих направлениях, отрицательного влияния на плод не оказывает, однако встречаются все же указания о том, что инсулин, применяемый во время беременности, может привести к внутриутробной смерти плода или рождению ребенка с дефектами.

Диуретики, относящиеся к тиазидам, хорошо проходят через плаценту и могут вызывать у ребенка экстрапирамидные симптомы, которые нередко сохраняются в течение нескольких месяцев после рождения.

Имеются указания о вредном влиянии на плод антибиотиков, особенно групп левомецетина и тетрациклина. Так, тетрациклин может вызвать задержку развития скелета плода, пигментацию зубов, гипоплазию эмали, катаракту, пороки развития конечностей. Наименее токсичен оксациллин [Кирющенко А. П., 1981].

β-адреномиметики (партусистен и др.), как правило, обладают слабым эмбриотоксическим действием. Имеется указание, что препараты этой группы могут нарушать углеводный обмен у плода. Выраженным нега-

тивным влиянием на эмбрионы обладают некоторые простагландины. Дикумарин может вызывать внутриутробное кровотечение и гибель плода.

Примеров неблагоприятного влияния лекарств на плод и новорожденного можно привести много. Все они свидетельствуют о том, что акушер должен хорошо разбираться в вопросах перинатальной фармакологии и на основании этих знаний подходить к выбору того или иного лекарственного средства.

Следует кратко остановиться на токсическом действии этилового спирта на плод, хотя он и не относится к фармакологическим средствам. Являясь естественным метаболитом, алкоголь легко проходит сквозь мембраны и барьеры, в том числе через плаценту. Этанол вызывает недостаточную абсорбцию в кишечнике матери, нарушает функции печени, неблагоприятно влияет на трансплацентарный перенос аминокислот. Алкогольная эмбриопатия в последние годы встречается чаще, чем болезнь Дауна. Дети с алкогольной эмбриопатией рождаются во Франции с частотой 1 на 212, в Швеции — 1 на 1000, в США — 0,4—1,3 на 1000.

Основными симптомами алкогольной эмбриопатии являются внутриутробная и постнатальная гипотрофия и дистрофия, микроцефалия, отставание в развитии, внешние уродства. Однако совокупность этих симптомов не обязательна. Основным диагностическим признаком алкогольного повреждения плода является наличие дисплазии — дисморфного комплекса лица и черепа, конечностей и суставов, сердца и сосудов, органов выделения и размножения при условии хронического употребления матерью алкоголя во время беременности. Возникновение алкогольной эмбриопатии возможно вследствие употребления матерью алкоголя не только во время, но и до наступления беременности.

Однако доза и продолжительность воздействия, вызывающие алкогольную эмбриопатию, не известны. Тератогенной дозой алкоголя предположительно считается ежедневный прием 60—80 гр. Ежедневное опьянение легкой и средней степени беременной женщины вызывает гибель плодов в 30—50% случаев или возникновение у них характерных аномалий развития, а также увеличение детской смертности в первые дни жизни на 17%. Около 90% этилового спирта превращается в печени в ацетальдегид. При помощи фермента альде-

гидрогеназы он окисляется в митохондриях и цитоплазматическом ретикулуле гепатоцитов до ацетил-КоА, и далее до углекислоты и воды. У плодов альдегидгидрогеназа отсутствует, и метаболизм этанола в печени происходит очень медленно, чем и определяется его особая опасность в I триместре беременности. Созревание алкогольдегидрогеназы, начинаясь во второй половине беременности, заканчивается лишь к 5—6 годам жизни ребенка.

В развитии антенатальной церебральной патологии под действием алкоголя важную роль играют изменения структурно-функциональных свойств клеточных мембран. При этом происходит снижение активности Na^+ , K^+ -АТФазы, нарушение фосфорилирования, отдельных свойств белков, синтеза фосфолипидов, развивается гипогликемия.

Некоторые симптомы алкогольной эмбриопатии (неспецифическое отставание в росте, микроцефалия) могут быть результатом замедления или подавления синтеза ДНК, РНК и, следовательно, белка в развивающемся эмбрионе. Итак, алкоголю свойственны эмбриотоксическое, фетотоксическое и тератогенное действия. Проявление этих сторон воздействия зависит главным образом от стадии внутриутробного формирования плода. В стадии предимплантации алкоголь препятствует внедрению оплодотворенной яйцеклетки в слизистую оболочку полости матки, и такая яйцеклетка погибает. Если алкоголь ввести в полость матки, где находится оплодотворенная яйцеклетка, то она вначале отстает в развитии, а затем быстро погибает (эмбриолетальный эффект). В период имплантации прием алкоголя также крайне опасен. Внедрение оплодотворенной яйцеклетки в слизистую оболочку полости матки резко замедляется, может произойти ее отторжение и гибель. Если этого не случилось, то дальнейшее развитие зародыша происходит замедленно, страдает его питание, и часто он рассасывается. На стадии плацентации и органогенеза проявляются не только эмбриолетальные свойства алкоголя, но также и тератогенные.

Подытоживая раздел о тератогенности лекарственных веществ, можно отметить, что наиболее опасными для развивающегося плода и потому абсолютно противопоказанными для применения во время бере-

менности являются следующие препараты: барбитураты, наркотики, антифолиевые препараты (метотрексат), диэтилстильбэстрол, андрогены, гормональные контрацептивы.

К опасным веществам следует отнести оральные антидиабетические препараты, дифенин, салицилаты, антибиотики (группы левомецетина и тетрациклина), анаприлин, фторотан, антагонисты витамина К, некоторые мочегонные средства.

Принципы отбора лекарственных препаратов в акушерстве

Безопасным считается препарат, который не вызывает прямого неблагоприятного влияния на плод и не оказывает отрицательного воздействия на маточно-плацентарное кровообращение.

При проведении лекарственной терапии следует руководствоваться следующими принципами: исключать из арсенала лекарственных средств препараты, которые противопоказаны при беременности; иметь в виду особенности фармакодинамики данного лекарства, его дозу и длительность применения; учитывать возможность влияния на маточно-плацентарное кровообращение и особенности его метаболизма в организмах матери и плода. Лекарства отбирают с учетом степени проникновения через плаценту. Принимают к сведению эпидемиологические результаты последствий применения лекарств данной группы.

Очевидно, что прямые клинические наблюдения за человеком дают самую достоверную информацию о наличии риска. Но эти данные, как правило, малочисленны и зачастую с трудом поддаются интерпретации. Вместе с тем не требует разъяснений тот факт, что клиническому применению лекарства должно предшествовать тщательное изучение его свойств на лабораторных животных. Эти опыты позволяют получить достоверную информацию на основе достаточно больших выборок. Использование линейных особей позволяет выявить наиболее уязвимые мишени. У животных взаимодействие как с генетическими факторами, так и с влиянием окружающей среды определяет «ответствен-

ность» за данный врожденный порок. Генетическая предрасположенность обычно обуславливает добавочный эффект многих генов. Различные гены регулируют выражение наследственности, но они подвержены действию окружающей среды. Первичной основой для использования животных в биологических экспериментальных системах является то обстоятельство, что 15—20 известных химических препаратов, тератогенных для человека, являются тератогенными и для них. Однако обратное положение не всегда верно: многие вещества, токсичные для животных, дают у человека неясные результаты. При переносе результатов опытов на человека обязательно следует учитывать межвидовые различия. Например, предимплантационные и ранние постимплантационные потери у крыс составляют менее 10%. Человек же имеет механизм естественного аборта, который служит изгнанию плода, развивающегося с аномалиями. Поэтому в I триместре беременности частота отторжения эмбриона у женщин достигает 50%. Межвидовые различия обычно обусловлены разницей во внутренней чувствительности эмбриональных и фетальных процессов к проникновению химических веществ. Также имеют значение скорость эмбриогенеза и различные фармакокинетические факторы. Кинетика лекарств тоже значительно варьирует у животных разных видов, находясь в зависимости от способа и длительности введения, физиологического состояния организма. Различия в кинетике, особенно в биотрансформации, принимаются во внимание при сравнении действия вещества на беременных животных разных видов.

В заключение следует отметить, что лекарства могут приносить не только вред, но и большую пользу для плода. Целый ряд заболеваний ребенка, развивающихся позднее, удастся вылечить внутриутробно. При выборе оптимальной схемы фармакотерапии плода необходимо учитывать состояние кислородного режима матери, функцию фетоплацентарного комплекса, в частности, маточно-плацентарное кровообращение, энергообеспеченность тканей плода, активность компенсаторно-приспособительных механизмов ребенка.

О благотворном влиянии лекарств на состояние матери и плода могут указывать следующие примеры. Известно, что лекарственная терапия, проводимая у бе-

ременных, больных туберкулезом, малярией, анемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, не только улучшает состояние женщины, но и способствует нормальному развитию плода. Назначение женщинам, например, витаминов может предупреждать появление у ребенка рахита и других нарушений. Такие препараты, как хлоридин и сульфадимезин, могут предупредить развитие у плода врожденного заболевания — токсоплазмоза. Подобных примеров немало. Велики возможности фармакотерапии при гипоксии плода и новорожденного, которая занимает особое место среди повреждающих факторов и факторов риска. Она стоит на первом месте в ряду причин перинатальной смертности и патологии дальнейшего развития и может явиться следствием разнообразных причин. Чаще всего причиной гипоксии являются различные заболевания матери. Особое место занимает патология беременности, ведущая к развитию маточно-плацентарной недостаточности и патологии пуповины. Возможно, что именно циркуляторные нарушения являются главным фактором в возникновении гипоксии. В ряде случаев плоду трудно адаптироваться к хронической нехватке кислорода и требуется фармакологическая коррекция этого состояния.

Распространенным осложнением беременности является функциональная плацентарная недостаточность, обусловленная нарушением кровотока в микроциркуляторных бассейнах матки и плаценты. Знание патогенетических механизмов позволило значительно расширить арсенал лекарственных средств, используемых для лечения маточно-плацентарной недостаточности. Основными принципами при этом являются нормализация газообмена между матерью и плодом, усиление метаболической функции плаценты и активация маточно-плацентарного кровообращения. Современные методы позволяют корректировать перечисленные функции одновременно, поскольку они взаимосвязаны. Усиление плацентарного кровотока способствует улучшению питания и дыхания, активизирует процессы метаболизма и стимулирует гемодинамику матки и плаценты. Улучшение доставки кислорода к плоду может производиться за счет применения сосудорасширяющих средств, нормализующих микроциркуляцию в матке и плаценте. Например, курантил и другие подобные препараты улуч-

шают периферическое кровообращение, способствуют синтезу микроэргических соединений в тканях, тормозят агрегацию тромбоцитов.

Одной из перспективных групп фармакологических препаратов для лечения маточно-плацентарной недостаточности являются β -адреномиметики (алупент, партусистен, бриканил и др.), избирательно стимулирующие соответствующие рецепторы матки. Их эффект связан не только с усилением маточно-плацентарного кровообращения за счет сосудорасширяющего действия, но и с тормозящим влиянием на сократительную активность матки. Избирательное стимулирующее влияние партусистена и его аналогов на β_2 -адренорецепторы проявляется в системном снижении систолического и диастолического давления без существенного влияния на работу сердца, в частности, на ударный и минутный объемы. При этом улучшение кислородного обмена между матерью и плодом наблюдается только в том случае, когда токолитический эффект преобладает над гипертензией [Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н., 1987].

Более низкие, чем токолитические, дозы партусистена в сочетании с сигетином эффективны при лечении гипотрофии плода, обусловленной маточно-плацентарной недостаточностью при гипертонической болезни и нефропатии беременных. Повышение уровня пальмитиновой кислоты в амниотической жидкости под влиянием β -адреномиметиков, например ритордина, позволяет рекомендовать их для ускорения созревания легких плода с целью профилактики развития синдрома дыхательных расстройств у новорожденных.

Для снижения периферического артериального давления можно использовать α -адреноблокаторы (пирроксан и др.). Применяют также эуфиллин и трентал.

Это лишь отдельные примеры. Более подробно возможности клинической фармакотерапии при беременности будут изложены в последующих главах. В недалеком будущем, очевидно, появятся возможности внутриутробного лечения генетически обусловленных нарушений метаболизма, например, дефицита глютаминсинтетазы, болезни Вильсона, коррекции иммунного статуса плода и др.

Нерешенной проблемой является согласие беременной женщины на проведение фармакотерапии, по-

сколькимногие предпочитают интактное течение беременности и отказываются даже от апробированных методов.

В последние годы фармакологические средства широко применяются во время родов. Это ответственный момент в жизни женщины, а для ребенка он имеет решающее значение. Введение лекарств позволяет рационально вести родовой акт, уменьшать родовые ощущения, продолжительность родов, снизить родовой травматизм. Фармакологическая регуляция родовой деятельности осуществляется холинолитиками, адреномиметиками, адреноблокаторами, простагландинами, окситоцином, антагонистами кальция и другими препаратами. При слабости родовой деятельности у рожениц с выраженным психомоторным возбуждением применяется комбинация динезина, кватерона и промедола [Абрамченко В. В. и др., 1987]. С целью регуляции родовой деятельности используется внутривенное или внутримышечное введение ганглерона. При дискоординации родовой деятельности эффективным средством является спазмоанальгетик баралгин. Эффективным для лечения чрезмерной родовой деятельности бывает применение фторотана. Представляет интерес опыт клинического применения с той же целью β -адреномиметиков (ютопара, партусистена и др.). Много можно сделать с помощью фармакотерапии и в интересах плода: снизить риск развития асфиксии и интенсивность ее проявления, предотвратить распространение инфекции и так далее.

Таким образом, приведенные материалы свидетельствуют о больших возможностях фармакотерапии в акушерстве, но вместе с тем диктуют необходимость осторожного, с учетом особенностей фармакологического действия и специфической токсичности, выбора лекарственных средств.

Лекарственные средства и беременность

Частота применения лекарств при беременности

Начиная с 1960 г. во многих странах мира отмечено значительное увеличение применения лекарственных средств при беременности. В то же время не было специальных исследований о влиянии ряда веществ в ранние сроки беременности и, кроме того, плаценту рассматривали как надежный барьер, предохраняющий плод от лекарств, применяемых матерью [Barber, 1981]. В связи с широким распространением медикаментозного лечения и постоянным внедрением новых лекарственных препаратов возникает настоятельная необходимость предварительного выяснения их влияния на внутриутробное развитие плода [Петров-Маслаков М. А., Климец И. Н., 1965]. Наиболее ярким примером игнорирования этих положений явилась трагедия с применением талидомида, синтезированного в ФРГ в 1954 г. Исследования этого вещества, проведенные в эксперименте на мышах, крысах, кроликах показало его «безопасность» и рекламировалось как «идеальное» седативное средство, получившее широкое распространение в ряде стран мира. Однако при приеме талидомида беременными было отмечено рождение большого количества детей с редкой формой врожденной аномалии конечностей — фокомелией (отсутствие плеча и предплечья или бедра и голени). Терапевтическое действие препарата проявляется между 28-м и 42-м днями после зачатия, при повреждающей дозе препарата 100 мг.

Необходимо отметить, что отечественные ученые явились пионерами в изучении этой проблемы. Ученым проф. М. И. Горвица, работавшего в Военно-медицинской академии, П. И. Кубасовым в диссертационной работе «О влиянии лекарств через мать на плод» (СПб., 1879) было показано, что хлороформ и хлоралгидрат уже через 5 мин, максимум через 10 мин, действует через мать на плод, вызывая повышенную двигательную активность плода и учащение его сердце-

биения, а затем угнетение. Особенно сильное влияние оказывал хлоралгидрат, введенный матери в виде клизмы. Опий и его алкалоиды также действовали через мать на плод, это проявлялось позднее, но было более продолжительным, в частности, характеризовалась резкой и длительной аритмией сердечных сокращений у плода. Средняя доза наперстянки, принятая матерью, также оказывала резкое влияние на плод. Важно отметить, что П. И. Кубасов, определяя хлоралгидрат в крови плода, нашел, что это средство, будучи дано матери внутрь, распределяется между нею и плодом пропорционально их массе, причем это происходит быстро, на протяжении первых 15 мин, и такая быстрота распределения заставила автора думать, что осмотическое давление здесь играет ничтожную роль, а между кровью матери и плода должен существовать прямой обмен. Автор дает три практических рекомендации, касающиеся оптимальных доз, которые могут быть применены матерью в отношении хлоралгидрата, опийной настойки и морфия, а также и хлороформа, с учетом состояния плода.

В диссертационной работе А. Ваденюка «К вопросу о влиянии медикаментов на внутриматочный плод» (СПб., 1883) было проведено 65 исследований у рожениц и у 5 беременных о влиянии хинина, принятого матерью. Автор отметил, что хинин довольно быстро и в значительном количестве переходит к плоду, причем его распределение между матерью и плодом непропорционально массе тела. Наибольшее его количество накапливается у плода к концу 2-го часа после приема, выделение же хинина у плода продолжается более двух суток. Показано, что его большие терапевтические дозы при однократном применении беременной абсолютно безвредны для плода, в равной степени их введение безопасно для плода и при повторном приеме хинина через 2 сут. Таким образом, отечественные ученые заложили основы перинатальной фармакологии и были родоначальниками фармакокинетики и фармакодинамики (метаболизма лекарств) у беременных женщин. Х. П. Кьюмерле. К. Брендел (1987), рассматривая основы лекарственной терапии при беременности, указывают, что термин «безопасность лекарственного препарата» первоначально воспринимали очень серьезно, но в последнее время он стал иметь лишь символи-

ческое значение. На ранних стадиях беременности у врача не может быть полной уверенности в том, является ли находящаяся в детородном возрасте женщина беременной или нет. Триада мать — плацента — плод должна рассматриваться как единое биологическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое целое. Следовательно, нельзя ограничиться заботой только о состоянии здоровья матери, и при рассмотрении всех вопросов терапии следует учитывать одновременно возможные последствия лечения и для матери, и для ребенка. Самый важный вопрос для каждого врача состоит в том, какие изменения может вызвать данный лекарственный препарат у эмбриона или плода? Терапевтическую или профилактическую пользу от введения лекарственных веществ беременной всегда следует тщательно сопоставлять с возможным повреждением плода. Х. П. Кьюмерле (1987) полагает, что лекарственные вещества могут быть разделены на три группы:

1. Лекарственные вещества, которые не проникают через плаценту и поэтому не могут оказывать непосредственного влияния на плод.
2. Лекарственные вещества, обладающие способностью к диаплацентарному переносу в отношении поверхностного компартмента, и при этом могущие причинить повреждения плоду.
3. Лекарственные вещества, обладающие способностью как к диаплацентарному переносу, так и накоплению в организме плода; при этом существует слабая вероятность повреждения плода.

В последние годы отмечается тенденция у всех исследователей тщательно изучать фармакологические последствия введения лекарственных веществ в первой и второй половинах беременности, детально изучаются методические подходы антенатального воздействия лекарственных средств на развитие потомства [Смольникова Н. М., 1982]. Становится очевидным, что результаты антенатального воздействия лекарственных средств могут проявляться и в постнатальном периоде онтогенеза в виде замедления роста и нарушений развития различных функциональных систем у потомства. Так, по данным Shepard, Miller (1976), грубые анатомические дефекты развития регистрируются у 3% новорожденных, однако к 10 годам жизни процент всех врожденных уродств достигает 8%. Mofenson и соавт. (1974) указывают, что в США у 7,4% детей имеются аномалии развития, причем только в половине случаев они регистрируются, т. е. диагностируются сразу после родов.

За немногими исключениями, все лекарственные вещества, назначаемые матери, поступают к плоду и могут влиять на него как внутриутробно, так и после рождения. Поэтому лекарственные средства беременным следует назначать с большой осторожностью в разные сроки беременности, например, опасность дисморфогенеза при лечении токсикоза первой половины беременности, гормональной терапии при лечении угрожающих выкидыша и преждевременных родов, позднего токсикоза беременных, состояний тревоги, бессонницы, а также при назначении лекарств в родах [Biggs, Allan, 1981]. При обсуждении вопросов неонатальной фармакологии и фармакокинетики Szorady (1978) рекомендует избегать при беременности приема кофеина, салицилатов, ацетилсалициловой кислоты, индометацина, синтетических аналогов витамина К, фурсемида, гентамицина, оксациллина, гидрокортизона. Agulappu, Taylor (1982) провели опрос 435 госпиталей в Австралии об употреблении веществ при беременности и в период лактации. Обращено внимание на следующие группы: лекарственные вещества, экскретируемые в грудное молоко; действующие на плод; на организм беременной женщины; на состав эякулята. Из 1445 пациенток, наблюдаемых за 18-месячный период, 863 (60%) получали лекарства во время беременности и в период кормления грудью, при этом наиболее часто эти лекарства назначали терапевты. Среди этих веществ 154 женщинам были назначены антибиотики, 108 — психотропные средства, 58 — анальгетики.

Только 10—20% беременных не принимают лекарств, 40—60% используют их в I триместре беременности, 25% употребляют их длительное время. Kunz, Schreiner (1982) подчеркивают ответственность врача при назначении лекарств во время беременности, особенно в I триместре, учитывая возможный риск повреждающего действия на плод. Применительно к беременным авторы выделяют следующие категории лекарственных веществ: 1 — лекарства, которые применяются многими беременными женщинами, однако данные об их вредном влиянии на плод отсутствуют; 2 — вещества, повреждающее действие которых на плод не установлено; 3 — вещества, представляющие риск для плода, но без прямого тератогенного действия; 4 — вещества, обладающие тера-

тогенным действием, или вызывающие другие повреждения плода.

Для определения степени перехода лекарств в молоко матери и риска для новорожденного ребенка авторы приводят следующую классификацию: 1 — препараты, которые в молоко матери не попадают; 2 — лекарства в молоко переходят, но в крайне малых количествах и безопасны для ребенка; 3 — вещества, которые переходят в молоко матери в больших количествах и представляют риск для ребенка; 4 — препараты, переход которых в молоко матери не изучен.

Рекомендуется использовать умеренные дозы лекарственных веществ и, по возможности, непродолжительно. Rayburn и соавт. (1982) наблюдали 245 беременных, из которых 115 в этот период получали лекарственные вещества (анальгетические, слабительные, психотропные средства и анестетики). В среднем каждая беременная получала 2,9 препарата. Почти все они принимали препараты железа и витамины. Кроме того, одно или два лекарства во время беременности принимали 75%, два или более — 67% женщин. При этом частота употребления лекарств по мере прогрессирования беременности увеличивается.

Наблюдения, проведенные Bavoux и соавт. (1982) за действием лекарственных веществ в перинатальном периоде, показали, что из 61 наблюдения проявление для плода токсичности лекарств, которые принимали матери, и 38 наблюдений нежелательных реакций на лекарственные средства, которые давали новорожденным детям, отмечена интоксикация у плода после приема матерью ингибиторов синтеза простагландинов у 4, сердечно-сосудистых препаратов у 9, после приема петидина во время родов у 10. У новорожденных (20 из 38) в основном нежелательные реакции были связаны с передозировкой лекарств.

Рядом исследователей обсуждаются вопросы немедленных и отдаленных последствий воздействия лекарственных веществ на организм плода человека при их применении в различные сроки беременности. Yaffe (1980, 1982) полагает, что клиническое значение перинатальной фармакологии обусловлено расширением показаний для назначения гормональных методов контроля репродуктивной системы женщины, показаний для фармакотерапии во время беременности и

родов, а также бесконтрольным применением лекарств среди населения. Это диктует необходимость более глубокого изучения эффектов лекарственных веществ на организм плода, методов идентификации и профилактики возможных побочных эффектов лекарств в постнатальном периоде развития.

Существенно отметить, что назначение лекарств в первые 3 мес. беременности может сопровождаться тератогенным воздействием на плод с морфологическими изменениями или с нарушением ферментативной активности. При этом действие на плод принимаемых матерью веществ может оказывать прямой эффект при прохождении лекарства через плаценту или не прямой — через воздействие на сердечно-сосудистую систему матери или метаболизм лекарств в организме матери, независимо от степени перехода лекарств через плацентарный барьер. В обзорной работе Gedard, Hauguel (1982) в соответствии с данной классификацией обобщаются сведения по изучению распределения, метаболизма и действия лекарств на рецепторы в плаценте и у плода. Делается вывод о том, что плацента оказывает значительное влияние на механизм действия лекарств, назначаемых матери, в организме плода или новорожденного. Авторы считают необходимым расширение исследований по изучению *in vitro* процессов транспорта через плаценту и плацентарного метаболизма лекарственных веществ.

Риск для плода и новорожденного ребенка приема лекарств, назначаемых матери во время беременности

Многие авторы указывают, что назначение лекарств должно быть по возможности исключено, особенно в первые 7—8 нед. беременности. Введение лекарств оправдано лишь в тех случаях, когда лечебные стороны воздействия препарата на мать и плод превышают его опасное действие. Лекарства перед назначением беременным следует отбирать с учетом общего правила о степени их проникновения через плаценту и результатов проспективных исследований о последствиях применения этой группы медикаментов у человека. Важ-

но учитывать данные о тератогенности медикаментов у животных, однако их действие на эмбрион может существенно отличаться от данных эксперимента. В случае применения метотрексата для лечения трофобластической болезни необходима контрацепция в течение года, так как препарат задерживается в тканях до 8 мес. и может оказать тератогенное действие при наступлении беременности в этот период. Идентичными свойствами накопления в организме матери и воздействия на эмбрион обладают антибиотики группы тетрациклинов. Безопасным для применения считается препарат, отвечающий следующим условиям: он не должен оказывать прямого неблагоприятного действия на плод и снижать уровень плацентарного кровотока, т. е. снижать артериальное давление у матери и вызывать длительное сокращение маточных артерий и миометрия. Hespels (1987) приводит данные по Нидерландам: ежегодно рождается 2% детей с различными отклонениями в развитии, к 6-летнему возрасту эти отклонения проявляются уже у 8% детей; он полагает, что это может быть обусловлено воздействием эндогенных и экзогенных факторов во время беременности. Автор приводит классификацию лекарственных средств, применяемых для лечения женщин при беременности: 1 — безусловно безопасные для плода; 2 — применяемые только в случае необходимости; 3 — запрещенные к применению; 4 — лекарственные средства, тератогенные свойства которых неизвестны. В зависимости от срока беременности, лекарства могут относиться к разным группам. Например, нейрорептик сульпирид и диуретики — фуросемид и хлорталидон относятся к 1-й группе при необходимости лечения во II—III триместрах беременности и к 3-й группе — при лечении в I триместре. Довольно мало работ, посвященных влиянию на плод и новорожденного лекарственных средств, применяемых в родах. В обзорной работе Stirrat, Thomas (1986) приводят данные о применении простагландинов в разные триместры беременности (ПГФ_{2α} и ПГЕ₂). В случаях применения окситоцина были отмечены гиперстимуляция матки, перегрузка водой организма, желтуха новорожденных. Побочным действием наркотических анальгетиков является угнетение дыхания и центральной нервной системы плода. При гипотензии, вызванной применением эпидуральной аналгезии, единственным

вазопрессорным действием, не уменьшающим маточно-плацентарное кровообращение, обладает эфедрин. При использовании наркоза в родах необходимо применять лекарства, подавляющие секрецию желудочного сока. Баланс жидкости в родах сохраняется при скорости внутривенного введения растворов не более 125 мл/ч. Назначение 5% раствора глюкозы может приводить к гипергидратации и гемодилюции, 10% раствор глюкозы может вызвать у плода ацидоз.

Очень важным аспектом является определение влияния медикаментозных средств на плод и новорожденного ребенка. Так, с помощью нейроповеденческих тестов Ostheimer (1982) обнаружил, что многие препараты, применяемые в акушерстве, оказывают угнетающее влияние на плод. Автором впервые в клинической практике использована легко и быстро выполняемая и вместе с тем высокоэффективная (свыше 85%) нейроповеденческая шкала для новорожденных. В последнее время были разработаны шкалы для определения адаптационной способности и оценки неврологической функции доношенных новорожденных. Автор указывает, что необходимо проводить долгосрочные исследования для выявления коррекции между результатами нейроповеденческого обследования и поздним умственным и неврологическим развитием новорожденных детей. Среди причин этих изменений указывают сниженную маточно-плацентарную перфузию, вызывающую нарушение кислотно-основного обмена у новорожденных, длительную гипотензию, приводящую к изменению нейроповеденческих реакций новорожденных на протяжении 48 часов после родов. В обзорной работе Barlow (1982) особое внимание обращено на постнатальное развитие и поведение новорожденных, матери которых при беременности получали лекарственные средства. Это связано с тем, что в современной тератологии имеются две основные тенденции: разработка методик для обнаружения лекарств и установление взаимосвязи найденных изменений с поражением определенных структур центральной нервной системы. Так, резерпин, например, вызывает нарушение пролиферации мозговых клеток у крыс; галоперидол обуславливает задержку в развитии рефлекса выпрямления и походки у крыс, воздействует на синтез дофамина и блокирует дофаминергические рецепторы. Некоторые

цитотоксические агенты (5-азатилин и др.) изменяют синтез ДНК и митоз, вызывая нарушение в постнатальном периоде лишь в определенные сроки становления структур мозга. Воздействие психотропных препаратов на постнатальное развитие и поведение определяется в основном селективностью поражения мозговых структур, а не периодом, когда препараты были применены. Некоторые гормоны (соматотропин, тироксин, половые гормоны) могут также оказывать влияние на постнатальное развитие и поведение, нарушая синтез ДНК и корковый синаптогенез. Основными поведенческими тератогенами для человека являются этанол и фентоин, вызывающие соответственно «алкогольный (или фентоиновый) синдром плода». В обоих случаях, помимо краниофациальных и некоторых других аномалий, основным симптомом является выраженное отставание в психическом развитии. Показано, что «алкогольный синдром плода» определяется внутриутробным воздействием этанола на его центральную нервную систему в гораздо большей мере, чем условиями после рождения. Выраженным влиянием в неонатальном периоде на поведение обладают также наркотики, особенно героин и метидон.

Нами [Антонова Т. Г., Абрамченко В. В., 1968; Абрамченко В. В., 1973; Петров-Маслаков М. А., Абрамченко В. В., 1977] при применении в родах нейротропных, анальгезирующих, ганглиоблокирующих средств детально изучались функциональная структура некоторых специфических для периода новорожденности безусловных двигательных рефлексов («рефлексов новорожденного»), тонуса скелетных мышц, электромиограммы. Функциональное состояние нервной системы новорожденного ребенка в первые часы и дни жизни отмечается при физиологическом и патологическом течении беременности и родов. Выявлено довольно мощное терапевтическое действие указанных средств на внутриутробный плод и новорожденного. Улучшение двигательной активности, очевидно, наступает вторично, вследствие улучшения кровоснабжения и снижения чувствительности к гипотоксическому фактору (стрессору) в родах, поскольку изменений в функциональной структуре рефлексов обнаружить не удалось.

В настоящее время выделяют поведенческую тератологию как науку, изучающую последствия воздей-

ствия на плод различных факторов, в том числе и лекарств. Hutchings (1980) при анализе нейроповеденческих эффектов пренатального происхождения особое внимание уделяет вопросам применения и злоупотребления лекарствами. В частности, опиаты, транквилизаторы, психостимуляторы, снотворные средства могут нарушать созревание у новорожденных поведенческих реакций. Например, опиаты вызывают неонатальный абстинентный синдром и поздние поведенческие расстройства (гиперреактивность, нарушение концентрации внимания). Отечественными учеными [Боярская О. Ч., 1982] при ретроспективном анализе клинических данных установлено, что у 18% детей с аномалиями полового развития и у 5% детей с другой эндокринной патологией заболевание возникло на фоне экзогенного воздействия стероидными гормонами в пренатальном периоде. Это диктует необходимость контроля полового развития детей, подвергшихся гормональным влияниям в пренатальном периоде до окончания периода пубертации. Vorhees с соавт. (1979) на основании экспериментальных исследований на беременных крысах (7—20 дней беременности) систематически вводили прохлорперазин в суточной дозе 25 мг/кг и пропоксифен в дозе 75 мг/кг/сут и отметили резкое замедление роста и повышение летальности плодов в ante- и постнатальном периодах развития. Указанные эффекты ассоциировались с характерными нарушениями поведения у потомства. Авторы считают, что отдельные психотропные средства могут рассматриваться как относительно избирательные поведенческие тератогены. Это диктует необходимость изучения возможного действия психотропных препаратов на особенности поведения в раннем и позднем постнатальном периоде развития потомства у крыс, получавших в середине и в конце беременности психотропные средства. Таким образом, поведенческая тератология, в частности, постнатальные проявления воздействия лекарств, является очень актуальной проблемой. До 70-х годов тератология изучала структурные аномалии, вызываемые лекарственными средствами. Затем появилась возможность выявления более тонких нарушений центральной нервной системы, которые проявляются нарушением поведения (общей и двигательной активности, умственного развития). В обзоре литературы, представленном Leonard

(1982), было показано, что пренатальное воздействие мепробаматом, изокарбоксазидом, рёзерпином приводит к нарушению обучения потомства животных в лабиринте. Амфетамин и диазепам вызывают изменения локомоторной активности после рождения, причем после воздействия амфетамином изменения у крыс двухфазные — повышение локомоторной активности на 15-й день и снижение ее на 21-й день, а после воздействия диазепамом эта активность снижена в течение 3-х недель после рождения. Не удалось выявить корреляцию между характером поведенческого дефицита и нарушением процессов нейротрансмиссии. Рекомендуются проводить скрининг поведенческих тератогенных свойств лекарственных средств.

Некоторые авторы изучали психологические эффекты после воздействия ингаляционных анестетиков (сочетание фторотана и закиси азота) у детей 5—8-летнего возраста, при длительности воздействия ингаляционных анестетиков в среднем 17,9 мин, и не выявили их отрицательного влияния на психологическое развитие детей [Morgan et al., 1981]. Делаются попытки установить эпидемиологию нежелательных реакций на лекарства у новорожденных детей, а также изучение конъюгирования и выведения лекарственных средств у них. В отечественной литературе этим вопросам посвящены две обстоятельные монографии: И. В. Марковой, Н. П. Шабалова «Клиническая фармакология новорожденных» (1984) и руководство для врачей И. В. Марковой и В. И. Калиничевой «Педиатрическая фармакология» (1987), к которым мы и отсылаем читателя. Aranda с соавт. (1982) провели анализ историй болезни у 200 детей в возрасте 22—43 нед., госпитализированных по поводу различных заболеваний. У 60 больных авторами установлено 136 нежелательных реакций на лекарства. При этом у 51,6% этих больных детей был один вид реакции, а у 48,4% — разнообразные проявления нежелательных реакций одновременно. Из 136 нежелательных реакций 14,7% привели к смерти или были угрожающими для жизни детей, 25% были умеренными (гипотензия, аритмии), у 60,3% были легкими (эозинофилия и др.). Наибольшее число препаратов отнесено к группе влияющих на сердечно-сосудистую систему у детей (дигоксин и др.), антибиотиков, диуретиков и при внутривенном введе-

ии — белковых препаратов для парентерального питания. Cummings, Whitelaw (1981) методами хромато-масс-спектрометрии и жидкостной хроматографии определяли содержание α -метилДОФА сульфата 1, лоразепама и глюкуронида лоразепама в крови и моче новорожденных, матери которых принимали указанные препараты незадолго до родов. Выведение их с мочой протекало медленно по сравнению со взрослыми. Конъюгирование α -метилдофа происходило быстро, а лоразепама — медленнее, чем у взрослых. При этом скорость выведения первого препарата определялась почечной функцией, тогда как в выведении второго препарата лимитирующей стадией была конъюгация его. В настоящее время имеются данные о поведенческом тератогенезе с подробным анализом влияния различных средств на поведенческие реакции новорожденного ребенка [Golub, Golub, 1982], а также возможности ультразвукового исследования в антенатальном периоде для определения врожденных уродств, связанных с применением ряда лекарственных средств [Kogen et al., 1987]. При этом указаны препараты, которые вызывают изменения со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и костного скелета.

Среди различных переменных факторов, влияющих на биологическую доступность и терапевтическое действие лекарственных препаратов, особого внимания заслуживает вид лекарственной формы и путь ее введения [Головкин В. А. и др., 1984]. Ректальные лекарственные формы, имеющие много положительных свойств [Банщиков В. М. и др., 1970; Кудрин А. Н. и др., 1972; Головкин В. А., 1979], являются важными средствами эффективной борьбы с различными заболеваниями. Так, например, суппозитории с индометацином, мефенаминовой кислотой и ее солями более эффективны в сравнении с пероральным введением [Тенцова А. И. и др., 1977], а также и ибупрофен [Ali et al., 1982]. Ректальное введение спазмолитиков позволяет быстро достигать терапевтических концентраций действующих веществ в крови [Крувичинский Л., 1975; Абрамченко В. В. и др., 1987]. Чаще всего ректально назначают папаверина гидрохлорид и др. Для ректальной премедикации успешно применяют диазепам. Например, в эксперименте пока-

зано, что при ректальном введении лидазы ее активность пролонгируется на протяжении 24—48 ч, а после внутримышечного — на протяжении всего 4—5 ч [Литвинова Т. П., 1977]. Среди преимуществ ректального введения лекарственных средств Cheymol (1987) отмечает следующие: анатомические основы поступления лекарств через слизистую прямой кишки, особенности ее кровоснабжения, факторы, влияющие на скорость ее всасывания, данные по фармакодинамике ряда лекарств (теофиллин, пропранолол и др.) при ректальном введении. Главная цель введения *per rectum* — снизить потери лекарственных средств вследствие пресистемной элиминации и добиться стабильных уровней лекарства в крови. Как известно, верхняя часть слизистой прямой кишки васкуляризируется верхними геморроидальными венами, связанными с портальной венозной системой и несущими кровь прямо в печень. Средние и нижние геморроидальные вены несут кровь от остальных отделов прямой кишки в нижнюю полую вену.

Большого внимания заслуживает также метод введения лекарств интравагинально за счет высокой абсорбции лекарств из вагины. В настоящее время дано анатомическое и физиологическое обоснование применения стероидных средств, простагландинов, антибиотиков, белков, антигенов, гормонов и других средств путем интравагинального введения с высоким терапевтическим эффектом. Прекрасный обзор по абсорбции из вагины различных средств представлен Benziger, Edelson (1983).

Тератогенность

Тератогенное действие — свойство физического, химического или биологического фактора, в частности, лекарственного средства, вызывать нарушения процессов эмбриогенеза, приводящие к возникновению аномалий развития.

Особенно острой остается проблема перинатальной токсикологии. Среди этих проблем и опасностей остается то положение, что при токсикологических исследованиях лекарств редко изучается их действие в перинатальном периоде развития плода, который включает, по мнению O'Mahony (1982), последнюю неделю бере-

менности и первую неделю после рождения. Отмечена высокая чувствительность плода и особенно его нервной системы, а также самой нервной ткани к ксенобиотикам в перинатальный период. Например, показано, что введенный матери диазепам (седуксен) уже через 30 сек поступает в кровь плода. На это обстоятельство указывает также и Lewis (1982), считая, что возможность развития патологии у плода при применении лекарственных средств хотя и низкая, однако выпускаемые новые препараты нуждаются в обязательном тератологическом испытании. Обращается внимание на трудности последнего в связи с выраженными *видовыми* различиями. Высказывается мнение о необходимости более широкой и полноценной информации в отношении *опасности* лекарств при попадании их в организм ребенка с молоком матери.

О. Бенешева, А. Павлика (1985), ученые из Чехо-Словакии, при изучении функциональных аспектов лекарственной тератогенности, полагают, что кроме структурных отклонений в развитии плода, могут быть и функциональные. Выявление их не менее важно, ибо они могут проявляться на протяжении жизни ребенка и быть обусловлены токсическим влиянием лекарственных препаратов во время внутриутробного развития. Исходя из сроков созревания мозга у человека и животных, авторы считают, что адекватной моделью для изучения воздействия препаратов в последнем триместре беременности у человека является раннее постнатальное введение этих препаратов крысам.

Настойчиво продолжается работа в отношении возможности профилактики аномалий развития плода в клинике и эксперименте. В этом отношении показательны исследования Neumann (1986), проведенные на половозрелых крысах линии Вистар. Проводили эксперимент у крыс на разных стадиях эмбрио- и фетогенеза и назначали крысам циклофосфамид с целью вызвать у плода аномалии развития, в другой серии экспериментов назначали этот препарат с протектором (центрофеноксин), и в третьей группе — только протектор. Одновременно изучили 300 беременных женщин с высокой степенью развития этих аномалий в эксперименте, в частности, расщепление верхней губы, челюсти и твердого нёба, профилактически женщинам с 5-го дня до 14-й недели беременности назначали 300 мг/сут

тиамина, все женщины родили живых и здоровых детей. Автор предлагает меры профилактики этой патологии: соблюдение режима, диеты, постоянного наблюдения врача, назначение тиамина, препаратов железа и фолиевой кислоты.

Есть и еще один важный момент: токсичность лекарств для новорожденных. В частности, в ряде работ показана убедительно более низкая способность печени плода и новорожденного у животных метаболизировать ксенобиотики, чем у взрослых особей, причем степень способности печени к метаболизму отличается у животных разных видов. Показана также токсичность для плода и новорожденных ненаркотических анальгетиков из-за ингибиции синтеза простагландинов и ацетаминофена, который нарушает кровообращение у плода. Обсуждаются и другие вопросы влияния лекарств на новорожденного [Kacew, Reasor, 1985]. В работах Cosson (1984), Zierler (1985), в ряде прекрасных обзоров рассматриваются вопросы тератогенеза различных средств [Golbus, 1980; Nöschel et al., 1982; Hays, 1981 а; 1981 б; Brent, 1986; Beckman, Brent, 1986 и др.]. Если говорить, например, о фармакотерапии беременных и связи с врожденными пороками сердца, то по данным Zierler (1985), среди всех врожденных аномалий развития более 30% приходится на пороки сердца, а среди детей, родившихся живыми, они составляют в США 0,9%. При этом автор подчеркивает следующие важные положения о чувствительности эмбриона: влияние генотипа и комплекса взаимодействий с окружающими факторами, срок гестации, физико-химические свойства тератогенного агента (размер молекул, растворимость в липидах, взаимодействие с клеточными мембранами), дозы препарата и длительность его воздействия. При этом эмбрион наиболее чувствителен к тератогенным воздействиям в период кардиогенеза (20—45-й дни после наступления беременности). Применение алкоголя, противосудорожных средств, препаратов лития может повышать частоту врожденных пороков сердца.

Особого внимания заслуживают данные о применении женских половых гормонов во время беременности (например, продолжение оральной контрацепции, применение гормонов для диагностики беременности, для предупреждения имплантации или для терапии угрозы прерывания беременности). Установлено,

что женские половые гормоны оказывают незначительное влияние на частоту пороков сердца у новорожденных. Тем не менее автор подчеркивает, что имеются данные о двукратном повышении частоты пороков сердца у новорожденных, матери которых при беременности получали гормональную терапию. При этом поражение сердца (его различных отделов) зависит от стадии эмбрионального развития, когда женщина получала гормоны, а не от сродства гормона к тем или иным структурам сердца. Установлено, что половые гормоны оказывают влияние на различные эмбриональные и плодовые ткани, в отличие, например, от препаратов лития (которыми лечат маниакально-депрессивные психозы), когда поражается в основном трехстворчатый клапан. Большое внимание уделяется транквилизаторам, которые могут в 2—3 раза повысить количество врожденных пороков сердца (хлордиазепоксид, диазепам), при этом диазепам наиболее часто вызывает дефект межпредсердной перегородки, а прием ацетилсалициловой кислоты может приводить к тетраде Фалло. Однако нужно настойчиво продолжать работу в этом направлении, так как недостаточность и зачастую противоречивость имеющейся информации требует дальнейших исследований. Даже в работах монографического характера по применению лекарств при беременности некоторые авторы, например, Ledward, Hawkins (1983), условно разделяют ведущие тератогенные вещества у человека: из антибиотиков — тетрациклин, из антимикотических (в первом триместре беременности) — актиномицин и др., радиоактивный J^{131} . Во вторую группу авторы относят вещества, которые известны или могут привести к тератогенному эффекту: анестетики (местные — прилокаин), большие дозы барбитуратов, аспирин и другие салицилаты, фенацетин, наркотики; антибиотики — из группы аминогликозидов (гентамицин, канамицин, неомицин, стрептомицин, тобрамицин, хлорамфеникол), сульфамиды пролонгированного действия, антихолинэстеразные вещества (неостигмин, пиридостигмин), антикоагулянты (дикумарол, литий, диазепам, фенobarбитон), диуретики (фуросемид, тиазиды), гипотензивные средства (метилдопа, пропранолол, резерпин), андрогены, эстрогены, прогестины, оральные контрацептивы, витамин Д. Третья группа — вещества, которые могут оказать влияние, но

без явных тератогенных эффектов: ингаляционные анестетики, антациды, метронидазол, сульфамиды короткого действия, гидролазин, железо, седативные средства и транквилизаторы (барбитураты, аминазин, меπροбамат), ингибиторы моноамиоксидазы и трициклические антидепрессанты, стероиды-глюкокортикоиды. Следующая группа — злоупотребление лекарствами и веществами (алкоголь, амфетамины, используемые при рините как вазоконстрикторы), наркотики (марихуана, героин, пентидин), никотин, седативные (барбитураты в больших дозах), бензодиазепины (хлордиазепоксид, диазепам, лоразепам, нитрацепам или орацепам в больших дозах). Таким образом, достижения современной тератологии позволяют наглядно убедиться в той опасности, которую может вызвать необоснованное применение лекарств. Это важный момент, и поэтому мы сочли целесообразным на основании данных о токсическом эффекте ряда лекарственных средств, полученных в опытах на животных, и воздействий на развитие человеческого эмбриона и плода, привести сборные данные разных авторов, указанных выше, а также приведенные в монографии по клинической фармакологии при беременности под редакцией Х. П. Кьюмерле, К. Брендела (1987), табл. 1 и табл. 2 по Т. Маццеи (1987).

Таким образом, за исключением препаратов, указанных в табл. 2, где перечислены медикаменты, способные оказывать повреждающее действие на эмбрион и плод человека, лекарственные препараты обычно не оказывают существенного повреждающего воздействия на человеческий плод, и те химические вещества, относительно которых установлено, что они обладают некоторым тератогенным потенциалом в отношении плода человека, составляют лишь небольшую долю лекарственных средств, назначаемых врачами во время беременности, и ими вызывается лишь небольшая часть известных дефектов развития. В заключение необходимо коснуться еще одного вопроса — мониторинга лекарственных препаратов при беременности. В этом плане вызывают большой интерес современные представления Дж. Ф. Зилва и П. Р. Пэннелла (1988). До недавнего времени в крови удавалось определять концентрации лишь относительно немногих лекарств, причем только высокие величины, обнаруживаемые после передозировки. Разработка новых методов привела

Описание распространенных пороков развития у животных и людей, вызванных лекарственными препаратами

Категория лекарственных препаратов	Распространенные пороки развития	
	у животных	у человека
Кортикостероиды	Расщелина нёба, дефекты позвоночника и ребер	Расщелина нёба (кортизон, вводимый в ранние сроки беременности)
Андрогены	Вирилизация плодов женского пола	Вирилизация со сращением половых губ (раннее лечение) или гипертрофией клитора (позднее лечение) (тестостерон и его дериваты)
Анестетики	Дефекты скелета	Аборт и множественные пороки развития (только для персонала, работающего в операционных,— хлороформ, фторотан, метоксифлуран и др.)
Анорексигенные препараты	Пороки развития глаз, сердца и скелета	Пороки развития сердечно-сосудистой системы и другие аномалии (дексамфетамин, метафетамин и фенметразин)
Противоглистные препараты	Пороки развития скелета, лицевой части черепа, ЦНС и глаз	Отсутствуют
Транквилизаторы	Расщелина нёба, микромелия и пороки развития пальцев	Множественные пороки развития (диазепам, хлордиазепоксид, мепробамат)

Категория лекарственных препаратов	Распространенные пороки развития	
	у животных	у человека
Противоопухолевые препараты	Пороки развития ЦНС, глаз, сердца и скелета; расщелина нёба	Множественные пороки развития (алкилирующие вещества и антагонисты фолиевой кислоты)
Противосудорожные препараты	Феминизация плодов мужского пола и вирилизация плодов женского пола (аминоглутетимид); расщелина нёба и губы; пороки развития внутренних органов и скелета	Плодный хидантоиновый синдром и триметадионовый синдром; вирилизация плодов женского пола (аминоглутетимид)
Антидепрессанты	Пороки развития скелета	Пороки развития конечностей (имипрамин и амитриптилин). Противоречивые данные
Антидоты	Расщелина нёба и пороки развития скелета	Отсутствуют
Антиэметики	Отсутствуют	Расщелина нёба и другие пороки развития (меклазин, циклизин, пипамазин)
Антиэстрогены	Расщелина нёба, ненормальное развитие костей и дисгенез яичников	Синдром Дауна и пороки развития нервной системы (кломифен)

Противогрибковые препараты	Расщелина нёба и множественные пороки развития	Отсутствуют
Антигистаминные препараты	Расщелина нёба	То же
Препараты, снижающие содержание липидов в крови	Множественные пороки развития	»»
Антигипертензивные и сосудорасширяющие препараты	Катаракты; пороки развития конечностей, хвоста и скелета	»»
Противомаларийные препараты	Пороки развития глаз и глухота	Глухота (гипоплазия слухового нерва); пороки развития внутренних органов и конечностей; умственная отсталость; ложный гермафродитизм (хинин)
Нейролептики	Расщелина нёба и анэнцефалия	Аборт, энтрометрия, катаракты, пороки развития сердца (трифенозин, галоперидол, прохлорперазин, лития карбонат)
Спазмолитики	Пороки развития скелета и гидроцефалия	Отсутствуют
Антитиреоидные препараты	Увеличение щитовидной железы; косоплость; пороки развития глаз и слуха	Зоб с гипо- или гипертиреозом; умственная отсталость (производные тиомочевины, J ¹³¹ и др.)
Противотуберкулезные препараты	Пороки развития ребер, расщелина нёба и spina bifida	Энцефалопатия и различные небольшие аномалии (пара-аминосалициловая кислота, изоанизид, фиазинамид)
Противовирусные препараты	Множественные пороки развития	Отсутствуют

Категория лекарственных препаратов	Распространенные пороки развития	
	у животных	у человека
Кофеин	Расщелина нёба и пороки развития пальцев	Отсутствуют
Кардиоактивные препараты	Отсутствуют	То же
Желчегонные препараты	Пороки развития скелета	»»
Противозастойные препараты	Множественные пороки развития	»»
Мочегонные препараты	Пороки развития конечностей и пальцев; гипертрофия почек	»»
Эстрогены	Гермафродитизм; пороки развития сердца и молочных желез; расщелина нёба	Вирилизация; пороки развития ЦНС и внутренних органов; рак влагалища (диэтилстильбестрол, диэностролдиацетат)
Гепарин	—	Отсутствуют
Пероральные антикоагулянты	Аборт, кровоизлияние; гибель плода и расщелина нёба	Гипоплазия носа; зернистость костей; брахидактилия и умственная отсталость (варфарин, другие производные кумарина)
Пероральные противозачаточные препараты (принимаемые во время беременности)	Расщелина нёба	Пороки развития конечностей, позвоночника и внутренних органов (прогестоген-эстроген)

Пероральные противодиабетические препараты	Расщелина нёба; пороки развития глаз, сердца и скелета	Пороки развития конечностей, сердца, ушей и пальцев (сульфонил-мочевина)
Пенициллин	Пороки развития конечностей и пальцев	Отсутствуют
Гормоны гипофиза	Расщелина нёба; пороки развития скелета, глаз и ЦНС	Отсутствуют
Прогестогены	Вирилизация; структурные дефекты; расщелина нёба; косоплоскостность; пороки развития головы и хвоста	Вирилизация наружных половых органов (прогестерон и его производные)
Психогенные средства	Пороки развития ЦНС	Пороки развития ЦНС; конечностей, глаз (ЛСД, марихуана). Противоречивые данные
Салицилаты	Пороки развития скелета	Пониженная масса тела новорожденных; повышенная смертность и другие эффекты (ацетилсалициловая кислота). Противоречивые данные
Седативно-снотворные: талидомид	Пороки развития скелета (приматы)	Пороки развития глаз, сердца и почек; фоккомелия (руки и ноги), атрезия двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря; стеноз прямой кишки; трифалангизм; пороки развития большого пальца руки
барбитал-натрий	Множественные пороки развития	Отсутствуют

Категория лекарственных препаратов	Распространенные пороки развития	
	у животных	у человека
Стрептомицин	Отсутствуют	Ухудшение слуха
Тетрациклины	Пороки развития внутренних органов и скелета	Катаракты; изменение цвета зубов и накопление препарата в костях
Гормоны щитовидной железы	Высокая смертность плодов, кослапость, катаракты и развитие зоба у плода	Множественные пороки развития (тироксин, трийодтиронин)
Витамины	Множественные пороки развития, в том числе аномалии головы, пальцев, челюстей, глаз и языка. Микромелия и пороки развития сердца	Отсутствуют

Классификация лекарственных препаратов в соответствии с их способностью оказывать повреждающее действие на человеческий эмбрион и плод

Лекарственные препараты, эмбриотоксическое действие которых установлено на человеке или имеются серьезные основания предполагать их эмбриотоксичность	Лекарственные препараты, обладающие возможным или противоречивым эмбриотоксическим действием на человека	Лекарственные препараты, не оказывающие эмбриотоксического действия на человека
Андрогены Анестетики (только для персонала, работающего в операционных) Анорексигенные препараты Противоопухолевые препараты Противосудорожные препараты Антиэстрогены Противомаларийные препараты Антитиреоидные препараты Эстрогены Пероральные антикоагулянты Пероральные противозачаточные препараты (принимаемые во время беременности) Пероральные противодиабетические препараты Прогестогены Стрептомицин Тетрациклины Талидомид	Кортикостероиды Транквилизаторы Антидепрессанты Антиэметики Нейролептики Противотуберкулезные препараты Психогенные средства Салицилаты Гормоны щитовидной железы	Противоглистные препараты Антидоты Противогрибковые препараты Антигистаминные препараты Вещества, снижающие уровень липидов в крови Антигипертензивные и сосудорасширяющие препараты Спазмолитики Противовирусные препараты (только для местного применения) Барбитураты Кофеин Кардиоактивные препараты Желчегонные препараты Противозастойные препараты Мочегонные препараты Гепарин Наркотические анальгетики Пенициллин Гормоны гипофиза Сульфонамиды Витамины

к расширению диапазона этих исследований и позволила измерять в некоторых случаях в плазме крови низкие концентрации препаратов, создающиеся при их применении. Интерпретация получаемых результатов довольно сложна. Лишь в немногих случаях удалось доказать значение определений концентраций лекарственных средств в крови для терапевтического или токсикологического мониторинга.

Фармакокинетикой называют изучение метаболизма лекарственных средств после их введения в организм. Только на основе знания основных закономерностей фармакокинетики мы можем оценить ограниченность количественных анализов препаратов и проблемы интерпретации результатов этих исследований.

Общие принципы фармакокинетики при медикаментозной терапии

Идеальным способом оценки оптимальности дозы лекарственного вещества является измерение (клиническими или лабораторными методами) его эффекта.

Содержание циркулирующего лекарственного средства иногда не коррелирует с его действием на клетки, поэтому его количественное определение может быть не столь важным. Оно может быть показано, если невозможна точная оценка желаемого эффекта. Например, частота эпилептических приступов — не показатель оптимальности дозы антиконвульсантов, поскольку частота приступов может варьировать и без лечения, а также потому, что возможен только частичный контроль. Химический мониторинг будет целесообразным только в тех случаях, когда установлен терапевтический диапазон. Его значение особенно важно, когда разница между терапевтическими и токсическими концентрациями лекарства небольшая, как, например, при применении лития с целью лечения депрессивных состояний.

Для понимания показаний и ограничений мониторинга лекарственных средств важно рассмотреть возможный метаболизм лекарства после поступления в организм и выяснить его концентрацию в плазме на каждом этапе его биохимических превращений.

Факторы, влияющие на содержание препарата в плазме крови. Общее содержание лекарства во внеклеточной жидкости зависит от равновесия между количеством вещества, поступающим в данное пространство, и выходящим из него. Концентрация его в плазме крови зависит также от объема жидкости, в котором распределено задержанное вещество. Количественный анализ препаратов, терапевтический диапазон концентраций которых в плазме крови известен, может иметь важное значение в тех случаях, когда имеются сомнения относительно любого из рассмотренных ниже этапов.

Поступление лекарства во внеклеточную жидкость. Рекомендуется регулярно проверять выполнение терапевтических назначений и разъяснять больным их необходимость. Показано, что лишь очень немногие больные из находящихся в стационаре принимают лекарства в точном соответствии с назначениями. Среди амбулаторных больных положение в этом отношении может быть еще хуже. Пациент может вообще не принимать лекарства, назначенные врачом, принимать их в меньшей дозировке или нерегулярно. Чем больше лекарств ему назначено, тем выше вероятность путаницы в отношении времени приема и дозы каждого препарата.

Абсорбция. Полнота и динамика всасывания пероральной дозы препарата может быть различной у разных людей или в разное время у одного больного. Причинами нарушения всасывания лекарств могут быть рвоты, диарея или стеаторея.

Распределение лекарства во внеклеточной жидкости. **Время взятия пробы.** Если кровь была взята до завершения всасывания, то можно обнаружить низкое содержание вещества. Если кровь была взята приблизительно через 1 ч после поступления препарата в организм, его относительно высокая концентрация может свидетельствовать о незавершенности распределения во внеклеточной жидкости. Для получения достоверных результатов необходимо стандартизировать время взятия крови после приема лекарственного вещества внутрь. Вариациям подвержены скорости всасывания, метаболизма и экскреции лекарств. В ряде случаев может оказаться необходимым повторное взятие нескольких проб крови с тем, чтобы убедиться, что сохраняется устойчивый уровень препарата.

Объем, в котором происходит распределение. Конечная концентрация лекарства в плазме крови, достигаемая после всасывания его стандартного количества, изменяется в зависимости от величины объема, в котором происходит распределение вещества. Например, может оказаться трудным определить адекватную дозу препарата при отеках или ожирении (у таких больных можно неожиданно обнаружить низкие концентрации лекарства), а также у маленьких детей (для которых существует опасность передозировки).

Выведение лекарства из организма. Экскреция. Лекарственные вещества экскретируются с мочой или желчью, часто после инактивации. Экскреция может быть нарушена при заболевании печени или почек. К сожалению, именно в таких случаях могут возникать особенно значительные трудности при интерпретации результатов исследований лекарств, связанных с белками.

Факторы, которые могут затруднять интерпретацию данных о содержании лекарств в плазме крови. Действие лекарства не всегда соответствует его концентрации в плазме крови. При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать следующие факторы.

Связывание с альбумином плазмы крови. Многие лекарства, подобно целому ряду эндогенных соединений, частично инактивируются в результате связывания, особенно с альбумином. Большинство методов позволяют измерить суммарные концентрации свободных и связанных веществ. Биологические механизмы обратной связи не обеспечивают регуляции содержания свободных соединений (лекарств или билирубина), подобному тому, как они контролируют содержание кальция и гормонов. При уменьшении связывания лекарств с белками измеряемая концентрация препарата в плазме крови может изменяться в небольшой степени, но при этом более значительная доза данного лекарственного средства будет находиться в активной форме. Без учета этого обстоятельства можно ошибочно интерпретировать опасно высокую концентрацию свободного лекарства как соответствующую терапевтическому диапазону или даже не достигающую его, если концентрация альбумина низкая. В зависимости от содержания альбумина его связывание с лекарственными средствами варьирует, и не существует надежной формулы, кото-

рую можно было бы применить для коррекции аномалий связывания низкомолекулярных соединений с белками.

Если на связывание лекарств с белками не влияет ни один из рассматриваемых ниже факторов, приблизительно 90% дифенина, 70% салициловой кислоты, 50% фенобарбитала и 20% дигоксина связываются с белками. Барбитураты, кроме фенобарбитала, очень прочно связываются с белками.

В этой связи необходимо рассмотреть следующие факторы.

Концентрация альбумина в плазме крови. Кровь следует брать без застоя с тем, чтобы свести к минимуму повышение уровня альбумина, обусловленное гемоконцентрированием. Интерпретация результатов исследований лекарственных средств, связывающихся с белками, затруднена также при низких концентрациях альбумина.

Конкуренция за центры связывания белков. Многие лекарственные средства конкурируют между собой за центры связывания. Если рассматривать более чем один низкомолекулярный компонент, то существует вероятность, что концентрация свободной формы каждого из них будет выше, чем можно было бы ожидать на основании данных об измеренных концентрациях. Трудно интерпретировать данные о содержании лекарственных веществ в плазме крови больных, принимающих много лекарств одновременно.

При почечной недостаточности использование количественных анализов лекарств для определения снижения экскреции может быть отчасти затруднено в результате задержки конкурирующих ионов. Аналогично этому при заболеваниях печени понижение уровня альбумина или конкуренции с билирубином за центры связывания ограничивает значение мониторинга лекарственных средств, связанных с белками.

Превращения в активные или неактивные продукты метаболизма. Такие лекарственные средства, как кальциферол, активны только после превращений в реакциях обмена веществ. Многие другие препараты перед экскрецией инактивируются обычным путем конъюгации в печени. Идеальный метод определения должен обеспечивать измерение всех активных (и ни одной из неактивных) форм исследуемого вещества.

Соотношение между содержанием лекарств в плазме крови и их действием на клетки. Концентрации лекарств в плазме крови определяют с целью предсказания их действия на клетки. Эта цель может быть достигнута только в том случае, если имеется параллелизм между концентрациями лекарств в плазме крови и активных центрах, а также если ответ клеток на данную их концентрацию в активных центрах является предсказуемым. Ни одно из этих условий не бывает выполненным всегда.

Концентрация лекарства в активном центре. В устойчивом состоянии концентрации лекарств в плазме крови и активном центре могут быть различны, но обычно между этими величинами имеется параллелизм. Эта закономерность, по мнению Дж. В. Зилва, П. Р. Пэннелла (1988), может отсутствовать в следующих случаях: 1) лечение было начато недавно, содержание лекарства в плазме крови может быть относительно высоким по сравнению с его уровнем в клетке; 2) лечение было недавно прекращено, содержание лекарства в плазме крови может понижаться с большей скоростью, чем его уровень в клетке; 3) препарат принимают нерегулярно или с такими интервалами времени, которые не соответствуют периоду его полураспада, содержание лекарства в плазме крови может колебаться, причем может быть не достигнуто состояние равновесия между плазмой и клеткой; 4) меняется рН. Величина рН воздействует на распределение лекарств между клетками и внеклеточной жидкостью. Этот факт еще в большей степени затрудняет интерпретацию данных о содержании лекарств в плазме крови больных с дисфункциями почек.

Реакция тканей на действие лекарств. Различия между больными. Некоторые больные более чувствительны к лекарственным средствам по сравнению с другими. Например, пожилые люди особенно чувствительны к дигоксину.

Различия ответных реакций больного в зависимости от состояния организма. Чувствительность больного к лекарственному средству может изменяться. Известные причины повышения чувствительности к дигоксину — гипокалиемия и гиперкальциемия.

Толерантность. Лекарственные средства могут, например, индуцировать синтез ферментов, катализирующих

реакции их инактивации. Для получения желаемого эффекта у толерантных больных могут потребоваться дозы лекарств, при которых их концентрация в плазме крови значительно превышает обычную.

Аддитивный или антагонистический эффекты в активном центре. Некоторые лекарства и эндогенные соединения конкурируют за связывание в активном центре, возможно, подобно веществам, конкурирующим за центры связывания альбумина плазмы крови. Наоборот, отдельные лекарства оказываются синергистами. Эти факторы создают дополнительные трудности при интерпретации данных об их содержании у больных, принимающих много лекарств одновременно.

Когда измерять содержание лекарств. Доказано важное значение для клиник исследований лишь нескольких лекарств. При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать все факторы, охарактеризованные выше, и принимать во внимание данные клинических наблюдений. Антибиотики назначают с целью воздействия на чужеродные микроорганизмы, а не на клетки организма-хозяина. Показания к исследованиям антибиотиков здесь не рассматриваются. Для детей и беременных женщин требуется более регулярный скрининг [Зилва Дж. В., Пэннелл П. Р., 1988]. Кроме того, результаты измерения содержания лекарств в плазме крови могут быть дополнены данными скрининга мочи на лекарственные средства или продукты их метаболизма.

ГЛАВА 3.

Адренергические средства

Общепризнанно, что оптимизация фармакотерапии достигается не только путем создания и внедрения в клиническую практику новых, но и путем рационализации применения уже существующих лекарственных препаратов. Изучение фармакокинетики во многом способствует разработке более эффективных схем лечения, позволяющих поддерживать заданную концентрацию препаратов в течение необходимого времени.

При этом надо иметь в виду, что одним из важных факторов, влияющих на уровень концентрации и длительность ее поддержания в органах и тканях, является биотрансформация, что в литературе, особенно зарубежной, отождествляется с термином «метаболизм лекарственных средств». Именно этот раздел фармакокинетики остается, по мнению К. М. Лакина, Ю. Ф. Крылова (1981), мало изученным. Возможно, причинами этого явились большая трудоемкость исследований, необходимость синтеза специальных соединений, повторяющих структуру предполагаемых метаболитов, последующая идентификация продуктов биотрансформации и др.

Здесь же нам хотелось бы обратить внимание главным образом на то, что пристальный интерес врачей во всем мире к клинической фармакологии и к ее составной части — клинической фармакокинетике — вызван надеждой клиницистов на то, что это направление позволит создать глубоко научные, а потому и объективные основы эффективного и безопасного применения лекарств. Современная клиническая фармакокинетика вносит большой вклад в создание науки о том, как лечить лекарствами [Холодов Л. Е., Яковлев В. П., 1985].

Как указывают К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов (1981), прогресс современной лекарственной терапии основывается не только на поиске и создании новых высокоэффективных фармакологических препаратов, но и на изучении их судьбы в организме. Последнее открывает возможность активного вмешательства в фармакокинетику, направленно регулировать этот процесс в интересах оптимизации лечения конкретно каждого больного. Среди многих параметров фармакокинетики лекарственных веществ, регуляция которых позволяет эффективно рационализировать фармакотерапию, оказалась их биотрансформация. Углубленное изучение и понимание ее сделало возможным уже теперь, без увеличения дозы химического препарата, поддерживать оптимальную концентрацию его на заданном уровне. Установлено, что интенсивность и характер биотрансформации лекарственных веществ зависят, с одной стороны, от их химической структуры, а с другой — от ферментных систем организма человека, обеспечивающих катализ превращений.

Как указывают К. М. Лакин с соавт. (1981), в этом сложном процессе условно выделены две фазы. Одна из них связана с участием исходного соединения в реакциях окисления, восстановления и гидролиза. Как правило, вторая фаза — синтетического превращения веществ — приводит к образованию более полярных, гидрофильных и, следовательно, легче экскретируемых метаболитов. Это осуществляется рядом реакций, главными из которых являются различного рода конъюгации (соединения) с серной, глюкуроновой кислотами, аминокислотами, метилирование и др.

Надо заметить, что процессы биотрансформации лекарственных веществ, как показано многими исследователями, поддаются математическому моделированию. Кроме того, создание новых лекарственных препаратов предполагает обязательное проведение фармакокинетических исследований.

Здесь уместно также напомнить, что А. П. Кирющенко (1978) правильно подчеркнул, что в литературе в течение длительного времени господствовало мнение о том, что если тот или иной лекарственный препарат безвреден для беременной, то он не опасен для плода. Исключением из этого правила являлись лишь некоторые лекарственные вещества (морфий, пантопон и др.). В связи с этим назначение и дозировку лекарственных веществ производили, исходя в основном из клинической картины заболевания, не обращая при этом необходимого внимания на возможность их отрицательного влияния на развитие эмбриона и плода. Кроме того, автор подчеркивает, что большинство медикаментов, которые в настоящее время сравнительно широко используют у беременных, относятся к числу безвредных для плода. Более того, многие лекарственные вещества оказывают положительное влияние на процессы фетогенеза, нарушенные вследствие тяжелого заболевания материнского организма. Наряду с этим имеется немало фармакологических препаратов, применение которых во время беременности должно быть ограничено и даже запрещено из-за опасности их неблагоприятного влияния на эмбрион и плод. Среди различных видов отрицательного действия лекарственных веществ наиболее специфичным и опасным является тератогенный эффект.

Поэтому в ряде современных руководств по при-

менению лекарственных средств в акушерской практике [Ledward, Hawkins, 1983 и др.] с позиций тератогенеза, все лекарства классифицируют следующим образом: обладающие тератогенным эффектом, которые необходимо избегать при беременности, за исключением лишь чрезвычайных обстоятельств; обладающие незначительным тератогенным эффектом; потенциально могущие оказать тератогенный эффект. При этом есть вещества, имеющие большой тератогенный эффект, которые могут применяться лишь по жизненным показаниям со стороны матери, вещества, подозрительные в плане тератогенного риска. С учетом подобного подразделения в таблицах приводятся группы веществ, оказывающих тератогенный эффект.

Однако вместе с тем было бы, конечно, глубоким заблуждением считать, что эти вопросы нашли окончательное разрешение. Так, в руководстве М. Д. Машковского «Лекарственные средства» (1985), например, указывается, что фенигидин (нифедипин) не следует назначать беременным женщинам и в период кормления грудью, а в руководстве Onnis и Grella (1984), посвященном биохимическим эффектам лекарственных средств при беременности, указывается, что нифедипин не противопоказан при беременности, так как даже в дозе 10 мг/кг в день в экспериментах на крысах, мышах и кроликах не выявлено эмбриотоксического эффекта, а в опытах на обезьянах (макака-резус) также не отмечено его тератогенного эффекта в дозе 6 мг/кг внутрь.

Эти данные показывают, что применение лекарств во время беременности требует особого внимания прежде всего из-за того, что многие лекарственные средства проникают через плаценту, попадают в плод и могут оказать на него токсические и другие неблагоприятные воздействия, в том числе и тератогенные эффекты. Кроме того, как указывают Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев (1985), физиологические особенности женщин во время беременности могут приводить к изменению фармакокинетики некоторых препаратов, что необходимо учитывать при назначении лекарств беременным. Для применения лекарств в послеродовом периоде важно учитывать возможность попадания препаратов с молоком кормящей матери к ребенку.

Поэтому пути развития акушерской фармакокинетики идут по направлениям: изучения фармакоки-

нетики и фармакодинамики лекарственных средств в материнском организме; транспланцентарного перехода лекарств путем простой или облегченной диффузии, активного транспорта средств, метаболитов и прямого транспорта лекарственных средств; метаболической трансформации лекарственных средств в плаценте; распределения и трансформации лекарств в плоде; тератогенные эффекты лекарств и срок беременности. Например, бластоцисты относительно устойчивы к повреждающим агентам, а период органогенеза с 3-й до 10-й недели беременности — критические сроки гестации, при этом каждый орган имеет период максимальной чувствительности, быструю фазу развития и наибольшую интенсивность дифференциации, но так как многие органы развиваются одновременно, то возможны множественные пороки развития.

Нами [Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., 1985] при изучении трансплацентарной проницаемости веществ, применяемых в акушерской практике, показано, что их конечное распределение в организме плода и новорожденного зависит от ряда факторов, которые в практическом отношении можно распределить на три группы.

1. Свойства веществ: градиент концентрации, молекулярная масса, растворимость в жирах, степень ионизации, способность связываться с белками.

2. Материнские факторы: характер элиминации вещества из системы кровообращения матери, общий объем крови и содержание белка, характер сократительной деятельности матки, интенсивность маточного кровотока, метод и скорость введения препарата.

3. Плодовые факторы: состояние печени плода, степень разведения вещества в крови плода на пути к мозгу, интенсивность шунтирования крови, степень зрелости плода и активность ферментной системы, специфические свойства крови (объем, гематокрит, рН), степень сжатия пуповины.

Что же касается специальных исследований, посвященных фармакокинетике адренергических средств у беременных, то они появились несколько позднее. Ввиду специфики проблематики в русле нашего изложения, следует особо остановиться на фармакокинетике β -адреномиметика партусистена.

Партусистен на протяжении последних двух десятилетий подвергался клиническому испытанию в акушерской практике при лечении угрожающего прерывания беременности, и даже был с этой целью предложен новый термин — токолиз [Кастенмайер В., 1978]. Эти средства дают акушеру, по мнению этого автора, помимо имевшегося у него ранее «кнута», а именно окситоцина, также и «узду», с помощью которой он может удерживать нежелательные сокращения мускулатуры матки и контролировать их.

В проблеме специфики фармакокинетики партусистена у беременных сразу же обращает на себя внимание ряд особенностей. Так, в работах В. Полльманна (1978) были исследованы фармакокинетические свойства токолитического адреномиметического препарата партусистена (фенотерола) на крысах, кроликах, собаках и людях. Исследования проводились с использованием препарата, специфически меченного тритием в положении 1. Во всех случаях наблюдалось быстрое всасывание препарата из желудочно-кишечного тракта. *Максимальная концентрация* в крови достигается уже через 2 часа после перорального введения. При внутривенном введении партусистена человеку в дозе 0,9 мкг/кг в плазме крови на протяжении первых 20 мин отмечается *уменьшение* концентрации препарата вследствие его высокого сродства к тканям. По истечении одного часа наблюдается небольшой *подъем*, связанный с элиминацией более гидрофильного сульфатного конъюгата молекулы препарата из ткани в плазму крови. *Время полувыведения* препарата из плазмы после перорального введения в дозе 90 мкг/кг человеку составляет 7 часов (исходное вещество + конъюгат). Что касается концентрации неконъюгированного партусистена, то время его полувыведения составляет около 2 часов.

Партусистен выводится из организма главным образом в виде конъюгата через *почки* (60—70% введенной дозы — 0,9 мкг/кг, внутривенно).

Токсикология препарата. М. Хербст (1978) исследовал острую токсичность (ЛД/ЛК₅₀), подострую (длительность опыта до 13 недель) и хроническую (6 мес. и более). Репродуктивная токсикология выделяет три

фазы: 1 — применение в пре- и постнатальном периоде; 2 — введение во время органогенеза, эксперименты по тератогенезу; 3 — постнатальное развитие.

Острая токсичность: у грызунов и собак смерть наступала в результате остановки дыхания. У обезьян при введении доз даже до 2150 мг/кг не наблюдали случаев смерти. Новорожденные мыши и крысы частично обладали более выраженной чувствительностью к препарату по сравнению со взрослыми.

Подострая и хроническая токсичность. Известно, что катехоламины в высоких дозировках вызывают некрозы в миокарде. У крыс при токсических дозах, начиная с 150 мг/кг, обнаруживались преимущественно субэндокардиальные некрозы волокон и небольшие рубцы в стенке левого желудочка. Собаки реагировали на партусистен весьма четко выраженной тахикардией и обнаруживали, начиная с дозы 0,3 мг/кг после перорального и 0,03 мг/кг после внутривенного применения изменения миокарда. Через 24 часа после введения препарата обнаруживалась гиперкалиемия, в скелетных мышцах и сердечной мышце — уменьшенное содержание гликогена, которое может приводить к эффекту мобилизации углеводов, однако изменения содержания гликогена в печени не происходило. Обнаружена также в опытах на крысах липолитическая активность за счет увеличения жирных кислот в сыворотке крови.

Хроническая токсичность. При введении собакам перорально партусистена в дозах до 7,5 мг/кг на протяжении 52 недель и крысам до максимальной дозы 50 мг/кг на протяжении 78 недель не обнаружено никаких токсикологически существенных данных.

Репродукционная токсикология. Результаты экспериментов о воздействии партусистена на половые железы, включая влияние на плодovitость, периоды органогенеза (чувствительные в плане формирования аномалий развития), а также на послеродовое развитие новорожденных, показали, что дозировки, значительно превышающие дневные дозы, которые используются при лечении женщин, не приводят ни к появлению уродств, ни к каким бы то ни было воздействиям на плодovitость или на развитие потомства [Хербст М., 1978]. А. М. Скосырева, А. П. Кирющенков (1978) при изучении влияния препарата на эмбриогенез

установили, что имеет место нерезко выраженное свойство эмбриотоксического воздействия, как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, по сравнению с другими препаратами. Поэтому авторы полагают, что его применение в ранние сроки беременности является нежелательным.

Характер распределения меченного партусистена. В экспериментах на беременных кроликах В. Полльманн (1978) установил: препарат в дозе 100 мкг/кг, введенный внутривенно на 29-й день беременности, исследовался через 7; 30 и 60 мин, в наибольшем количестве содержался в сыворотке и цельной крови, в легких, печени, сердце.

Концентрация в ткани плода составляет примерно $1/30$ от значений, характерных для материнского организма. Существенно отметить, что этот небольшой процент не увеличивается при 60-минутной непрерывной инфузии препарата в дозе 0,45 мкг/кг/мин в опытах на беременных морских свинок. Концентрация метаболитов партусистена составляет $1/10$ от значений, полученных у матери. В отличие от этого, концентрация партусистена в сердцах зародышей составляет $1/200$ — $1/500$ от значений концентрации в сердце матери. Данные экспериментов В. Кастенмайера о весьма низком трансплacentарном переносе почти соответствуют данным по применению токолиза у беременных женщин, когда при введении партусистена в дозе 1,5—3,0 мкг/мин у них имеет место ускорение сердечного ритма примерно на 24%. По сравнению с этим ускорение сердечного ритма плода составляет только 3—5%. При скорости введения препарата в дозе 4 мкг/мин учащение сердечного ритма у матери составляло около 35%, а влияния на сердечный ритм плода не отмечено.

Таким образом, можно согласиться с мнением М. Хербста (1978), что у плодов или новорожденных животных не обнаруживается никакого уменьшения веса сердца или явных гистопатологических повреждений миокарда, которые присутствуют у матерей таких животных. Трансплacentарная проницаемость фенотерола (партусистена) и его метаболитов незначительна. Так, разница концентраций препарата в миокарде матери и плода составляет два порядка в случае фенотерола и один порядок в случае метаболитов. Отсутствие кардиотоксических реакций также можно, оче-

видно, объяснить незначительным трансплацентарным переносом фенотерола. Эти данные по экспериментальной токсикологии партусистена показывают, что он представляет собой вещество, обнаруживающее меньшую кардиотоксичность по сравнению с изопреналином и орципреналином, что гарантирует большую терапевтическую широту.

Адренергические средства и нервная система

Следует считать необходимым уделять все большее внимание изучению этой проблемы. Такие познания в современных условиях крайне необходимы в любой области медицины и особенно в акушерской практике, так как адренергические средства получают там все большее применение. В настоящем труде не только сделана попытка предложить общий обзор того, что уже сделано, но и указать возможные пути развития и направления будущих работ.

При изучении влияния адренергических средств мы исходили из системного принципа, разработанного в нашей стране акад. П. К. Анохиным и успешно развиваемым в настоящее время его многочисленными учениками. Так, К. В. Судаков (1982) среди новых аспектов теории функциональной системы указывает, что последняя работает по принципу саморегуляции. Вместе с тем, в отличие от рефлекса, который в любой его форме является реакцией организма на тот или иной стимул, функциональные системы, каждая из которых может динамично объединять одни и те же органы и ткани для обеспечения полезных для организма приспособительных реакций, обладают рядом новых свойств. Они не только реагируют на внешние стимулы, но и по принципу обратной связи отвечают на различные смещения контролируемого ими жизненно важного результата. Кроме того, в них формируются опережающие действительные события реакции, а также происходит коррекция достигнутого результата с текущими потребностями организма. Иногда наблюдается временное, различно выраженное нарушение относительно устойчивых процессов саморегуляции различных *соматовегетативных* функций индиви-

дуума с последующим их возвращением в новое устойчивое состояние.

В последние годы К. В. Судаков стал рассматривать возможность изучения, особенно у человека, так называемых *психических функциональных систем*.

Результатом такой системы может быть и определенное эмоциональное состояние: положительные или отрицательные эмоции. Психические функциональные системы контролируют и определяют поведение человека. Установлена смена химической чувствительности одних и тех же отдельных нейронов коры мозга у животных к нейромедиаторам на разных этапах целенаправленных поведенческих актов.

Автором сформулирована рабочая гипотеза, согласно которой в основе компенсаторных реакций при «чрезмерной» активации пейсмекерных зон гипоталамуса лежит специфическая реинтеграция мотивационных структур лимбико-ретикулярного комплекса. Изменение соматовегетативных показателей в процессе обучения показано в работах Г. Ц. Агали (1981) и др., что имеет существенное значение при физиопсихопрофилактической подготовке беременных групп высокого риска с явлениями вегетативной дисфункции (поздний токсикоз беременных и др.).

Практическую значимость приобрели исследования *системных механизмов эмоциональных стрессов*. С точки зрения теории функциональной системы эмоциональный стресс возникает во всех случаях, когда человек или животное по различным причинам не могут быстро или длительно удовлетворить свои ведущие биологические или социальные потребности, т. е. достичь жизненно важных результатов. Именно в этих условиях конфликтных ситуаций у отдельных индивидуумов могут возникнуть *соматовегетативные* нарушения различной выраженности.

Вот почему в последние годы получила распространение гипотеза Н. П. Бехтеревой об устойчивом патологическом состоянии мозга, в основе которой лежит представление о матрице долговременной памяти, обуславливающей ее стабильность. Ю. С. Бородин, Ю. В. Зайцев (1985) также подчеркивают роль памяти в формировании устойчивого патологического состояния мозга и, что очень важно для практики, возможности фармакологической коррекции этого со-

стояния. Подтверждением этому является работа Tgarr-Jensen и соавт. (1982), которые изучали связь блокады β -адренорецепторов и психического стресса у человека при сопоставлении «острых» эффектов лабеталолола, метопрололола и пропранололола на содержание адреналина и норадреналина в плазме крови. С этой целью у здоровых испытуемых через 15 мин после однократного внутривенного введения метопрололола (0,13 мг/кг), пиндолола (0,012 мг/кг) и пропранололола (0,1 мг/кг), а также плацебо исследовали содержание норадреналина и адреналина в плазме крови в течение приятного психического стресса. Авторы полагают, что β -адреноблокаторы с выраженным симпатомиметическим действием снижают высвобождение катехоламинов во время психического стресса, и обсуждают возможные механизмы этого феномена. Поэтому представлялось важным выяснить, пусть в самой приближенной форме, в какой мере проявляется влияние хронического психогенного стресса в эксперименте на характеристики некоторых рецепторов синаптических мембран головного мозга крыс. В работах В. О. Никурдзе, В. В. Рожанец и соавт. (1985) выявлено уменьшение концентрации бензодиазепиновых рецепторов, что хорошо согласуется с данными о том, что достаточно интенсивное хроническое стрессирование крыс может приводить к уменьшению плотности как бензодиазепиновых, так и ГАМК-рецепторов. Известно, что различные виды хронического стресса увеличивают скорость обмена и секреции норадреналина в головном мозге и на периферии. Авторы показали: уменьшение аффинности β -адренорецепторов, как и уменьшение $V_{\max}$ α_1 -адренорецепторов может отражать другую сторону адаптивных перестроек, вызванных увеличением секреции норадреналина, а именно — развитие субчувствительности данных рецепторов.

В свете подобных исследований заслуживают внимания серии работ, выполненных в эксперименте о вызванном эмоциональным стрессе: изменения катехоламинов в ядрах мозга крыс, различающихся по поведению в «открытом поле» [Белова Т. И. и др., 1985], а также изменения катехоламинов в ядрах мозга крыс при иммобилизационном стрессе [Иванова Т. М. и др., 1985]. Авторы этих работ показали, что метод «открытого поля» использован для выяснения влияния исход-

ных различий в эмоциональном уровне на особенности участия катехоламинов мозга в регуляции артериального давления в условиях эмоционального стресса. У крыс, различающихся по уровню эмоциональности, концентрация катехоламинов в отдельных ядрах мозга в норме *различна*. В условиях стресса разнонаправленные изменения их концентрации обнаружены только в норадреналинсинтезирующих структурах мозга. При этом нейрохимические процессы, лежащие в основе центральной регуляции артериального давления при эмоциональном стрессе, неодинаковы у животных, исходно различающихся по уровню эмоциональности. Различия определяются особенностями синтеза адреналина в различных областях мозга. Так, адреналинсинтезирующие нейроны области A_1 принимают участие в формировании эмоционального уровня: содержание адреналина A_1 оказалось достоверно выше у эмоционально реактивных крыс. Т. М. Ивановой и соавт. (1985) также установлено, что имеется определенная взаимосвязь изменений уровня адреналина в адреналинсинтезирующей области продолговатого мозга, норадреналина в области синего пятна и дофамина в дофаминсинтезирующей области среднего мозга в условиях эмоционального стресса: резкое снижение уровня катехоламинов в указанных областях сопоставимо с резким повышением артериального давления. Низкий уровень катехоламинов, вызванный изменениями метаболизма исследованных областей мозга, очевидно, приводит к нарушению саморегуляции сердечно-сосудистой функции в условиях эмоционального стресса. В работе В. В. Малышева и Е. Н. Екимова (1985) убедительно показано, что имеется возможность фармакологической коррекции нарушений сократительной функции сердца при стрессе; при этом в опытах на крысах-самцах авторы показали, что центральный тормозной ингибитор — натрия оксибутират, обладающий способностью подавлять стрессорную активацию адренергической и гипофизарной систем, β -блокатор — индерал, предупреждающий действие высоких концентраций катехоламинов, антиоксидант — ионол, блокирующий чрезмерную активацию перекисного окисления липидов в сердце и уменьшающий стресс-реакцию, действуют примерно одинаково. Г. В. Леонтьева (1985) при изучении особенностей регуляции разных звеньев микро-

циркуляторного русла брыжейки крыс при длительном введении микродоз норадреналина установила ускорение венозного возврата крови и реабсорбции тканевой жидкости в сосудистом русле. Прекращение инфузии малых доз норадреналина вызывало эффект депонирования крови в веноулярном русле, в основе которого лежит усиление веноконстрикторных реакций, а в работе Ш. И. Исмаилова, В. В. Рожанца, А. В. Вальдмана (1985) при изучении влияния хронического применения пропранолола на специфическое связывание с мембранами брыжеечных сосудов крыс, впервые выявлена десенситизация α_1 -адренорецепторов пропранолола, что может отражать наличие пресинаптической отрицательной ауторегуляции секреции норадреналина в адренергических терминалях периферических сосудов. Блокада пресинаптических β -адренорецепторов, являющаяся практически полной при использованных дозах пропранолола, может привести к хроническому увеличению норадреналина. В свою очередь, увеличенная концентрация норадреналина может являться причиной наблюдаемой десенситизации α -адренорецепторов.

В настоящее время изучается влияние половых гормонов на эффекты адреноблокирующих средств, что имеет большое значение для акушерской практики. Так, в работе С. Ф. Сливко (1985) было изучено влияние анальгина, промедола, фентоламина, обзидана на болевую чувствительность в условиях измененного уровня половых стероидов. У интактных животных обзидан повышал порог болевой чувствительности. У овариоэктомированных крыс анальгетическое действие заметно снижалось и укорачивалось. У крыс, получавших эстрадиол, порог болевой реакции повышался. Интенсивно изучается вопрос о роли опиоидергических и адренергических механизмов в реализации болеутоляющего действия клофелина [Игнатов Ю. Д., Зайцев А. А., 1985], что проявляется торможением не только эмоционально-поведенческих, но и гемодинамических ноцицептивных реакций. Клофелин в дозах от 0,25 до 1 мг/кг вызывал торможение эмоционального и перцептивного компонентов болевой реакции с одновременным повышением артериального давления, что, вероятно, объясняется выраженным периферическим сосудосуживающим действием препарата в дозе 0,1 мг/кг и выше, маскирующим его центральный гипотензивный эффект.

Известно, что он способен не только воздействовать на процессы адренергической медиации, но и изменять сродство опиоидов к различным типам опиатных рецепторов. Авторы считают, что опиоидергические механизмы не имеют существенного значения для формирования болеутоляющего действия клофелина, так как в эксперименте налоксон не ослаблял его влияния на эмоционально-поведенческие и гемодинамические компоненты ноцицептивных реакций. Болеутоляющее действие клофелина обусловлено активацией адренергических процессов мозга. Авторы полагают, что угнетение эмоционально-поведенческих реакций под его влиянием реализуется путем активации адренергических механизмов мозга через α_1 -адренорецепторы, в то время как торможение гемодинамических проявлений болевого реагирования, очевидно, происходит в результате воздействия клофелина на α_2 -адренорецепторы.

Стресс и беременность. В ряде работ последних лет изучено влияние содержания адренергической системы при эмоциональном напряжении у беременных, рожениц и после родов. Так, в исследовании Wladimiroff и соавт. (1983) изучалось содержание пролактина, кортизола, гормона роста и норадреналина в плазме крови матери во время родов и после родоразрешения. Установлено, что уровень норадреналина значительно повышался во втором периоде родов, затем он снижался. В то же время выявлено статистически значимое снижение уровня пролактина и повышение содержания кортизола в это же время, после родов отмечено снижение кортизола. В работе О. И. Захаровой, Т. А. Старостиной (1985) также показано значительное усиление секреторной активности коры надпочечников, особенно во втором периоде родов ($33,17 \pm 3,26$). И. К. Байтерьяк, А. Х. Яруллин (1983) изучали экскрецию катехоламинов с мочой при беспокойном поведении роженицы. В норме отношение норадреналина к адреналину составляет 2:1 [Касиль Г. Н., 1966]. Авторы у 167 рожениц изучали содержание катехоламинов два раза в сутки и установили, что у рожениц в возрасте до 20 лет при беспокойном поведении резко увеличено содержание адреналина в моче. При этом в ночное время экскреция адреналина с мочой превышает норму в 6 раз и у рожениц до 20 лет превосходит количество норадрена-

лина, происходит сдвиг в сторону адреналина — 1,39:1.

При этом, как это было показано в работе Lescomte и соавт. (1982), беременность сопровождается повышением экскреции катехоламинов с мочой в конъюгированном состоянии, особенно норадреналина. Околоплодные воды содержат катехоламины, но в небольшом количестве и также в конъюгированном виде (особенно норадреналин). После родов наблюдается их значительное снижение, что подтверждает участие в конъюгировании ферментных систем плаценты и плода. Эти изменения метаболизма катехоламинов следует учитывать при изучении активности симпатического отдела нервной системы при беременности. Natrajan и соавт. (1982), определяя уровни катехоламинов (норадреналина и адреналина) в плазме крови при нормальной и осложненной поздним токсикозом беременности, показали, что у женщин с нормальным артериальным давлением средний уровень катехоламинов в этот период значительно снижался. У беременных с гипертензией это снижение было более значительным. На 2-й — 3-й день после родов содержание катехоламинов у рожениц обеих групп незначительно отличалось от такового во время беременности. В обеих группах во время беременности отмечена значительная корреляция между уровнем адреналина и норадреналина. Авторы приходят к важному выводу о том, что результаты исследования не подтверждают гипотезу о повышении активности симпатической нервной системы у беременных с гипертензией. Поэтому этот вопрос окончательно не решен и до настоящего времени. Lederman и соавт. (1978) изучили взаимосвязь между проявлениями беспокойства с чувством страха у рожениц и показателями катехоламинов в трех периодах родов у рожениц с нормальным течением родов. Определяли содержание адреналина, норадреналина и кортизола в третьем триместре беременности, в процессе родов и после них. При раскрытии маточного зева на 3 см беспокойное поведение роженицы коррелирует с содержанием эндогенного адреналина. При этом высокий уровень адреналина отчетливо связан с низкой маточной активностью в начале второй половины периода раскрытия, а при затяжном течении родов — при раскрытии маточного зева на 3—10 см. Взаимосвязь между

содержанием адреналина и прогрессом родов авторы объясняют с позиций адренергической иннервации матки. Установлено, что содержание адреналина, норадреналина и кортизола взаимосвязано с маточной активностью. Авторы определяли чувство страха по шкале Спилберга (1970), а маточную активность — в единицах Монтевидео, и у 12 рожениц применялась наружная гистерография. При раскрытии маточного зева на 1—2 см концентрация адреналина не отличалась от показателей в III триместре беременности. При раскрытии маточного зева на 3—5 см возрастала экскреция адреналина и норадреналина, но не кортизола по сравнению с третьим триместром беременности. При этом у рожениц, получавших психотропные средства и анальгетики, длительность родов была более продолжительной (9,08 ч против 5,24 без применения лекарственных средств). Авторы подчеркивают, что уровень адреналина отчетливо коррелирует с длительностью родов и маточной активностью, измеренной в единицах Монтевидео. Экскреция норадреналина дала отрицательную корреляцию с маточной активностью, измеренной в ед. Монтевидео, и положительную корреляцию с длительностью родов. Кортизол коррелирует с уровнем психического напряжения. Экскреция норадреналина дает отрицательную корреляцию с длительностью родов, а концентрации адреналина и кортизола отчетливо повышались при раскрытии маточного зева на 10 см по сравнению с раскрытием маточного зева на 3—5 см. Содержание норадреналина в конце первого периода родов повышается с чувством страха, психического напряжения роженицы. Фармакологически адреналин ассоциируется с низкой маточной активностью, а норадреналин — с ее повышением. Исследования авторов показали, что физиологическое повышение в плазме крови адреналина связано с низкой маточной активностью и более длительным течением родового акта, особенно при раскрытии маточного зева на 3—5 см. Высокий уровень в плазме крови кортизола связан с психологическим стрессом и длительным течением первого периода родов. Наибольшая физиологическая функция кортизола состоит в мобилизации глюкозы, что проявляется отчетливо в мышечной деятельности. Таким образом, эти данные показывают, что имеется связь между психическим напряжением, содержанием адреналина и дли-

тельностью родов с учетом степени раскрытия маточного зева.

Нами [Абрамченко В. В., Аржанова О. Н., Чудинов Ю. В. и др., 1981] изучались оценка свойств высшей нервной деятельности у беременных и рожениц и сопоставление индивидуальных особенностей высшей нервной деятельности женщин с уровнем биогенных аминов. У 250 беременных проведена психологическая оценка свойств высшей нервной деятельности; одновременно определялись содержание адреналина и норадреналина в крови и моче, гистамина в крови и гистаминазы в тканях, а также моторная функция матки. Использовалась психологическая методика Спилберга — Ханина. При выраженном психомоторном напряжении и патологии родов наблюдалось уменьшение содержания норадреналина до $1,10 \pm 0,06$ мкг/л, при нормальных родах $2,17 \pm 0,22$ мкг/л. Отмечено снижение концентрации гистамина в 2,5 раза, нарушение моторной функции матки. Выявлена достоверная корреляция между функциональным состоянием высшей нервной деятельности беременных со снижением уровня биогенных аминов, что может иметь значение в диагностике патологических состояний во время беременности и родов. Применение нейротропных средств нормализовало характер родовой деятельности и биохимические показатели. При этом нами [Абрамченко В. В., Немчин Т. А., Каплун И. Б. и др., 1985] доказаны центральные эффекты нозепама на сократительную деятельность матки — его применение уменьшало эмоциональное напряжение, чувство тревоги и в 40% случаев приводило к снижению психосоматического индекса. Нозепам улучшал координацию маточных сокращений, что вело к снижению количества аномалий родовой деятельности.

При некоторых осложнениях беременности (недонашивание), особенно при угрозе ее прерывания, выявлено закономерное снижение содержания адреналина, допамина, ДОФА и повышение норадреналина, что, по мнению И. П. Грыжака, Л. В. Тимошенко (1980) указывает на активацию симпатического отдела и угнетение адреналового звена симпатико-адреналовой системы. При этом снижение экскреции катехоламинов более выражено у беременных с привычным невынашиванием или при повторной угрозе прерывания данной беремен-

ности. В этой связи представляют большой интерес исследования, проведенные Е. Т. Михайленко и соавт. (1985) о взаимосвязи функционального состояния иммунной и симпатико-адреналовой систем у женщин с невынашиванием беременности и обоснование патогенетической терапии данной патологии. Авторы выявили, что наряду с нарушениями функциональной активности этих систем происходит снижение иммунологической направленности (реактивности) организма. С целью рациональной патогенетической терапии в комплекс лечебных мероприятий при невынашивании был включен препарат 1-ДОФА-стимулятор функции симпатико-адреналовой системы, доза подбирается индивидуально, начиная с относительно малой — 0,25 г/сут, и постепенно ее увеличивают до 2 г/сут. Лечение было проведено в сроки 5—27-и недель у 86 женщин. При применении 1-ДОФА быстрее проходили боли, снижался тонус матки, раньше наступало выздоровление, сокращался койко-день с 26,6 до 17,4 дня. Быстрее происходила нормализация функции симпатико-адреналовой системы, что проявлялось в более быстром и полном восстановлении показателей катехоламинов до нормы, а также положительное влияние проводимой терапии на показатели иммунного статуса беременных. Таким образом, по мнению Е. Т. Михайленко и соавт. (1985), полученные данные свидетельствуют о том, что включение препарата 1-ДОФА в комплекс лечебных мероприятий при невынашивании беременности оказывает положительное влияние на клиническую картину заболевания, нормализацию функций симпатико-адреналовой и иммунной систем, нарушенных при этой патологии. В результате сокращаются сроки лечения, что дает значительный экономический эффект.

В то же время при гипертензивных состояниях, напротив, необходима терапия, направленная на угнетение симпатической нервной системы. При этом все вещества, действующие как ингибиторы ее, могут быть подразделены на следующие группы: 1. Вещества, оказывающие центральный эффект (клонидин, α -метилдопа, гуанабенз, резерпин); 2. β -адренергические блокаторы (пропранолол, метопролол, недолол, атенолол, тимолол, пиндолол). 3. Периферические α -адренергические блокаторы (неселективные — феноксibenзолин, фентоламин). 4. Преимущественно α_1 -селективные адренерги-

ческие блокаторы (празозин, тримазозин, теразозин, индорамина, лабеталол) [Weber, Drayer, 1984].

В настоящее время интенсивно изучаются вопросы о комбинации веществ, применяемых в лечебной практике. Как показывают исследования Г. Н. Гиммельфара и соавт. (1981), при последовательном введении обзидана и новодрина в условиях уже измененного общими анестетиками метаболизма, адренореактивные структуры оказывают влияние на метаболизм углеводов. Авторы полагают, что изучение характера и интенсивности изменений углеводного обмена, вызванного адренергическими препаратами на фоне различных видов анестезии, способствует определению целесообразности их применения в анестезиологической практике, Bradshaw и соавт. (1980) показан эффект дроперидола, который в экспериментах на собаках уменьшал почечную вазодилатацию, вызванную допамином. Чанг (1981) подчеркнул, что при выборе анестетика следует помнить, что фторотан (галотан) и морфин усиливают угнетение кровообращения, вызываемое β -блокаторами. На необходимость применения ритодрина вместе с атропином при операции кесарева сечения указывают С. Каукинен и Л. Каукинен (1978). Гораздо сложнее учитывать адренергические реакции на анестезию. Особое значение приобретают исследования о влиянии ритодрина на эндокринную часть поджелудочной железы матери и плода. Aerts и соавт. (1985) вводили беременным крысам внутримышечно 0,5 мг ритодрина 4 раза в сутки в течение 6 дней. Ритодрин у матери вызывал быстрое, но преходящее повышение в плазме крови уровня инсулина, не влияя на концентрацию глюкозы. Ритодрин не оказывал влияния на массу тела плодов, при этом наличие у них в крови как глюкозы, так и инсулина не вызывало морфологических изменений со стороны эндокринного отдела поджелудочной железы. В то же время Assche, Aerts (1983) показали, что длительная активация β -адренорецепторов β -адреномиметиками в период внутриутробного развития плода не оказывает влияния на эндокринную часть поджелудочной железы плода.

В современных условиях приобретают интерес исследования по метаболизму ^3H -ритодрина, особенности его всасывания и распределения у беременных крыс, что нашло отражение в работе Nishiyama и соавт. (1985),

которые вводили беременным крысам ритодрин однократно внутривенно или внутрь 2 мг/кг/сут в течение 7 дней, начиная с 17-го дня беременности. Максимум радиоактивности по ^3H -ритодрину наблюдался в пределах 30 мин после разового введения внутрь. После внутривенного введения радиоактивность в большинстве тканей была выше, чем в плазме крови и практически полностью исчезала через 48 ч после введения ^3H -ритодрина. У плодов регистрировали *незначительную* радиоактивность по ^3H -ритодрину как после разового, так и курсового его введения.

Печень. Функция печени при токолизе, проводимом с помощью β_2 -адреномиметика фенотерола (партусистена), по данным И. Хольторфа и соавт. (1978), не повреждается. Это важно, так как известно, что для акушера внутрипеченочный холестаз во время беременности представляет особый интерес из-за высокой частоты преждевременных родов, которая может достигать 40%. Однако этот вопрос нуждается в изучении [Lehtonen et al., 1982].

В настоящее время изучается эффект β_2 -адренергической стимуляции на липиды сыворотки крови. Показано, что сальбутамол, применяемый более 3-х месяцев в дозе 2 мг три раза в сутки, не повышает уровень свободных жирных кислот, которые могут вызвать аритмию сердца. Отечественными исследователями [Прилипко Л. Л. и др., 1983] также изучалась роль липидов в изменении свойств β -адренорецепторов мозга при эмоционально-болевым стрессе. Одним из последствий стресса является выраженное снижение адренореактивности организма. В основе этого эффекта может лежать нарушение механизмов, участвующих в процессах трансмембранной передачи сигналов от адренорецепторов к исполнительным ферментным системам (аденилатциклазе, протеинкиназам и др.). Известно, что при стрессе происходят существенные изменения липидного метаболизма, к важнейшим из них следует отнести активацию перекисного окисления липидов. Meinen (1981), Grospietsch и соавт. (1982) в эксперименте на кроликах установили, что введение фенотерола в дозах 0,6; 20 и 80 мкг/кг/мин увеличивает массу тела кролика. Фенотерол в дозах 0,6 и 20 мкг/кг/мин не ведет к изменению гематокрита, гемоглобина или белка в сыворотке крови.

Весьма важную часть проблемы метаболизма адренергических средств занимают вопросы фармакокинетики, в частности, абсорбции, распределения, метаболизма. Lowenthal и соавт. (1984) изучили свыше 20 β -адренергических средств, которые употребляются в Восточной Европе, и 6 препаратов, используемых в США. Авторы показали, что в общем фармакодинамический эффект β -блокирующих средств был схожим, однако биотрансформация, включая и фармакокинетику, нуждается в дальнейших исследованиях. Lin и соавт. (1984) также провели анализ по определению ритодрина методом жидкостной хроматографии с электрохимическим определением, и этот метод сравнивали с методом радиоиммунного его определения.

Адренергические средства и простагландины

Важное значение приобретает вопрос о влиянии простагландинов на нервную систему. Так как они обнаруживаются во многих органах и тканях, то исследователи прежде всего изучают их влияние на периферическую нервную систему, что имеет большое значение для акушерско-гинекологической практики. Причем при стимуляции адренергических нервов и введении норадреналина выделение ПГ из органов значительно повышается. На этом основании было высказано предположение, что ПГ вмешиваются в физиологические процессы непосредственно на уровне эффекторных клеток. Вместе с тем, имеется немало данных о том, что ПГЕ₁ и ПГЕ₂ способны *ослаблять* реакции ряда органов, возникающие при раздражении иннервирующих их адренергических нервов [Euler, 1969]. Показано также, что ПГЕ₁ и ПГЕ₂ *уменьшают* выделение норадреналина из указанных органов при раздражении адренергических нервов [Wonnmalm, 1971, 1973; Stjärne, 1973 и др.]. Важным направлением в научных исканиях является изучение влияния ПГЕ₁₋₂ на адренергические реакции сосудов мозга. В литературе имеются указания о том, что эти простагландины способны *угнетать* сосудистые реакции норадреналина и подавлять его секрецию из окончаний симпатических нервных волокон. Так, Э. С. Габриелян, Э. А. Амроян (1977) в остром

эксперименте на кошках методом резистографии выявили способность ПГЕ₁ и ПГЕ₂ снижать цереброваскулярное сопротивление и артериальное давление. При этом ПГЕ₁ значительно уменьшает прессорные эффекты норадреналина и симпатической стимуляции в отношении мозговых сосудов. При внутривенной инфузии ингибитора биосинтеза ПГ — индометацина это свойство усиливается. Авторы полагают, что не исключена возможность участия ПГЕ в механизмах адренергической регуляции мозгового кровообращения. К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов (1981) подчеркивает, что одним из важных факторов, влияющих на уровень концентрации ПГ и длительность ее поддержания в органах и тканях, является биотрансформация. При этом метаболизм лекарственного вещества проходит в две фазы. Реакции 1 фазы обуславливают специфическую перестройку в молекуле субстрата с образованием функциональных групп. Обычно конечный продукт биотрансформации приобретает увеличенную гидрофильность по сравнению с исходной молекулой. Биотрансформация в ходе таких реакций обычно предшествует реакциям конъюгации. Авторы указывают, что для практического врача представляет несомненный интерес тот факт, что биотрансформация одних лекарственных веществ может существенно изменяться под влиянием других веществ, а также зависит от характера питания, возраста, пола, факторов окружающей среды, патологических состояний и др.

В. Д. Муратов, В. М. Булаев (1981) в этой связи также считают необходимым остановить наше внимание на том, что снижение содержания ПГ в тканях вследствие блокады ПГ-синтетазы ее ингибиторами (индометацином и др.) сопровождается повышением выделения норадреналина из органов и усилением их ответных реакций на стимуляцию адренергических нервов. Эти данные, а также и не упомянутые на страницах этой работы, явились основой для развития представлений о влиянии ПГЕ на адренергическую передачу на пресинаптическом уровне, т. е. их действие сводится к нарушению процесса выделения норадреналина из окончаний адренергических нервов.

В этой же связи важное значение приобретает механизм инотропного действия катехоламинов. По данным М. К. Алиева и соавт. (1979), катехоламины,

которые связываются в специфических местах на поверхностной мембране клетки, активируют фермент аденилатциклазу, который образует цАМФ из АТФ. Увеличение содержания цАМФ активирует протеинкиназу, что приводит к фосфорилированию дополнительных кальциевых каналов и большему поступлению кальция внутрь клеток. В результате этого образуется большое число активных актомиозиновых комплексов и увеличивается сила сокращения.

Накопленные в последние годы данные свидетельствуют и об участии катехоламинов в обеспечении эффективного транспорта кальция внутрь саркоплазматического ретикулума. Известно, что в присутствии катехоламинов, взаимодействующих с β -рецепторами на поверхностной мембране клетки сердечной мышцы, резко возрастают не только сила и скорость сокращения мышцы, но и уровень и скорость расслабления. Это предполагает участие системы кальциевого насоса в качестве промежуточного звена в цепи реакций, следующих за взаимодействием катехоламинов с поверхностной мембраной. Установлено, что в присутствии цАМФ и цАМФ-зависимого фермента протеинкиназы существенно возрастает скорость аккумуляции кальция внутри изолированных ретикулярных пузырьков. При этом в присутствии цАМФ наблюдается фосфорилирование 2-белковых компонентов мембран системы кальциевого насоса с молекулярной массой 15 000 и 22 000 дальтон. Предполагается, что это фосфорилирование и обеспечивает определенное структурное изменение в молекуле кальций-зависимой АТФ-азы, что приводит в конечном счете к ускорению кальциевого транспорта. Эти данные имеют большое значение и для акушерской практики. Последовательность событий, приводящих к конечному эффекту, представлена ниже: катехоламины — активирование аденилатциклазы — увеличение уровня цАМФ — стимуляция протеинкиназы — фосфорилирование белков — активирование кальций-зависимой АТФ-азы — ускорение аккумуляции кальция — ускорение расслабления мышцы.

С ростом силы и скорости сокращения и расслабления мышцы повышается потребление АТФ всеми структурами — миофибриллами, саркоплазматическим ретикулом, сарколеммой.

Механизм угнетающего действия ПГЕ на выделение

медиатора обусловлен, очевидно, тем, что имеется способность этих веществ ограничивать поступление Ca^{2+} в пресинаптические окончания, которые стимулируют выделение норадреналина из везикул [Муратов В. Д. и др., 1981]. В функциональном отношении ПГЕ-рецепторы близки к пресинаптическим α -адренорецепторам, при участии которых также нарушается транспорт ионов Ca^{2+} в адренергические окончания и ограничивается выделение из них норадреналина.

На основании приведенных данных Hedqvist (1977), Hedqvist и соавт. (1980) сформулировали гипотезу, согласно которой пресинаптические ПГЕ-чувствительные рецепторы и α -адренорецепторы участвуют в механизмах обратной отрицательной связи, ограничивающих выделение норадреналина из адренергических окончаний. Wennwalm (1971) показал, что в ответ на адренергическое нервное раздражение появляется тенденция к образованию ПГ, особенно ПГЕ. Поэтому, по мнению Х.-Дж. Места, В. Шиголлейта, В. Ферстера (1982), увеличение концентрации ПГЕ отражает повышенную деятельность симпатической нервной системы, что имеет место при стрессе. Авторы показали, что концентрация ПГЕ значительно увеличивается по сравнению с исходной во время и после стресса. Концентрация $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ при стрессе не изменяется, а концентрация тромбоксана В_2 также не менялась, но после стресса значительно увеличивалась. Одновременно стрессовая реакция вызывает повышение сердечного ритма, систолического артериального давления и концентрации в плазме ПГЕ, $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ и тромбоксана В_2 . Выявлено также противосудорожное действие ПГЕ_2 на моделях эпилепсии у животных (в дозе 40—50 мкг). Противосудорожный эффект ПГЕ_2 может быть связан с повышением уровня ГАМК в мозге животных [Rosenkranz et al., 1982]. Эти данные могут иметь существенное значение при лечении тяжелых форм позднего токсикоза беременных.

Все еще остается малоизученным вопрос о соотношении адренергических и холинергических механизмов адаптации [Kadlec et al., 1980]. Одним из возможных компонентов в цепи регуляторно-компенсаторных изменений метаболизма и кровообращения головного мозга является ПГ.

Внутривенное введение ПГЕ₁ или ПГЕ₂ увеличивает кровоток путем общего расширения сосудов с уменьшением периферического сопротивления, что находит отражение в увеличении сердечного выброса, сопровождающегося уменьшением артериального давления. Так, в коже подопытных животных наблюдается увеличение проницаемости капилляров, а у человека отмечена стойкая гиперемия сосудов кожи, сопровождаемая появлением отеков.

ПГЕ₁ — эффективный ингибитор агрегации тромбоцитов и антагонист сАМР, стимулирующего слипание тромбоцитов. Напротив, ПГЕ₂ ускоряет агрегацию тромбоцитов, способствуя внутрисосудистому свертыванию крови.

В настоящее время не вызывает сомнений участие ПГ в формировании клеточного ответа на внеклеточную гормональную регуляцию. Не исключено, однако, что эндогенные ПГ проявляют свое действие и внутри клеток до выделения, т. е. играют роль внутриклеточных «мессенджеров», оказывая непосредственное влияние на метаболизм клетки. Предполагают, что ПГ образуются эффекторной клеткой в ответ на воздействие нейромедиатора и регулируют процесс синаптической передачи на уровне пре- или постсинаптической мембраны. Возможно, что ПГФ и ПГЕ являются конкурентными модуляторами секреции норадреналина, а норадреналин, в свою очередь, стимулирует их биосинтез [Марков Х. М., 1979]. Эффекты ПГЕ₂ и холинергических средств выявило повышение внутриглазного давления у кроликов. В то же время местное предварительное введение карбохола и физостигмина устраняет повышение внутриглазного давления [Golubovic et al., 1982]. ПГ выполняет роль локального саморегулирующего механизма по принципу отрицательной обратной связи, препятствующего чрезмерной активации симпатической нервной системы [Coseani et al., 1966; Ramwell et al., 1966].

Установлено также влияние ПГ на тонус сосудистой стенки. ПГ группы А и Е известны как вазодепрессоры, и ПГЕ ослабляет вазоконстрикцию, вызванную норадреналином. Действие ПГФ_{2α} зависит от фазы и имеет двухфазный характер. Л. В. Говорова, А. Г. Кучеренко, Х. М. Марков (1982) в экспериментах на крысах показали, что ПГЕ преимущественно связаны

с адренергическими, а ПГФ — с холинергическими медиаторными процессами [Weeks, 1975]. Авторы показали, что циркуляторная гипоксия дает увеличение уровня ПГ и активацию симпато-адреналовой системы. Как известно, ПГФ, в отличие от ПГЕ, усиливает эффекты симпатической стимуляции и увеличивает чувствительность адренорецепторов [Metz et al., 1980]. Облегчение адренергической передачи, вызываемое ПГФ, обнаружено в гладкомышечных элементах сосудистой стенки [Глебов Р. Н., Крыжановский Г. Н., 1978]. Однако о влиянии ПГ на холинергическую передачу судить трудно, ибо этому вопросу уделяется мало внимания [Bartho, 1979; Vrgb et al., 1979a,b].

ПГЕ₂ оказывает стимулирующее влияние на холинергическую передачу в надпочечниках собак, передачу возбуждения с холинергических нервов на кишечник [Hall et al., 1975].

Некоторые ПГ оказывают стимулирующее влияние на афферентные нервные окончания, участвующие в восприятии болевых ощущений. Так, ПГЕ₁ и ПГЕ₂ могут вызывать болевую реакцию — боль в месте инъекции, т. е. повышают чувствительность болевых рецепторов к действию механических и химических раздражителей [Ferreira et al., 1978, 1980, 1982]. К этому следует добавить еще один, притом весьма важный аспект — выявление специфических особенностей ПГ, указывающих на то, что некоторые эндогенные вещества, относящиеся к внутриклеточным модуляторам, ослабляют анальгетический эффект опиатов, в частности, таким свойством обладают ПГ, циклические нуклеотиды, ионы кальция. Так, ПГЕ₁, ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} в дозе 200 мкг/кг значительно ослабляют анальгетический эффект тетрапептидамида. В работе В. В. Закусова, В. М. Булаева, Р. У. Островской (1982) было показано, что морфин и аналоги эндогенных пептидов проявляют отчетливое сходство. Некоторые ПГ, циклические нуклеотиды, ослабляющие анальгетический эффект морфина, уменьшают также выраженность анальгезии, вызванной изученными тетрапептидами. Известно, что некоторые внутриклеточные модуляторы принимают участие в формировании болевой реакции. Установлено, что при болевой стимуляции концентрация ПГ в центральной нервной системе повышается. ПГ группы Е вызывают боль у животных при различных

путях введения и усиливают эффект различных аналогенных средств, особенно брадикинина. Гиперальгезия, вызываемая ПГЕ₁, ослабляется морфином и усиливается налоксоном [Ferreira, Nakamura, 1979]. Одним из возможных звеньев, на уровень которых осуществляется взаимодействие между ПГ и опиатами, является аденилатциклаза [Закусов В. В. и др., 1982]. Эти данные дают основание полагать существование сложной регуляции функционального состояния опиатных рецепторов. ПГ оказывают влияние на ЦНС, в частности, ПГЕ влияет не только на центральные, но и на периферические механизмы терморегуляции: при центральном действии отмечается гипертермия, при периферическом — снижение температуры тела.

Таким образом, ПГ принимают участие в передаче нервных импульсов в различных отделах нервной системы, оказывая модулирующее влияние на синаптические процессы на пре- и постсинаптическом уровнях.

Адреномиметики и сердечно-сосудистая система

Исключительный интерес в связи с широким применением β -адреномиметиков приобретают исследования, посвященные изучению состояния сердечно-сосудистой системы у беременных. Kaulhausen и соавт. (1974) изучили величины сердечного выброса при лечении преждевременных родов ритодрином. Авторы показали, что при его инфузии сердечный выброс увеличивается и за счет этого устанавливается гомеостаз. Систолическое артериальное давление в процессе инфузии повышалось на 12%, а диастолическое снижалось на 10%. Среднее артериальное давление оставалось стабильным, но пульсовое повышалось в течение 30 минут инфузии препарата. При этом повышение сердечного выброса превышало контроль на 56% в течение 40 мин. Незначительное снижение сердечного выброса на 35% выявлено в течение 60 мин инфузии препарата, так как уменьшается венозный возврат, обусловленный угнетением маточной активности. Steyer и соавт. (1979), Ст. Иванов, Ц. Цанов (1980) изучали возможную опасность воздействия токолиза фенотеролом (партусистеном) на миокард. Авторами не

выявлено ни в начале, ни в конце лечения какой-либо опасности для функции миокарда при применении фенотерола на основе изучения в сыворотке крови активности фермента кретинокиназы. По данным Ст. Иванова и соавт., при сравнительной оценке токолиза партусистеном и пре-паром лишь в единичных наблюдениях отмечены нарушения по данным электрокардиограммы при использовании партусистена, и на этом основании авторы отдают предпочтение препарату пре-пар. Chimuga и соавт. (1981) изучали влияние длительного применения β -адреномиметиков на состояние сердечно-сосудистой системы и метаболические процессы. После введения 800 мкг тербуталина авторы не выявили некроза участков миокарда. У 15 женщин, получавших во время беременности тербуталин в больших дозах и в течение длительного времени, проведен анализ с точки зрения прогноза в отношении состояния детей. Дозы препарата составили 20,6 мг при внутривенном и внутримышечном введении и 1276 мг при приеме внутрь. У новорожденных детей не отмечено его отрицательного влияния. В экспериментах на крысах авторы установили, что при дозе 800 мкг и сроке беременности 4 и 8 недель выявлена тенденция к снижению массы тела, печени и сердца как у матери, так и у плода, а также массы плаценты. Концентрация цАМФ в сыворотке крови плода была ниже, чем в контрольной группе. Концентрация цАМФ и цГМФ в тканях сердца матери и плода также имела тенденцию к снижению, но участков некроза миокарда не было выявлено, о чем имеются указания в работах других исследователей о применении β -адреномиметиков. Наиболее полным является исследование Von Oddoy и соавт. (1982), когда авторы применяли две дозы фенотерола (партусистена) при внутривенном введении, длительно, свыше 90 мин, 20 беременным с целью лечения угрожающих преждевременных родов, при этом у 10 беременных было нормальное артериальное давление, а у 10 повышенное. Выявлено, что снижение диастолического артериального давления в ответ на введение фенотерола было более выраженным у женщин с артериальной гипертензией, и в этой же группе уменьшалось среднее артериальное давление, в то время как тахикардия одинаково часто наблюдалась в обеих группах. Частота сердцебиения плода по данным кардио-

токографии в виде его повышения и более раннего начала изменений отмечена в группе с нормальным артериальным давлением, при этом имелась тенденция к угнетению двигательной активности плода. Таким образом, инфузия фенотерола в дозе 0,021 мкг/мин с нормальным артериальным давлением и 0,042 мкг/мин — с повышенным является наиболее эффективной при лечении угрожающих преждевременных родов и не оказывает существенного влияния на функцию сердечно-сосудистой системы. По данным Schwarz, Retzke (1983), применение тербуталина при лечении угрожающих преждевременных родов показывает, что он оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему в виде умеренного повышения систолического артериального давления и легкого снижения диастолического и, как следствие, — повышения пульсового давления. Умеренное повышение ЧСС отмечается у всех беременных при применении этого препарата. Не выявлено серьезных побочных эффектов ни у одной беременной. Только лишь во время интенсивной инфузионной терапии наблюдается иногда чувство дрожания в теле, чувство прилива крови, которые вызывают чувство дискомфорта у беременных. Nosenrud и соавт. (1983) также показали, что при внутривенном введении ритодрина в дозе 100 мкг/мин в сроки беременности 12—30 недель у 11 женщин, с увеличением дозы на 50 мкг/мин каждые 20—15 мин — до прекращения родовой деятельности — вызывало у беременных увеличение ЧСС с 85 до 119 в/мин, снижение диастолического и среднего артериального давления было незначительным, увеличивались ударный и минутный объемы кровообращения. Авторы рекомендуют осторожно применять его у беременных с ишемической болезнью сердца. Почти те же закономерности выявлены при применении β -адреномиметика кленбутерола у 12 соматически здоровых женщин на 35—38-й неделях беременности. Применение препарата в дозе 100 мкг внутривенно давало максимальное повышение ЧСС матери и плода на 13 и 7% соответственно. У матери систолическое артериальное давление повышалось на 6%, в то время как диастолическое — на 8%. Дыхательные движения и двигательная активность плода при применении кленбутерола внутрь не изменялись, это свидетельствует, что препарат не оказывает влияния на его

центральную нервную систему. Уровень глюкозы в крови матери не изменялся [Wladimiroff, Roodenburg, 1982]. К этому надо добавить, что применение β -адреномиметиков требует тщательного обследования сердечно-сосудистой системы, ибо, как показывают исследования Роп-Е1 и соавт. (1983), которые на протяжении двух лет у 190 беременных применяли β -адреномиметики и у четырех из них выявили нераспознанную кардиальную патологию, у этих женщин прием препаратов сопровождался тяжелой и длительной тошнотой, загрудинными болями, изменениями на электрокардиограмме в виде снижения зубца ST, суправентрикулярной тахикардией, что потенциально опасно для здоровья беременных. Авторы считают, что введение β -адреномиметиков беременным связано с различными метаболическими и кардиоваскулярными побочными эффектами — тахикардией матери и плода, снижением артериального давления и даже более грозными осложнениями — отеком легких, тяжелым ацидозом и стенокардией [Barden et al., 1980; Tye et al., 1980 и др.]. Единичные исследования посвящены влиянию β -адреномиметиков на сердечно-сосудистые системы плода и матери в хронических экспериментах на овцах [Vojsek, Lampè, 1985]. Авторы за сутки перед опытом имплантировали катетеры в сонные артерии и яремные вены беременным овцам (110—130 дней беременности) и плодам. Внутривенное введение тербуталина в дозе 100 мкг матери вызывало у нее повышение ЧСС на 19%, и у плода — на 10%, и систолического артериального давления у матери на 9%, у плода — на 5%. Диастолическое артериальное давление снижалось у матери на 7%, а у плода не изменялось. Введение тербуталина в вену плода вызывало у него сходные сердечно-сосудистые эффекты, но с более коротким латентным периодом.

В. В. Абрамченко, В. Н. Моисеевым, Н. Б. Мининым (1986) была проведена сравнительная оценка состояния центральной гемодинамики при лечении β -адреномиметиком алуpentом дискоординированной родовой деятельности. Были изучены изменения гемодинамики при различных способах введения и дозировках алупента с целью разработки методики, обеспечивающей наименьшее побочное влияние на состояние кровообращения. У 150 рожениц в возрасте от 18 до

28 лет в первом периоде родов применялся алулент для лечения дискоординации родовой деятельности. Первородящих было 97, повторнородящих — 53. У плода регистрировалась прямая электрокардиография с фиксацией электрода на его головке. 120-и женщинам (1-я группа) внутримышечно вводили 0,5 мг алулента и регистрировали показатели центральной гемодинамики на протяжении 4—6 ч. 30-и женщинам (2-я группа) после исходного обследования при помощи микроперфузора фирмы «Braun» начинали вводить препарат с таким расчетом, чтобы ЧСС рожениц не превышала 100 в 1 мин. В среднем инфузия алулента продолжалась 60 мин при скорости введения 0,06 мг/ч.

Основные показатели центральной гемодинамики определяли методом интегральной реографии тела (РГ-1-01) в течение часа после введения алулента или начале его микроперфузии. Были изучены следующие показатели центральной гемодинамики: ударный индекс сердца (УИ), коэффициент дыхательных изменений ударного объема сердца (КДИ), отражающий состояние механики дыхания, сердечный индекс (СИ), коэффициент интегральной тоничности (КИТ), определяющий системный артериальный тонус сосудов [Колесников И. С. и др., 1981]. Результаты исследований обработаны статистически с применением непараметрического критерия Вилкоксона.

У рожениц при одномоментном внутримышечном введении алулента было отмечено, что в среднем через 12 ± 3 мин родовая деятельность прекращалась. Происходило некоторое снижение базального тонуса матки, увеличивалась средняя частота сердцебиений плода, возрастал миокардиальный рефлекс и увеличивалось число шевелений плода.

В среднем через 78 ± 9 мин появлялись первые схватки, которые становились регулярными через 18 ± 3 мин.

При внутривенной инфузии алулента через 7 ± 1 мин родовая деятельность прекращалась, а через 27 ± 4 мин после начала введения препарата отмечалось снижение базального тонуса матки в два раза. После этого введение алулента прекращали. Через 50 ± 5 мин на фоне сниженного базального тонуса возникали слабые регулярные схватки с тенденцией к постепенному усилению.

При обоих способах введения препарата происходило выраженное уменьшение КДИ, что может свидетельствовать об улучшении условий механики дыхания на фоне воздействия β -адреномиметика. При внутримышечном введении 0,5 мг алупента у рожениц наблюдались резкие изменения основных показателей гемодинамики. Возникла выраженная артериальная гипертензия уже через 15 мин после введения препарата. Максимальные изменения отмечались со стороны объемных показателей центральной гемодинамики. УИ к 15-й минуте наблюдений возрастал в среднем на 17% и статистически достоверно превышал свои исходные значения на протяжении 60 мин исследований. Основным показателем объемной производительности сердца (СИ) через 15 мин после введения алупента увеличивался на 90%, а к 30-й минуте — на 97% по сравнению с исходными значениями. Изменение объемной производительности сердца возникало не за счет увеличения его УИ, который, как говорилось, увеличивался всего на 17%, а в результате появления выраженной тахикардии, сохраняющейся на протяжении всего исследования. Так, ЧСС превосходила исходные значения на 15-й и 30-й минутах исследования на 63 и 57% соответственно. Нормализация объемных показателей центральной гемодинамики отмечалась лишь через 60 мин после введения алупента.

Характерно также резкое изменение КИТ, отражающего системный артериальный тонус: к 15-й и 30-й минутам наблюдений он увеличивался в среднем на 6,7 и 5,9 ед. соответственно. Значения КИТ, зарегистрированные в течение всего периода исследований, достигали уровня, характерного для гипертонических состояний и выраженного нарушения периферической микроциркуляции [Моисеев В. Н., 1980].

При использовании метода внутривенной микроперфузии алупента изменения основных показателей центральной гемодинамики были менее выраженными. Так, увеличение СИ на 15-й и 30-й минутах исследования составляло соответственно 39 и 27%, причем уровень СИ в этих случаях был значительно и статистически достоверно меньшим, чем при внутримышечном введении препарата. Некоторое возрастание СИ было целиком связано с повышением ЧСС, которая увеличивалась на этих этапах соответственно на 30

и 16%, в то время как ударная производительность сердца оставалась неизменной. Тем не менее ЧСС в среднем не превышала 100 в 1 мин, т. е. сохранялась на вполне допустимом уровне. Как и в 1-й группе наблюдений, при использовании микроперфузии алулпента отмечалось повышение системного артериального тонуса (КИТ), но оно было незначительным и составляло 3,1 и 1,6 ед. на рассматриваемых этапах, т. е. его уровень во 2-й группе был значительно меньшим, чем в 1-й. Не отмечалось во 2-й группе и статистически достоверных изменений по сравнению с исходным уровнем среднединамического артериального давления.

Таким образом, использование микроперфузии алулпента дает менее выраженные изменения основных показателей центральной гемодинамики. Необходимо подчеркнуть, что абсолютные значения УИ и СИ не превосходили своих нормальных значений более чем на 10—15% на протяжении всего периода исследования.

Биосинтез и секреция гормонов при применении адренергических средств

За прошедшие несколько десятилетий эндокринологи и специалисты в области клеточной биологии получили массу сведений о процессах, касающихся синтеза гормонов. Накопление этой новой информации, по мнению Дж. Ф. Хэбинера (1985), было обязано сочетанию ряда факторов: применению радиоактивных изотопов для метки предшественников и промежуточных продуктов, образующихся в ходе различных путей биосинтеза; разработке более тонких и чувствительных методик анализа клеточных компонентов; усовершенствованию клеточных и бесклеточных систем, на которых проводят исследования биосинтеза в условиях *in vitro*. Помимо этого, непрерывное повышение разрешающей силы трансмиссионного электронного микроскопа в сочетании с разработкой чувствительных иммунохимических, цитохимических и автордиографических методик выявления субклеточной локализации гормонов и вновь синтезируемых белков, позволило получить сведения о точном местонахождении синтетических реакций в клетке.

Катехоламины представляют собой дигидроксильированные фенольные амины и включают дофамин, адреналин и норадреналин. В настоящее время весьма подробно изучены этапы биосинтеза в симпатических нейронах, субклеточная локализация этапов биосинтеза, секреторный процесс в симпатических нервах, стадии, происходящие в мозговом слое надпочечников, секреция, регуляция секреции и биосинтеза, избирательное высвобождение, метаболизм и инактивация.

Определение общей и термостабильной щелочной фосфатазы. Для выявления функционального состояния плаценты используются методы определения фосфатазы. С. Б. Голумб, Н. Г. Кошелева (1981) в своих исследованиях при сопоставлении результатов определения активности фосфатазы в сыворотке крови с исходом беременности при угрожающем прерывании беременности отметили, что если осложненная беременность заканчивалась срочными родами, то уровень активности фосфатазы не отличался от такового в контрольной группе. Если же беременность заканчивалась преждевременными родами, то активность фермента была достоверно снижена. В то же время исследования Donat, Jirkalova (1982) по определению окситоциназы и хорионического гонадотропина в сыворотке крови показали, что при сроке беременности 31—36 недель (42 беременные с угрожающими родами) по сравнению с 49 женщинами с нормальным течением беременности нет разницы величин окситоциназы. Только при сроке беременности 34 недели авторы установили более высокие величины хорионического гонадотропина. Важным в плане нашего изложения для акушерской практики являются экспериментальные данные Pitzel, König (1985), которые изучали влияние дофамина и энкефалинов на высвобождение окситоцина и вазопрессина из изолированного нейрогипофиза крысы. Авторы считают, что дофаминергическая аркуатно-гипофизарная система не участвует в регуляции высвобождения окситоцина и вазопрессина из нейроинтермедиальной доли гипофиза.

Серотонин. О. И. Винницким (1980) подробно изучено влияние партусистена на обмен серотонина у женщин с угрозой невынашивания беременности. Автор изучил содержание серотонина в крови флуориметрическим методом, а также активность моноаминокси-

дазы и экскрецию 5-оксииндолуксусной кислотой в моче колориметрическим методом. Исследования проведены у 100 женщин с угрозой прерывания беременности в сроки 20—36 недель.

Установлено, что угроза прерывания беременности сопровождается увеличением содержания серотонина в крови, активности МАО и, в меньшей степени, экскреции 5-ОИУК. В случаях успешной терапии угрозы прерывания беременности партусистеном отмечается стойкая нормализация обмена серотонина, выражающаяся в уменьшении его в крови, увеличении активности МАО и экскреции 5-ОИУК. При безуспешной терапии эти показатели остаются измененными, что позволяет считать, что эти показатели могут служить объективными критериями эффективности терапии партусистеном угрозы прерывания беременности.

Пролактин. Некоторые авторы указывают, что гормональный анализ очень важен для терапии угрозы прерывания беременности до 12 недель, а в дальнейшем, при нормальных показателях, может быть использован ультразвук. Особенно важно исследование хорионического гонадотропина [Gerhard et al., 1979]. Ashihara и соавт. (1980) также считают, что определение хорионического гонадотропина, пролактина, 17- β -эстрадиола, эстриола, прогестерона и прегнандиола является обязательным гормональным исследованием, которое необходимо применять при лечении угрожающих преждевременных родов β -адреномиметиками, в частности, тербуталином в сроки от 15-и до 37-и недель беременности. Schreyer и соавт. (1981) также при длительном применении инфузии ритодрина в дозе 200 мкг/мин в течение 3 ч выявили существенное повышение плацентарного лактогена. Некоторые исследователи наблюдали гиперлактацемию или инфузии ритодрина в течение 6 ч [Richards et al., 1983]. В то же время сочетанное применение ритодрина и гидрокортизона не давало отчетливого повышения лактогена.

Эстриол, эстрадиол, прогестерон. Особо следует отметить работу Gallo и соавт. (1983) об эффектах дофамина и бромокриптина на связывание эстрадиола цитоплазматическими рецепторами матки. Авторы в условиях *in vivo* и *in vitro* изучили эффекты бромокриптина на связывание 17- β -эстрадиола его специфическими ре-

цепторами матки как у половозрелых, так и неполовозрелых крыс. Инъекции бромокриптина уменьшали специфическое взаимодействие эстрадиол — рецептор у взрослых крыс, но были неэффективными в препубертатном периоде. При этом эффект бромокриптина был только у половозрелых крыс, зависел от дозы препарата и выраженный эффект давал в дозе 0,70 мг/кг. В экспериментах *in vitro* также отмечено, что у половозрелых крыс бромокриптин оказывает понижающее влияние на связь эстрадиол — рецептор, что хорошо коррелирует с дозой препарата. Напротив, не отмечено эффекта бромокриптина у неполовозрелых крыс в условиях *in vitro*. Очень схожие результаты были получены авторами в экспериментах *in vitro*, когда использовался дофамин вместо бромокриптина. Эти результаты, очевидно, подчеркивают предположение, что имеются две формы эстрогеновых рецепторов: одна — в препубертатном и пубертатном периоде, а другие присутствуют только у половозрелых животных. Позднее тип рецептора, чувствительного как к бромокриптину, так и дофамину, вероятно, развивается под влиянием гормональных факторов, которые имеют место только в пубертатном периоде. Ряд исследований посвящен изучению содержания эстриола и эстрадиола при применении β -адреномиметиков. В более ранней работе Wisser и соавт. (1979) было показано, что определение общего и неконъюгированного эстриода и кортизола с интервалом в 1 ч у 11 беременных на сроках 26—40 недель не выявило статистически достоверных различий в содержании общего и неконъюгированного эстриола. В отношении кортизола были получены отчетливые колебания его содержания. Те же закономерности при определении общего и неконъюгированного эстриола были получены в работе Bremme, Eneroth (1981). Авторы при применении изоксуприна и тербуталина в III триместре беременности ни у одной женщины не нашли изменений общего и неконъюгированного эстриола в сыворотке крови. Schreyer и соавт. (1981) также изучили в III триместре беременности влияние инфузии ритодрина в дозе 200 мкг/мин в течение 3 часов на уровни эстрадиола, эстриола, эстетрола, прогестерона и человеческого плацентарного лактогена в плазме крови у 10 беременных. По сравнению с предыдущими исследованиями, авторы показали, что содержание эстра-

диола, эстриола и прогестерона снижается под влиянием инфузии ритодрина, в то время как эстетрол и плацентарный лактоген существенно повышались под влиянием внутривенно введенного ритодрина. Так, уровень эстрадиола снижался с 153 пг/мл до 112 пг/мл. Описано повышение эстриола [Chang et al., 1977; Grella, Mega, 1977], снижение [Bassett, Hinks, 1969; Carlstrom et al., 1978] или отсутствие изменений [Carlstrom et al., 1978; Spellacy et al., 1978] при внутривенном введении β -адренергических средств.

Выявлено существенное снижение прогестерона при применении салбутамола [Bibby et al., 1978; Carlstrom et al., 1978], изоксуприна и ритодрина [Ylikorkala et al., 1978]. При применении ритодрина и изоксуприна, по данным Spellacy и соавт. (1978) и Ylikorkala и соавт. (1978), а также салбутамола [Bibby et al., 1978], плацентарный гормон не изменялся. Вероятно, это связано с особенностями маточно-плацентарного кровотока. Однако исследования о влиянии β -миметиков на кровообращение крайне противоречивы. Повышение маточно-плацентарного кровотока при применении инфузии ритодрина было выявлено Biehiarz и соавт. (1972) и Brettes и соавт. (1976), снижение кровотока в экспериментах на обезьянах было установлено Ehrenkranz и соавт. (1976), в то время как Renaud и соавт. (1977) не выявили изменений ни в плаценте, ни в миометрии, ни в шейке матки при введении ритодрина внутривенно 26 женщинам при сроках 28—36 недель беременности. Schreyer и соавт. (1981) считают, что в первичном механизме действия ритодрина на маточный кровоток гормональное воздействие отсутствует. Авторы считают, что в настоящее время объяснить механизм снижения эстриола, эстрадиола и прогестерона с одновременным повышением уровня эстетрола и плацентарного лактогена не представляется возможным. Paulin с соавт. (1982) на основании своих исследований по определению экскреции эстриола с мочой и функции почек во время введения партусистена считают, что экскреция эстрогенов с мочой на фоне введения токолитических препаратов может быть использована как показатель функционального состояния фетоплацентарной системы. Naukkamaa и соавт. (1982) при применении у 28-и беременных с преждевременными родами гексопреналина или салбута-

мола показали, что среднее содержание гормона во время введения β -адреномиметических средств снижалось на 75—80% от исходной величины. Через день концентрация эстриола возвращалась к исходному уровню. В более поздних работах [Hanssens et al., 1983 и др.] было показано, что при введении ритодрина свыше 24 ч и измерении в плазме крови неконъюгированного 17- β -эстрадиола, прогестерона и общего эстриола при преждевременных родах выявлено, что средние уровни 17- β -эстрадиола были существенно более низкими во время инфузии препарата. Изменения уровня прогестерона остаются в пределах, которые характерны для неосложненного течения беременности поздних сроков. Средний уровень общего эстриола также существенно снижается, но эти изменения не выходят за пределы его нормальных колебаний. Авторы считают, что хотя эти изменения концентрации гормонов в периферической крови могут явиться результатом прямого действия β -миметических средств, но остается неясным механизм, играющий ведущую роль в угнетении маточной активности.

В наших исследованиях [Абрамченко В. В. и соавт., 1984, Гуськова Н. А., 1984] была изучена закономерность изменения экскреции эстрогенов и прегнандиола у беременных, получавших с целью купирования угрозы прерывания беременности β -адреномиметик партусистен. Определение гормонального баланса проведено у 20 беременных при внутривенной инфузии 0,5 мг партусистена в 500 мл 5% раствора глюкозы со скоростью введения 10—20 кап/мин. Поддерживающая терапия проводилась приемом партусистена внутрь по 5 мг четыре раза в сутки. Эстрогены в моче определялись по методу Брауна в модификации О. Н. Савченко. Прегнандиол — по методу Клоппера — Брауна. Исследование проводилось в первые сутки лечения и через неделю после лечения. В группе беременных, у которых в результате токолитической терапии β -адреномиметиками беременность удалось сохранить, исходный уровень эстрона был $311,4 \pm 44,3$, эстрадиола — $126,68 \pm 53,7$, эстриола — $4012,06 \pm 183,6$ мкг/сут. Через неделю после начала лечения уровень экскреции эстрона, эстрадиола и эстриола повысился соответственно до $458,06 \pm 85,7$ мкг/сут, $236,56 \pm 52,4$ мкг/сут и $6352,3 \pm 124,1$ мкг/сут, т. е. соот-

ветственно на 47,2, 71,3 и 58,5%. Экскреция прегнандиола до лечения была $32 \pm 2,2$, после лечения повысилась до $63,52 \pm 12,8$ мг/сут, т. е. почти в два раза. В группе беременных, у которых терапия была неэффективной, исходный уровень эстрогенов был гораздо ниже: эстрон — $265,05 \pm 30,4$, эстрадиол — $88,68 \pm 7,3$ и эстриол $3636,48 \pm 80,6$ мкг/сут. Исходный уровень прегнандиола меньше отличался от уровня у женщин, у которых беременность удалось сохранить, и составил 30,48 мг/сут. Важно отметить, что у беременных с наиболее низким уровнем эстрогенов, близким к критическому, дети погибли в первую неделю после рождения, у женщин же с более высоким уровнем дети имели благоприятный прогноз для жизни. А. Ф. Жаркин (1981) также показал, что при угрожающих преждевременных родах происходит снижение экскреции эстриола.

Нами статистически достоверно установлено, что β -адреномиметики увеличивают экскрецию эстрогенов, эстрадиола, что свидетельствует об увеличении эстрогенного уровня в крови. Существенно увеличивается также экскреция прегнандиола, что позволяет судить об увеличении прогестерона. Нормализация эстрогенов и прогестерона способствует сохранению беременности и улучшению фетоплацентарного кровообращения, что является своеобразной профилактикой внутриутробной гипоксии плода. Эти же данные были подтверждены нами, в частности, изменением гормонального баланса по данным кольпоцитологии [Гуськова Н. А., 1984].

Однако следует подчеркнуть, что несмотря на огромную важность клинической проблемы угрожающих преждевременных родов, механизм, за счет которого наступают роды, остается в значительной степени неизвестен [Drover, Casper, 1983]. Эксперименты на животных дали значительный прогресс в области наших знаний, особенно в отношении большой роли плодовой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в механизме начала родов у обезьян. Как известно, после 7-недельного срока беременности наибольшим источником прогестерона и эстрогенов у человека становится плацента [Csapo et al., 1978]. У овец и коз имеется снижение в материнской плазме крови уровня прогестерона, вплоть до начала родовой деятельности. Это снижение во время относительного пре-

обладания эстрогенов, очевидно, активизирует синтез простагландинов и, таким образом, приводит к развязыванию родовой деятельности. Однако большинство исследователей не смогло продемонстрировать сходного снижения уровня прогестерона у человека, а Turnbull и соавт. (1974) путем серии забора крови от 20-й недели беременности и до ее окончания обнаружили существенное снижение в сыворотке крови уровня прогестерона и повышение уровня эстрадиола во время последних 5-и недель. Более того, Csapo (1977) выявил существенное снижение в маточной вене уровня прогестерона до начала родов, хотя в кубитальной вене он не менялся. В то же время Batra и соавт. (1980) выявили, что концентрация прогестерона в матке не меняется во время беременности, но в 30—64 раза повышается в плазме крови. Предполагается, что низкий уровень эстрадиола в матке необходим для поддержания ее сократительной функции при беременности. У человека, вероятно, это достигается угнетением рецепторов эстрадиола и высокой концентрацией прогестерона в матке [Batra et al., 1978, 1979]. Возможно, наибольшее влияние на сохранение беременности оказывает высокий уровень прогестерона за счет включения в эти изменения гормонов плода, как это было показано в экспериментах на обезьянах [Tullner, Hodgen, 1974; Lanman, 1977].

Эстрогены. Как известно, основным предшественником образования эстрогенов у беременных женщин является дегидроэпиандростерон-сульфат из надпочечников плода. Уровень эстрадиола в периферической крови и в амниотической жидкости постепенно и прогрессивно повышается в течение последних 5-и недель беременности [Turnbull et al., 1974; Jolivet, Gantry, 1979]. Кроме того, высокие уровни эстрогенов во время беременности способствуют накоплению и хранению предшественников простагландинов и могут стимулировать выделение ПГ. Одновременно высокий уровень эстрогенов повышает чувствительность матки к окситоцину, вероятно, через эстрогеновые рецепторы, которые опосредованно повышают количество окситоциновых рецепторов, как это было показано в экспериментах на крысах [Alexandrova, Soloff, 1980; Soloff et al., 1979] и у человека [Fuchs et al., 1982]. Таким образом, повышение прогестерона поддерживает

миометрий в состоянии релаксации во время беременности, а высокий уровень эстрогенов может стимулировать образование окситоциновых рецепторов в миометрии и плодовой мембране и повышать чувствительность миометрия к окситоцину матери и способность децидуальной оболочки отвечать на плодовый окситоцин с дальнейшим образованием простагландинов.

Беременность и метаболизм адренергических средств

В последние годы многие исследователи изучают содержание β -адреномиметиков в сыворотке крови во время поддерживающей терапии этими препаратами. Так, Smit и соавт. (1984) для оценки эффективности применения ритодрина в качестве токолитического препарата в сыворотке крови определяли его содержание в сыворотке крови во время орального и внутривенного введения. При внутривенном введении 200 мкг/мин его количество колебалось в пределах 91—123 нг/мл, при поддерживающей терапии (доза 120 мг) — в пределах 3,2—30,5 нг/мл. Поскольку уровень ритодрина при поддерживающей терапии был значительно ниже, чем при внутривенном введении в дозе, необходимой для подавления сокращений матки, эффективность перорального применения препарата в качестве токолитического средства является сомнительной. Schreyer и соавт. (1980, 1981) изучали метаболическое действие внутривенной инфузии ритодрина при беременности. Авторы исследовали его влияние при внутривенном введении на содержание глюкозы, инсулина и электролитов крови, в частности, уровень калия в сыворотке крови и эритроцитах, величины рН. При этом отмечено значительное увеличение концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови. Не наблюдалось существенного изменения уровня натрия, хлоридов, кальция, фосфора и магнезии и изменения рН. Эти данные имеют существенное значение, так как и до настоящего времени имеются противоречивые сведения об изменениях электролитов при введении адреномиметиков. Так, Bergstein и соавт. (1972), Gruber и соавт. (1972), Kauppila и соавт. (1974) отметили повышение

уровней глюкозы и инсулина в крови и снижение калия при внутривенном введении ритодрина. По данным Schreyer и соавт., уровень глюкозы в крови значительно возрастал под действием инфузии ритодрина с 4,12 до 5,91 ммоль/ч, а через 20 ч возвращался к преинфузионному — 4,16 мг/дл. Отмечалось также возрастание уровня инсулина в крови через 30 и 60 мин, и в последующем отмечено его небольшое снижение. Концентрация калия в сыворотке крови значительно понижалась в первый час инфузии ритодрина, это снижение, правда, менее заметное, продолжалось и в дальнейшем, а через 20 ч уровень калия в сыворотке крови был близок к преинфузионному. Концентрация калия в эритроцитах в первый час инфузии ритодрина возрастала и коэффициент корреляции между концентрацией калия в плазме и эритроцитах был значимым. Аналогично авторами найдена обратно пропорциональная зависимость между уровнем глюкозы и содержанием калия в сыворотке крови, в то же время выявлена прямо пропорциональная зависимость между уровнем инсулина в сыворотке крови и калия в эритроцитах. Изменений в концентрации калия и креатинина в моче не выявлено. Как известно, β -адреномиметики активируют аденилатциклазу, фермент, катализирующий превращение АТФ в цАМФ, что приводит к увеличению внутриклеточного цАМФ; цАМФ в печени активирует гликогенфосфатазу и инактивирует гликогенсинтетазу, что приводит к увеличению выхода глюкозы из печени. Увеличение уровня инсулина в крови происходит, возможно, в результате стимулирующего воздействия цАМФ на β -клетки поджелудочной железы и увеличения уровня глюкозы в крови. В то время как для здоровой беременной увеличение уровня глюкозы безвредно, оно может быть опасным для женщин, страдающих сахарным диабетом. Так, авторы отметили у трех беременных, страдающих сахарным диабетом, во время инфузии ритодрина существенное увеличение потребности инсулина. Снижение уровня калия в сыворотке крови во время инфузии ритодрина может быть вторичным вследствие увеличения уровня глюкозы и инсулина, однако данных относительно метаболической судьбы калия, активно исчезающего во время инфузии ритодрина в сыворотке крови, не имеется. Вероятно, выявленная авторами корреляция между увеличением кон-

центрации калия в эритроцитах и снижением ее в сыворотке крови дает возможность предположить, что калий из сыворотки крови переходит в эритроциты.

Необходимо помнить, что у беременных, получавших глюкозиды или мочегонные препараты, инфузия ритодрина может вызвать острую гипокалиемию. В последнее время [Кондратьева Л. А., 1985] установлено, что для женщин с физиологически протекающей беременностью по сравнению с небеременными характерны определенные особенности состава сыворотки крови, заключающиеся в снижении концентрации креатинина, мочевины, натрия, кальция и увеличении содержания хлоридов. Менее выражены изменения концентрации ионов калия, магния и фосфора. При этом не выявлено значительных отличий в концентрации ионов калия и фосфатов у здоровых беременных и с поздним токсикозом. Весьма важными для развития исследований о метаболизме адренергических средств являются данные радиоиммунологического определения ритодрина в сыворотке крови у женщин. Максимальный уровень наблюдается через 45 мин после приема внутрь 10 мг и через 15 мин при внутримышечном введении ритодрина в той же дозе [Thomas et al., 1982]. Nauth и соавт. (1983) в целях изучения при инфузиях ритодрина отека легких, возникающего как грозное осложнение β -симпатической терапии, провели эксперименты с внутривенным введением этого препарата у беременных обезьян. Авторы полагают, что задержка жидкости и повышение гидростатического давления являются причиной возникающего иногда отека легких. При применении β -адреноблокатора бетаксолола Warrington, Turner (1980) при оральном и внутривенном введении в дозе 150 мкг/кг в течение от 2 до 48 ч не отметили различий в его концентрации как при приеме внутрь, так и при внутривенном введении. Gandar и соавт. (1980) с помощью чувствительного радиоиммунного метода определяли уровень ритодрина в сыворотке крови, и метаболиты ритодрина — сульфат и глюкоронид-конъюгаты были ничтожны. При этом чувствительность метода была 0,3 пг/мл в 0,1 мл плазмы или сыворотки крови. У здоровых испытуемых при внутривенном введении 0,9 мг в течении 1 ч пик ритодрина в сыворотке был 45 нг/мл, при внутримышечном введении 10 мг препарата пик

составил 20 нг/мл, а при приеме внутрь в той же дозе максимальный пик концентрации ритодрина составил 10 нг/мл. При этом во всех случаях обнаруживаемый уровень в сыворотке сохранялся 25 ч с момента введения препарата. При приеме внутрь эквивалентная доза при парентеральном введении. Период полураспада — 1,3—2 ч. Кроме того, авторы показали, что при внутривенном введении беременным ритодрина отмечен переход его к плоду.

Представляют интерес данные Tzafettas и соавт. (1983) о том, что при введении ритодрина отношение лецитин/сфингомиелин повышается в амниотической жидкости, так же, как и уровень креатинина. Существенные изменения обнаружены в материнской сыворотке крови натрия, калия, α -антитрипсина и глюкозы, в то время как в моче их уровень оставался неизменным. Материнская гипергликемия и гипокалиемия как в сыворотке крови, так и в амниотической жидкости, были более выражены, когда ритодрин вводился в виде 5% раствора декстрозы. Авторы заключают, что ритодрин оказывает положительный эффект на мать и плод, особенно в отношении созревания легких плода, возможно, за счет усиления выделения сурфактантов. Однако при его введении необходим лабораторный контроль за электролитами.

Имеются единичные сообщения о переходе β -адреномиметиков в молоко матери. Так, Lönnerholm, Lindström (1982) при наблюдении за двумя беременными женщинами, которые страдали бронхиальной астмой и получали длительно тербуталин по 5 мг три раза в день, показали, что очень небольшие его количества могут переходить в грудное молоко матери и не аккумулироваться у плода и новорожденного. Вероятно, это обусловлено тем, как указывают Kirksey и Groziak (1984), что концентрация лекарственных средств в молоке зависит от дозы, выраженности их связывания в плазме крови матери, молекулярной массы, растворимости в жирах, степени ионизации. Необходимо помнить, что некоторые препараты, назначаемые матери в терапевтической дозе, могут быть токсичными для ребенка в связи с незрелостью его дезинтоксикационных систем печени и почек.

Применение β -блокатора атенолола у беременных с гипертензивными формами позднего токсикоза в дозе

100 мг/сут дает повышение его концентрации в грудном молоке в 3,6 раза больше, чем в плазме крови матери. Через 5 недель у детей, матери которых получали атенолол, не было ни респираторной депрессии, ни гипогликемии, ни брадикардии. Таким образом, доза, равная 25 мг в день, назначаемая матери, приведет к тому, что новорожденный получит 0,05 мг препарата с пищей; при дозе 50 мг матери — соответственно 0,09 мг и при 100 мг/день — 0,13 мг [White et al., 1984].

В последние годы прилагались определенные усилия, чтобы изучить водно-электролитное равновесие при использовании β -адреномиметиков. В более ранних работах [Schreyer et al., 1979; Hondros, Schaller, 1980] отмечено значительное снижение содержания калия в сыворотке крови. Как известно, калий — основной катион внутриклеточного пространства. Большая его часть (98%) находится внутри клеток, в виде непрочных соединений с белками, углеводами, креатинином и фосфором, частично в ионизированном состоянии. Калий играет важную роль в деятельности сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, почек, поляризации клеточной мембраны. Концентрация его увеличивается при ацидозе и уменьшается при алкалозе. По данным В. Д. Малышева (1985), в норме его содержание в плазме равно 3,8—5,2 ммол/л. Гипокалиемия — уменьшение концентрации калия плазмы ниже 3,8 ммоль/л. Истинный дефицит калия может не соответствовать данным исследования его концентрации в плазме. Причинами дефицита калия могут быть перемещения его во внутриклеточное пространство после лечения глюкозой и инсулином (подтверждается снижением его уровня в плазме), а также метаболический алкалоз и выход калия из клеток во внеклеточное пространство при распаде клеточных структур (катаболизм, шок — концентрация калия в плазме повышена), а также недостаточное его поступление. В то же время, как показывают исследования Schreyer и соавт. (1981), метаболические эффекты ритодрина (в дозе 80 мг/день, внутримышечно в III триместре беременности в течение 5 дней и внутрь в течение 10 дней) показали, что он метаболически безопасен у соматически здоровых женщин. Cotton и соавт. (1981) при инфузии тербуталина, который ведет к снижению калия иони-

зированного и общего калия в плазме, рекомендуют при применении β -адреномиметиков вести постоянное наблюдение за водно-электролитным состоянием. Необходимо, однако, заметить, что экспериментальные исследования по определению сыровоточного уровня калия во время и после введения ритодрина собакам, по данным Hurlbert и соавт. (1982), показали, что введение его внутривенно в дозе 0,0028 мг/кг/мин в течение 3 ч приводило к снижению уровня калия в первые 90 мин, а затем в последующие 90 мин показатели стабилизировались и повышение уровня отмечено после прекращения введения препарата; однако даже спустя 24 ч после его отмены концентрация калия была ниже контрольных цифр. В то же время усиления экскреции калия с мочой авторы не наблюдали. Поэтому мы считаем нецелесообразным при введении β -адреномиметиков одновременно назначать препараты калия, как это предлагают Kaupilla и соавт. (1978), Peters и соавт. (1984). Peters и соавт. показали, что одновременное назначение β -адреномиметиков и препаратов калия предохраняет организм от гипокалиемии. Таким образом, по всем этим вопросам — по каждому в отдельности и во всей их совокупности, необходимы дальнейшие исследования с учетом дозы, способа введения, длительности применения препарата, срока беременности, состояния организма матери и плода.

ГЛАВА 4.

Влияние женских половых гормонов на развитие плода и здоровье ребенка

Открытие ключевой роли клеточных рецепторов гормонов в эндокринной регуляции физиологических функций и обмена веществ является важным достижением. На этой основе возникли принципиально новые концепции о механизме действия гормонов, новые представления о патогенезе эндокринных болезней и подходах к их лечению [Резников А. Г., Варга С. В., 1988]. В то же время Дж. Глин (1960) полагает, что гормональная терапия заменяет

одно патологическое состояние другим, нередко даже более тяжелым. По мнению Cohen (1981), женские половые гормоны относят к третьей группе препаратов, представляющих определенную опасность при беременности (первые 2 группы — высокая степень опасности и достаточно выраженная опасность).

Как известно, женские половые гормоны уже почти 40 лет применяют в акушерской практике для предупреждения и лечения угрожающего аборта, привычного невынашивания беременности, преждевременных родов. Они находят применение также в качестве средств, вызывающих аборт, при проведении проб на беременность и наиболее широко — в качестве контрацептивов. Нужно отметить, что более 30-и видов гормонов часто используются без надежных научных обоснований своей эффективности. Широко распространенное использование этих препаратов до наступления беременности, во время нее или сразу после ее окончания, создает проблему, связанную с их влиянием на развитие плода и здоровье ребенка. Всемирная Организация здравоохранения (1984) считает, что о соотношении между вредом и пользой и о проблеме неблагоприятных эффектов среди населения можно судить с большей уверенностью, проанализировав частоту применения половых гормонов, поводы для их назначения и эффективность лечения.

Изучение женских половых гормонов сделало возможным их применение для контрацепции, т. е. единственным за всю историю медицины лекарственным средством, применяющимся столь широко. Подсчитано, что в настоящее время гормональными контрацептивами пользуются от 50 до 65 млн женщин и что 1,5—2 млн из них применяют длительно действующие инъеклируемые гормональные контрацептивы.

Использование гормональных контрацептивов чревато потенциальным риском для потомства. Плод может оказаться объектом воздействия экзогенных половых гормонов, если зачатие произошло вскоре после прекращения приема контрацептива, если гормоны применялись на ранних стадиях беременности или если зачатие произошло вследствие неэффективности средства. Поскольку эти препараты применяются с интервалами для родов, доля женщин, у которых беременность наступает не позднее чем через 2 мес после

прекращения их приема, может колебаться от 15 до 35%. Кроме того, даже если случаи неэффективности пероральных контрацептивов не превышают 0,3% в год, то их воздействию может подвергаться до 160 000 плодов за тот же период (ВОЗ, 1984).

Женские половые гормоны могут влиять и на вскармливаемых грудью младенцев, если гормональные контрацептивы начинают применять вскоре после родов. Их применение в послеродовом периоде может оказывать вредное влияние на вскармливаемого грудью младенца либо за счет изменения количества и качества молока, либо за счет проникновения гормонов или их метаболитов в организм ребенка с молоком матери. Полагают, что гормональные воздействия в течение первых месяцев жизни могут иметь большее значение, чем в последующем.

Для лечения привычного и угрожающего выкидыша все еще часто прописывают прогестерон, реже — эстрогены и аналогично действующие синтетические гормоны, хотя во многих странах от применения этих средств уже отказались ввиду отсутствия доказательств их эффективности. В ряде стран до 30—40% плодов испытывают воздействие гормонов в таких условиях. В некоторых странах также проводят гормональные пробы на беременность, основанные на появлении кровотечений после введения половых гормонов, хотя и существуют более надежные методы диагностики.

Многие специалисты понимают, что воздействие женских половых гормонов на плод и новорожденного может явиться серьезнейшей проблемой здравоохранения. Врожденные пороки — наиболее очевидное проявление нарушений развития, но было бы неправильно ограничивать исследования влияния гормонов на здоровье плода только врожденными дефектами. Не менее, если не более, важны и другие показатели здоровья потомства. К ним относятся поздняя фетальная, неонатальная и детская смертность, а также частота самопроизвольных выкидышей и хромосомных нарушений у абортированных зародышей. Важно учитывать и другие параметры: массу тела новорожденных, соотношение полов в потомстве, частоту рождения монозиготных и дизиготных близнецов, показатель бесплодия и поведенческие аномалии у потомства. Изменения этих характеристик могут служить косвенными показа-

телями положительных или отрицательных эффектов применения стероидных контрацептивов. Необходимо учитывать также и широкие различия в метаболизме половых гормонов, их плацентарном транспорте, а также в сроках и уязвимости эмбрионального развития между животными разных видов. В обстоятельном обзоре А. И. Гладковой (1984) о влиянии половых стероидов на плод указывается, что следует учитывать возможность попадания половых стероидов в организм из окружающей среды (фармацевтические предприятия), применение половых гормонов при откорме скота и возможность опосредованного воздействия при употреблении мяса обработанных гормонами животных. А. И. Гладкова (1984) на основании анализа данных мировой литературы полагает, что употребление гормональных контрацептивов не приводит к значительному увеличению числа аббераций в хромосомах и возможности мутации генов. Вопрос о тератогенном действии контрацептивных препаратов не решен. А. И. Гладкова также полагает, что влияние гормонов на плод во внутриутробном периоде зависит от вида вещества, его дозы и длительности введения. Решающее значение имеет срок беременности. Поэтому нельзя однозначно ответить на вопрос о характере последствий гормональной обработки. В то же время очевидно, что во всех случаях относиться к назначению гормонов следует очень осторожно. Неоднократно говорилось об опасности применения эстрогенов и андрогенов. В последнее время все настойчивее звучат возражения и против назначения гестагенов в период беременности.

Воздействие половых гормонов, когда речь идет о здоровье плода или ребенка, можно разделить на три большие категории: 1) воздействие, происходящее до зачатия; 2) воздействие во время беременности; 3) воздействие на ребенка через грудное молоко.

Классификация воздействий половых гормонов, которые могут оказать влияние на развитие плода и здоровье ребенка

до зачатия

Лечение бесплодия

Применение гормональных контрацептивов с их отменой перед запланированной беременностью

После зачатия

Неумышленное начало или продолжение гормональной контрацепции во время беременности
Посткоитальная гормональная контрацепция
Проведение гормональных проб на беременность
Лечение угрожающего или привычного выкидыша
Лечение преждевременных родов

После родов

Применение гормональных контрацептивов во время грудного вскармливания ребенка
Гормональная терапия с целью подавления лактации

При изучении влияния половых гормонов на плод и здоровье ребенка необходимо учитывать следующие факторы: хромосомные аномалии у потомства; врожденные нарушения развития; самопроизвольный аборт; перинатальная смертность; многоплодие; соотношение полов; массу тела при рождении и продолжительность беременности; эктопическую беременность; длительные катамнестические наблюдения. Прочие исследования (частота дистресс-синдрома, желтуха новорожденных и др.).

Материалы ВОЗ (1984) показывают, что данные о каком-либо вредном воздействии на плод применяемых перед зачатием пероральных контрацептивов отсутствуют. Может быть некоторое увеличение риска самопроизвольных абортов при беременностях, возникающих на фоне продолжающегося приема пероральных контрацептивов. Данные в отношении повышенного риска врожденных нарушений развития недостаточно четки. Если такой риск и существует, он весьма мал. Однако вопрос о хромосомных аномалиях и многоплодии подлежит дальнейшему изучению. Не рекомендуется применение гормональных проб на беременность, учитывая сомнительность их ценности и эффективности. Эффективность гормональной терапии с целью сохранения беременности до настоящего времени остается недоказанной. Результаты различных исследований не позволяют исключить возможность небольшого увеличения риска врожденных нарушений развития, особенно пороков сердца у детей, подвергавшихся во внутриутробном периоде жизни воздействию половых гормонов, применяемых с целью сохранения беременности. Поскольку наблюдаемые в этих исследованиях показатели риска невелики, невозможно определить, в какой мере они могли быть обу-

словлены привходящими демографическими факторами или тем влиянием на здоровье плода, которое могло бы оказывать основное заболевание женщины, явившееся поводом для назначения ей гормонов.

Матери, пользующиеся гормональными контрацептивами во время лактации, подвергают своих детей воздействию гормонов, которые передаются с молоком. Теоретически эти небольшие количества гормонов могут иметь потенциальное влияние, во-первых, потому, что к моменту родов еще не завершается развитие головного мозга, который в данный период особенно чувствителен к гормонам [Marton et al., 1979]; во-вторых, вследствие незрелости гематоэнцефалического барьера; в-третьих, в связи с меньшей емкостью и степенью сродства белка, связывающего половые стероидные гормоны в неонатальном периоде по сравнению с более поздними этапами жизни [Marton et al., 1975, 1979] и, наконец, в-четвертых, потому, что незрелая печень медленнее элиминирует стероидные гормоны, в связи с чем в крови может сохраняться более высокий их уровень и приводить к более длительному воздействию.

Таким образом, ВОЗ (1984) не рекомендует применение половых гормонов при проведении диагностических проб на беременность в условиях доступности иммунологических тестов; диэтилстильбестрол не следует назначать женщинам с предполагаемой или доказанной беременностью. Это вещество неэффективно в качестве средства сохранения беременности, а опасности для потомства, связанные с его воздействием, четко установлены.

Гормональная терапия с целью сохранения беременности. Необходимо проводить правильно организованные клинические испытания с целью установления ценности таких способов терапии. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные ближайшим и отдаленным эффектам воздействия половых гормонов на вскармливаемых грудью детей, длительные катамнестические наблюдения, т. е. нужно продолжать разработки, посвященные отдаленным эффектам воздействия гормонов у потомства всех видов, так как в настоящее время надежных сведений об этом нет. Нужна информация о росте, поведении, половом созревании, способности к размножению и заболеваемости раком.

Кинетика гормонального обмена

Увеличение синтеза некоторых гормонов при беременности изучают путем измерения концентрации в крови или определения их суточной экскреции, а в ряде случаев проводят определение кинетики меченого гормона. Появление новых, высокочувствительных радиоиммунологических методов позволяет контролировать ежедневные концентрации гормонов в крови на всем протяжении беременности. Поскольку эстрогены и прогестерон обладают большой гидрофобностью, они находятся в крови в комплексе с белками плазмы (типа альбумина), обладающими по отношению к стероидам очень большой емкостью связывания и низким сродством. Лишь небольшая часть эстрогенов и прогестерона, содержащихся в крови, находится в свободной,

Таблица 3

Белки плазмы, связывающие и транспортирующие стероиды во время беременности (Р. Хип, А. Флинт, 1987)

Белки плазмы	Относительная молекулярная масса	Связанный стероидный гормон	Примечание
Альбумин (человек)	69000	Андрогены, кортикостероиды, прогестины	Нет
Кислый α -гликопротеин (человек)	41000	Прогестерон, тестостерон	Нет
Транскортин — кортикостероид, связывающий глобулин (человек, обезьяна, морская свинка и многие другие виды)	52000	Кортизол, кортикостерон, прогестерон	У некоторых видов при беременности концентрация резко повышается; у женщин концентрация повышается также при использовании пероральных противозачаточных средств
Глобулин, связывающий половые гормоны (человек)	52000	Эстрадиол, тестостерон	Концентрация заметно повышается во II-м и III-м триместрах беременности
Глобулин, связывающий прогестерон (морская свинка)	88000	Прогестерон	При беременности концентрация повышается

т. е. не связанной с белками форме. При беременности присутствие в плазме крови таких белков (табл. 3) влияет на скорость обмена этих стероидов и на их концентрацию в крови, а также на доступность их для органов-мишеней.

Следовательно, необходимо учитывать скорость не только образования, но и метаболизма стероидов, поскольку она также влияет на их роль в процессе беременности.

Эстрогены. У большинства видов животных концентрация эстрогенов в крови и моче в процессе беременности повышается. У человека отчасти это связано с сильным повышением секреции эстриола, поступающего главным образом из фетоплацентарной системы. Общее количество эстриола, выделяемого с мочой, может составлять до 50 мг/сут, что почти в 10 раз выше экскреции эстрона и 17- β -эстрадиола. О факторах, регулирующих эндокринную функцию плаценты, известно очень мало. У человека образование в плаценте таких эстрогенов, как эстрадиол и эстриол, зависит от доступности субстратов для ароматизации; сульфат дегидроэпиандростерона (ДГАС), являющийся субстратом для синтеза эстрадиола, поставляется надпочечниками матери и плода; в печени плода часть его подвергается гидроксилированию в положении 16, а затем превращается в плаценте в эстриол.

В надпочечниках плода важным субстратом для синтеза стероидов является холестерол, связанный с липопротеинами низкой плотности, которые образуются в его печени. Этот холестерол составляет 70% всего вещества, используемого надпочечниками плода, а остальную часть составляет холестерол, поступающий из материнской крови или образующийся в самих надпочечниках. Взаимосвязь между плодом и плацентой в образовании эстрогенов привела к представлению о фетоплацентарной системе как к единице, в которой оба компонента необходимы для образования эстрогенов. На этой взаимосвязи основан метод внутриутробного определения состояния плода по оценке содержания эстриола в крови или моче матери (схема 1).

Как видно из схемы, биосинтез эстрогенов во время беременности приводит к тому, что эстриол переходит в кровь матери и в печени быстро превращается в эстриол-16-глюкуронид, который выделяется

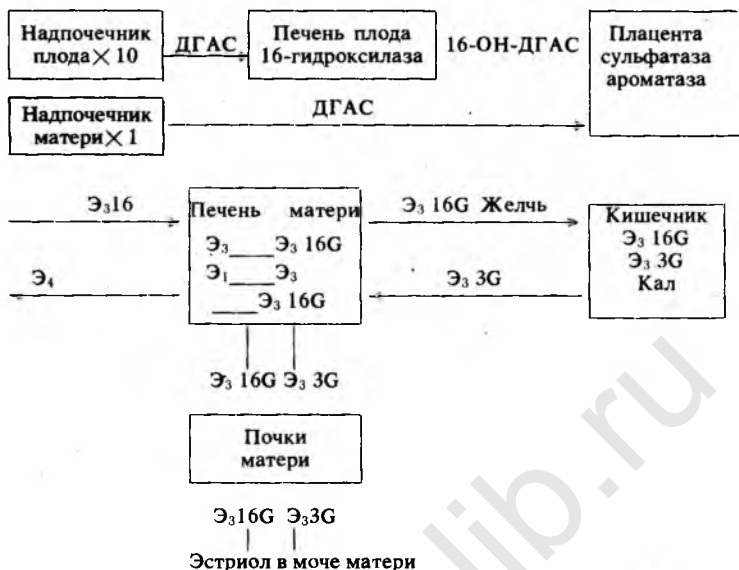


Схема. 1. Основные пути биосинтеза эстрогенов во время беременности и выделение эстриола с мочой (Дж. Б. Браун, 1986).

с мочой. Темпы его клиренса равны скорости почечного кровотока.

Оценка фетоплацентарного синтеза эстриола. О нем можно судить по результатам измерений общей суточной экскреции эстрогенов с мочой. Приблизительно после 28-й недели беременности преобладающая доля среди определяемых эстрогенов принадлежит эстриолу; примерно до 28-й недели концентрация его низка и не так легко поддается измерениям. Как указывают Д. В. Зилва, П. Р. Пэннелл (1988), необходимость собирать суточную мочу задерживает получение результатов анализа за 1 день и, как всегда, может быть неточной. Более того, в амбулаторных условиях приходится хранить и перевозить большие сосуды с мочой. Этих трудностей можно избежать, если в собранный рано утром порции мочи исследовать соотношение концентраций общих эстрогенов и креатинина. Предполагают, что синтез креатинина — величина постоянная, а его экскреция изменяется параллельно таковой эстрогенов. Уменьшение указанного соотноше-

ния должно, следовательно, указывать на понижение синтеза эстриола. Практически этот метод прост и дает более надежные результаты, чем определение суточной экскреции эстрогенов.

Концентрацию в плазме крови эстриола можно определять с помощью специфичных методов. Несмотря на теоретические преимущества, получаемые результаты (в связи с существованием ежедневных физиологических вариаций содержания эстрогенов) не представляются более информативными прогностически, чем данные простых и дешевых определений соотношения «эстрогены: креатинин» в моче. Идентичной точки зрения придерживается и Дж. Б. Браун (1986). Так, по сравнению с мочой колебание содержания эстрогенов в крови носит более сложный характер. При доношенной беременности в плазме крови обнаруживается 11 эстрогенных фракций, при этом основными являются шесть. Единственным из основных эстрогенов крови, пригодным для использования с этой целью, является эстриол-16-глюкуронид. В моче же основными эстрогенами являются эстриол-16-глюкуронид и эстриол-3-глюкуронид, причем эстриол-16-глюкуронид преобладает на 60—80%. Клиренс эстриола-16-глюкуронида равен 600 мл/мин, что приближается по значению к скорости почечного кровотока. Высокие темпы почечного клиренса этого метаболита вместе с активным синтезом его печенью объясняют преобладание эстриола-16-глюкуронида в моче беременной женщины.

Состояния, связанные с очень низким уровнем экскреции эстриола (2 мг/сут после 30 нед. беременности):

1. Внутриутробная смерть плода (секреция дегидроэпиандростерона надпочечниками плода прекращается, в связи с чем уровень эстриола быстро снижается).

2. Анэнцефалия (надпочечники у плода отсутствуют или развиты слабо, уровень эстриола постоянен, гормон в основном поступает от матери).

3. Дефицит плацентарной сульфатазы (бывает при этом перенашивание беременности или внутриутробная смерть плода при отсутствии созревания шейки матки).

4. Врожденная гипоплазия надпочечников (при ухудшении в состоянии ребенка необходимо вводить кортизол).

Состояния, связанные с умеренно низкой экскрецией эстриола (4—11 мг/сут, после 32 нед. беременности):

1. Плацентарная недостаточность.

2. Неполный сбор мочи.

3. Терапия кортизолом и его аналогами (они резко подавляют продукцию у матери и плода ДГА). Обычно, если эстриол у этих беременных составляет менее 50% нижней границы нормы, это следует рассматривать как указание на плацентарную недостаточность.

4. Антибиотики (ампициллин снижает на $1/3$ экскрецию эстриола).

5. Антисептические средства (например, манделамин применяется при инфекции мочевого пузыря).

Дж. Б. Браун (1986) считает, что определение эстриола в моче — лучший из имеющихся гормональных тестов для оценки функции фетоплацентарной системы в III триместре беременности. Нижняя граница нормы (2219 определений) составляет 2 мг/сут при сроке в 20 нед.; 8 мг/сут — при сроке в 30 нед. и 12 мг/сут — в 40 нед. и более. Желательно всем беременным в 30 и 36 нед. беременности определять суточную экскрецию эстриола.

Показания для определения эстриола в суточной моче.

1. Отягощенный акушерский анамнез (мертворождение, гипотрофия плода, пороки развития плода).

2. Гипотрофия плода (клиника, ультразвук и др.).

3. Гипертензионные состояния при беременности (чистый и сочетанный токсикоз, сахарный диабет, перенашивание беременности, патологический прелиминарный период, угрожающие преждевременные роды и др.).

4. Изменение двигательной активности плода (особенно при сахарном диабете).

5. Низкий уровень эстриола.

6. Патологические типы кардиотокографии (не менее двух).

В отечественной литературе имеются работы, в которых указываются диагностическая ценность определения экскреции креатинина и ее соотношения с экскрецией эстрогенов, так называемого эстроген-креатининового коэффициента, например, при клинически выраженном подготовительном периоде, который, по мнению К. А. Ку-

рышевой, Н. И. Ивановой (1979), развивается на фоне сниженной экскреции эстрогенов. Имеются единичные отечественные и зарубежные работы [Земляникина Л. И., 1986; Maruyama et al., 1986] о диагностической и прогностической ценности определения белковых и стероидных гормонов при гипотрофии плода, крупном плоде. Так, у женщин в течение последнего месяца беременности в норме отмечается стабильная секреция эстриола — $589,14 \pm 33,07$ нмоль/л. При гипотрофии плода отмечен высокий уровень в крови матери эстриола в 37-38 нед. беременности — $780,44 \pm 55,31$ нмоль/л с последующим резким падением его к сроку родов до $509,36 \pm 51,29$ нмоль/л. Интересные данные представлены в работе Mbanzulu и соавт. (1986) при сравнении двигательной активности, уровня общего эстриола в плазме крови и плацентарного лактогена с сердечным ритмом плода. Установлено, что оценка активных движений плода (сами беременные оценивали его двигательную активность 3 раза в день) при беременности высокого риска является чувствительным и специфичным методом мониторинга, почти равным по ценности определению уровня плацентарного лактогена и общего эстриола. Р. Гельбель (1981) в работе о значении определения содержания эстрогенов для наблюдения за беременными с повышенной степенью риска для плода полагает, что изменения экскреции эстриола, но не эстрадиола или эстрона, можно считать клинически пригодным показателем нарушения состояния фетоплацентарного комплекса. При гипотрофии плода не играет роли определение концентрации эстриола в сыворотке крови или в моче. У беременных с поздним токсикозом легкой степени только в редких случаях наблюдаются низкие уровни эстриола (несколько чаще, когда рождались дети с гипотрофией плода), в равной степени это относится и к токсикозу средней тяжести. Уменьшение эстриола намного ниже нормы или внезапное его снижение всегда сигнализирует о высшей степени опасности для плода. Преимущества определения содержания эстрогенов в сыворотке крови по сравнению с обнаруженным в моче выявляются более четко при сахарном диабете, ибо при этом снижение экскреции эстриола происходит раньше в крови. Прогностическая достоверность определения эстрогенов определяется тем, что

при ретроспективном обследовании детей в возрасте — 9 лет (при низких концентрациях эстриола) в последующие годы выявлены процессы нарушения психомоторного и физического развития, даже в тех случаях, когда сразу после рождения особых отклонений в развитии ребенка не отмечалось.

В работе Skramovsky и соавт. (1982) была показана зависимость частоты осложнений при беременности и родах при повышенном и пониженном выделении эстрогенов с мочой. Авторы отметили повышение частоты кесарева сечения при пониженном выделении эстрогенов, при повышенном их выделении отмечается изменение цвета околоплодных вод, т. е. это имеет место чаще при внутриутробном страдании плода.

Таким образом, эти работы убедительно показывают, что определение эстрогенов является ценным диагностическим и прогностическим тестом, особенно у беременных высокого риска.

В работах последних лет также на основе скрининга уровня эстрогенов определялся исход родов для плода и последующего развития детей. Gerhard и соавт. (1986) определяли уровень эстриола в плазме крови и экскрецию эстрогенов с мочой у 869 беременных. Эти данные сопоставляли с исходом беременности и развитием детей в первые два года жизни. Снижение содержания эстриола отмечено в 11% и повышение — в 9% наблюдений. Оно выявлено в 2 раза чаще при рождении детей с массой тела менее той, которая соответствует сроку беременности. Отмечена также корреляция между снижением содержания эстриола и низкими оценками по шкале Апгар. При недоношенности, гипотрофии плода снижение эстриола отмечено в 2 раза чаще. Интересно отметить, что при сравнении содержания эстриола в последние 5 нед. беременности с развитием детей после рождения установлено, что при низком уровне гормона в 1-й год жизни дети в 2 раза чаще болели инфекциями дыхательных путей и кишечника, риск отставания в развитии речи был в 3 раза выше. В то же время определение суточной экскреции эстрогенов для прогноза менее значимо. Авторы рекомендуют систематическое определение эстриола у беременных высокого риска.

Характерной и подчас довольно закономерной является динамика изменения секреции эстрогенов в пе-

риод беременности [Шаляпина В. Г., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В., 1988]. Первоначальные данные, и в том числе отечественных авторов [Бакшеев Н. С., Степанковская Г. К., 1972], свидетельствовали об увеличении экскреции с мочой и существенном перераспределении в их ряду содержания эстрадиола, эстрона, эстриола. Все это, по мнению ряда компетентных исследователей [Бакшеев Н. С., Орлов Р. С., 1976], говорит об участии этих гормонов в метаболизме матки, плода и плаценты и подготовке репродуктивной системы к родам. Последнее подтверждалось и данными с анализом содержания эстрогенов в плазме периферической крови [Мануилова И. А. и др., 1973; Персианинов Л. С. и др., 1973 и др.], а при более детальном исследовании уровня гормонов радиоиммунологическими методами было подтверждено, что действительно, в ходе беременности у человека и большинства видов млекопитающих содержание эстрогенов в крови возрастает, достигая максимума к началу родов. В этой связи существенно отметить, что в результате воздействия стероидных гормонов на плод в период его внутриутробного развития или в постнатальном периоде нарушаются механизмы, контролирующие циклическую секрецию гормонов, и появляются различные аномалии репродуктивной системы. Важно отметить, что токсическое действие многих веществ связано с их эстрогенной активностью. В этой связи рассматриваются особенности взаимодействия между эстрогенами и рецепторами клеток. Обращают внимание на возможность связывания так называемых эстрогенных токсинов, таких как кломифен, диэтилстильбестрол с эстрогенными рецепторами. Не исключается, что такие слабые (короткого периода действия) эстрогены, как эстриол, диметилстильбестрол и 16- α -эстрадиол также в определенных условиях могут обладать токсичностью. Предполагается, что применение эстрогенов в неонатальном периоде или в детском возрасте способствует предрасположенности к возникновению патологических изменений в репродуктивной системе в половозрелый период [Альберт А., 1989; James, 1982].

Эстрадиол. У беременных женщин, как это показано исследованиями Fuchs (1978), увеличение уровня эстрадиола в крови можно отметить уже с 10-й недели беременности, к 17-й неделе оно увеличивается вдвое

и к 38 неделям возрастает еще десятикратно. Существенно увеличивается и содержание эстриола и эстро-на. Выделение их с мочой возрастает при этом в 100 раз, а эстриола в 1000 раз, в связи с тем, что к концу беременности увеличивается синтез предшественника этого гормона плодом.

Содержание эстро-на в плазме крови плода возрастает в последние 2—3 дня беременности, и особенно за день до родов. Более 25 различных эстро-генов изолировано из самой матки беременных женщин, большинство из них является, по всей видимости, конъю-гатами или метаболитами гормонов, секретируемых пла-центой.

При исследовании содержания эстро-генов у кроликов установлено, что концентрация как эстро-на, так и эстра-диола в первые 3 дня беременности остается постоянной, и лишь в предимплантационный период уровень этих гормонов в овариальной венозной крови возрастает [Challis et al., 1980]. У крыс найдено увеличение уровня эстрадиола и эстро-на в венозной крови яич-ников на 2-й день беременности, а в периферической крови концентрация эстро-на у этих животных существенно повышается лишь на 21-й день беремен-ности. В более детальном исследовании [Fuchs, Fuchs., 1984] повышение уровня эстрадиола в плазме крови у крыс обнаружено с 20-го дня, а эстро-на — с 21-го дня беременности, с дальнейшим его увеличением перед родами. В последние годы [Freeman et al., 1984] обнаружено, что в сроки 16—20 нед. беременности сред-ний уровень эстрадиола в плазме крови матери состав-ляет 5,2 нг/мл, эстро-на — 3,0 нг/мл, эстриола — 2,1 нг/мл, прогестерона 4235 нг/мл и пролактина 74 нг/мл. В амниотической жидкости уровень эстра-диола — 446,8 пг/мл, эстро-на — 234,1 пг/мл, прогесте-рона — 52000 нг/мл и пролактина 2633 нг/мл. Важно отметить, что концентрация пролактина в плазме крови матери коррелирует с эстрадиолом в плазме крови. В амниотической жидкости пролактин коррелирует с концентрацией в материнской плазме крови эстрадиола и эстро-на. Эстро-н, эстрадиол и эстриол повышаются во время беременности в различных соотношениях в крови матери, их концентрация также различна и в амниотической жидкости. Например, введение аминази-на — антагониста дофамина отчетливо повышает про-

лактин в крови у матери, но не меняет его уровень в амниотической жидкости [Freeman et al., 1976]. Не выявлено корреляции между пролактином в крови у матери и в амниотической жидкости, наибольшее количество которой состоит из мочи плода. Имеются большие колебания в амниотической жидкости эстрогена и эстрадиола, соответственно от 40 до 980 пг/мл (в среднем — $234,1 \pm 61,8$ пг/мл) и 75—1150 пг/мл (в среднем — $446,8 \pm 73$ пг/мл). Пролактин в плазме крови матери коррелирует с эстрадиолом плазмы крови матери ($p < 0,02$). В то же время нет корреляции между пролактином в плазме крови матери и эстроном, эстриолом и прогестероном. Пролактин амниотической жидкости не коррелирует с пролактином плазмы крови матери. В то же время пролактин амниотической жидкости коррелирует с эстроном и эстрадиолом в плазме крови матери ($p < 0,5$). Обращают на себя внимание широкие колебания всех гормонов в плазме крови матери и в амниотической жидкости. Значительное повышение у матери эстрогенов и прогестерона отмечено между 14 и 22 неделями беременности. Выявлена очень высокая корреляция между пролактином и уровнем эстрадиола в плазме крови матери. Корреляция между уровнями эстрогенов в плазме крови матери и пролактином в амниотической жидкости может быть опосредована эстроген-прогестероновой стимуляцией клеток децидуальной оболочки или их гиперплазией. При этом высокие уровни эстрогенов при беременности некоторые исследователи считают результатом рефлекторно опосредованного стресса у плода [McFadyen et al., 1982]. Для клинической практики важны исследования Thuresson-Klein и соавт. (1985), которые в экспериментах на крысах показали, что эстрогены увеличивают β -адренорецепторы в легочной ткани кроликов. Они стимулируют выделение сурфактант-активных фосфолипидов в легочной ткани крыс. Tabetabai (1982) изучил влияние введения эстрогена (17- β -эстрадиола) беременным крольчихам на содержание и состав липидов головного мозга у плодов. 7 крольчихам на 25-й день беременности внутримышечно ввели 75 мкг 17- β -эстрадиола. Через 1 сутки животных забили и исследовали головной мозг зародышей. Авторы установили, что 17- β -эстрадиол не изменил влажную и сухую массу головного мозга и содержание в нем фосфолипидов,

нейтральных липидов и холестерина. Таким образом, использование 17- β -эстрадиола во время беременности, по мнению авторов, может усилить продукцию сурфактанта и созревание легких плода, не оказывая нежелательного действия на липиды его мозга.

В этой связи стоит привести результаты экспериментальной работы Kühn и соавт. (1982), которые установили угнетение роста плода и снижение активности щитовидной железы после введения эстрадиола бензоата беременным крысам линии Wistar, начиная с 15-го дня беременности, ежедневно подкожно вводили крысам по 10 мкг эстрадиола бензоата и/или 1 мг бромокриптина. После воздействия эстрадиола, но не бромокриптина, наблюдалось уменьшение массы плода, его длины и массы плаценты. Введение бромокриптина не влияло на концентрацию пролактина в плазме крови матери, но приводило к снижению его содержания в плазме крови плода на 22-й день беременности. Эстрадиол бензоат повышал концентрацию пролактина в плазме крови матери и плода в этот же срок. Препарат, введенный беременным крысам, достигает сосудистой системы плода, о чем свидетельствует увеличение концентрации пролактина в плазме крови плода. Наблюдаемая задержка роста плода после введения эстрадиола бензоата связана с недостаточностью функции щитовидной железы. Henry, Miller (1986) и Pasqualini (1986) приводят убедительные экспериментальные доказательства того, что при сравнении распределения диэтилстильбестрола и эстрадиола у плодов крыс и корреляции с тератогенной активностью, оба вещества быстро метаболизируются в организме плодов, при этом ^3H -эстрадиол метаболизировался быстрее, чем ^{14}C -диэтилстильбестрол. Неизмененные оба вещества оставались дольше и в больших концентрациях в половых органах по сравнению с другими тканями. Концентрация диэтилстильбестрола, введенного в тератогенных дозах, в тканях-мишенях была ниже, чем при введении тератогенной дозы эстрадиола. Очевидно, именно концентрации эстрадиола и диэтилстильбестрола в клетках коррелируют с их тератогенной активностью. У крыс быстрый обмен и выраженное связывание с внеклеточными и внутриклеточными белками снижает тератогенность природных эстрогенов по сравнению с синтетическими. Убедительно, на наш взгляд, показаны в

статье Pasqualini, Lecerf (1986) ультраструктурные изменения, вызванные сочетанием эстрадиола и тамоксифена в матке плодов или новорожденных морских свинок. Методом электронной микроскопии эпителиальных клеток матки плодов или новорожденных морских свинок показано, что тамоксифен вызывал изменение митохондрий и шероховатого эндоплазматического ретикулума с образованием вакуолей и секреторных гранул, что указывало на усиление биосинтетической и секреторной активности клеток. Эстрадиол усиливал влияние тамоксифена при их совместном применении. Большинство органелл в эпителиальных клетках матки необратимо изменялось, особенно у новорожденных животных. Авторы заключают, что кроме агонистического эстрогенного влияния тамоксифена на рост матки, синтез ДНК и содержание белка в матке, он также действует как агонист эстрогенов на ультраструктуру клеток эпителия матки в перинатальный период развития морских свинок. Вероятно, это может быть объяснено и тем обстоятельством, что, как показано в работе Ю. Л. Волкова (1989), в экспериментах на белых крысах обнаружена прочная эстрадиол-связывающая способность рецепторов миометрия — накопление эстрогенных гормонов (^3H -эстрадиола) в органе-мишени — матке и пролонгированное действие их при локальном способе введения. Эти данные свидетельствуют о переносе меченого эстрадиола из цитоплазмы в ядро клетки, накопление его в ядерной субстанции миометрия и пролонгированного действия гормона, обеспечивающего более быстрый эффект ускоренной подготовки родовых путей беременных к родам. Представляет также интерес сопоставление концентрации 17- β -эстрадиола и прогестерона в плазме крови беременных женщин и в миометрии. Batra, Bengtsson (1978) у 33 беременных определяли в конце беременности в плазме крови и в миометрии 17- β -эстрадиол и прогестерон и в нескольких образцах миометрия (5) — в середине беременности. Авторы установили, что концентрация 17- β -эстрадиола в миометрии в середине беременности была ниже, чем в плазме крови матери, и соотношение миометрия к плазме было как 0,7. По сравнению с концентрацией в плазме крови, в миометрии эстрадиол повышается незначительно, с середины беременности — это соотношение

было 0,2 до конца беременности. Хотя концентрация прогестерона в миометрии была значительно выше, чем в плазме крови, в середине беременности соотношение было 2,2; но он был ниже, чем в плазме крови, в конце беременности, при этом соотношение было только 0,6. Так, концентрация эстрадиола в плазме крови в середине беременности составила $2,9 \pm 1,0$ нг/мл, а в конце беременности — $22,2 \pm 1,6$ нг/мл, а их соотношение соответственно $0,69 \pm 0,33$ и $0,18 \pm 0,03$. В миометрии — соответственно $1,6 \pm 0,6$ и $3,2 \pm 0,31$ нг/мл. Таким образом, концентрация эстрадиола в миометрии в середине беременности была ниже, чем в плазме крови. Walsh и соавт. (1979) при изучении в периферической крови у обезьян резус концентрации эстрадиола, эстрогена, кортизола и прогестерона в поздние сроки беременности показали, что эстрадиол и эстрон отчетливо повышаются в течение 2-х недель перед родами, а кортизол и прогестерон не изменяются. О. И. Захарова (1986) выявила четкие различия в содержании кортикостероидов у женщин с патологическим течением родов и беременности и высказала суждение о существенной роли аденокортикальной системы в патогенезе слабости родовой деятельности. Аналогичные данные были получены и нами [Шалыпина В. Г., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В., 1988] при изучении кортизола в крови женщин и пуповинной крови в ходе беременности и родов. В обстоятельном обзоре Г. И. Герасимовича и соавт. (1984) показано значение эстриола в репродуктивной функции, в частности, приведены работы о влиянии эстриола на состояние плода и тонус сосудов. В исследовании Seo и соавт. (1980) были определены свободные и конъюгированные эстрогены в плазме крови при нормальной беременности, при ее патологическом течении (включая и поздний токсикоз), гипотрофии плода, анэнцефалии и плацентарной недостаточности. Эти исследования проведены и в родах — в венозной крови матери и в пупочной артерии и вене плода. Выявлено, что как свободные, так и конъюгированные эстрогены повышаются по мере прогрессирования беременности. Соотношение конъюгированных к свободным — эстрогена повышалось медленно, эстрадиола было постоянным без учета срока беременности, а концентрация эстриола повышалась постоянно по триместрам (I триместр 4,5; II триместр 6,5; III три-

местр 8,5). При токсикозе, гипотрофии плода уровни конъюгированных эстрогенов снижались больше, чем свободных, но не было различия между уменьшением каждой формы гормонов отдельно. При анэнцефалии и плацентарной сульфатазной недостаточности не только свободные, но и конъюгированные эстрогены были обнаружены в крайне низких концентрациях, 19,8% эстриола обнаружено в пупочной артерии в конъюгированной форме. Концентрация конъюгированного эстриола была в 7 раз выше в пупочной вене, чем в венозной крови матери. Уровни эстрона были выше в венозной крови матери (как свободные, так и конъюгированные формы). Свободного эстрадиола в материнской крови было в 6 раз больше, чем у плода, в то время как в пупочной артерии плода его было в 2,8 раза больше в конъюгированной форме. Концентрации 3-х конъюгированных эстрогенов не различались в пупочной артерии и пупочной вене. Уровни свободного эстрона, эстрадиола и эстриола были в 5,8 и 1,7 раза выше в пупочной вене. Некоторые авторы пытались использовать определение эстрогенов (особенно эстриола) с целью оценки срока беременности. Однако в работе Johnson и соавт. (1980) выявлено, что средний, наиболее выраженный подъем эстриола отмечается при сроке беременности 36 ± 2 нед. Однако предсказать срок беременности с точностью до 1 недели при этом удалось лишь в 50% наблюдений. По мнению авторов, подъем эстриола в плазме крови не может быть использован как тест для определения срока беременности. Наши данные [Абрамченко В. В., Бетоева И. М., 1987, 1988] не выявили изменений уровня эстрогенов перед родами. Hardy и соавт. (1981) при наличии недлительной гипертензии беременных (до 2-х недель) не выявили изменений между концентрацией эстриола и массой тела новорожденного. При длительной гипертензии у $1/3$ женщин отмечено снижение эстриола и гипотрофия плода. Laurasen и соавт. (1983) полагают, что применение нестрессового теста более информативно у лиц групп высокого риска в III триместре беременности (45%) против 22,8%, при наличии отклонений в уровнях эстриола. Pisarek-Miedzinska и соавт. (1984) у 30 беременных изучили пригодность определения плацентарного лактогена и эстриола в сыворотке крови

энзиматическим методом, а также кардиотокограмм в мониторинге беременности повышенного риска, и установили, что определение плацентарного лактогена в сыворотке крови является информативным методом при сахарном диабете или холестазах — его снижение или низкий уровень указывает на опасность для плода, при этом он предшествует патологической кардиотокограмме на 1—3 дня. Эстриол не имел диагностического значения при диабете и токсикозе, а его повышение сверх нормы имело место при внутрипеченочном холестазах. Поэтому Sharf и соавт. (1984) в связи с низкой информативностью определения эстриола рекомендуют шире использовать нестрессовый и окситоциновый тесты, биометрию плода, амниоцентез с определением наличия мекония и соотношение величин лецитин/сфингомиелин. Интересным следует считать исследование Stovall и соавт. (1985), сообщивших о том, что если у матери после 34-х нед. беременности в сыворотке крови уровень эстриола был больше 15 нг/мл, то отношение лецитин/сфингомиелин было больше двух и не выявлено ни одного случая респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Определение эстриола также показано в тех случаях, где нельзя произвести амниоцентез. Большой интерес представляет работа Breckwoldt, Reck (1983), в которой авторы настойчиво проводят мысль, что наиболее достоверным и решающим в оценке состояния фетоплацентарной системы является метод определения уровня эстриола в крови матери. Секретция эстриола у беременных женщин всецело зависит от функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы матери и плода. Показан циркадный тип изменения уровня эстриола крови матери и влияние на величину этого показателя экзогенно вводимых АКТГ и кортизола. В крови матери нормальный уровень эстриола регулируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой плода, которая оказывает сдерживающее влияние на экскрецию кортизола у беременной женщины. Таким образом, уровень эстриола в организме матери является достоверным и *единственно* определяющим функциональным параметром фетоплацентарной системы. Однако Дж. Б. Браун (1986) полагает, что теоретические преимущества исследования крови, такие, как возможность избежать ошибок, свя-

занных с неправильным сбором мочи и осуществлением более непосредственной оценки функции фетоплацентарной системы на практике, не осуществились, большая техническая сложность исследования крови не была ничем компенсирована. Определение содержания эстриола следует в первую очередь рассматривать в качестве скрининг-теста, дающего клиницисту основания для беспокойства. Тем не менее, быстрое снижение содержания эстриола до низкого уровня — причина, сама по себе достаточная для того, чтобы немедленно вызвать роды при доношенной беременности. Недавно было показано, что катехол-эстрогены, которые являются главными метаболитами эстрадиола, повышают образование простагландинов в матке женщины даже больше, чем исходное соединение [Kelly, Abel, 1981]. Как потенциально конкурирующие ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, катехол-эстрогены потенцируют также липолитический эффект адреналина в выделении арахидоновой кислоты из фосфолипидов [Ackerman et al., 1980]. Более того, катехол-О-метилтрансфераза, энзим, первоначально важный в метаболизме катехол-эстрогенов и катехоламинов, обнаружена в очень высокой концентрации в decidua vera у человека, особенно во время беременности, и к ее концу достигает максимума [Linnete, MacDonald, 1983]. Кроме того, отмечено превращение эстрогенов в катехол-эстрогены в матке человека [Reddy et al., 1981] и в других ее тканях, включая мозг плода и гипофиз. Gross и соавт. (1988) показали, что в пупочной вене содержание катехол-эстрогенов существенно выше при родах через естественные родовые пути по сравнению с абдоминальным родоразрешением без родовой деятельности. Плацента также синтезирует катехол-эстрогены [Fishman et al., 1967]. При этом существуют их более высокие концентрации в пупочной вене по сравнению с пупочной артерией как при физиологических родах, так и при операции кесарева сечения. Катехол-эстрогены участвуют в синтезе простагландинов в амниотической жидкости, где их концентрация выше, чем в крови матери (114 ± 51 и 64 ± 33 пг/мл). Плод осуществляет повышенную их секрецию в амниотическую жидкость, и до начала родовой деятельности их содержание достигает максимума. Катехол-эстрогены, в свою очередь, прямо и опосредованно влияют на родовой процесс.

средованно приводят к синтезу (путем трансмембранной диффузии) простагландинов в комплексе мать — плод, приводя к началу родовой деятельности. Перспективным является изучение роли катехол-эстрогенов в возникновении преждевременных и срочных родов, при родовозбуждении, после начала спонтанных родов [Gross et al., 1988].

Соотношение эстрогенов матки и плаценты. При интраамниальном введении радиоактивных эстрона и 17- β -эстрадиола эстрогены покрывали всю поверхность амниотической полости, плаценту, децидуальную оболочку и миометрий [Challis, Greenblatt, 1980]. Изучались также вопросы взаимосвязи маточно-плацентарного кровотока и плацентарного клиренса стероидов в плазме крови матери. Так, у бабуинов показано, что плацентарный клиренс дегидроэпиандростерона через образование эстрадиола пропорционален кровотоку в плаценте и матке [Senner et al., 1985]. В современных исследованиях показано, что плацента играет активную роль в синтезе стероидов [Hoffman et al., 1977; Evans, Wagner, 1981; Gross, Williams, 1988]. Большой интерес вызывает статья шведских ученых Vatra и Thorbert (1981) о локальном влиянии плаценты на концентрацию эстрадиола в матке морских свинок. Авторы изучили содержание 17- β -эстрадиола и прогестерона в различных отделах матки, в яичниках с желтым или без желтого тела в унилатеральном роге беременных морских свинок, в середине и в конце беременности. Установлено, что концентрации эстрадиола и прогестерона были наивысшими в небеременном роге и самыми низкими в околоплодной и надплацентарной тканях. Концентрация эстрадиола в желтом теле была значительно ниже, чем без него, в то время как концентрация прогестерона была выше. Овариэктомия в конце беременности приблизительно ведет на 40% к снижению прогестерона и не влияет на концентрацию эстрадиола. Это показывает, что имеет место, очевидно, некоторое влияние прогестерона, секретируемого яичниками даже в конце беременности. Это исследование убедительно показывает, что нет локального плацентарного влияния на концентрацию эстрадиола и прогестерона в матке.

В конце беременности у ряда животных (крысы, кролики) количество рецепторов эстрогенов в мио-

метрии и эндометрии начинает существенно возрастать, особенно непосредственно в предродовой период [Ju Winston, Leung, 1982; Quirk, Currie, 1984]. У женщин не проводилось исследования уровня рецепторов эстрадиола в период имплантации [Арутюнян Н. А. и др., 1986]. Позже, начиная с 8—10 нед., отмечается значительное снижение общего уровня (ядерных и цитозольных) рецепторов эстрадиола в миометрии и эндометрии. В сроки от 8—10 нед. до конца беременности уровень общих рецепторов эстрадиола в матке женщин существенно не изменяется, но происходит их перераспределение с резким падением цитозольной и накоплением ядерной фракции, которая к концу беременности возрастает в 5 раз [Kreitman, Bayard, 1979; Gianpoulos et al., 1980], что, вероятно, имеет значение перед родами: отмечается усиление эстрогенного влияния на миометрий, что происходит без существенного увеличения эстрадиола в крови [Абрамченко В. В., Бетоева И. М., 1987, 1988]. Плацента морских свинок не способна в достаточной степени синтезировать 17- β -эстрадиол [Kalloo, Bhavani, 1978]. Можно сделать вывод, что течение беременности не зависит от уровня эстрадиола [Kalloo et al., 1978]. Исследования Batra и соавт. (1981) показали, что в большинстве случаев наивысшая концентрация стероидов была обнаружена в пустом, небеременном роге. Эти, казалось бы, неожиданные результаты были, однако, совместимы с концентрациями эстрадиола и прогестерона в плаценте. Содержание прогестерона в плаценте было почти таким же, как и в матке, в то время как плацентарный эстрадиол был даже ниже, чем в матке. Имеется поразительный контраст с человеком, где плацентарный эстрадиол и концентрации прогестерона в 6—30 раз выше, чем их содержание в матке [Batra et al., 1979]. Очень низкие уровни эстрадиола в плаценте подтверждают мнение о том, что плацента морской свинки не синтезирует эстрадиол в каких-либо значительных количествах [Kalloo, Bhavani, 1966; Ainsworth, Ryan, 1978]. Однако концентрации плацентарного прогестерона были также неожиданно низкими, и это, возможно, быстро осуществляемая секреция вновь синтезируемых стероидов, так как известно, что плацента морской свинки синтезирует большие количества прогестерона [Heap et al., 1966; 1973]. В ранней работе

Batra и соавт. (1980) было показано, что концентрация прогестерона в матке не меняется в процессе беременности, а в плазме крови повышается в 30—64 раза. Таким образом, количество несвязанного прогестерона в пустом роге матки, возможно, не меняется в течение беременности и, по-видимому, не имеется локального влияния плаценты на концентрацию прогестерона в матке, поэтому его концентрация в матке беременной морской свинки очень низкая по сравнению с маткой человека. Однако удивляет значительное повышение у морских свинок при беременности в плазме крови прогестерона в 30—70 раз. Недавно было высказано предположение, что низкий уровень эстрадиола в матке необходим, возможно, для поддержания ее физиологического состояния при беременности [Batra et al., 1979]. У человека, возможно, это достигается угнетением рецепторов эстрадиола или высокой концентрацией прогестерона в матке [Batra et al., 1978; 1979]. Эти исследования показывают на отсутствие влияния плаценты на содержание эстрадиола и прогестерона в матке, при этом в ней выявлены относительно низкие концентрации этих стероидов, что может указывать, возможно, и на другие факторы, например, роль релаксина, а не прогестерона в сохранении беременности [Porter, 1971; 1972; Абрамченко В. В., 1988].

Плацентарные нагрузочные пробы. Тест с дегидроэпиандростерона сульфатом (ДГАС).

Многие исследователи пытались оценивать функцию плаценты в динамике на основании ее способности метаболизировать ДГАС (в дозе 50 мг) при его внутривенном введении матери. Как известно, Lauritzen, 1967, предложил этот тест. При этом использовались различные параметры, такие как определение периода полураспада введенного ДГАС или ответная реакция уровня эстрадиола, эстрона или андростендиона сыворотки крови. Способность плаценты метаболизировать ДГАС бывает сниженной при беременности, сопровождающейся высоким риском вследствие плацентарной недостаточности. При физиологическом течении беременности введение ДГАС вызывает повышение экскреции эстриола с мочой, при плацентарной недостаточности этого не наблюдается [В. Ананиев, 1985; Stembera, Herzmann, 1973; Thoumsin et al., 1978; Pupkin et al.,

1976; Borghetti et al., 1981; Lobo et al., 1981; Rosing et al., 1984; Facchinetti et al., 1986]. Однако несмотря на то, что ряд авторов отметил изменения ДГАС-теста при некоторых осложнениях беременности (поздний токсикоз и др.), все же, согласно общему мнению, широкий разброс результатов нагрузочной пробы снижает ее ценность и делает ее не более информативной, чем простое определение эстриола в моче. Более того, эти пробы чрезвычайно инвазивны и требуют много времени, так что их применение можно было бы считать целесообразным только в том случае, если бы они давали очень ценную информацию [Дж. Б. Браун, 1986].

Сигетин

С. В. Аничков (1982) считает, что действие лекарственного вещества начинается с реакции «атакующих» молекул с молекулами живого субстрата, с так называемыми рецепторами. Известно, что центры гипоталамуса, ведающие секрецией тропных гормонов аденогипофиза, находятся под обратным влиянием гормонов. Высокая чувствительность этих центров к половым гормонам дает возможность, подражая структуре половых гормонов, создавать новые нейротропные средства. Таким средством является сигетин. Он имеет структурное сходство с эстрогенным препаратом синестролом, но, в отличие от него, содержит вместо гидроксильных сульфокалиевые группы. Молекулу же синестрола можно рассматривать как упрощенную молекулу женского полового гормона эстрадиола. Наличие сульфокалиевых групп вместо гидроксильных лишает сигетин пролиферативного эстрогенного действия, однако он сохраняет некоторые свойства женского полового гормона э с т р а д и о л а (см. химическую структуру синестрола, сигетина и эстрадиола, рис. 1).

Сигетин расширяет сосуды матки, улучшает питание плода, благодаря чему препарат успешно применяется у беременных при угрожающей внутриутробной асфиксии плода. Он также сохранил свойственное эстрадиолу тормозное действие на центры гипоталамуса, регулирующие секрецию гонадотропных гормонов. При



Рис. 1. Химическая структура синестрола, сигетина и эстрадиола

возбуждении центров, вызванном недостатком в крови половых гормонов, сигетин, подобно эстрадиолу, оказывает на них успокаивающее влияние. По своему центральному действию сигетин является частичным (парциальным) агонистом эстрадиола. В. Т. Свергун (1981) установила, что сигетин оказывает тормозящее влияние на липолиз, стимулированный адреналином. На основании полученных данных о его действии на липидный обмен при благотворном влиянии на гормональную функцию плаценты, автор рекомендует более широкое применение сигетина для комплексного лечения позднего токсикоза беременных. Исследованиями, проведенными в НИИ АГ РАМН, было показано, что этот препарат стимулирует маточно-плацентарное кровообращение и транспортную функцию плаценты и используется для лечения гипоксии плода, плацентарной недостаточности и нарушений развития плода. Стимуляция маточно-плацентарного кровообращения наблюдается после введения сигетина в течение 1-го часа [Березовская Л. К., Константинова Н. Н., 1976]. В. В. Антонов (1980) применил сигетин с целью лечения нарушений развития кроликов, вызванных в пренатальном онтогенезе сокращением маточно-плацентарного кровообращения, исходя из данных Н. Л. Гармашевой (1971) о том, что сигетин обладает свойством быстро расширять сосуды беременной матки при внутри-

венном введении препарата, что приводит к повышению кровоснабжения материнской части плаценты и способствует улучшению условий жизнеобеспечения плода. В работе М. В. Маневской (1983) было показано влияние лечения сигетином при сокращенном маточно-плацентарном кровотоке у кроликов во время беременности на содержание нуклеиновых кислот и общего белка в органах у потомства. О положительном воздействии лечения сигетином беременных самок на развитие потомства в случаях сокращенного маточно-плацентарного кровообращения свидетельствовала полная или частичная компенсация отставаний по таким важным биохимическим параметрам, как содержание нуклеиновых кислот (РНК, ДНК) и общего белка в мозге и печени. Сигетин вводился два раза в сутки (5 мг/сут) внутривенно. Общее количество вводимого препарата — 60 мг (до конца беременности), во второй группе сигетин вводился здоровым самкам по 5 мг/сут. Е. П. Осиповой (1983, 1985) разработаны экспериментальные предпосылки к возможному использованию новых сигетиноподобных препаратов в акушерстве, а также изучено влияние инъекций сигетина и глюкозы во время беременности на сопротивляемость к аноксии недоношенных нормально развитых и отставших в развитии плодов. В работе впервые изучено в эксперименте влияние новых сигетиноподобных препаратов, сходных по своей химической структуре с сигетином. Е. П. Осипова установила, что сигетин, введенный внутривенно самке кролика, не увеличивает продолжительности жизни отставших в развитии плодов, находящихся в условиях аноксии. Это объясняется, по-видимому, тем, что препарат может оказывать благоприятное влияние на плоды, находящиеся в состоянии гипоксии, в основном благодаря улучшению маточно-плацентарного кровообращения, а при аноксии исследовали состояние плодов, изолированных от матери. Однако под влиянием сигетина отмечено укорочение латентного периода первого асфиксического вдоха у отставших в развитии плодов во вторую половину беременности, что позволяет предположить возможное действие сигетина на нервные центры, регулирующие дыхательные движения плода.

Глюкоза с сигетином, заблаговременно введенные самке кролика в конце беременности, оказывают раз-

личное влияние на недоношенные нормально развитые плоды и отставшие в развитии в условиях аноксии. У недоношенных нормально развитых плодов добавление сигетина не увеличивает продолжительность эффекта, вызванного глюкозой, что не подтверждает данные М. Х. Барковой (1972) о достоверных преимуществах стимулирующего эффекта совместного введения глюкозы с сигетином на транспортную функцию плаценты по сравнению с одной глюкозой. Более того, по данным Е. П. Осиповой, наблюдается после инъекции одного сигетина даже парадоксальный эффект (требующий дальнейшего изучения), а после введения его с глюкозой благоприятное влияние, выражающееся в увеличении продолжительности жизни плодов, оказывается не таким значительным, как после введения одной глюкозы. Что же касается отставших в развитии плодов, то сочетанные инъекции глюкозы с сигетином оказались весьма эффективны. Продолжительность жизни в условиях аноксии при этом возросла достоверно больше, чем после введения одной глюкозы. Таким образом, обнаруженные автором особенности действия сигетина не исключают целесообразности его применения при лечении гипоксических состояний плодов, сохраняющих связь с материнским организмом, но *непосредственное* его влияние на плод заслуживает дальнейшего изучения. Итак, при лечении гипоксических состояний у отставших в развитии плодов в первую половину беременности внутривенное введение глюкозы матери не только безопасно (вопреки сомнениям, высказываемым некоторыми авторами), но и оказывает благоприятное влияние на сердечную деятельность плода и повышает его сопротивляемость к аноксии. Полученные данные позволяют рекомендовать для лечения гипоксии у недоношенных нормально развитых плодов во вторую половину беременности использование внутривенных инъекций матери одной глюкозы, а для терапии гипоксических состояний отставших в развитии плодов — введение глюкозы с сигетином. Целесообразно применение сигетина и в родах при лечении слабости родовой деятельности и профилактике внутриутробной гипоксии плода. Как показали исследования Вахба Ибрагим Насер Ахмада (1984), при слабости родовой деятельности имеются глубокие нарушения обменных процессов в биологических средах

мать — плацента — плод, характеризующихся выраженной активацией анаэробного метаболизма и развитием смешанного (респираторно-метаболического) ацидоза, что требует применения препаратов, направленных на защиту плода (сигетин 2-4 мл 2% раствора в сочетании с натрия окibuтиратом — 10 мл 20% раствора внутривенно или 20 мл 20% раствора внутрь). Наши исследования [Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., 1985] показали, что применение сигетина в родах в дозе 200 мг внутривенно (капельно) не изменяло в крови рожениц концентрации эстрадиола и прогестерона, определяемой радиоиммунным методом. Следует полагать, что и до настоящего времени механизм действия сигетина окончательно не выяснен, хотя клинически отмечен выраженный терапевтический эффект на моторную активность матки и состояние внутриутробного плода.

Антиэстрогены

Термин «антиэстрогены» используется сегодня для обозначения всех нестероидных соединений, которые, хотя сами и являются слабыми эстрогенами, угнетают действие более сильных эстрогенов. В лечебной практике наиболее часто применяется кломифен и тамоксифен. При успешном лечении кломифеном часто развивается многоплодная беременность Г. Лаудан (1987) считает, что при использовании любого из этих двух препаратов существует возможность случайного их введения в ранние сроки беременности. А. В. Третьяков (1981) полагает, что существующие в настоящее время антиэстрогены или антиандрогены являются в основном производными стероидов и поэтому частично сохраняют специфическую биологическую активность гормонов.

Работами Plotz и соавт. (1980, 1981) не отмечено отрицательного влияния указанных препаратов на состояние внутриутробного плода. Антиэстрогены могут изменять реакцию матки на введение эстрогенов у крыс. Через 3 ч после внутривенного введения эстрадиола в дозе 0,5 мкг/кг у овариоэктомированных крыс началось увеличение массы матки и содержания в ней

воды, максимальной интенсивности достигал кровоток. Через 9—18 ч после введения эстрадиола кровоток в матке не отличался от такового в контрольной группе, через 30 ч после введения вновь усиливался. Увеличение массы матки и накопление в ней воды продолжалось в течение 30 ч. В этой связи следует сказать, что исследованиями Resnik (1981) по эндокринной регуляции кровотока в небеременной матке показано, что эстрогены вызывают ускорение кровотока. Механизм их действия пока не ясен. Очевидно, влияние эстрогенов не прямое и опосредовано действием вазоактивных веществ. Прогестерон замедляет усиление кровотока, вызванного эстрогенами, возможно, путем насыщения цитоплазматических рецепторов тканей матки. При повторном введении эстрадиола (через 24 ч после первого введения) повышение массы матки, содержание в ней воды и усиление кровотока были более выраженными по сравнению с показателями после первого введения эстрадиола. При подкожном введении тамоксифена (1 мг/кг) и нафоксидина (1 мг/кг) отмечалось увеличение массы матки и усиление кровотока. Однако эти антиэстрогены оказывали ингибиторное влияние в отношении изменения параметров матки под воздействием эстрадиола. Предполагается, что изменения кровотока и массы матки обусловлены влиянием эстрадиола на ее эстрогенные рецепторы. Сходные результаты были получены в работе Mukku и соавт. (1981) о стимулирующем и ингибирующем влиянии эстрогенов и антиэстрогенов на клетки миометрия. Так, быстрое введение 17- β -эстрадиола или антиэстрогена — нафоксидина зрелым крысам вызывает количественно схожий ответ в строме и миометрии матки, хотя ответ на антиэстрогене (нафоксидин) проявляется несколько позднее. Оба гормона и лекарство вызывают в ядре транслокацию эквивалентного количества эстрогенного рецептора в этих двух типах клеток, хотя транслокация рецептора идет медленнее с нафоксидином, а уровни ядерного рецептора остаются повышенными на протяжении этого времени. Результаты показывают, что эстрадиол и антиэстроген могут оказывать как угнетающий, так и стимулирующий эффекты на люминальный эпителий и деление в различных типах клеток матки с различными эффектами. Антиэстрогены способны обеспечить ядерную трансло-

кацию рецепторов эстрогенов в тканях-мишенях и вызывать маточный ответ после одномоментного (острого) введения [Волков Ю. Л., 1989; Clark et al., 1978; Katzenellenbogen et al., 1979; Mukku, 1981]. Недавние гистологические исследования показывают, что антиэстрогены могут оказывать избирательные эффекты на различные типы клеток матки [Kang et al., 1975; Clark et al., 1978]. В некоторых исследованиях показано, что матка может быть *рефрактерна* к эстрогенам [Harris et al., 1978], что имеет большое значение для акушерской практики при применении эстрогенов с целью подготовки мягких родовых путей. Mukku и соавт. (1981) указывают, что эти различные эффекты могут быть связаны с аккумуляцией и задержкой ядерных рецепторов в различных типах клеток. В стромально-миометральной фракции, например, лечение нафоксидином вызывает уровень ядерных рецепторов, равный или слегка выше, чем эстрадиол, в то время как в эпителии лекарство вызывает приблизительно половину уровня ядерных рецепторов эстрадиола. Время снижения ядерных рецепторов также различно (в стромально-миометральной фракции) — не снижается 48—72 ч после лечения. Эти наблюдения показывают различия в свойствах рецепторов эстрогенов и/или ядерных акцепторов в различных типах клеток матки; и эти эффекты отмечены на других видах животных, например, мыши [Martin et al., 1978], цыпленке [Suthrland et al., 1977] или при введении различных доз, повторных инъекций и др. [Clark et al., 1978; Katzenellenbogen et al., 1979; Mukku et al., 1981]. В работе Lipton, Martin (1982) показано угнетение миометрия тамоксифеном. Авторы исследовали механизм действия нестероидного антиэстрогенового соединения — тамоксифена — на препарате миометрия у крыс. У крыс предварительно за 10—90 дней удаляли яичники. В течение 3—7 дней им назначали эстрадиол (10—20 мкг/кг в день внутримышечно). Полоски миометрия, полученные у таких крыс, подвергали воздействию окситоцина (160 пмоль/мл). Установили, что тамоксифен (200 пмоль/мл и более) угнетал сокращения миометрия, вызываемые окситоцином. Тамоксифен действовал практически сразу и в течение 2-х часов. При отмывании от тамоксифена реакция восстанавливалась полностью через 3 ч. Аналогичное угнетение и восста-

новление наблюдали при воздействии окситоцина в супрамаксимальных дозах (2,6 нмоль/мл, т. е. 16-кратная доза) независимо от присутствия эстрадиола (10^{-6} М). Авторы полагают, что тамоксифен не влияет на рецепторы эстрогенов.

Имеются единичные сообщения экспериментального характера о развитии аномалий половых органов и грыжи мочевого пузыря у самок мышей, подвергавшихся в неонатальном периоде воздействию тамоксифена [Iguchi et al., 1986], а также изменения в половых органах самцов-мышей при воздействии тамоксифеном в неонатальном периоде [Iguchi et al., 1986]. Препарат применяли в дозе 2,20 и 100 мкг/дн. подкожно в первые 5 дней жизни. У 35-дневных мышей масса матки и яичников была ниже, чем у контрольной группы. У 40—90% мышей циркулярный мышечный слой подвергался эволюции, поражения типа аденоза в своде влагалища — у 40%. Эти данные показывают, что тамоксифен в неонатальном периоде может приводить к различным аномалиям развития мочеполового тракта мышей. В другой работе этих же авторов, после введения тамоксифена в тех же дозах на 5-й день жизни, через 160 дней животных забивали. Мыши, получившие 100 мкг тамоксифена, значительно отставали в массе. Масса семенников и добавочных половых органов также снижалась в различной степени, в зависимости от дозы. Авторы полагают, что тамоксифен оказывает эстрогенное влияние на семенники и добавочные половые органы непосредственно и/или через гипоталамо-гипофизарную систему.

В работе Kingsbury (1985) описан один случай маскулинизации плода женского пола при применении даназола по 200 мг дважды в день до 19-и недель беременности. До этого беременная лечилась от бесплодия, обусловленного эндометриозом, длительно получала даназол и продолжала его применять при беременности (до 19-и нед.), так как не знала о том, что беременна. При рождении и до 6 месяцев жизни у ребенка отмечены признаки маскулинизации наружных гениталий. Имеется также сообщение идентичного характера Shaw, Farquhar (1984). В ряде стран эстрогены противопоказаны при беременности. Американский журнал «Акушерство и гинекология» периодически на первых страницах издания указывает об опасности

применения эстрогенов в акушерской практике («Estrogens should not be used during pregnancy» — 1986, том 155, № 4, с. 690; 1986, том 154, № 2, с. 214).

Диэтилстильбестрол. Особо следует остановиться на данных, касающихся последствий применения диэтилстильбестрола во время беременности. У женщин, подвергшихся его воздействию в период внутриутробного развития, наблюдается повышенная частота развития светлоклеточной аденокарциномы шейки матки и влагалища, диспластических изменений эпителия шейки матки и аномалий развития половых органов. Злокачественные поражения шейки матки и влагалища преимущественно отмечаются в 17—21-летнем возрасте. Обращено внимание на высокую частоту осложнений во время беременности, преждевременного родоразрешения и перинатальной смертности. В отношении женщин, подвергшихся воздействию диэтилстильбестролом в антенатальном периоде, рекомендуется проводить регулярное обследование состояния молочных желез и половых органов, с использованием кольпоскопии, так как обнаружена повышенная частота различных анатомических и функциональных изменений репродуктивного тракта.

Г. Лаудан (1987) в отношении введения половых гормонов при беременности предлагает применять основное правило, относящееся ко всем лекарственным препаратам, и в этом случае: следует избегать введения половых гормонов, если это не вызвано действительной необходимостью, а перед любым введением должен быть точно установлен диагноз, включая оценку соотношения польза/риск в результате введения данного препарата.

ГЛАВА 5.

Гестагены

Все стероидные гормоны являются производными циклопентанофенантренового ряда, состоящими из четырех колец А, В, С, Д, которые составляют скелет стероидной молекулы.

Стероидные гормоны, исходя из биологического действия, а также последовательности и числа углеродных атомов в их молекулах, делят на четыре группы [Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987]. 1. C_{18} — стероиды — эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол). 2. C_{21} — стероиды — гестагены (прогестерон). 3. C_{19} — стероиды — андрогены (тестостерон). 4. C_{21} — стероиды — кортикостероиды (кортизол, кортикостерон и альдостерон).

Для каждого из перечисленных видов стероидных гормонов существуют чувствительные клетки, содержащие соответствующие рецепторы. В ряде случаев одни стероидные гормоны могут выступать в качестве антагонистов рецепторов других стероидов (например, прогестерон является антагонистом для глюкокортикоидов).

Прогестиновые рецепторы

Прогестиновые рецепторы впервые были обнаружены O'Malley и соавт. (1972) в яйцевом куриного яйца — авидина. Рецепторы прогестерона обнаружены в половых органах женщины и головном мозге.

Большое число работ посвящено изучению рецепторов половых гормонов при беременности. Изучается содержание прогестерона в ранние сроки беременности, в поздние сроки беременности, роль плаценты и плода. Уровень рецепторов прогестерона в матке при беременности закономерно изменяется в соответствии с уровнем гормона в крови и физиологическими изменениями ткани матки на различных этапах беременности [Арутюнян Н. А. и др., 1986]. В самом начале беременности у большинства животных (морских свинок, крыс, коров и др.) концентрация цитозольных и ядерных рецепторов прогестерона в матке низкая [Vu Hai et al., 1978; Gautray et al., 1980; Jänne, 1981]. В дальнейшем, в период имплантации яйцеклетки, наблюдается некоторое увеличение концентрации ядерных рецепторов при одновременном снижении цитозольной формы. По мере

последующего прогрессирования беременности отмечается постепенное увеличение цитозольных рецепторов прогестерона.

Концентрация прогестерона в крови во время беременности у разных видов животных заметно различается. У человека и морских свинок она повышается в 100 раз, у овец и шимпанзе — в 10 раз, а у макак-резусов, свиней, коров, хорьков и собак остается почти такой же, как до беременности или при ложной беременности. Р. Хип, А. Флинт (1987) считают, что существуют по меньшей мере два пути обеспечения потребности в прогестероне при беременности — увеличение его секреции (как у человека) и снижение скорости его обмена (как у морских свинок). У этих двух видов прогестерон вначале образуется в желтом теле, а на более поздних стадиях беременности все более важную роль в его секреции начинает играть плацента. Однако интенсивность метаболизма прогестерона у этих видов сильно различается. У беременных женщин скорость метаболического клиренса прогестерона плазмы такая же, как у небеременных (около 2500 л/сут). В процессе беременности концентрация прогестерона в плазме женщин постепенно увеличивается за счет его образования в плаценте. У морских свинок содержание прогестерона резко повышается после 15 суток беременности. Это увеличение сопровождается выраженным падением скорости метаболического клиренса и повышением в плазме концентрации специфического связывающего белка, обладающего высоким сродством к прогестерону (прогестерон-связывающий глобулин — ПСГ). Такой механизм «консервации прогестерона» обнаружен к настоящему времени у морской свинки, нутрии и у всех остальных видов исследованных грызунов. К. Остин, Р. Шорт (1987) отмечают, что ПСГ, в отличие от транскортина и глобулина, связывающих половые гормоны, не образуется вне беременности, а появляется в плазме крови только во время нее. Такой механизм позволяет существенно увеличивать концентрацию прогестерона в крови без обязательного повышения его секреции.

У многих видов животных прогестерон быстро метаболируется и выводится из кровеносного русла. Он распределяется в организме между двумя теорети-

ческими «компартаментами». Из первого компартмента (возможно, из кровеносной системы) прогестерон исчезает с периодом полужизни порядка 1-й минуты, а из второго — 30-ти минут. У морской свинки и нутрии присутствие глобулина, обладающего высоким сродством к прогестерону, сильно уменьшает скорость его метаболического клиренса. При беременности скорость образования прогестерона составляет 250—300 мг/сут у женщин и 1,0—1,5 мг/сут у морской свинки. В пределах каждого из этих видов существуют большие индивидуальные различия в скорости его секреции. Приведенные величины значительно превышают суточную потребность в прогестероне для поддержания беременности. Приводимые в литературе типичные средние величины концентрации гормонов следующие: прогестерон — 200 нг/мл; общие эстрогены — 150 нг/мл (отдельные эстрогены, содержащиеся главным образом в конъюгированной форме: эстрон — 40 нг/мл; 17- β -эстрадиол — 10 нг/мл; эстриол — 100 нг/мл; хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) — 50 ед/мл; плацентарный лактоген человека (ПЛЧ) — 10 мкг/мл). Масса плаценты — 700 г [Хип Р., Флинт А., 1987].

Существенно отметить, что продуцирование прогестерона в фолликулярную фазу цикла практически отсутствует (уровень его в сыворотке крови составляет менее 1 нг/мл). Затем оно начинает повышаться; этот подъем совпадает с пиком ЛГ. После овуляции повышение идет более быстрыми темпами и содержание гормона в крови достигает 15—20 нг/мл в лютеиновую фазу, т. е. продуцирование увеличивается в 20—40 раз по сравнению с фолликулярной. Перед началом менструации уровень прогестерона снижается. Прогестерон проходит через обменные превращения, метаболизируется и выводится с мочой в виде ряда метаболитов, основным из которых является прегнандиол. Выявление повышенного уровня прогестерона в сыворотке крови или прегнандиола в моче в лютеиновую фазу цикла является лучшим из имеющихся биохимических тестов наличия овуляции [Браун Дж. Б., 1986]. Уровень гормона непрерывно повышается, начиная с момента овуляции в цикле зачатия, и достигает максимума примерно к 36-й неделе беременности; после родов он быстро снижается. В течение беременности содержание прогестерона увеличивается

всего в 6—10 раз, в то время как уровень эстрогенов возрастает в 1000 раз. Тем не менее при интерпретации данных о содержании прегнандиола во время беременности следует помнить, по мнению Дж. Б. Браун, два важных момента:

— во-первых, с тех пор как экскреция прегнандиола превысила 2 мг/сут в лютеиновой фазе цикла зачатия, она уже не опустится ниже этого уровня на протяжении всей беременности. Таким образом, уровень ниже 2 мг/сут указывает на смерть плода;

— во-вторых, если содержание прегнандиола превышает 2 мг/сут в течение двух и более недель или оно составляет более 2 мг/сут через 17 и более дней после установленной овуляции, это свидетельствует о наличии беременности.

Определение уровня прогестерона в сыворотке крови или прегнандиола в моче наиболее ценно в I триместре беременности, например, при ведении больных с привычными выкидышами в анамнезе. Однако и в более поздние сроки это исследование дает ценную информацию о функции плаценты в тех условиях, когда определение эстриола не дает правильной картины, например, при дефиците плацентарной сульфатазы или после лечения большими дозами кортикостероидов.

Гестагены в первой половине беременности

В последние годы интенсивно изучаются вопросы, связанные с изменениями стероидных гормонов в первую половину беременности. А. Ф. Бунатян и соавт. (1983) исследовали содержание прогестерона и его производных в крови во время нормальной беременности и нормальных родов. Во время беременности увеличивается содержание не только самого прогестерона, но и суммарная концентрация 5- α -дигидропрогестерона и 20- α -оксипрогестерона. В крови вены пуповины выявлено в 2 раза увеличение прогестерона и его метаболитов по сравнению с периферической кровью, это свидетельствует о том, что во время беременности плацента представляет собой активный эндокринный орган, в котором происходит не только синтез прогестерона, но и его метаболизм. Авторы

в лютеиновую фазу определили содержание прогестерона $8,3 \pm 1,9\%$; в I триместре беременности — $16,0 \pm 1,9\%$; во II триместре — $56,0 \pm 4,8\%$; в III триместре — $119,9 \pm 7,0\%$; в III периоде родов — $78,2 \pm 22,3\%$; в крови пуповины — $170,4 \pm 57,9\%$. Н. Л. Гармашева, Н. Н. Константинова (1985) полагают, что гормоны плаценты являются приобретением в эволюции процессов репродукции вида и обладают разнообразными свойствами. В плаценте происходит синтез многих веществ, которые присущи только ей и необходимы лишь во время беременности. Выделяемые плацентой гормоны оказывают мощное специфическое воздействие на материнский организм. Они вызывают на время беременности разнообразные изменения гомеостаза, необходимые для обеспечения внутриутробного развития плода. Поступление этих веществ в кровь матери начинается еще до имплантации зародыша из клеток трофобласта, находящихся в бластоцисте, и возрастает по мере формирования плаценты и созревания ее эндокринных функций. Гормоны плаценты тормозят регрессию желтого тела, что предохраняет от прерывания беременности на ранних ее сроках. Это происходит главным образом под влиянием ХГ, лютеотропный эффект которого потенцируется ПГ [Dolszay et al., 1978]. Многие плацентарные гормоны напоминают гипофизарные как по структуре, так и по функции. Так как плацента — орган безнервный, недавно было показано сходство механизма синтеза белковых гормонов в ней и гипофизе (так как пептиды, подобные гипоталамическим, были обнаружены в плаценте человека). Стероидные гормоны плаценты по структуре и функции сходны с гормонами яичника. Прогестерон образуется из холестерина матери и плода, поступающего к плаценте с кровью; его синтез может происходить и без участия плода. В последнем триместре беременности из плаценты выделяется за сутки больше прогестерона, чем предполагали ранее: 250—450 мг [Kllopper., 1980]. Стероидные гормоны из плаценты поступают как к матери, так и к плоду. Концентрация прогестерона даже больше у плода, чем у матери. По мнению Wilson и соавт. (1984), факторы, которые контролируют синтез плацентарных гормонов, еще очень плохо изучены. Плацента рассматривается как автономная в секрети

гормонов. Для акушеров очень важным фактом является то, что концентрация прогестерона в ретроплацентарной крови в 10 раз (!) выше, чем концентрация его в периферической крови матери, а в синцитиотрофобласте еще выше. Показано угнетение ХГЧ прогестероном, но механизм этот неясен, возможно, за счет угнетения синтеза белка; этот эффект прогестерона может быть опосредован специфическими белковыми рецепторами, которые выявляются в конце беременности в плаценте [Younes et al., 1981]. Кроме того, плацента имеет цитоплазматические рецепторы для глюкокортикоидов [Speeg et al., 1979]. Таким образом, в работе Wilson и соавт. (1984) показано, что физиологические концентрации прогестерона в ткани плаценты могут угнетать секрецию ХГЧ, но не эстрадиола. Повышение секреции прогестерона плацентой во время беременности может быть ответственным за снижение концентрации ХГЧ у матери после 8—10 недель беременности, т. е. в то время, когда плацента становится ведущей в образовании прогестерона. В то же время в работе Yosef и соавт. (1984) в клинических условиях доказано, что введение экзогенного прогестерона (в пределах $23,8 \pm 7,9$ — $46,2 \pm 15,6$ нг/мл) повышало уровни ХГЧ в ранние сроки беременности, что можно объяснить повышением секреции ХГЧ в плаценте. В то же время дальнейшее повышение дозы вводимого прогестерона не приводило к дальнейшему повышению ХГЧ, т. е. начальная достаточно высокая доза прогестерона оказывала полный стимулирующий эффект в отношении секреции плацентой ХГЧ. После 12 недель беременности плацента является главным источником прогестерона [Tulchinsky, Nobel., 1979]. В работе Freeman и соавт. (1984) показано содержание прогестерона в плазме крови матери и в амниотической жидкости в ранние сроки беременности (16—20 нед.). Так, содержание прогестерона в материнской плазме крови составило $4236,2$ нг/дл $\pm 371,3$ (колебания 2200—8000), а в амниотической жидкости — 5200 нг/дл $\pm 474,7$ (колебания 1600—8000). Значительное повышение у матери эстрогенов и прогестерона отмечено между 14 и 22-й неделями беременности [Tulchinsky et al., 1972]. Darling, Hawkins (1981) полагают, что принципиальным действием прогестерона в процессе беременности является поддержание деци-

дуальной реакции в эндометрии и миометрии. На основании данных литературы можно заключить, что прогестерон может быть введен в ранние сроки беременности для угнетения функции миометрия при угрожающем выкидыше, привычном аборте, но его дозы пока еще не установлены.

В последние годы появились и другие экспериментальные и клинические исследования по изучению эндогенного прогестерона в ранние сроки беременности [Thomford et al., 1984; Tsonis et al., 1984; Waddell et al., 1988].

Нами [Абрамченко В. В. и соавт., 1984; Гуськова Н. А., 1984] при угрожающих и преждевременных родах изучены в динамике уровни экскреции гормонов (по методу Брауна — Савченко) и прегнандиола по методу Клоппер в моче. Исследования проводились до и после применения токолитической терапии. Исходные данные экскреции эстрона, эстрадиола и эстриола были установлены в группе беременных, где токолитическая терапия была эффективной и удалось сохранить беременность, соответственно $311,2 \pm 44,3$ мкг/сут; $126,68 \pm 52,7$ мкг/сут; $4012,0 \pm 183,6$ мкг/сут. Во второй группе беременных, где, несмотря на токолитическую терапию, наступили преждевременные роды, эти цифры были ниже: $265,0 \pm 30,4$ мкг/сут, $88,7 \pm 7,3$ мкг/сут и $3636,5 \pm 80,6$ мкг/сут. Причем, чем меньше был исходный уровень эстрогенов, тем меньшим был эффект токолитической терапии. При уровне эстрогенов, близком к критическому, исход для плода был наихудшим (дети погибли в первую неделю после рождения). У женщин с более высоким уровнем эстрогенов дети имели благоприятный для жизни прогноз. Так, например, под влиянием партусистена через неделю от начала лечения, уровень экскреции эстрона, эстрадиола и эстриола повысился соответственно до $458,1 \pm 85,7$ мкг/сут, $236,56 \pm 52,4$ мкг/сут и $6352,3 \pm 124,1$ мкг/сут ($p < 0,05$). Таким образом, под влиянием партусистена экскреция эстрона, эстрадиола и эстриола повысилась на 47,2%, эстрадиола — на 71,3% и эстриола — на 58,5%. Исходный уровень прогестерона существенно не отличался у беременных обеих групп. Однако существенно отметить, что после лечения партусистеном уровень экскреции прегнандиола увеличился в 2 раза. Таким образом, β -адреномиметик

(партусистен) вызывает помимо токолитического эффекта увеличение экскреции эстрогенов и прегнандиола в моче, что, вероятно, свидетельствует об улучшении под действием этого препарата гормонопродуцирующей способности фетоплацентарного комплекса и является одним из реальных факторов улучшения жизнедеятельности плода. Кроме того, установлено, что эффективность токолитической терапии зависит от исходного уровня эстрогенов.

Гестагены во второй половине беременности

Интенсивно изучается динамика изменений содержания прогестерона у беременных в разные сроки беременности и после родов. Есть данные о том, что после 12-й недели беременности продукция прогестерона начинает линейно возрастать к 36—40-й неделям до 100—200 мг/л и составляет 250 мг в день.

Источником плацентарного прогестерона является холестерин, продуцируемый матерью. В трофобласте, проходя соответствующие преобразования, он превращается в гормональный продукт. В амниотической жидкости концентрация прогестерона максимальна на 10—20-й неделях, а затем снижается. У плода он является основным предшественником в синтезе глюко- и минералокортикоидов, как Δ^4 -3-кетон для гидроксилирования в кортизол, ДОК и альдостерон. Метаболит прогестерона — прегналон — имеет большое физиологическое значение, усиливая при беременности прессорное действие ангиотензина-2. Дезоксикортикостерон является вторым метаболитом, и в период беременности его концентрация в плазме крови женщин возрастает более чем в тысячу раз [Liggins, 1981]. Конкретные механизмы действия прогестерона остаются пока малоизученными [Шаляпина В. Г. и др., 1988].

В последнее время интерес к изучению стероидных гормонов во второй половине беременности несомненно усилился, о чем свидетельствует ряд отечественных и зарубежных работ. Но не случайно почти во всех исследованиях отмечается недостаточная разработанность этих вопросов. Надо отметить, что методологические подходы пока не поспевают за практикой.

Необходимость же в этом, нам кажется, есть. Конечно, теоретическая проблематика целостного анализа соотношения эстрадиол/прогестерон сложна и многопланова. В практическом плане эти данные важны в отношении досрочного прерывания беременности, причин его возникновения и тем самым регуляции родовой деятельности и др. Zahav и соавт. (1980) установили, что соотношение эстрадиол/прогестерон в периферической плазме крови при нормальных родах было выше, чем при elective кесаревом сечении (прогестерон — $2,95 \pm 0,26$ нг/мг ткани против $1,96 \pm 0,29$ нг/мг ткани, ($p < 0,025$), эстрадиол $33,6 \pm 5,2$ против $26,4 \pm 3,8$ пг/мг). При родовозбуждении окситоцином прогестерон был $2,50 \pm 0,47$ пг/мг, а концентрация эстрадиола выше — $41,4 \pm 3,2$ пг/мг. цАМР была $29,8 \pm 1,5$, $39,6 \pm 8,0$ и $35,9 \pm 3,9$ пмоль на 100 мг ткани при родах через естественные родовые пути и при кесаревом сечении. В 1973 г. Liggins и соавт. показали, что начало родов у овцы связано с повышением синтеза глюкокортикоидов в надпочечниках плода, что приводит к резкому увеличению 17-β-эстрадиола и падению концентрации прогестерона в периферической крови матери. Результатом этих изменений является повышение продукции ПГ в матке и материнских котилодонах с началом родовой деятельности. У человека эндогенные ПГ играют большую роль в маточных сокращениях в родах [Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988; Fuchs, Klorper, 1977]. Однако у женщин не выявлено отчетливых изменений уровня в периферической крови эстрадиола и прогестерона до начала родов и падения концентрации прогестерона перед родами [Csapo et al., 1971; Turnbull et al., 1974]. Освещение названной проблематики в полном объеме, даже тезисное, невозможно в данной главе, мы, естественно, и не преследовали такой цели. Ниже мы остановимся лишь на некоторых существенных, на наш взгляд, моментах для общего понимания природы начала родовой деятельности.

О важной роли гормонов коры надпочечников в регуляции сокращений матки свидетельствуют данные об изменении их уровня в крови женщин с нормальным и патологическим течением беременности и родов, и высказано суждение о существенной роли адренокортикальной системы в патогенезе слабости родовой дея-

тельности [Захарова О. И., 1986; Захарова О. И. и др., 1986].

Аналогичные данные были получены и нами [Шаляпина В. Г. и др., 1988] при изучении содержания кортизола в крови женщин и пуповинной крови в ходе беременности и родов. Мы подтвердили имеющиеся данные о том, что во время родов содержание кортизола в крови (плазме) рожениц значительно повышается, то же происходит и при слабости родовой деятельности, но в значительно меньшей степени. Дефицит гормона в крови матери при слабости родových сил совпадает с низким содержанием кортизола в крови плода. Учитывая то обстоятельство, что содержание гормонов в крови не является решающим фактором в реализации гормональных сигналов на эффекторные клетки и что последнее в большей мере обусловлено их взаимодействием с рецепторами, мы изучали также рецепторное связывание дексаметазона различными участками миометрия [Шаляпина В. Г. и др., 1988; Ракицкая В. В. и др., 1989]. Нами впервые установлено, что при слабости родовой деятельности кортикостероидные гормоны иначе связываются одноименными рецепторами, что бесспорно должно привлечь внимание и возбудить активный поиск разгадки вопроса о роли кортикостероидных гормонов в регуляции сокращения миометрия и использовании их с целью лечения слабости родовой деятельности. Есть, бесспорно, и другие аспекты в регуляторной роли кортикостероидов при беременности и в родах, ибо в этом случае пул циркулирующих в организме матери и плода гормонов существенно расширяется за счет их секреции надпочечниками плода, а также плацентой. Уже в ранние фазы своего развития надпочечники приобретают способность секретировать кортикостероидные гормоны и имеют весь спектр ферментов их синтеза [Seron-Ferre, Jaffe, 1981]. Несколько позднее формируются и управляющие этим процессом механизмы гипофиза и гипоталамуса, в результате чего гипофизарно-адренкортикальная система плода приобретает свою автономность. В день, предшествующий родам, содержание гормонов становится максимальным, а затем после родов быстро снижается [Cousins et al., 1983], что оценивается большинством авторов как подготовка к родам и увеличение потребности в кортикостероидах

во время родового акта. Как уже говорилось, столь яркие изменения в содержании гормонов дают основание ряду исследователей полагать, что кортикостероиды могут служить важным фактором в развязывании родовой деятельности.

Нами [Бетоева И. М., 1987; Абрамченко В. В. и др., 1987, 1989] изучалось содержание стероидных гормонов и ионов Ca^{2+} в сыворотке крови в 5 группах беременных и рожениц: беременные при сроке 38—39 нед., роженицы в начале родов, беременные с нормальным и патологическим прелиминарным периодом и при патологическом прелиминарном периоде, леченном β -адреномиметиками (бриканил внутрь). Определяли эстриол, эстрадиол, прогестерон и ионы Ca^{2+} . Прогестерон при сроке беременности 38—39 нед. составил $179,83 \pm 18$ нг/мл, с началом родов имеет тенденцию к снижению ($102,63 \pm 7,5$ нг/мл) по сравнению со средними величинами в сроки беременности 38—39 нед. При нормальном прелиминарном периоде средние величины стероидных гормонов до развития и с развитием регулярных схваток практически одинаковы. Количество ионов Ca^{2+} имеет тенденцию к увеличению. При патологическом прелиминарном периоде количество прогестерона имеет тенденцию к уменьшению ($122,8 \pm 13,67$ нг/мл, $p > 0,05$). Уровень эстрадиола и Ca^{2+} практически не меняется с началом родов. Для выяснения существующих между стероидными гормонами зависимостей мы провели корреляционный анализ. Корреляция выявлена при нормальном прелиминарном периоде между прогестероном и эстрадиолом. Коэффициент корреляции равен 0,884, вероятность 99%. К началу родов корреляционная зависимость в этой же группе теряется.

Экспериментальные исследования на хомяках (2-я половина беременности) Soares, Talamantes (1982) позволили установить, что уровни прогестерона в сыворотке и плаценте повышаются с 8-го до 14-го дня беременности и снижаются с 14-го до 16-го дня. In vitro плацентарный прогестерон выделяется в повышенном количестве с 8-го до 12-го дня беременности и снижается с 12-го до 16-го дня. Уровни эстрогенов в сыворотке крови были повышенными на протяжении всей второй половины беременности, в то время как уровни андрогенов были минимальными. В плаценте хомяков

ни эстрогены, ни андрогены обнаружить не удалось. Matt, McDonald (1984) изучили *in vitro* образование прогестерона и тестостерона у крыс в плаценте во время беременности. Образование прогестерона в плаценте было низким на 10-й день беременности (пг/мг ткани) и повышалось до высоких уровней (>12 пг/мг ткани плаценты при условии двух часов инкубации) с 12-го дня до срока родов. Образование тестостерона прогрессивно повышалось и достигало пика (19 ± 3 пг/мг ткани плаценты) на 18-й день и затем снижалось постепенно к концу беременности. Эти данные показывают, что у крыс плацента на протяжении беременности осуществляет активный стероидогенез. Votta и соавт. (1984) проведены подобные исследования, в частности, прогестерона, эстриола, плацентарного лактогена и пролактина в плазме крови здоровых беременных (10) и больных сахарным диабетом (инсулинзависимым) в динамике с 12-й до 36-й недели беременности с интервалом в 4 недели. На всех сроках беременности содержание прогестерона и эстриола в обеих группах было сходным. Напротив, плацентарный лактоген был ниже у беременных с сахарным диабетом. При исследовании уровня прогестерона в амниотической жидкости в сроки 14—42-й недели Sippell и соавт. (1981) установили, что уровни прогестерона и 17- α -гидроксипрогестерона медленно повышаются до 36—38-й недели с последующим снижением к концу беременности. Все кортикостероиды, за исключением кортизона, увеличивались в 3—12 раз с 14—16-й до 36—38-й нед. беременности и после 25-й нед. содержится больше активных кортикостероидов, вероятно, необходимых для созревания легких и желудочно-кишечного тракта плода. В работе Linneke и соавт. (1988) показано, что уровни прогестерона в сыворотке крови при сроке беременности 10—16 нед. составили 32—165 нмоль/л, ХГЧ — 31,5—260 мкг/л, эстриола — 0,04—4,94 нмоль/л и ПЛЧ — 0,03—2,65 мг/л. Таким образом, уровни прогестерона в эти сроки беременности повышаются еженедельно, а β -ХГЧ постепенно уменьшаются, уровни эстриола и ПЛЧ отчетливо повышаются. Учитывая, что в литературе имеются сообщения о том, что во время беременности происходит повышение концентрации метаболита прогестерона — 5- α -прегнан-3,20-диона в сыворотке крови, который вызывает расслабление

мускулатуры матки, с целью выявления роли этого метаболита в наступлении спонтанных родов, его содержание было определено у 13 здоровых беременных при сроке беременности 36 нед. [Löfgren et al., 1988]. Авторы одновременно определяли уровень прогестерона в сыворотке крови. Установлено, что содержание гормонов возрастало до 15—11-го дня до родов, после чего уровень 5- α -прегнан-3,20-диона начинал снижаться, а прогестерона оставался постоянным. В день родов уровень 5- α -прегнан-3,20-диона был на 36% ниже, чем за 15—11 дней до родов. Место продукции метаболита не ясно. Авторы предполагают, что он может образовываться в плаценте, околоплодных оболочках.

Таким образом, общим для человека и животных является нарастание уровня ядерных рецепторов прогестерона в матке при беременности. Это происходит на фоне повышенного содержания этого гормона в крови, что, согласно сложившимся представлениям, должно приводить к снижению уровня его рецепторов. Тем не менее, при беременности отмечается обратная картина. По-видимому, механизм гомоспецифической регуляции уровня рецепторов прогестерона в матке в условиях постоянного воздействия высоких концентраций гормонов имеет иной характер, или же реализуются иные, неизвестные нам регуляторные взаимодействия между периферическими гормонами (эстрогены, прогестерон), с одной стороны, и их рецепторами — с другой [Арутюнян Н. А., Савченко О. Н., Орлов М. М., 1986].

Антигестагены

Антигестагены в последние годы получают все более широкое применение с целью прерывания беременности на ранних сроках. Особо широкое распространение получает антагонист прогестерона — RU-486 (мифепристон). Как известно, до настоящего времени аборт является широко распространенным методом регуляции фертильности. Существует неотложная необходимость в разработке простого и эффективного способа прерывания беременности в амбулаторных условиях. В последние годы неоднократно предпринимались попытки создания такого метода.

Перспективным является прерывание беременности в I и II триместрах естественными и синтетическими ламинариями (см. обзор Р. С. Горгидажнян, В. В. Абрамченко, 1989). Заслуживает внимания и применение простагландинов [Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988], однако по данным Lundstrom и соавт. (1977), Rosen и соавт. (1979), аналоги ПГ Е₂ способны эффективно прерывать беременность на ранних сроках, но прием этих препаратов сопровождается серьезными осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта и сильными болями внизу живота. Как мы указывали выше, обнадеживающие результаты получены при изучении метаболизма прогестерона. Показано, что вмешательство в метаболизм этого гормона неизбежно сопровождается прерыванием беременности. Так, оперативная лютеоэктомия вызывает нарушение менструального цикла, а при наличии беременности — ее прерывание. В настоящее время интенсивно изучается новый перспективный препарат RU-486 для клиники, который является специфическим антагонистом прогестерона. Связывая с высокой степенью сродства рецепторы прогестерона, он при этом не проявляет биологических свойств указанного гормона. Препарат обычно хорошо переносится, осложнений, как правило, не возникает. В работе Magia и соавт. (1988) проведена оценка клинической эффективности одноразового приема RU-486 для прерывания беременности на ранних сроках. Срок беременности не превышал 6 нед., считая с первого дня последней менструации, т. е. период аменореи у женщин не превышал 42 дней. Беременность подтверждалась также и объективными методами исследования (УЗИ, уровень ХГЧ и др.). Препарат назначали внутрь в виде однократного приема 600 мг (3 таблетки по 200 мг каждая) в 7—8 ч вечера. Повторный осмотр проводили на 8-й день после приема препарата. К положительным результатам были отнесены все случаи прерывания беременности на 3—8-й день. При отсутствии эффекта беременность прерывали методом вакуум-аспирации плодного яйца.

Полный выкидыш в ответ на прием 600 мг препарата наблюдался у 131 женщины (87,3%). У 14-ти, несмотря на прием препарата, беременность продолжала развиваться. Как правило, прерывание беременности при приеме препарата носило характер обиль-

ных менструаций. По данным разных авторов, применение RU-486 в дозах от 200 мг до 1000 мг вызывает прерывание беременности у 61—82% женщин.

Механизм действия RU-486 до конца еще не изучен. Полагают, что специфическое связывание рецепторов прогестерона является первым этапом биологического действия этого стероида. По данным гистологических исследований, препарат вызывает некроз децидуальной ткани, в то же время не нарушая функции трофобласта. Препарат активно стимулирует синтез простагландинов в эндометрии, вызывая сокращение маточной мускулатуры и размягчение шейки матки. Таким образом, прерывание беременности связано как с прямым действием RU-486 на эндометрий в виде связывания прогестероновых рецепторов, так и с непрямым влиянием на матку через посредство простагландинов. Фармакодинамика препарата показывает, что большая его часть в крови находится в связанном с α_1 -глобулином состоянии, в то время как биологическое действие оказывает лишь свободная форма стероида.

Показано различие во взаимодействии RU-486 и кетоназола со вторичными местами связывания глюкокортикоидных рецепторов [Svec, 1988]. В работе Ulmann и соавт. (1987) представлены данные по влиянию RU-486, обладающего антипрогестинowymi и антиглюкокортикоидными свойствами, на течение беременности, пролиферацию эндометрия, железы матки у различных лабораторных животных. Препарат в настоящее время находится на стадии клинического испытания. Показано, что в дозе 600 мг он однократно прерывает беременность в 85% случаев, если применяется до 41-го дня беременности. Клиническая переносимость препарата хорошая, однако в ряде случаев возможно развитие метроррагии, поэтому при его использовании требуется клиническое наблюдение. Антиглюкокортикоидные свойства препарата еще не нашли клинического применения. Авторы полагают, что совместное введение RU-486 с синтетическими аналогами простагландинов может усилить его антифертильное действие. Johannisson и соавт. (1989) изучили сосудистые изменения в эндометрии после введения RU-486. 11 здоровым женщинам вводили 50 мг RU-486 в день с 7 до 10-го дня (предовуляторная группа) или постовуляторно — на 20—23-й день (6 женщин); биопсия эн-

дометрия осуществлялась на 4-й день лечения в преовуляторную, на 2-й день в постовуляторную фазу и на 14-й день — в контроле. До овуляции препарат не изменял сосудистую структуру, а после нее отмечался некроз в капиллярах эндотелиальных клеток с/и без регрессивных изменений стромы, т. е. он действует прямо на капиллярные сосуды эндометрия. В работе Grimes и соавт. (1988) изучались также возможности раннего аборта после применения однократной дозы антипрогестина RU-486. По мнению авторов, RU-486 — синтетический 19-норстероид с мощной антипрогестеронной активностью, пероральный прием которого на ранних сроках беременности приводит к аборту. Механизм abortивного действия неясен. Известно, что он может быть связан с влиянием препарата на эндометрий и миометрий. Авторами изучена эффективность применения однократной дозы RU-486 (600 мг) у 50 здоровых женщин в возрасте 18 лет и старше, имевших беременность ранних сроков (49 дней после последней менструации). Препарат в дозе 600 мг (12 таблеток) использовали утром. Маточное кровотечение было наиболее серьезным побочным действием. Эффективность препарата имела обратную зависимость от первоначальной концентрации β -субъединицы ХГ. Она составила 100% при концентрации менее 5000 мМЕ и 81% при концентрации выше 20000 мМЕ. Таким образом, прием препарата внутрь в ранние сроки беременности — эффективный, простой и безопасный метод ее прерывания, тогда как в США в среднем производится около 1,6 миллиона абортов (1 из 4-х беременностей), при этом большинство — хирургическим методом. Экспериментальные исследования японских ученых [Kawano et al., 1988; Sasaki et al., 1989] показали, что доза RU-486 30 мг/кг, введенная беременным крысам на 2-й или 4-й день беременности, приводила к существенному изменению уровня прогестерона в сыворотке крови и эстрадиола, а лютеиновая активность 3- β -гидроксистероиддегидрогеназы и 20- α -гидроксистероиддегидрогеназы была существенно угнетена. Эти изменения происходили одновременно со снижением в сыворотке крови прогестерона, в результате чего существенно снижалось соотношение прогестерон/эстрадиол и имплантация плодного яйца была полностью ингибирована. Эти наблюдения показывают, что препарат оказы-

вает лютеолитический и антиимплантационный эффекты с лютеолизом желтого тела беременности. Еще Healy и соавт. (1983) и Gravanis и соавт. (1985) показали, что RU-486 связывает прогестероновые рецепторы в эндометрии и действует как антипрогестерон; предотвращает имплантацию у крыс. При этом, по данным Philibert и соавт. (1985), имплантация была невозможна, когда вводилась доза препарата 30 или 100 мг/кг между 2-м и 6-м днем после наступления беременности. Dimattina и соавт. (1986) показали, что RU-486 существенно угнетает и снижает активность 3- β -гидроксистероиддегидрогеназы с одновременным снижением секреции прогестерона гранулозными клетками культуры. Сверх того, 20- α -гидроксистероиддегидрогеназа, как известно, регулирует секрецию прогестерона в желтом теле [Kuhn, Briley, 1970] и отчетливое повышение ее активности отмечается при регрессии желтого тела беременных крыс после введения препаратов, приводящих к прерыванию беременности [Okazaki et al., 1976].

Birgerson, Odlind (1988) у 153 женщин с ранним сроком беременности (менее 49 дней) использовали три методики введения RU-486: 1) по 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней; 2) по 25 мг 2 раза в день в течение 7 дней; 3) по 50 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Не выявлено существенной разницы в эффективности препарата при различных методах его введения. Применение первого способа вызвало у 73% полный аборт, второго — 66% и третьего способа — у 64%. Однако начало аборта и кровотечения в первом случае отмечено позднее по сравнению с другими методами. У беременных с полным абортом отмечено существенное снижение уровня ХГЧ до применения препарата. По мнению Lenton и соавт. (1988), успешное применение RU-486 в прерывании беременности ранних сроков больше связано со способностью вызывать изменения эндометрия, чем со способностью вызывать менструацию. Baulieu (1988) применил RU-486 изолированно или в комбинации с ПГ у большого количества беременных (2000 женщин). Изолированное применение при беременности 7—8 нед. оказалось эффективным в 70%, 6-ти недель — в 88%, в 5 нед. — в 93% случаев. При комбинации с ПГ (при беременности 5—7 нед.) прерывание беременности достигнуто у 98%

женщин. Автор полагает, что, кроме использования для вызывания аборта, RU-486 можно применять для прерывания замершей беременности, для расширения шейки матки и уменьшения плотности последней перед внутриматочными вмешательствами, а также в качестве противозачаточного препарата. В последнем случае RU-486 назначают перед или в день предполагаемого наступления менструации. Gao Ji и соавт. (1988) также применили его в комбинации с ПГ-15-метил-ПГФ_{2α}. Беременным (аменорея до 49 дней) вводили однократно внутрь 600 мг RU-486 и спустя 36—60 ч — 1 мг ПГ-15-метил-ПГФ_{2α} в виде свечи. Из 160 беременных у 136 наступил полный аборт (86,6%).

Имеются единичные сообщения о подавлении развития беременности до и после имплантации плодного яйца у крыс с помощью моноклональных антител к прогестерону [Phillips et al., 1988]. Интраперитонеально вводили моноклональные антитела к прогестерону в дозах 0,53 и 1,1 мкмоль/кг в день. В результате удалось полностью предупредить имплантацию плодного яйца. Число желтых тел и концентрация прогестерона в сыворотке крови были при этом нормальными. Введение антител вплоть до 11-го дня также предупреждало развитие беременности.

В единичных работах изучено трансплацентарное происхождение антагониста прогестерона (RU-486) у обезьян [Wolf et al., 1988]. Препарат резко увеличивает сократительную активность матки и поэтому может применяться при родовозбуждении. Исследование проведено на обезьянах при беременности 100—130 дней и 130—160 дней. Животным при лапаротомии разрезали стенку матки и в сосуды плодовой части плаценты вводили канюлю, после чего вводили 25 мг RU-486 в большую подкожную вену бедра матери. Пробы крови для определения уровня препарата брали из вены матери и вен плодовой части плаценты через 5—15—30—60—90 и 120 мин. В обеих группах концентрация RU-486 в плазме крови матери была одинаковой. По мере увеличения времени после введения, уровень препарата быстро снижался. Концентрацию препарата в крови плодовой части плаценты удалось точно определить в 13 случаях. Через 5 мин после введения содержание препарата в 1-й группе (100—130 дней беременности) у матерей было равно 7034 ± 4352 , в плодовой

части плаценты — 1644 ± 807 нг/мл, во 2-й группе (130—160 дней беременности) — 10576 ± 5455 и 982 ± 499 нг/мл, после чего оно снижалось параллельно как у матери, так и в крови плодовой части плаценты. Поэтому эти же авторы, но в другой работе [Wolf et al., 1989] приводят интересные соображения о применении RU-486 для расширения шейки матки, родовозбуждения и родоразрешения у обезьян, его эффективность в комбинации с окситоцином. С этой целью беременные обезьяны получали только RU-486, только окситоцин и сочетание: RU-486 и через 12 часов применение окситоцина, или не получали никаких препаратов (контрольная группа). RU-486 животные получали однократно внутрь в дозе 25 мг на 160-й день беременности. Окситоцин назначали внутривенно в дозе 20 МЕ. RU-486 усиливал расширение шейки за счет одновременного ее укорочения и размягчения, однако он не вызывал схваток, достаточных для успешных родов. Введение одного окситоцина не было эффективным для родовозбуждения. При сочетанном введении родоразрешение через естественные родовые пути было достигнуто в течение 4 часов через 16 ч после первоначального введения RU-486 в 9 из 14 случаев. В 12 из 14 случаев родоразрешение через естественные родовые пути было достигнуто в течение 36 ч после введения окситоцина (через 48 ч после первоначального введения RU-486).

Влияние эндогенных и экзогенных гестагенов на течение беременности, плод и новорожденного ребенка

Представления о возможной опасности для плода воздействия различных половых гормонов, применяемых в течение беременности, ведут свое начало от сообщения о маскулинизации женского плода в результате воздействия 17- α -этинил-19-нортестостерона [Wilkins, 1960].

Возможный риск воздействия стероидных половых гормонов на плод трудно исследовать, а опубликованные исследования трудно оценивать. Некоторые считают, что вопрос о безопасности прогестерона следует

отличать от вопроса о безопасности других прогестинов, так как ооцит и эмбрион даже в физиологических условиях подвергаются при беременности воздействию высоких концентраций эндогенного прогестерона. Существует «интуитивная уверенность в том, что прогестерон должен быть безопасным» [Chez, 1978]. В то же время Chez (1978) задает вопрос: «Не отличается ли физиологически и биохимически влияние на организм экзогенного прогестерона от влияния эндогенно продуцируемого прогестерона?»

Материалы ВОЗ (1984) дают основание полагать, что влияние на состояние плода того заболевания, по поводу которого назначаются экзогенные гормоны, следует отличать от влияния самих гормонов. Опубликованы описания ряда случаев без адекватного контроля, в части которых не было найдено увеличения частоты врожденных нарушений развития, тогда как в других оно было показано.

При анализе ряда исследований нелегко отделить поддерживающую терапию половыми гормонами от других гормональных воздействий, таких, как проведение гормональных проб на беременность или ошибочное применение контрацептивных стероидных гормонов при беременности. Больше того, многие публикации содержат явно недостаточные сведения, чтобы можно было провести различие между прогестинами, прогестероном, эстрогенами или комбинированными препаратами.

В литературе в основном имеются публикации, посвященные гормональной поддерживающей терапии, в которых частоту ее применения в течение беременности сравнивали у матерей, родивших детей с нарушениями развития, и у тех, дети которых были здоровы. Во многих из этих исследований подбор контрольной группы осуществлялся без достаточной строгости. В некоторых работах при анализе материалов недостаточное внимание уделялось привходящим факторам. Ни в одном из них не было сделано попытки идентифицировать основное состояние, которое обусловило выбор гормональной терапии или его возможный независимый эффект на исход беременности [Janerich et al., 1974, 1977; Yasuda, Miller, 1975; Rothman et al., 1979].

В ряде исследований [Harlap et al., 1975; Kullander, Kallen, 1976; Goujard, Rumeau-Rougrette, 1977; Hei-

nonen et al., 1977 а, б] сравнивалась частота случаев рождения детей с аномалиями у женщин, которые подвергались воздействию половых гормонов с целью сохранения беременности, с аналогичным показателем у матерей, не подвергавшихся гормональной терапии в этот период. Небольшое увеличение риска врожденных нарушений развития среди подвергавшихся воздействию групп наблюдалось в 3-х из 5-и исследований.

Результаты этих исследований не позволяют исключить возможность небольшого увеличения риска врожденных нарушений развития, особенно пороков сердца, у детей, подвергавшихся во внутриутробном периоде жизни воздействию половых гормонов, применяемых с целью сохранения беременности у матери. Материалы ВОЗ (1984) показывают, что, поскольку наблюдаемые в этих исследованиях показатели риска невелики, невозможно определить, в какой мере они могли быть обусловлены приводящими демографическими факторами или тем влиянием на здоровье плода, которое могло бы оказывать основное заболевание женщины, явившееся поводом для назначения ей гормонов. Более того, эффективность терапии половыми гормонами во время беременности до настоящего времени остается недоказанной.

Нами [Абрамченко В. В., 1973] проводилось консервативное лечение истмикоцервикальной недостаточности гормоном желтого тела в дозах, значительно превышающих обычные. Основанием к этому послужили исследования, показавшие, что ежедневная потребность организма беременной в прогестероне составляет 50 мг [Ueda et al., 1959], а по новейшим данным, скорость его образования при беременности составляет 250—300 мг/сут у женщин [Хип Р., Флинт А., 1987]. Если же учесть, что введенный извне прогестерон быстро исчезает из организма [Kiessling, Eltmavist., 1958], эта доза должна быть еще выше. Таким препаратом, успешно примененным при лечении привычных выкидышей на почве функциональной истмикоцервикальной недостаточности, оказался 17-оксипрогестеронакапронат, содержащий в 1 мл 125 мг вещества [Scherman, 1966]. Дозы гормона желтого тела в разных его препаратах, назначаемые на курс лечения истмикоцервикальной недостаточности, колеблются от 2000 до

12000 мг и выше, при дозировке препарата на одну инъекцию от 125 мг до 250 мг каждые 5—10 дней. Лечение продолжается до 8-месячного срока беременности с разными промежутками между повторными введениями препарата. Эффективность лечения колеблется от 8% до 93%. Данные литературы показывают, что до последнего времени еще не определились твердые установки по целому ряду вопросов, связанных с консервативным лечением истмикоцервикальной недостаточности большими дозами гормона желтого тела. Это касается отбора контингентов беременных для лечения, оптимальных доз препарата, длительности его применения, наиболее благоприятных сроков до начала лечения и др.

Нами было проведено лечение 23 беременных, страдающих невынашиванием на почве истмикоцервикальной недостаточности, причем у 12 она была расценена как функциональная и у 11 — как органическая. В последнюю группу вошли беременные, у которых по разным причинам оперативное вмешательство не было показано (загрязненное патогенной флорой отделяемое цервикального канала, наличие некоторых экстрагенитальных заболеваний, хронической инфекции, деформация шейки матки, повышенная возбудимость матки, многоводие, поздний токсикоз и др.).

Все женщины были повторнобеременными и имели в прошлом 97 беременностей, из них 68 закончились самопроизвольным выкидышем, 7 — родами (две — преждевременными) и 22 — искусственными абортами. Таким образом, недонашивание беременности было в прошлом в 72,2% случаев, а при редукции искусственных аборт — в 93,3%. Частота невынашивания составляла в среднем 3 беременности, доходя у отдельных лиц до 6—12-и. Самопроизвольное преждевременное прерывание беременности, как правило, начиналось с отхождения вод без признаков ощутимого беременной сокращения матки. Лишь у 5 женщин родились живые дети. Возраст пациенток колебался от 22 до 38 лет. Срок беременности ко времени начала лечения был от 13 до 16 недель у 10 женщин, от 17 до 20 недель — у 7-и и от 21 до 25 — у 6-и. Сопутствующие заболевания были у 16 женщин (органические заболевания сердца, хроническая инфекция, заболевания дыхательных путей и др.).

Некоторые авторы критически относятся к операции Широдкара. Не выявлено пролонгирования беременности или уменьшения частоты преждевременных родов у тех, кому накладывали шов. Anderson (1977) заявил: «Я сомневаюсь, что довольно механический подход к проблеме сохранения беременности, заключающийся в том, что ребенку „зашивают выход“ — поможет предотвратить преждевременные роды». Д. Т. Й. Лиу и соавт. (1984) полагают, что наложение швов на шейку матки требует анестезии, которая связана с дополнительным риском, а сами швы предрасполагают к развитию местной или внутриутробной инфекции. Ч. Хендрикс (1984) полагает, что при всех возможных многочисленных вариациях уровней прогестерона и 17- β -эстрадиола, последовательности и согласованности в патологических сдвигах уровней гормонов в плазме крови в последние недели и сутки перед преждевременными родами «неясного генеза» не существует. Однако при поздних сроках беременности в плодных оболочках обнаружено появление уникального прогестерон-связывающего белка [Schwarz et al., 1976], так что незадолго до родов, возможно, происходит местное выведение прогестерона, не определяемого в плазме периферической крови.

Нами [Абрамченко В. В., 1973, 1985] лечение начиналось не ранее 12-и недель беременности, учитывая возможное неблагоприятное влияние препарата на органогенез у внутриутробного плода. Как известно, имеются указания о вирилизирующем действии гестагенов на внутриутробный плод женского пола. По мнению Е. Тетер (1968), единственным синтетическим гестагеном, не оказывающим такого влияния, является лишь алиэстенол (гестанол). У 12-и обследованных женщин производилась графическая регистрация сократительной функции матки до начала и в процессе лечения препаратом.

Лечение начиналось с внутримышечного введения 1 мл 12,5% раствора 17-оксипрогестерона капроната (125 мг) каждую неделю, а при установлении наружной гистерографией повышенной маточной активности эта пауза сокращалась до 3—5 дней.

Важно подчеркнуть один из существенных признаков эффективности лечения 17-оксипрогестероном капронатом: после 3—4 инъекций препарата отмечается

выраженное в той или иной степени сужение внутреннего зева, бывшего до того свободно проходимым для исследующего пальца. Наряду с этим отмечено повышение тургора тканей шейки матки. Лечение в условиях стационара проводили в течение 3—4-х недель, а в дальнейшем амбулаторно с назначением препарата каждые 1—2 недели до 33—35 недель беременности. Общая доза введенного 17-оксипрогестерона капроната колебалась у разных беременных от 2000 до 4000 мг вещества.

Эффективность лечения была следующей: у 5 из 23 беременных женщин через 3—4 недели наступил самопроизвольный выкидыш (21,8%). У трех из них была истмикоцервикальная недостаточность органической природы, что составляет 27,3% к общему числу этой группы. Два случая у беременных с функциональной истмикоцервикальной недостаточностью, что составляет 16,6%. В первой группе неудачу лечения можно объяснить наличием у них значительной травматической деформации шейки матки с выраженными повреждениями мышечной ткани, не отреагировавшей на гормональную терапию. Во второй группе с функциональной истмикоцервикальной недостаточностью в одном случае была высокая активность матки (в прошлом 12 самопроизвольных выкидышей), которую не удалось снять назначением 17-оксипрогестерона капроната, в равной степени и другими средствами (метацин, папаверин, опий и др.).

Установить связь неблагоприятного исхода лечения со сроком беременности при начале лечения не удалось. У 18 женщин наступили роды, в том числе у 16 — в срок живыми доношенными детьми; у 2 произошли преждевременные роды при сроке беременности 35 и 36 недель также живыми жизнеспособными детьми. В дальнейшем развитие детей протекало без особенностей. Из 7 детей женского пола ни в одном случае явлений маскулинизации не было отмечено. Таким образом, препарат является эффективным при терапии привычного недонашивания на почве истмикоцервикальной недостаточности и не оказывает неблагоприятного влияния на плод и новорожденного ребенка. А. И. Гладкова (1984) в обзоре, посвященном влиянию половых стероидов на плод в перинатальном периоде, показала на основании данных литературы, что снижение уровня

прогестерона в крови матери является причиной эмбриональной смертности [Schnurrbusch, Elze, 1981; Sreenan, 1981], хотя другие исследователи [Webel et al., 1975] не установили зависимости между эндогенным уровнем прогестерона и выживаемостью эмбрионов. Приведенные данные, по мнению А. И. Гладковой, обосновывают применение прогестерона при беременности. Однако не все авторы отмечали повышение выживаемости после введения гестагенов.

Ф. Ариас (1989) полагает, что женщины должны быть осведомлены о положительном воздействии прогестерона при угрозе преждевременных родов и о возможном риске, связанном с его применением во время беременности. Если с их стороны получено согласие на лечение, препарат вводят в соответствии со схемой Johnson и соавт. (1975) — 250 мг оксипрогестерона капроната внутримышечно каждую неделю. Лечение начинают не ранее 16-й недели беременности и продолжают до 36-й недели или до родов. В некоторых экспериментальных исследованиях даже ставится вопрос о неблагоприятных последствиях введения прогестерона для плода. Так, при введении прогестерона крысам на 1—2-й день беременности в дозе 2,25 мг, в 5 раз превышающей эндогенную суточную продукцию этого гормона, среднее количество мертворожденных плодов в помете увеличивалось до 1,57—2,25 при 0,72 в контроле [Bartholomeusz, Bruce, 1976]. Это, вероятно, еще связано и с тем обстоятельством, что не всегда учитывается роль белков плазмы матери и плода в трансплацентарном переходе лекарственных веществ [Бендер К. И. и др., 1989], так как принято считать, что только свободная, т. е. не связанная белками плазмы, фракция лекарственного вещества способна диффундировать через эндотелиальный и другие биологические барьеры, включая плаценту, и вызывать фармакологические эффекты в рецепторных участках тканей [Perussa, Crema, 1982]. Таким образом, одним из факторов, влияющих на скорость перехода через плаценту лекарственных веществ, является их связывание белками плазмы матери и плода. Kutz и соавт. (1977) подчеркивают, что связывание ряда лекарственных веществ белками плазмы ниже у плода и новорожденного.

Дискутабельным остается вопрос о применении про-

гестерона в ранние сроки беременности, о чем мы указали выше, так как в 70-е годы некоторые исследователи отметили увеличение частоты врожденных пороков развития при использовании прогестерона в ранние сроки беременности. Однако исследования последних 10 лет опровергли концепцию тератогенного влияния прогестерона [Soules, 1987]. В эксперименте показано, что дигидроэпиандростерона ацетат при его морфофункциональном изучении оказывает влияние на плоды крыс и на последующее состояние оси гипоталамус — гипофиз — половые железы, в частности, вызывал снижение массы мозга, в гипофизе — увеличение количества лактотрофных клеток, количества гранул, содержащих пролактин [Rossi et al., 1985]; в эксперименте показана также связь между содержанием прогестерона в матке и развитием плода у свиней [Kerphart et al., 1982], а также выявлено разнонаправленное биологическое действие антиэстрогенов *in vitro* и *in vivo* на образование рецепторов к прогестерону в матке крыс и мышей [Carolyn et al., 1985].

Bigsby, Cunha (1985) показали влияние прогестина и глюкокортикоидов на синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты в матке новорожденных мышей. Введение мышам прогестерона в дозе 40 мг/кг внутрибрюшинно вызывало через 18 ч снижение индекса метки в эпителии матки с 30 до 3%. Авторы полагают, что прогестины и глюкокортикоиды ингибируют независимый от эстрогенов синтез ДНК в эпителии матки. В эксперименте также показано, что имеется взаимосвязь между уровнем прогестерона в матке и развитием плода у морских свинок [Kerphart et al., 1985]. В эксперименте на крысах показано, что введение прогестерона на 17—21 дни беременности за 6 ч до спонтанного начала родовой деятельности вызывало у плодов сужение ductus arteriosus [Pulkkinen et al., 1986].

Клинико-экспериментальные исследования показали, что концентрация прогестерона в пупочной вене была постоянно выше, чем в пупочной артерии. Farquharson, Kloppel (1984) отметили, что прогестерон, секретруемый плацентой, идет к матери и плоду. При этом около 30% прогестерона секретруется плацентой и возвращается плоду [Dawood, Helmkamp., 1977; Mikan, Zander, 1979]. Maunard и соавт. (1980) показали, что наивысшие уровни прогестерона в пупочной вене наблю-

даются во II периоде родов, особенно при его длительном течении, что влияет на соотношение стресс в родах/ответ плода. Дальнейшие исследования показали, что наивысшие уровни прогестерона в пупочной вене плода выявлены, когда у него клинически был отмечен стресс [Shaxted et al., 1982]. В другой работе Maupard и соавт. (1982) было показано, что стресс — вызванное повреждение (повышение) в пупочной вене плода прогестерона у большой группы новорожденных, родоразрешенных через естественные родовые пути; наивысшие его уровни были обнаружены при тазовых предлежаниях и родоразрешении акушерскими щипцами при дистресс-синдроме плода. Хотя прогестерон довольно свободно переходит через плаценту, однако концентрация стероида у плода и у матери не связана. Плацента активно и независимо секретирует прогестерон в два компартмента — матери и плоду. Junkermann и соавт. (1979) показали циркадный ритм прогестерона в сыворотке крови женщин во втором триместре беременности. Самая низкая его концентрация отмечена в 8 ч утра, а пик — в полночь. Не обнаружено различия в его концентрации между 17—25-й и 32—38-й неделями беременности. В плацентах овец Shemesh и соавт. (1983) обнаружили факторы, ответственные за снижение секреции прогестерона, в частности, белок, сходный с ХГЧ.

Shemesh и соавт. (1983) изучили уровни прогестерона в плазме крови вены и артерии плодов морских свинок, при этом концентрация прогестерона была выше в вене пуповины, чем в плазме крови у матери. Эти данные совпадают с более ранними исследованиями, в которых показано, что в поздние сроки беременности плацента образует большие количества прогестерона, 250 мг/сут при доношенной беременности [Pearlman, 1957; Short, Eton, 1959]. Выявлена концентрация прогестерона, которая может поступать к плоду и метаболизироваться, приблизительно в количестве 75 мг/сут [Pearlman, 1957; Zander, 1959]. При этом содержание прогестерона в циркулирующем кровотоке у плода постоянно выше, чем в периферической крови матери [Coars et al., 1978; Maupard et al., 1980], а в пупочной вене выше, чем в артерии [Maupard et al., 1980].

Прогестерон участвует во многих биологических

процессах в организме. В ранние сроки беременности прогестерон яичников, вероятно, необходим для ее сохранения [Froewis, 1963], а в более поздние — уровни стероидов плохо коррелируют в условиях нормально прогрессирующей беременности. Наши данные [Абрамченко В. В., Бетоева И. М., 1984, 1988] показали, что в 38—40 нед. корреляция выявлена лишь между прогестероном и эстрадиолом (коэффициент корреляции равен 0,884, вероятность 99%). К началу родов корреляционная зависимость теряется.

В середине беременности плод теряет главную способность к стероидогенезу, так как и 3- β -гидроксистероиддегидрогеназа и Δ 4—5-изомеразная энзимная активность исчезает [Lanman et al., 1957], в надпочечниках плода и гонадах возможна только ограниченная способность к стероидогенезу [Rice et al., 1966; Jungman et al., 1968]. Перфузия к плодам связанного радиоактивного прогестерона показала, что он накапливается и подвергается метаболизму в печени плода, высокие концентрации также обнаружены в надпочечниках и гонадах плода [Greig, McNaughton, 1967; Solomon et al., 1967]. Используя подобную методику, Bengtsson и соавт. (1964) также показали наивысшую радиоактивность в надпочечниках плода. Таким образом, возможно, плод использует стероида прогестерон как самый главный субстрат.

В 1980 Maynard и соавт. показали, что имеется закрытая корреляция между уровнем прогестерона в пупочной вене и соотношением вена/артерия. Кроме того, авторами также показано, что имеется связь между уровнем прогестерона в вене пуповины и способом родоразрешения. Беременные, родоразрешенные в плановом порядке без родовой деятельности (элективное кесарево сечение), имели наиболее низкие уровни прогестерона в пупочной вене. Shaxted и соавт. (1982) на большом клиническом материале показали, что при элективном кесаревом сечении уровни прогестерона в пупочной вене зависят от состояния плода по данным клинических исследований. Там, где кесарево сечение было произведено в интересах плода, уровни прогестерона в пупочной вене были высокими, а при родоразрешении в интересах матери — низкими. Авторы не выявили влияния родов или анестетиков. Maynard и соавт. (1982) обнаружили сходные параллели с усло-

виями плода при родоразрешении акушерскими щипцами. В тех наблюдениях, где показанием для акушерских щипцов служил дистресс (страдание) плода, уровни прогестерона в пупочной вене были наивысшими. Такие же результаты в отношении высокого уровня прогестерона у плода обнаружены в группе «стресса» при вагинальном родоразрешении.

Shaxted, Maynard (1983) изучили более чем у 300 плодов уровни прогестерона в пупочных сосудах (в плазме крови) при доношенной беременности. Как известно, плацента и пуповина не содержат иннервации [Arey, 1966]. Однако известно, что адренергические антагонисты стимулируют синтез его *in vitro* в препаратах желтого тела [Condon, Black, 1976; Jordan et al., 1978], а также в препаратах плаценты [Caritis, Zeleznik., 1980]. Это может быть β -эффект, так как проявляется при блокаде пропранололом и не возникает при блокаде феноксибензамином. Кроме того, плацента образует ХГЧ, субстанцию, которая известна как влияющая на синтез прогестерона *in vitro* [Le Maire et al., 1968; Macome et al., 1972; Vilee, Gabbe, 1972]. Не исключено также, что и метаболиты прогестерона способны влиять на энзимные системы, отвечающие за синтез прогестерона [Weiner, Allen, 1967]. Не исключено, что низкие уровни гормона при элективном кесаревом сечении связаны с отсутствием родовой деятельности [Maynard et al., 1980], а высокие — обнаружены за счет гемоконцентрации во время маточных сокращений. Однако не обнаружено корреляции между уровнем прогестерона в пупочной вене и гематокритом, и не было различия в уровнях гематокрита в пупочной вене и пупочной артерии. При оперативном родоразрешении (акушерские щипцы), тазовом предлежании плода, по сравнению с элективным кесаревым сечением, были наивысшие уровни прогестерона в пупочной вене плода. Интересно, что при тазовом предлежании концентрация в пупочной вене была наивысшей по сравнению с родами в головном предлежании, что указывает на то обстоятельство, что роды сами по себе не являются главным фактором в повышении прогестерона у плода. Кроме того, при вагинальных родах в тазовом предлежании плода также обнаруживают в пупочных сосудах высокие уровни катехоламинов [Falconer, Lake, 1982].

Другие факторы, которые создают угрозу плоду (чрезмерно длительные роды, низкая оценка детей по шкале Апгар, снижение pO_2 и pH в пупочной артерии) также связаны с повышением уровня прогестерона, что находится в противоречии с данными Dawood, Helmkamp (1977), которые не обнаружили связи между уровнем прогестерона в пупочной вене и оценкой детей по шкале Апгар, хотя ни один из этих детей не имел признаков дистресса и только 9 из 99 детей имели оценку меньше 7. Состояние матери или плода до родов мало влияет на уровень прогестерона у ребенка при рождении. Например, сахарный диабет, гипертензия при беременности, а также спонтанные или индуцированные роды мало влияют на уровень прогестерона в пупочной вене ребенка.

Не выявлено связи между уровнем прогестерона у плода и полом ребенка, что согласуется с данными Dawood, Helmkamp (1977), Tulchinsky, Okada (1975), но находится в противоречии с исследованиями Nagemanas, Kittinger (1973). Однако из работы Shaxted, Maynard (1983) не ясно, за счет чего происходит повышение прогестерона у плода: за счет стресса у него, или это повышение следует рассматривать как протективный механизм или как требование появления таких предшественников, как кортизол и кортизон. Кроме того, трудно определить, за счет чего это происходит: за счет повышения секреции прогестерона или повышения его синтеза плацентой, снижением метаболизма или поглощением стероида плодом, или изменением в соотношении его секреций плацентой к плоду матери.

Нужно отметить, что в экспериментальной работе Bernard, Ruttner (1985) было изучено влияние применения прогестерона перед родоразрешением на начало родов у крыс. При введении его за 11,7 часов до начала родов родоразрешение происходило в срок, наблюдаемый, как и в контрольной группе. В плазме крови маточной вены и ткани матки контрольных групп крыс при спонтанном родоразрешении происходило снижение уровня прогестерона и повышение содержания ПГФ. Подобные изменения перед родоразрешением отмечались и в условиях пролонгирования беременности, когда период времени между началом введения прогестерона и родами составил 94 ± 4 часа. В этой связи важно напомнить, что концентрации прогестерона нельзя

рассматривать в качестве эквивалента его действия при родоразрешении. Роль прогестерона в начале родов не выяснена и до настоящего времени. Schwarz и соавт. (1977) показали, что у ряда животных уровни прогестерона перед родами снижаются (крысы, овцы, коровы), а у женщин этого не отмечается. У женщин выраженный пик прогестерона наблюдается в 33—34 нед. беременности и остается в начальной константе еще и после родов. При изучении синтеза прогестерона в амнионе и хорионе, авторы выявили снижение энзиматической активности в последние дни беременности. При этом прогестерон-связывающая способность плодных оболочек была определена в различные сроки беременности: до 20-и недель она незначительна или не проявляется вовсе; с 20 до 37-и недель она умеренная. Однако в течение последних 2—3-х недель беременности имеется выраженное повышение прогестерон-связывающей активности, которая локализуется в амнионе.

Известно также, что стероидные гормоны могут оказывать влияние на иммунный ответ организма путем их взаимодействия с лимфоцитами. Среди половых гормонов, оказывающих иммуносупрессивное действие, наименее изученным является прогестерон. Van Vlasselaer и соавт. (1986) показали, что препараты интерлейкина, полученные от крыс или мышей, восстанавливали или предупреждали супрессивное действие прогестерона на агрегацию лимфоцитов. Вмешательство трофобласта в процесс лимфоцитарного взаимодействия может представлять как один из возможных механизмов, посредством которого плодовый аллотрансплантат защищается от распознавания материнским организмом.

Имеются единичные сообщения о переходе через плаценту антагониста прогестерона — RU-486. Так, Wolf и соавт. (1988) вводили 25 мг препарата внутривенно матери и показали, что препарат достигает равного градиента между матерью и фетоплацентарным комплексом в течение 5 мин путем простой диффузии. Препарат вызывает созревание шейки матки, что имеет значение для индукции родов. Период полужизни RU-486 равен 1 часу, а период полувыведения — 15 часам. В плазме крови матери препарат и его метаболиты в первые 5 мин составили 1,14 мг/мл, через 6 ч — 43 нг/мл, через 72 ч — 4 нг/мл [Collins et al., 1986]. Относи-

тельное равновесие устанавливается у матери и плода через 2 часа.

В некоторых современных клинических работах показана взаимосвязь между уровнем прогестерона в циклах с недостаточностью лютеиновой фазы и результатами лечения этим препаратом женщин с повторным спонтанным абортom [Daya et al., 1988]. Авторы установили, что среднее содержание гормона при нарушенном цикле было значительно ниже ($20,54 \pm 2$ нмоль/л), чем при нормальном ($30,78 \pm 1,32$ нмоль/л). Указанная патология наблюдалась у 40% женщин с повторным спонтанным абортom. В результате лечения прогестероном (влагалищные свечи по 25 мг 2 раза в день) 81% беременностей закончился благополучно, 19% — спонтанным абортom. Nauth и соавт. (1983) изучили влияние 17-оксипрогестерона капроната на исход беременности у женщин-военнослужащих в США, которые не имеют дородового отпуска (внутримышечно вводили по 1000 мг оксипрогестерона капроната еженедельно, начиная с 16—20-й недели беременности). Частота рождения детей с низкой массой тела и смертность новорожденных была одинаковой по сравнению с контрольной группой. Данные авторов не подтверждают других сообщений о том, что прогестерон способен предупреждать преждевременные роды. Ат. Кацулов и соавт. (1980) изучили секрецию прогестерона (прегнандиола) при перенашивании беременности в моче и сыворотке крови женщин. Авторы показали, что в случаях перенашивания концентрация прогестерона в сыворотке крови была выше, чем при физиологически протекающей беременности. Diaz и соавт. (1985) изучили регуляцию плодовитости кормящих женщин, в частности, влияние имплантации норпланта с левоноргестрелом на лактацию и развитие ребенка в течение первого года жизни. Подкожную имплантацию капсул с препаратом осуществляли на 55-й день после родов у 100 женщин (контроль — 100 женщин с ВМС). Сроки прекращения вскармливания грудью и повышение массы тела детей в обеих группах было одинаковыми, однако ежедневная прибавка массы девочек в основной группе на 4-м месяце жизни была ниже, чем в контрольной. Возникновения беременностей не наблюдали. Тяжелые побочные реакции отсутствовали. Концентрация препарата в молоке в первые 40 дней после имплан-

тации капсул характеризовалась выраженной индивидуальной вариабельностью и составляла 23—311 пг/мл. Указывается, что в этот период дозы препарата, получаемые ребенком, вероятно, составляли 15—18 нг/кг в день. Зависимость между концентрацией препарата в плазме крови и молоке отсутствовала. Авторы считают, что применение норпланта с левоноргестрелом следует рекомендовать женщинам, нуждающимся в высокоэффективном методе предупреждения беременности, у которых применение негормональных методов противопоказано.

Возможно, что гестагенные препараты, вводимые во время беременности, также могут оказывать и «положительные побочные воздействия» на плод. Некоторые авторы сообщали, что дети, матери которых принимали такие препараты, быстро развивались в постнатальном периоде и достигали в школе сравнительно более высокого коэффициента умственного развития [Nishimura, Tanimura, 1976]. Г. Лаудан (1987) подчеркивает, что реальная ценность эпидемиологических исследований состоит в том, что их результаты могут вызвать к жизни возникновение некой гипотезы, которая затем может быть подвергнута критическому анализу. Однако гипотеза о причинной взаимосвязи между применением половых гормонов и возникновением пороков развития не подкрепляется ни в результате оценки Г. Лауданом *всех* проведенных эпидемиологических исследований, ни критическим анализом мировой литературы, проведенным другими авторами.

ГЛАВА 6.

Глюкокортикоиды

Рецепторы глюкокортикоидов

П. В. Сергеев и соавт. (1984, 1987) полагают, что характер действия кортикостероидов на многие ткани-мишени свидетельствует о наличии для них цитозольных рецепторов в клетках этих тканей. Авторы указывают, что в печени имеется 4—5 типов раство-

римых белков, которые связывают глюкокортикоиды. I тип идентичен транскортину или кортикостероид-связывающему глобулину (он синтезируется в печени и секретируется в плазму). II тип — цитозольный белок, связывающий природные кортикостероиды, называют А-белком. III тип данных белков — лигандин. Белок IV типа цитозоля печени (G-белок) можно назвать цитозольным рецептором для глюкокортикоидов. Наиболее обстоятельно эти вопросы изложены в современных монографиях П. А. Сергеева, Н. Л. Шимановского «Рецепторы» (М., 1987), В. Г. Шаляпиной и соавт. «Физиология гормональной рецепции» (Л., 1986), П. П. Голикова «Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта» (М., 1988).

Биосинтез глюкокортикоидов. Пучковая зона коры надпочечников человека секретирует глюкокортикоиды — кортизол и кортикостерон. Кортизон, обладающий выраженной глюкокортикоидной активностью, частично секретируется надпочечниками, а частично является продуктом метаболизма кортизола. Природные глюкокортикоиды (кортизол и кортикостерон) быстро выводятся из циркуляции. Период их полужизни составляет 60 мин. П. П. Голиков (1988) подробно рассматривает вопросы гипофизарного и гипоталамического контроля глюкокортикоидной функции, а также внутрисосудистые механизмы регуляции содержания глюкокортикоидов в крови, их взаимодействие с альбумином, с транскортином. Показана возможность изменения активности рецепторов под влиянием фармакологических препаратов как важного механизма реализации контроля внутриклеточного метаболизма. Таким образом, в настоящее время обнаружены цитоплазматические специфические рецепторы глюкокортикоидов, способные транслоцировать гормон в ядро клетки-мишени. Показана способность глюкокортикоид-рецепторного комплекса связываться с экстрануклеарным хроматином ядра, что приводит к активации генетического аппарата клетки и синтезу специфических мРНК. Последние проникают в цитоплазму клетки и служат матрицей для белков, принимающих непосредственное участие в метаболизме. Особенностью механизма действия глюкокортикоидов является то, что почти все ткани способны рецептировать природные глюкокортикоиды. Это говорит о существовании политропного

глюкокортикоидного эффекта в различных тканях, несомненно, нуждающегося во всестороннем изучении [Голиков П. П., 1988]. Современные представления о механизме действия глюкокортикоидов важны для понимания их патогенетической роли при многих патологических состояниях, сопровождающихся выраженной стресс-реакцией.

Важным звеном в метаболическом действии глюкокортикоидов является их влияние на биосинтез ряда гормонов. В. Г. Шаляпина и соавт. (1986) детально изучили трансрецепторные механизмы в действии кортикостероидных гормонов. Авторы считают твердо установленным, что при активации свободного рецептора происходит восстановление сульфгидрильных групп и фосфорилирование, которое может происходить если не в самой рецепторной молекуле, то в компонентах, тесно связанных с гормон-рецепторным взаимодействием. Как и все гормональные вещества, кортикостероиды являются первичными мессенджерами в своем физиологическом действии на организм. Они свободно проходят через клеточную мембрану и взаимодействуют с цитоплазматическими и ядерными рецепторами, реализуя через них свои биологические эффекты. В. Г. Шаляпина и соавт. (1986) полагают, что вопрос о мембранных влияниях кортикостероидных гормонов до сих пор не решен, так же как и вопрос о наличии на мембранах клеток стероидных рецепторов, тем не менее их действие на мембрану зарегистрировано. В экспериментах на крысах показано, что гидрокортизон в 5 раз эффективнее, чем кортикостерон, а дексаметазон в 40 раз больше, чем гидрокортизон, тормозит выработку и секрецию кортикостероидов.

Стероидные гормоны

Стероидные гормоны, исходя из биологического действия, а также числа последовательности и углеродных атомов в их молекулах, делят на четыре основные группы [Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987]: 1. C_{18} — стероиды — эстрогены (страдиол,

эстрон, эстриол). 2. C_{21} — стероиды — гестагены (прогестерон). 3. C_{19} — стероиды — андрогены (тестостерон). 4. C_{21} — стероиды — кортикостероиды (кортизол, кортикостерон и альдостерон).

Важнейшее значение имеет положение авторов о том, что преинкубация изолированных плазматических мембран гепатоцитов с блокатором SH-группы — натрия п-хлормеркурибензоатом снижает включение кортикостерона насыщаемой, но не насыщаемой системой. Данный факт свидетельствует о важности SH-групп белков для функционирования насыщаемых «систем узнавания» глюкокортикоидов. Аналогичные изменения связывания 3H -эстрадиола с плазматическими мембранами гепатоцитов имели место при воздействии различных физико-химических факторов. В опытах с плазматическими мембранами клеток матки количество связанных нетропных гормонов — кортикостерона и тестостерона — линейно увеличивается с возрастанием их концентрации в среде. На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что в процессе «узнавания» и специфического связывания эстрогенов насыщаемой системой плазматических мембран клеток матки принимают участие глюкотеины. Нарушение целостности липидного матрикса, структуры мембранных белков и их SH-групп приводит к снижению эстроген-связывающей способности указанных систем.

Наши исследования [Соколовский В. В. и др., 1982, 1988] также показали, что восстановительно-окислительные коэффициенты SH/SS ценны в диагностике осложнений беременности. Кроме того, при блокаде гиповизадrenalовой системы, вызванной введением гидрокортизона, происходит снижение рецепторного связывания кортикостероидов в органах-мишенях. На первоначальном этапе блокады это снижение имеет дозозависимый характер, т. е. степень снижения коррелирует с глубиной блокады гиповизадrenalовой системы.

Тормозящее влияние гидрокортизона и его взаимосвязь с рецепцией были изучены и на модели неонатального введения гормона. В этом случае гидрокортизон в дозе 0,1 мг вводился в течение первых 5 дней жизни животного, что приводило к угнетению функции гиповизадrenalовой системы, длящемуся в течение месяца. У этих животных оказывалось снижен-

ным и рецепторное связывание кортикостерона в гипофизе, гипоталамусе и гиппокампе. Нормальный уровень рецепции восстанавливался к трехмесячному возрасту.

Следует сказать при этом, что снижение связывания гормонов рецепторами при длительном гормональном введении обусловлено не занятостью мест связывания, а уменьшением числа рецепторов, возможно, за счет тормозящего эффекта кортикостероидов на синтез рецепторных белков. Важно и то, что в случае с введением гормонов в неонатальном онтогенезе снижение числа рецепторов сохраняется дольше, что, исходя из данных литературы об их развитии в разные возрастные периоды жизни крыс, следует объяснить либо отсутствием в этом возрасте транскортиноподобных рецепторов и транскортина [Turner, 1978], либо тем, что гормональные рецепторы в раннем возрасте находятся лишь в начальной фазе своего развития и вследствие этого больше подвержены гормональным воздействиям. Важным с точки зрения возможной патологии рецепторов является изменение гормонального уровня в раннем возрасте. Из-за незрелости системы транспорта стероидных гормонов и несовершенства самих рецепторов эффект гормонов может быть более глубоким, но не оставляющим последствий на большой срок. И, хотя к пубертатному возрасту эти последствия, как правило, нивелируются, скрытые дефекты могут сохраняться и в дальнейшем при разрешающих обстоятельствах стать причиной патологических расстройств. В этом случае проблема из физиологической перерастает в патологическую, а далее в клиническую, так как поиск путей борьбы с недугами также идет по линии изменения трансрецепторного взаимодействия.

Респираторный дистресс-синдром

Как полагают Н. И. Пузырева и соавт. (1987), в настоящее время на смену расплывчатому термину «асфиксия», принятому для обозначения причин смерти как внутриутробного происхождения, так и вследствие болезней новорожденного, пришло понятие о синдроме дыхательных расстройств (СДР), в значитель-

ной мере обусловленном нарушениями в системе сурфактанта. В последние годы отмечаются некоторые успехи в снижении частоты этого синдрома. Как было показано обстоятельными исследованиями М. Халлмана (1981, 1984) из Финляндии, сурфактант снижает поверхностное натяжение периферических дыхательных путей. Биосинтез его происходит в микросомальных мембранах альвеолярных клеток II типа, начиная с 20—23-й недели внутриутробного развития. Однако при нормальной беременности биосинтез и секреция сурфактанта становятся достаточными для поддержания стабильности альвеол 3 мес. спустя.

Количество сурфактанта, которое имеется в дыхательных путях к моменту родов и секретируется вскоре после рождения, в значительном мере определяет, пройдет ли постнатальная перестройка гладко, с минимальными дыхательными нарушениями, или же разовьется СДР.

М. Халлман (1984) считает, что назначение беременной при наступлении преждевременных родов глюкокортикоидов уменьшает частоту СДР. Однако широкое назначение гормонов не оправданно по причинам, перечисленным ниже.

Побочное действие: препарат может вызвать смерть плода при маточно-плацентарной недостаточности; кроме того, в эксперименте на животных доказано возникновение необратимых нарушений функции мозга при пренатальном применении глюкокортикоидов [Thringer et al., 1981]. У детей подобных влияний не обнаружено, но срок наблюдения не столь длительный.

Глюкокортикоиды действуют на разных больных очень по-разному. Если исключить все случаи, когда в них нет необходимости, т. е. до 25-й или после 34-й недели внутриутробного развития плода, при наличии признаков зрелости легких, при низком развитии риска СРД у зрелых плодов и так далее, то только у одного из 20 плодов этот препарат оказывает действие.

Глюкокортикоиды, ускоряя созревание, задерживают рост легких. В целом гормональная профилактика снижает частоту СДР на 5—15%; при улучшении акушерской помощи преимущества глюкокортикоидов уменьшаются.

Кроме глюкокортикоидов, созревание легких уско-

ряют тиреоидные гормоны, катехоламины, препараты, повышающие содержание цАМФ, пролактин, эстрогены, тогда как инсулин и тестостерон задерживают его [Gross, 1979]. Однако гормоны могут подавлять физиологические механизмы, которые вызывают созревание. Есть еще один подход, который заключается в том, чтобы «запустить» собственные механизмы. Это можно сделать, понизив снабжение плода глюкозой, но, как было показано, это небезопасно [Hallman et al., 1982].

Как отмечено нашими исследованиями [Шалыпина В. Г., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В., 1988], кортикостероидам среди стероидных производных вряд ли принадлежит функция важнейших регуляторов сократительной деятельности матки, хотя в последние годы они рассматриваются в числе инициаторов в разрывании родовой деятельности. В своем действии на организм кортикостероидные гормоны весьма активны и являются регуляторами всех основных метаболических и физиологических процессов. Им присуще, прежде всего, выраженное влияние на углеводный, жировой и белковый обмен, иммунные процессы, прерывание и противовоспалительное действие. В стрессовых ситуациях глюкокортикоиды усиливают глюконеогенез, реализуют свободные жирные кислоты и глицерин, аминокислоты, они усиливают и изменяют метаболизм жирных кислот. Таким образом, по мнению авторов, с позиций функциональной значимости эти гормоны в основном должны иметь отношение к энергетическому обеспечению мышечного сокращения, а не к структуре и свойствам самой мышечной ткани. В общем плане это важно и для мобилизации всех ресурсов организма при выполнении той деятельности, которая необходима для вынашивания плода и родоразрешения.

Относительно роли кортикостероидов в регуляции родовой деятельности существуют разные точки зрения. Общеизвестно, что у человека, приматов, а также у крыс и кроликов кортикостероидные гормоны не имеют решающего значения в родах. Не изменяет сроков вынашивания длительное введение дексаметазона беременным женщинам или животным. Murphy, Pearson (1982) показали, что уровень кортизола в крови, взятой из пупочной артерии, изменяется весьма закономерно и не является результатом воздействия на плод.

В начале беременности на 15—17-й неделях он более или менее стабилен, на 17—20-й — существенно понижается, затем, уже на 35—36-й неделе снова возрастает в несколько раз. Аналогичные данные были получены на приматах [Jaffe et al., 1978], у которых содержание кортикостероидов в крови и в амниотической жидкости резко возрастает к концу беременности.

О важной роли гормонов коры надпочечников в регуляции сокращения матки свидетельствуют и данные об изменении их уровня в крови женщин с нормальным течением беременности и ее осложнениями [Захарова О. И., 1986; Захарова О. И. и др., 1986]. Были выявлены четкие различия в содержании кортикостероидов у женщин с патологическим течением беременности и родов и высказано суждение о существенной роли адренокортикальной системы в патогенезе слабости родовой деятельности. Аналогичные данные были получены и нами [Шаляпина В. Г. и др., 1988] при изучении содержания кортизола в крови женщин и пуповинной крови в ходе беременности и родов. В этих исследованиях было зарегистрировано, что подъем уровня кортизола в крови у женщин со слабостью родовой деятельности существенно ниже, чем у рожавших нормально. Определяя содержание кортизола радиоиммунологическим методом, мы обнаружили, что у женщин репродуктивного возраста он составляет $876,5 \pm 8,9$ нмоль/л, а в последнем триместре беременности повышается и достигает в ходе родовой деятельности $1515,0 \pm 17,5$ нмоль/л. У женщин со слабостью родовой деятельности, у которых родоразрешение производилось кесаревым сечением, этот уровень не достигал столь высоких цифр и составлял $1120,1 \pm 58,3$ нмоль/л.

Столь же выраженные изменения в содержании кортизола были найдены и в крови пуповины плодов, извлеченных кесаревым сечением. У них уровень гормонов составлял в этот период $258,2 \pm 46,2$ нмоль/л, а в период родов возрастал до $762,8 \pm 26,0$ нмоль/л.

Такого возрастания не было, если плод был извлечен при слабости родовой деятельности, и в этом случае уровень кортизола повышался лишь до $590,8 \pm 60,4$ нмоль/л. Таким образом, мы подтвердили имеющиеся данные о том, что во время родов содержание кортизола в плазме крови женщин значительно повышается,

то же происходит и при слабости родовой деятельности, но в значительно меньшей степени. Дефицит гормона в крови матери при слабости родовых сил совпадает с *низким* содержанием кортизола в крови плода. Учитывая то обстоятельство, что содержание гормонов в крови не является решающим фактором в реализации гормональных сигналов на эффекторные клетки, и последнее в большей мере обусловлено их взаимодействием с рецепторами, мы изучали также рецепторное связывание дексаметазона различными участками миометрия.

В результате проведенного исследования было установлено, что рецепторное связывание дексаметазона в миометрии при сроке 36—40 нед. практически не отличается от такового при отсутствии беременности. В теле матки и в области плацентарных площадок оно составляло $38,5 \pm 4,7$ и $35,0 \pm 6,8$ фмоль/мг белка, а в области нижнего сегмента $53,2 \pm 6,5$ фмоль/мг соответственно. Во время родов происходит снижение уровня кортикостероидной рецепции, особенно в области плацентарных площадок и нижних сегментов, а при слабости родовой деятельности это снижение выражено меньше.

Таким образом, нами впервые установлено, что в слабо сокращающейся матке кортикостероидные гормоны иначе связываются рецепторами, что бесспорно должно привлечь внимание и возбудить активный поиск разгадки вопроса о роли кортикостероидных гормонов в регуляции сокращения миометрия и использовании их с целью лечения слабости родовой деятельности.

Есть и другие аспекты в регуляторной роли кортикостероидов при беременности и в родах, ибо в этом случае пул циркулирующих в организме матери и плода гормонов существенно расширяется за счет их секреции надпочечниками плода, а также плацентой. Уже в ранние фазы своего развития надпочечники приобретают способность секретировать кортикостероидные гормоны и имеют весь спектр ферментов их синтеза [Seron-Ferre, Jaffe, 1981]. Несколько позднее формируются и управляющие этим процессом механизмы гипофиза и гипоталамуса, в результате чего гипофизарно-адренкортикальная система плода приобретает свою автономность. В день, предшествующий родам, содер-

жание гормонов становится максимальным, а затем, после родов, драматически снижается [Gousins et al., 1983], что расценивается большинством авторов как подготовка к родам и увеличение потребности в кортикостероидах во время родового акта. Как уже говорилось, столь яркие изменения дают основание ряду исследователей [Liggins et al., 1973] полагать, что кортикостероиды могут служить важным фактором в связывании родовой деятельности.

Кортикостероиды во многом способствуют созреванию других регуляторных систем, управляющих сокращением матки. Они, как уже говорилось, принимают участие как в синтезе половых гормонов, так и в их действии на клетку вследствие конкуренции на уровне рецепторов [Савченко О. Н. и др., 1986]. Они также оказывают мощное влияние на другие утеротропные стимуляторы, участвующие в контроле за сократительной деятельностью матки.

В плаценте глюкокортикоиды связываются со специфическими рецепторами [Ricketts et al., 1980] и изменяют синтез прогестерона. Дексаметазон, добавленный в среду инкубации базальной зоны трофобласта, существенно уменьшал эту продукцию, не влияя заметно на синтез эстрогенов, по крайней мере, у крыс. У сельскохозяйственных животных это действие глюкокортикоидов выражено особенно сильно и касается как подавления синтеза прогестерона в плаценте у овец, так и в яичниках коз, с одновременной стимуляцией секреции эстрадиола [Liggins, 1981]. Ввиду того, что такого рода перестройка в соотношении половых гормонов приводит к усиленному выделению простагландинов в ткани матки, именно у этих животных кортикостероиды имеют более важное значение в родоразрешении, чем у человека и других видов животных [Laudanski, 1980; Пенев И., 1983].

Рассматривая эту проблему, нельзя не коснуться и взаимосвязи глюкокортикоидов с катехоламинами как регуляторами. С этих позиций следует напомнить, что глюкокортикоиды активно изменяют синтез и катаболизм катехоламинов [Шалапина В. Г., 1976], особенно в период стрессорных воздействий. Уже неоднократно говорилось, что сокращение матки катехоламинами реализуется через α -адренорецепторы, а расслабление в большей мере связано с β -адренорецепторами.

От соотношения этих рецепторов зависит основной результат, а потому его изменение в ту или иную фазу родового акта весьма существенно. Для кортикостероидных гормонов является характерным их влияние на синтез α -адренорецепторов, число которых при действии кортизола и кортикостерона возрастает, что особенно важно в период родов.

Известно потенцирующее влияние кортикостероидов на многие утеротропные агенты, такие как окситоцин, вазопрессин, агиотензин, а также простагландины и другие важнейшие регуляторы сокращения матки. Гормоны, синтезированные надпочечниками плода, выделяются в амниотическую жидкость, почти не подвергаясь метаболическим превращениям. Здесь они действуют на плодные оболочки и плаценту, тормозят синтез прогестерона и одновременно усиливают секрецию эстрадиола плацентой. В результате соотношение эстрадиол/прогестерон меняется в пользу первого, что в свою очередь активирует адренорецепторный механизм плаценты, миометрия и плодных оболочек и стимулирует синтез простагландинов. Таким образом, катехоламины и кортикостероиды плода, выделяемые в амниотическую жидкость, могут являться показателями зрелости его нервной и гормональной систем.

Следует лишь сожалеть, что все эти вопросы изучаются пока недостаточно интенсивно, хотя и самые первые результаты уже дают право исследователям разумно использовать кортикостероидные гормоны в коррекции нарушений сократительной деятельности матки [Шаляпина В. Г., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В., 1988].

Глюкокортикоиды, плод и новорожденный

В настоящее время имеется много данных о влиянии глюкокортикоидов на течение беременности, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного.

Murphy и соавт. (1974) продемонстрировали широкий диапазон концентрации кортизола в плазме крови пуповины у недоношенных новорожденных, причем более низкие уровни отмечались при развитии респи-

раторного дистресс-синдрома (СДР). В исследованиях на овцах после удаления у плода гипофиза или надпочечника отмечено продление беременности [Liggins et al., 1973; Thorburn et al., 1977]. И наоборот, введение плоду кортизола или адренокортикотропного гормона (АКТГ) на поздних сроках беременности вызывает родоразрешение.

Пренатальное введение бетаметазона используется с целью предотвратить СДР у детей, рождение которых всегда преждевременно [Liggins, 1972]. Эта терапия подавляет стероидогенез в надпочечниках как матери, так и плода [Gennser et al., 1976; Ohrlander et al., 1977], поскольку бетаметазон легко переходит через плацентарный барьер [Anderson et al., 1977]. Снижаются не только уровни кортизола, но и концентрации дигидроэпиандростерона сульфата, продуцируемого сетчатой зоной надпочечника. Поскольку дигидроэпиандростерона сульфат является основным предшественником эстрогенов, уровни 17- β -эстрадиола, как и следует ожидать, снижаются [Тернбелл А. К. и др., 1984].

Показано в эксперименте, что введение кортикостерона во время беременности влияет на развитие мозжечка и мозга у крыс. Кортикостерон в дозе 1 мкг/г вводили беременным крысам на 17, 18 и 19-й день беременности. Отмечено некоторое снижение массы мозга и мозжечка. Кортикостерон вызывал изменения в развитии мозжечковых слоев. Общее содержание белка в мозжечке увеличивалось, содержание ДНК уменьшалось, однако к 12-му дню жизни возвращалось к норме [Velazouez, Roma, 1987]. И. В. Сорокина (1986) показала значение кортикостероидной активности надпочечников плода в развитии крупноплодия. При морфологическом исследовании коры надпочечников обнаружено повышение функциональной активности клубочковой и фетальной зон у крупных плодов с большой длиной тела.

В настоящее время активно обсуждается проблема глюкокортикоидов в акушерской практике: аргументы в пользу их применения [Эйвери М. Э., 1984], а также опасность, ограничения и возможная польза [Глюк Л., 1984]. М. Э. Эйвери (1984) полагает, что спорные мнения обычно возникают в медицине, когда данные исследований противоречивы или не дают полной карти-

ны. Целесообразность применения глюкокортикоидов, по мнению М. Э. Эйвери, обусловлена следующими соображениями:

1. Продукция глюкокортикоидов организмом плода создает условия для нормальных родов. Уровень кортизола в крови и околоплодной жидкости повышается при сроках 34-36 нед. беременности [Fencl et al., 1975; Smith et al., 1977]. Рождение до этого срока связано с отсутствием нужных концентраций кортизола.

2. Глюкокортикоиды вызывают продукцию ферментов, которые необходимы для синтеза фосфолипидов, составляющих легочный сурфактант. Они стимулируют и другие ферменты, важные для постнатальной адаптации, например, печени и кишечника [Farrell, Avery, 1975].

3. Дефицит сурфактанта непременно предрасполагает к развитию ателектаза легких и гиалиновых мембран [Farrell, Avery, 1975].

4. В ядрах и цитоплазме альвеолярных пневмоцитов II типа, где осуществляется синтез и хранение легочного сурфактанта, обнаружены рецепторы, чувствительные к глюкокортикоидам [Giannopoulos et al., 1973; Ballard, Ballard, 1974].

5. Широкие исследования [Avery, 1975] на обезьянах, овцах, козах, кроликах и крысах продемонстрировали преждевременное созревание легких — увеличение их растяжимости и стабильности (после пренатального введения глюкокортикоидов по крайней мере за 24 ч до родов). В культуре альвеолярных клеток выявлено повышение поглощения легочных предшественников сурфактанта на фоне действия глюкокортикоидов [Smith et al., 1974].

6. Все описанные перспективные клинические исследования (с контрольной группой) указывают на снижение частоты СДР у детей, матери которых получали глюкокортикоиды не более 7 и не менее 1 суток перед родами. Удивителен и необъясним тот факт, что даже после полного проведения курса у некоторых детей все же отмечается классический СДР.

7. У детей с СДР в первые часы после рождения уровни глюкокортикоидов повышаются, очевидно, в ответ на стресс [Reynolds, 1973]. Эндогенный кортизол достигает примерно тех же уровней, что и экзогенный, вводимый матери пренатально [Ballard et al.,

1975]. Возможно, наблюдаемое обычно выздоровление за 3—5 дней зависит от ферментативной стимуляции синтеза сурфактанта. Таким образом, пренатальное лечение с целью профилактики заболевания зависит от того же механизма, что и постнатальное выздоровление. Основное отличие клинических исследований в том, что в них оценивались синтетические аналоги кортизола, бетаметазона или дексаметазона, а гидрокортизон изучался лишь в нескольких работах [Dlugolucky et al., 1976; Morrison et al., 1978].

8. Вилочковая железа у детей с тяжелым СДР в первые часы жизни увеличена по сравнению с таковой у здоровых детей. Это еще раз подтверждает, что дети с этим синдромом перед рождением находятся в среде с относительным дефицитом глюкокортикоидов [Fletcher et al., 1979; Gewolb et al., 1979].

9. У детей, родившихся от больных диабетом матерей до завершения 37-й нед. беременности, вероятность развития СДР в 6 раз выше, чем у родившихся в те же сроки от здоровых матерей [Robert et al., 1976]. Исследования на культурах ткани альвеолярных клеток показали, что инсулин подавляет энзимостимулирующее действие кортизола [Smith et al., 1975]. Очевидно, гиперинсулинизм у ребенка, родившегося от матери, страдающей диабетом, ведет к задержке стимуляции нормального синтеза сурфактанта кортизолом.

М. Э. Эйвери (1984), говоря об острой и хронической токсичности глюкокортикоидов, полагает, что трудность заключается в том, что нужно собрать большую группу таких беременных и проследить за развитием их детей на протяжении ряда лет. Эту проблему еще более осложняет возможность вредного воздействия на ребенка самой болезни или других лекарственных средств, получаемых помимо глюкокортикоидной терапии. Корре с соавт. (1977) показали, что даже в случаях, когда женщины принимали глюкокортикоиды на протяжении всей беременности, не отмечено их влияния на ее продолжительность и частоту врожденных пороков, хотя наблюдалось некоторое снижение массы и длины тела новорожденного, а также массы плаценты. Неврологическое и умственное развитие было нормальным. Brown и соавт. (1979) показали, что в первый год после стероидной терапии дети, получавшие ее, не отличаются от контрольной группы.

М. Э. Эйвери (1984) считает, что в настоящее время у нас нет оснований ни для полного успокоения, ни для выступления в защиту дексаметазона. Желательно усовершенствовать терапию дефицита сурфактанта, перспективным представляется методика замещения искусственным сурфактантом. При назначении глюкокортикоидов гидрокортизон представляется, по мнению автора, пожалуй, более «физиологическим», чем синтетические аналоги. Важно найти объяснение тому факту, что некоторые дети не реагируют на пренатальное введение глюкокортикоидов.

При экзогенном клиническом применении этих препаратов в крови обнаруживаются гормоны в концентрациях, многократно превышающих физиологические. Именно это является причиной того, что наряду с терапевтическим эффектом почти всегда возникают побочные серьезные осложнения. П. П. Голиков (1988), Дж. Глин (1960) указывают, что гормональная терапия заменяет одно патологическое состояние другим, нередко даже более тяжелым.

Л. Глюк (1984) так характеризует вечную проблему перинатальной медицины: польза проявляется гораздо раньше, чем становится очевидным вред. Практика введения стероидных гормонов для ускорения созревания легких плода широко распространена во всем мире. Liggins (1969) первый сообщил о применении глюкокортикоидов с этой целью. В дальнейшем Liggins, Howie (1974, 1976) изучали приблизительно 1000 беременных, у которых родовая деятельность наступила при сроках до 37-и недель. Получено различие в частоте развития СДР в 5% (10% против 15% в контроле), т. е. уменьшение синдрома на $\frac{1}{3}$, а не полное его устранение. Некоторые авторы полагают, что стероидные гормоны реагируют у плодов женского пола [Taeusch, 1980]. Л. Глюк (1984) считает, что здесь существует и другая проблема огромной важности. Если стероидная терапия снизила частоту дистресс-синдрома только на 5%, это означает: чтобы добиться эффекта в одном случае, надо подвергнуть лечению 20 беременных. В литературе не сообщалось об исследованиях, в которых кортикостероиды получали бы только те беременные, плоды которых имели незрелые легкие. Далее Л. Глюк указывает, что ни в одной из работ для определения группы беременных, нуждающихся

в лечении, не использовался ни один критерий, кроме заведомо неточного срока беременности. Большинство исследований, за исключением работ Liggins, Howie, были ретроспективными и не имели контрольной группы. Quirk и соавт. (1979) выявили отсутствие различий в частоте СДР между двумя группами беременных, получавших кортикостероиды, и контрольной.

Современное широкое распространение стероидных гормонов в акушерской практике напоминает неоправданное увлечение профилактическим применением антибиотиков в 50-е годы и, вероятно, избыточное назначение фенотерола (партусистена) для подавления преждевременной родовой деятельности [Kubli, 1977].

Чрезмерное увлечение стероидными гормонами приведено в наблюдении Stocker (1976): «В Монреале назначение бетаметазона беременным с угрозой преждевременных родов встретило быстрое признание у врачей и у беременных женщин. Теперь у нас редко бывает, чтобы при сроке менее 36 недель беременности или массе тела менее 2500 г ребенок рождался без хотя бы одной инъекции бетаметазона». Бетаметазон назначался по следующей схеме: 12 мг через каждые 12 ч 4 раза в день, затем через каждые 7 дней; иногда беременные получали стероидные гормоны месяцами, поскольку с целью профилактики преждевременных родов терапию начинали на довольно ранних сроках.

Л. Глюк (1984) считает, что стероидные гормоны следует применять с большой осторожностью и руководствоваться при их назначении следующими соображениями. Во-первых, поскольку кортикостероиды малоэффективны после 32-й недели, их следует назначать только в случае угрозы родов до 32-недельного срока беременности. Во-вторых, следует предварительно определить степень зрелости легких плода. Незрелость легких в сочетании с угрозой преждевременных родов дает основание для назначения стероидов. В-третьих, стероиды должны вводиться с таким интервалом, чтобы от второй инъекции до рождения ребенка прошло более суток. В-четвертых, матери надо сообщить как пользу, так и потенциальный вред, после чего за ней остается право отказаться от терапии. В-пятых, родившийся ребенок должен находиться под длительным наблюдением с целью оценки его дальнейшего развития.

Н.И. Пузырева и соавт. (1987) у 102 женщин применили глюкокортикоиды с высоким риском перинатальной патологии и смертности новорожденных. Обычно использовали преднизолон в виде 3% раствора внутримышечно в дозе 30—180 мг, в среднем 0,97 мг/кг. Авторы считают, что оптимальное время введения препарата от 24 до 72 ч до родов. В. К. Ярославский (1983) детально изучил влияние патологии беременности и родов на респираторную адаптацию новорожденных и пренатальную профилактику ее нарушений. С целью предупреждения возникновения дистресс-синдрома, связанного с незрелостью сурфактантной системы, беременным следует вводить этимизол в дозе 15 мг (1 мл 1,5% раствора) вместе со 100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы внутривенно капельно (20—25 кап/мин). Этимизол может быть применен в таблетках (по $\frac{1}{4}$ табл. 2 раза в день). Курс лечения 6—7 дней. При наступлении преждевременных родов для уменьшения вероятности развития у ребенка СДР этимизол может быть применен не менее чем за 3—4 часа до родоразрешения в дозе 30 мг (2 мл 1,5% раствора) внутривенно капельно вместе с 200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. В. К. Ярославский считает показаниями для применения этимизола угрожающие и начавшиеся преждевременные роды; преждевременное отхождение вод в 28—35 недель беременности; досрочное родоразрешение; фетоплацентарную недостаточность при доношенной беременности, а также все случаи выявления незрелой сурфактантной системы легких плода. Применение этимизола привело к снижению СДР до 14,7% против 37,9% в контроле, а применение препарата при наступивших преждевременных родах позволяет уменьшить его частоту до 11,8% против 34,4% в контроле. Л. Б. Маркин, И. В. Бурлуцкая (1983) изучили влияние антенатального стрессового фактора в виде гипервентиляции материнского организма на морфо-функциональное созревание фетальной респираторной системы. Установлено, что физиологический антенатальный стресс является эффективным средством профилактики дыхательных расстройств у новорожденных детей немолодых первородящих.

В некоторых работах показано, что введение 10 мг

дексаметазона внутримышечно матери за 24 ч до рождения недоношенного ребенка с целью профилактики СДР приводило к увеличению неконъюгированного билирубина в сыворотке крови в течение первой недели жизни ребенка. На 3—4-й день жизни частота превышения билирубина свыше 15 мг/100 мл была у 7/15 против 2/17 [Nemeth et al., 1981]. Verder и соавт. (1983) изучили окружность головы новорожденных, матерям которых применяли бетаметазон по 8 мг или 2 мг в течение 3 дней. Различий по сравнению с контрольной группой не выявлено.

И. Амон (1987) приводит ряд литературных данных о том, что кортикостероиды могут проникать через плаценту, при этом уравнивание концентраций бетаметазона по обе стороны плаценты происходит через 1 час после внутривенного или внутримышечного введения во время родов, и достигнутое соотношение концентраций сохраняется до тех пор, пока вещество не будет полностью выведено из системы мать — плацента — плод [Anderson et al., 1971; Petersen et al., 1980]. Исследования на животных показали, что кортизон экскретируется с грудным молоком [O'Brien, 1974]. В последние годы введение в антенатальном периоде синтетических глюкокортикоидов — бетаметазона или дексаметазона (12 мг 2 раза в день в течение последних 3 дней беременности) беременным высокого риска стало общепринятой терапевтической практикой, направленной на предупреждение синдрома нарушения дыхания [Petersen et al., 1980]. И. Амон (1987) считает, что на людях не была установлена четкая причинная взаимосвязь между лечением матери кортикостероидами (преднизолоном, преднизолоном, триамцинолоном) и возникновением пороков развития плода; однако были обнаружены положительные корреляции такого рода в отношении кортизона, особенно после введения матери больших доз этого препарата. Большинство аномалий развития составляли расщелины нёба.

В экспериментах на животных было установлено, что кортикостероиды могут вызывать развитие различных аномалий, замедление внутриутробного роста плода и даже угнетение роста плаценты. Во многих исследованиях было показано, что эти гормоны являются сильными тератогенами для многих видов животных [Schardein, 1976]. Р. Сеппа (1987), приводя данные

литературы, также указывает, что введение кортикостероидов (парентерально или перорально), по-видимому, не влияет на частоту врожденных аномалий у плодов (расщелина нёба) [Fainstat, 1954; Scheinhorn, Angelillo, 1977; Weinberger et al., 1980].

Schatz и соавт. (1978), Farrel, Taylor (1968) не смогли подтвердить наличие какого-либо повышенного риска развития выкидыша, мертворождения, неонатальной гибели, маточных кровотечений и позднего токсикоза беременных. Введение кортикостероидов, очевидно, редко вызывает развитие недостаточности надпочечников у плода [Warrel, Taylor, 1968; Schatz et al., 1978]. Однако они могут подавлять функцию надпочечников матери во время родов; в таком случае может быть уместным дополнительное введение кортикостероидов [Weinberger et al., 1980].

Ledward, Hawkins (1983) рекомендуют с целью профилактики СДР вводить бетаметазон внутримышечно по 12 мг с интервалом в 24 ч. Показания: угрожающие преждевременные роды между 28-й и 34-й неделями беременности. Противопоказания: системные инфекционные заболевания, тяжелая гипертензия и протеинурия. Побочные эффекты: снижение эстрогенов в моче у матери, а также возможность угнетения коры надпочечников у плода, которое, по мнению авторов, проявляется редко.

Дексаметазон применяется в той же дозировке, что и бетаметазон. Описаны внутрижелудочковые кровоизлияния у некоторых плодов после введения матери дексаметазона. Некоторые авторы назначают его в течение 14 дней, другие — по 4 мг в день на 8 дней.

Минералокортикоиды. *Альдостерон* применяется при беременности, нет сообщений об отрицательном влиянии его на ее течение, организмы матери и плода, однако надо иметь в виду, что он может вызвать нарушения электролитного баланса. Onnis, Grella (1984) указывают, что нет экспериментальных исследований о влиянии альдостерона при беременности.

Дезоксикортикостерона ацетат (дезоксикортон, или ДОКА). Используется при недостаточности коры надпочечников. Препарат при введении в I триместре беременности может изредка вызывать маскулинизацию у плодов женского пола [Depardieu, Lattes, 1961]. Однако другие авторы [Dobrovici et al., 1968] при при-

менении дезоксикортикостерона ацетата в дозе 20—40 мг/день на протяжении всей беременности не выявили отрицательного влияния на новорожденного.

У мышей и крыс препарат оказывал тератогенное действие [Burdick, 1954; Grollman, Grollman, 1962; Walker, 1965]. Так, по данным Grollman, Grollman (1962), при даче препарата крысам в дозе 1 мг/день с 4-го дня беременности и до ее окончания у новорожденных крысят выявлена гипертензия, которая наблюдалась в течение первого года после рождения. У мышей дозы препарата 0,1—1,25 мг, вводимого с 11-го по 14-й день беременности, не оказывали тератогенного влияния [Walker, 1965], а дозы, вводимые подкожно (1—2 мг/день) с 4-го дня беременности, не оказывали влияния на ее течение. Показано, что распределение ^{14}C -дезоксикортикостерона ацетата у плодов мышей было не выше, чем в других тканях [Waddel, 1972].

Кортизонацетат. Препарат применяется при беременности и переходит через плацентарный барьер. Имеется много сообщений о тератогенном эффекте препарата [Maurizio, 1960; Ravina, 1964; Kuemmerle, 1972; Jörgensen, 1972]. Wells (1953) в пяти наблюдениях из 30 отметил пороки развития плода (катаракта, гипоспадия, коарктация аорты и др.) при применении препарата в дозе 50 мг/день. По данным Bongiovanni, McPadden (1960), при ретроспективном анализе 260 наблюдений у 8 плодов отмечена антенатальная смерть и у 7 новорожденных — пороки развития. Некоторые авторы указывают, что применение кортизона в последнем триместре беременности может приводить к угнетению функции коры надпочечников плода [Ravina, 1964; Chirone, 1965; Morraci, 1966].

По данным Gueguen (1962), Rolf (1966), назначение кортизона в дозе 3—4 мг/день в I триместре беременности не оказывало неблагоприятного влияния на плод.

В экспериментах на мышах, кроликах, эмбрионах цыпленка препарат оказывал эмбриотоксическое и тератогенное действие [Dostal et al., 1971].

Кортизол (гидрокортизон) также применяется для профилактики развития СДР [Caspi et al., 1976; Morrison et al., 1978]. В экспериментах на животных отмечен тератогенный эффект препарата [Cahen, 1964;

Sutherland, Light, 1965; Ravina, 1964; Shepard, 1973].

Преднизон в дозе 15—45 мг/день не оказывает отрицательного влияния на плод и на развитие плаценты [Hume et al., 1966; Kauffman et al., 1967]. В то же время, по данным Корре и соавт. (1977), при применении преднизона отмечено отставание в развитии плода и недостаточность плаценты. У плодов и новорожденных, матери которых в последнюю неделю беременности получали высокие дозы преднизона (40 мг/день), в течение нескольких дней выявлена недостаточность коры надпочечников [Schatz et al., 1961].

Бетаметазон. Препарат проходит через плацентарный барьер [Anderson et al., 1977]. Кроме того, авторы показали, что бетаметазон в дозе 6 мг/день в течение 3 дней приводит к созреванию легких плода и, переходя плацентарный барьер, обнаруживается в кровотоке у плода и в амниотической жидкости. Во время лечения концентрация его в крови матери, пуповине и в амниотической жидкости одинаковая. Не выявлено неблагоприятного влияния препарата на организм матери, течение беременности, состояние плода [Shepard, 1973]. В ряде исследований показано, что бетаметазон способствует профилактике СДР [Ballard et al., 1979; Doran et al., 1980; Barrada, Blomquist, 1980]. Ekelund и соавт. (1977) 14 беременным с предварительным определением соотношения лецитин/сфингомиелин (путем амниоцентеза), когда оно было меньше 2,2, вводили препарат, и при втором амниоцентезе отметили повышение этого соотношения, при этом ни у одного ребенка не отмечено СДР. В то же время, по мнению Lazzarin и соавт. (1977), применение препарата приводит к профилактике дистресс-синдрома, но повышает риск неонатальной инфекции в связи с нарушением антимикробной функции полиморфноядерных лейкоцитов. В эксперименте на крысах и кроликах бетаметазон приводит к расщелине нёба и уменьшает массу тела новорожденных животных [Barrada et al., 1980]. Введение препарата обезьянам в дозе 3 мг за 24 и 48 часов до родов приводит к увеличению содержания гликогена в печени у новорожденных, и происходит более быстрая морфофункциональная дифференциация в мозгу, легких, печени и надпочечниках [Epstein et al., 1977].

Дексаметазон. Следует отметить, что большинство

современных работ, как в эксперименте, так и в клинике, посвящено применению бетаметазона и дексаметазона. В ранних сообщениях не было отмечено отрицательного влияния препарата на плод [Lohmeyer, 1961; Muragi, 1967]. Длительное применение дексаметазона в дозе 15—20 мг, даже в I триместре беременности, не приводит к порокам развития у плода [Lohmeyer, 1961]. Caspi и соавт. (1975) показали, что введение препарата 3 беременным в различные сроки, в том числе и в I триместре три раза в день, в одном случае привело к появлению расщелины нёба у новорожденного ребенка. Назначение дексаметазона по 2 мг три раза в день внутрь 56 женщинам в течение 4 дней незадолго до родов привело к появлению родовой деятельности у 35 беременных без отрицательного влияния на состояние плода [Jenssen et al., 1977].

Caspi и соавт. (1976) считают, что препарат для эффективного предохранения новорожденных от развития СДР желательно назначать на срок не менее 1-й недели. Эти данные были обоснованы при применении препарата у 118 беременных, которым вводили препарат от 1 до 7 дней.

В экспериментальных работах последних лет производилось длительное введение бетаметазона в дозе 2 мг внутримышечно обезьянам с 120-го по 133-й день беременности. Плоды исследовали на 133-й и 160-й день беременности. Сразу после прекращения введения бетаметазона у плодов отмечено снижение массы тела на 24% по сравнению с контрольной группой, массы легких на 21%, надпочечников на 74%, гипофиза на 18%, плаценты на 25%. Масса печени увеличилась на 45%. Johnson и соавт. (1981) также показали, что концентрация кортикостероидов в пупочной вене упала до 1 мкг/100 мл по сравнению с 7,25 мкг/100 мл в контроле, на 160-й день беременности все эти закономерности сохранялись, причем на 26% была уменьшена и масса печени, а содержание кортикостероидов в пупочной вене оставалось сниженным (6,04 мкг/100 мл) по сравнению с 9,06 мкг/100 мл в контроле, что говорит о стабильной недостаточности функции надпочечников в результате действия бетаметазона. Экспериментальные исследования, также проведенные на обезьянах с созданием экспериментальной модели СДР (болезни гиалиновых мембран) при прежде-

временных родах Kessler и соавт. (1982), показали влияние антенатального введения дексаметазона. 12 обезьянам вводили дексаметазон по 2 мг за 72, 48 и 24 ч до абдоминального родоразрешения при сроке беременности 135 ± 1 день. 12 контрольных обезьян получали изотонический раствор натрия хлорида. Установлено, что в основной группе с дексаметазоном частота и тяжесть СДР были 50% против 92% в контроле. Лучшие результаты получены при применении дексаметазона у плодов мужского пола. Объем легких и их эластичность, поверхностное натяжение были более оптимальными в группе с дексаметазоном, повышалось общее количество фосфолипидов до $84,5 \pm 8,1$ мг/г сухого вещества легких против $75,1 \pm 9,9$ мг/г сухого вещества легких в контроле. Кроме того, в альвеолах легких обмен фосфолипидов, особенно фосфатидилхолина, был лучшим в группе с дексаметазоном. Несмотря на то, что в работе Farrell, Namosh (1978) было показано, что глюкокортикоиды оказывают влияние на метаболизм фосфолипидов в легких и соотношение объем/давление в легочной ткани приводит к различным гистологическим изменениям, все же связь между СДР и зрелостью легких под влиянием лечения глюкокортикоидами оставалась неизученной. В некоторых работах было показано, что более тяжелые формы синдрома наблюдаются в эксперименте на обезьянах у новорожденных особей женского пола, а наибольшая частота тяжелых форм — у особей мужского пола [Truong et al., 1981]. Kessler и соавт. (1982) применяли дексаметазон в дозе 6 мг, или 0,8 мг/кг массы тела, что несколько выше, чем принято у беременных (24 мг, соответствует 0,4 мг/кг массы тела беременной). Показано, что дексаметазон повышает артериальное давление по сравнению с контролем, а соотношение лецитин/сфингомиелин не повышалось под его влиянием. Таким образом, экспериментальная работа Kessler и соавт. (1982), где опыты были поставлены на обезьянах *Macaca nemestrina*, извлеченных путем кесарева сечения, выполненного по прошествии 80% продолжительности беременности, дексаметазон не оказывал влияния на массу плода, а также на рН пуповины и содержание в ней PO_2 и PCO_2 . Масса печени возрастала с 7,5 до 12,8 г. Содержание гидрокортизона в крови матери и плода после введения препарата падало

с 55,4 до 25 и с 11,5 до 3 мкг/100 мл соответственно. Частота развития синдрома гиалиновых мембран на фоне введения препарата снижается с 92 до 50%. Растяжимость легких увеличивается с 14,7 до 20,6 мл/г. Соотношение лецитин/сфингомиелин в амниотической жидкости не изменялось и составляло 2,15, а общее содержание фосфолипидов в легочной ткани увеличивалось с 75,1 до 84,5 мг/г сухой массы. Таким образом, препарат стимулирует синтез фосфолипидов в легких, в частности, образование легочного сурфактанта. De Kosky и соавт. (1982) изучили морфологические и поведенческие эффекты применения глюкокортикоидов в перинатальном периоде. Крысам на 4-й день жизни инфузировали одну из двух доз дексаметазона 100 или 1 мг/кг (или изотонический раствор натрия хлорида в контроле). При высокой дозе на 10, 20 и 150-й дни жизни в сравнении с контролем отмечено отставание в массе тела и мозга на 20%. При обеих дозах на 90-й день жизни обнаруживали зависимые нарушения обучения в лабиринте, характерные для поражения гиппокампа. В работе Novy, Walsh (1983) было изучено влияние дексаметазона и эстрадиола у беременных макак-резусов на длительность беременности, содержание гормонов в плазме матери и рост плода. Для выяснения влияний подавления активности надпочечников у плода и матери на роды, самкам макак внутримышечно вводили дексаметазон в дозе 0,5—8 мг/день в период от 130 дня беременности до родов (в среднем на 167-й день). Показательно, что применение дексаметазона увеличивает длительность беременности (71% плодов рождалось после 175 дня беременности). Препарат уменьшал базальный уровень эстрадиола и кортизола, но не прогестерона в плазме крови матери и препятствовал подъему концентрации эстрогенов и пролактина в предродовый период. Дозы дексаметазона выше 0,16 мг/кг в день приводили к смерти плода, но преждевременных родов не было. Препарат задерживал рост плода и уменьшал массу тимуса, печени и надпочечников. Менее значительным было уменьшение массы мозга. Эти результаты указывают, что глюкокортикоиды удлиняют беременность и подавляют биосинтез эстрогенов. В то же время, в работе Dolphin и соавт. (1982) в эксперименте на животных (овцы и крупный рогатый скот) показано, что бета-

метазон, введенный интраамниально, вызывает появление родовой деятельности. 17 беременным с перенесенной беременностью 20 мг препарата, растворенных в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида, вводили в полость амниона. В контрольной группе 7 беременным вводили только натрия хлорид. Одновременно по соотношению лецитин/сфингомиелин определяли способность бетаметазона улучшать зрелость легких плода. Показано, что у 3 из 17 беременных родовая деятельность началась в первые 48 часов после введения бетаметазона, у остальных пришлось применить другие методы вызывания родов. У 4 беременных отмечено появление примеси мекония в околоплодных водах, не исключено, за счет введения препарата, так как в контроле примеси мекония не было. Соотношение лецитин/сфингомиелин через 48 ч после введения бетаметазона у 7 беременных увеличилось, у 7 уменьшилось, у 3 осталось неизменным. В контрольной группе увеличение лецитин/сфингомиелин отмечено у 3, уменьшение — у 4. Авторы полагают, что интраамниальное введение бетаметазона может ухудшить состояние плода, не оказывает влияния на степень зрелости его легких и совершенно неэффективно для вызывания родовой деятельности. Nishigori и соавт. (1985) отмечают, что введение в 15-дневные куриные эмбрионы гидрокортизона (0,25 мкмоль) приводило к развитию катаракты у куриных эмбрионов под влиянием глюкокортикоидов и сопровождалось снижением глутатиона и аскорбиновой кислоты в хрусталиках. В работе Chaudhary, Nijjar (1984) показано, что применение дексаметазона у беременных крыс повышает количество фосфолипидов как в легких матери, так и плода за счет повышения цАМФ, уровней, которые вызывают зрелость легких плода. Однако в дальнейшем необходимо выяснить, каким способом кортикостероиды действуют на цАМФ уровни и вызывают зрелость легких. С целью раскрытия механизма действия глюкокортикоидов, Dauger и соавт. (1985) изучили увеличение количества нейроэпителиальных телец в легких плодов макак-резусов после введения беременным самкам дексаметазона за 72 ч до исследования (в дозе 0,1—15 мг/кг). Препарат вызывал увеличение числа серотонин-содержащих нейроэпидермальных телец в ткани легких. Высказано предположение, что глюкокортикоиды ускоряют созре-

вание этих и других клеток легочной ткани, с чем связана их эффективность при лечении синдрома дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных. В других экспериментальных работах последних лет также уточняется роль применения дексаметазона в уменьшении степени постнатальной гипоксии у недоношенных новорожденных крыс и роль фосфолипидов в этом механизме действия. Так, в работе Juanes и соавт. (1986) была сделана попытка выяснить, предупреждает ли применение дексаметазона во время беременности развитие постнатальной гипоксии у недоношенных новорожденных крыс. В крови доношенных и недоношенных новорожденных крыс, матери которых получали дексаметазон, определяли концентрацию лактата, P_{O_2} , P_{CO_2} , pH, а также содержание фосфолипидов в легких. Было показано, что его применение способствовало повышению концентрации фосфолипидов до величин, характерных для доношенных плодов. Авторы считают, что лечение дексаметазоном во время беременности является профилактикой постнатальной гипоксии у недоношенных новорожденных крыс за счет увеличения легочного сурфактанта, улучшающего переход кислорода через альвеолярные мембраны.

В настоящее время изучены постнатальные изменения в реакциях сердца крысы под влиянием дексаметазона. С этой целью у крыс через 14 дней после рождения внутриклеточно регистрировали мембранный потенциал в разных отделах сердца. Дексаметазон вводили в дозе 0,01 мг/5г. Показано, что препарат участвует в регуляции поступления Ca^{2+} в клетки миокарда в раннем постнатальном периоде [Penefsky, McCann, 1987]. Показано также, что глюкокортикоиды могут участвовать в регуляции развития легких в пренатальном периоде через адренергические рецепторы. Так, Zechner (1987) показал, что пренатальное голодание приводит к гипоплазии легких, замедленному развитию альвеол, снижению продукции сурфактанта у новорожденных морских свинок. Сочетание голодания с ежедневными инъекциями дексаметазона (2 мг/кг) ускоряет процесс альвеоляризации. Изучено также влияние глюкокортикоидов, в частности гидрокортизона в дозе 50 мг/кг, затем 3 дня в дозе по 25 мг/кг в период постнатального развития на некоторые ферменты тонкого кишечника и почки кроликов; установлено, что

гидрокортизон оказывает стимулирующее влияние на мальтазу-глюкоамилазу и трехалазу [Galand, 1986]. По данным Leakey и соавт. (1986), дексаметазон вызывает увеличение содержания цитохрома Р-450 и активности некоторых монооксигеназ в печени плодов макарезусов. Обезьянам и крысам в поздние сроки беременности в течение 3 дней вводили дексаметазон (10 мг/кг, подкожно) и исследовали его влияние на содержание цитохрома Р-450, которое увеличивалось, а также и активность ряда монооксигеназ в печени плодов высших приматов.

Большой интерес в перинатальной фармакологии представляют работы, посвященные транспорту и метаболизму кортикостероидов в перфузированной плаценте человека. В этом плане представляет интерес работа Levitz и соавт. (1978), в которой исследовались транспорт и обмен кортизола, преднизолона, бетаметазона и дексаметазона *in vitro*. Авторы показали, что метаболические преобразования дексаметазона и бетаметазона были намного сильнее в перфузированной плаценте, чем в измельченной. Кортизол и три синтетических кортикостероида (преднизолон, дексаметазон и бетаметазон) — наиболее часто используемые лекарственные средства. Каждый из них имеет 11-В-гидроксильный радикал, который необходим для физиологической активности. Плацента является богатым источником 11-В-дегидрогеназной активности, способной преобразовывать активные стероиды в неактивные 11-кетостероиды. Существенно отметить, что Blanford и Murphy (1973) при исследовании метаболизма стероидов в измельченной плаценте установили, что эти вещества переходят в неактивные 11-кетостероиды (кортизон — 67%, преднизолон — 51%, бетаметазон — 7% и дексаметазон — 1%). Основываясь на этих данных, авторы выдвинули предположение, что последние два вещества являются самыми эффективными. Levitz и соавт. (1978) показали, что преобразования в измельченной плаценте были сильнее, чем сообщалось вышеупомянутыми авторами. Система перфузии отличается тем, что она динамична в снабжении плаценты обновленными концентрациями субстрата и в выведении продукта через два цикла кровообращения. По мнению авторов, ни один из четырех стероидов не имел значительного преимущества в созревании сурфактантной системы легких.

Применение глюкокортикоидов в клинике

Представляет большой интерес работа Bethesda, Maryland (1981), в которой представлены результаты применения глюкокортикоидов у 696 беременных из 5 научных центров, где женщинам с риском преждевременных родов применяли дексаметазон до 20 мг. Препарат назначали по 5 мг каждые 12 ч или плацебо внутримышечно. Отмечен положительный эффект: при применении стероидной терапии СДР наблюдался в 12,6% случаев против 18% в контроле. Однако терапевтический эффект отмечен лишь при одноплодной беременности у плодов женского пола, в то время как у плодов мужского пола не было эффекта. Мертворождаемость, неонатальная смертность и гнойно-септические осложнения у матери не отличались от контрольной группы. В исследовании Morrison и соавт. (1980) 37 беременным применяли гидрокортизон, а у 33 — составили контрольную группу. Определяли лецитин/сфингомиелин между 9 часами и 7 днями после лечения гидрокортизоном. Препарат вводили внутривенно по 500 мг каждые 12 ч в 4 дозы. Авторы цитируют исследования 15 работ, в 7 из них исследователи не нашли изменения в соотношении лецитин/сфингомиелин после применения бетаметазона, дексаметазона и гидрокортизона. Caspi и соавт. (1981) при применении дексаметазона в дозе 12 мг внутримышечно до начала родов максимум в течение 7 дней показали, что частота СДР была ниже при назначении препарата и отчетливо уменьшалась ранняя неонатальная смертность при преждевременных родах. Наибольший терапевтический эффект отмечен у плодов между 28 и 32 неделями беременности, и эти различия остаются достоверными до 34 недели. При этом эффект дексаметазона более высок при целом плодном пузыре, но выражен и при раннем отхождении околоплодных вод, одноплодной беременности и родоразрешении через естественные родовые пути, тогда дети рождаются с высокой оценкой по шкале Апгар. Не отмечено эффекта от применения дексаметазона при многоплодной беременности, тазовом предлежании плода, родоразрешении операцией кесарева сечения или у новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар. При этом авторы полагают, что назначение этого препарата не может

заменить метод оптимального родоразрешения при преждевременных родах. В ряде работ [Beck, Johnson, 1980; Niebyl, Johnson, 1980; Di Renso, Hawkins, 1987] сделаны попытки объяснить механизм действия глюкокортикоидов в плане созревания легких. Казалось бы, несмотря на то, что данный метод традиционно используется и всесторонне изучен, все же был приведен ряд новых данных, в частности, о механизмах взаимодействия кортикостероидов со специфическими цитоплазматическими рецепторами легких плода и новорожденного. Показано, что возникновение дистресс-синдрома у недоношенных и его высокую частоту авторы связывают с имеющейся у этих детей гипопролактинемией. При применении бетаметазона у 45 беременных в сроки от 27 до 37 недель в дозе 14 мг внутримышечно 2 раза за 48 ч, производили амниоцентез до и после терапии (через 5—7 дней) или собирали воды при вскрытии плодного пузыря. В результате проведенных исследований было показано, что имело место повышение соотношения лецитин/сфингомиелин в среднем в 1,5 раза у 29 из 37 беременных в сроки 32—37 недель. Этот эффект был более выражен после 32 недели беременности. Выявлено уменьшение частоты СДР у новорожденных детей. Установлено, что после введения бетаметазона экскреция эстриола снижается через 24 часа приблизительно на 40%, сохраняется на этом уровне в течение нескольких дней после лечения и не восстанавливается до нормальных цифр около двух недель. Кортизол в амниотической жидкости снижается на 60%, держится на этих цифрах в течение 5 дней после лечения и повышается до нормального уровня к концу второй недели. По данным Gluck (1971, 1973), количество сурфактанта не увеличивается до 32 недели беременности, так как процесс созревания лецитина и системы его синтеза начинается позже.

Установлено, что бетаметазон оказывает угнетающий эффект на кору надпочечников плода, что проявляется низкой экскрецией эстриода в моче и кортизола в амниотической жидкости [Diedrich, Stefan, Krebs, 1978]. В работе Kuhn и соавт. (1982) на большом клиническом материале у 469 беременных до 34 нед. беременности с преждевременными родами и целым плодным пузырем (253 наблюдения) или при преждевременном отхождении вод, но без родовой деятельности

(216 наблюдений), при применении бетаметазона отчетливо уменьшалось количество тяжелых случаев СДР. Не установлено влияния пола, однако плоды женского пола в группе беременных с дородовым отхождением околоплодных вод были в лучшем состоянии. Авторы вводили бетаметазон каждые 8 ч по 4 мг внутримышечно до максимально общей дозы 24 мг. В то же время, применение бетаметазона до родов в дозе менее 12 мг расценивалось авторами как отсутствие лечения. Из работ последних лет заслуживает внимания заключение рабочей группы по антенатальной профилактике СДР дексаметазоном. Установлено, что препарат зон был эффективным, если с момента введения проходило свыше 24 ч до начала родов, и лечение было успешным у плодов женского пола при сроке свыше 30 нед. беременности. При этом рабочая группа, состоящая из 37 авторов, рекомендует изучить применение глюкокортикоидов при преждевременном разрыве пузыря, многоплодной беременности, наличии плода мужского пола, сроке беременности до 30 недель и вопрос повторного введения стероидных средств после 7-го дня. Это обусловлено тем, что, как показали авторы [Avery et al., 1986], при преждевременном разрыве плодных оболочек заметного снижения частоты СДР по сравнению с таковой в контрольной группе не выявлено. Не решен вопрос о целесообразности применения стероидов при двойне, так как установлено, что у второго плода этот синдром развивается в 2 раза чаще, чем у первого, несмотря на проводимую терапию глюкокортикоидами. Также довольно противоречивы мнения о необходимости применения дексаметазона при наличии плода мужского пола. Кроме того, большинство авторов полагают, что риск развития СДР является наибольшим при сроке беременности менее 28 недель и массе тела менее 1000 г. Неясен вопрос о необходимости повторного введения дексаметазона через 7 дней в том случае, если роды не наступают. Не выявлено отклонений в психомоторном развитии детей, матери которых при беременности получали дексаметазон. Исследованиями Kraus и соавт. (1980), Curet и соавт. (1985) также установлено положительное влияние стероидной терапии при лечении СДР и не выявлено осложнений после родов у женщин, которые в антенатальном периоде принимали глю-

кокортикоиды. Melkova и соавт. (1986) провели сравнительное изучение пренатальной стероидной терапии у недоношенных детей. При этом авторы у 98 беременных применили дексаметазон до 34 недель, у 139 — на 35—37 неделе и 122 из 142 беременных получали препарат перед родами. Установлено, что созревание легких плода было ускоренным при более длительных родах и безводном промежутке, превышающем 24 часа. Оказывали влияние на процессы созревания легких плода способ родоразрешения и вид предлежания плода у беременных при сроке до 34 недель. В этой группе частота СДР составила 50,7% при головном, 75% при тазовом предлежании плода при родах через естественные родовые пути и 34,8% — при родоразрешении с помощью кесарева сечения. Существенно отметить, что исход родов, наступивших до 34 недели беременности и через 3—7 дней после окончания лечения дексаметазоном, был наиболее благоприятным для плода. М. Б. Охупкин, Н. Ю. Минаева (1984) изучили у 29 недоношенных новорожденных, родившихся при сроке беременности 28—36 недель тиреоидную функцию после антенатального применения глюкокортикоидов (дексаметазона в дозе 0,15 мг/кг) и показали участие тиреоидных гормонов в процессе синтеза сурфактанта, который активируется глюкокортикоидами, причем пол плода, по мнению авторов, не имеет существенного значения.

В то же время имеются работы, в которых указывается на опасность стероидной профилактики для плода. Так, в исследовании Nagu, Kovacs и соавт. (1984) дексаметазон был применен в целях профилактики СДР у 782 беременных. Авторы обращают особое внимание на побочные действия стероидов: при их применении чаще наблюдаются воспалительные осложнения, развитие которых объясняется родовым излитием околоплодных вод, т. е. зависит от длительности безводного промежутка; чаще наблюдается желтуха новорожденных; уровень кортизола в крови матери достигает нормальных цифр через 8 дней после окончания введения дексаметазона. Заслуживает также внимания работа Hajek, Vildtova, Srp и соавт. (1985) о влиянии пренатальной терапии кортикостероидами на появление интранатальной гипоксии плода. Авторы изучили изменение уровня общих эстрогенов в моче после пре-

натальной терапии кортикостероидами. Дексаметазон вводили женщинам с риском преждевременных родов между 28—35 неделями беременности. Начальная доза составила 3 мг/24 ч и постепенно понижалась до 0,5 мг/24 ч. Лечение проводилось в среднем в течение 7 дней. При этом было отмечено падение уровня эстрогенов в моче у всех беременных, после окончания курса терапии уровень эстрогенов быстро повышался до первоначальных величин. Угнетение экскреции эстрогенов после окончания применения дексаметазона имело связь с *интранатальной гипоксией плода*, которая в этой группе была в 3 раза чаще. Предположительно возможной причиной гипоксии может быть пониженная адаптация плода на родовые схватки, вызванная угнетением надпочечников кортикостероидами, применяемыми в этот период. Наши данные также подтверждают большую частоту интранатальной асфиксии плода и частоты послеродовых осложнений у матерей, которым в этом периоде проводилась терапия глюкокортикоидами.

ГЛАВА 7.

Регуляция углеводного обмена во время беременности и при нарушениях состояния плода

Регуляция утилизации глюкозы и ее транспорт

Термин «утилизация» глюкозы в физиологическом смысле означает скорость переноса глюкозы из крови или искусственной среды в общий фонд глюкозы тканей и выхода из него в процессе метаболизма. С биохимической точки зрения скорость утилизации глюкозы определяется транспортом через цитоплазматическую мембрану и ее внутриклеточным фосфорилированием [Кендыш И. Н., 1985]. Л. Страйер (1985) указывает, что печень выполняет роль буфера в регуляции содержания глюкозы в крови.

Утилизация глюкозы в различных тканях регулируется такими гормонами, как инсулин [Czech, 1980; Klip, 1982], инсулин-подобным фактором роста [Mita et al., 1985], эпидермальным фактором роста [Barnes, Colowick, 1976], трансформирующим фактором роста [Inman, Colowick, 1985], тромбоцитарным фактором роста [Vogel et al., 1980], ФСГ [Hall, Mita, 1984], глюкокортикоидами [Fain, 1979], тестостероном [Mills, Spaziani, 1968] и эстрогенами [Roskoski, Steiner, 1967; Smith, Gorski, 1968; Walter et al., 1979]. Кроме того, состояние питания может регулировать ее утилизацию [van Putten, Krans, 1984; Klip, Li, Logan, 1985]. Однако эти механизмы и до настоящего времени плохо изучены [Meier, Garner, 1987].

Содержание глюкозы в крови регулируется прежде всего печенью, которая может поглощать и выделять в кровь большое ее количество в ответ на гормональные сигналы и на самоизменение концентрации глюкозы. Итак, ее концентрация в крови удерживается на уровне примерно 80 мг/100 мл под действием трех основных факторов: мобилизации гликогена и высвобождения глюкозы печенью; выделения жирных кислот жировой тканью; переключения мышц и печени на использование в качестве источника энергии жирных кислот вместо нее [Страйер Л., 1985].

Транспорт глюкозы. Перенос ее из внеклеточной среды в клетки осуществляется путем пассивного транспорта или облегченной диффузии с помощью локализованных в мембране стереоспецифических переносчиков. И. Н. Кендыш (1985) указывает на ряд транспортных систем глюкозы:

1) В эритроцитах человека ее переносчиком служит белок с молекулярной массой 55000 дальтон и относительно высоким содержанием липидов и углеводов. При этом нативная форма белка, переносящего глюкозу через мембраны эритроцитов, представляет собой тетрамер с молекулярной массой субъединиц 55000 дальтон или димер (100 000). В жировой ткани транспорт глюкозы связан с двумя гликопротеидами с молекулярной массой 78000 и 94000. В головном мозге и сетчатке, кроме трансмембранного клеточного транспорта, существует система стереоспецифических переносчиков через капилляры гематоэнцефалического барьера, осуществляющих переход глюкозы из крови в ткани.

О химической природе транспортной системы переносчиков известно немного. Практически во всех тканях в физиологических условиях транспорт представляет собой первичную лимитирующую реакцию в утилизации, так как в отсутствие инсулина поток переносимой глюкозы всегда меньше скорости фосфорилирования.

2) В жировой ткани регуляция транспорта и утилизации глюкозы имеет некоторую специфику, кроме того, ряд факторов регулирует ее транспорт в лимфоидной ткани. Таким образом, многие факторы обладают аналогичным инсулину стимулирующим действием на ее перенос через цитоплазматические мембраны.

Главным путем обмена является гликолиз. В результате окисления одной молекулы глюкозы могут образоваться 38 молекул АТФ или 686 кДж.

Гликоген является резервом глюкозы в организме и содержится практически во всех тканях, но в большей степени в мышцах и печени. У здорового человека его содержание в печени и мышцах составляет соответственно 70 и 120 г. Главная его роль состоит в поддержании постоянного физиологического уровня глюкозы в крови в условиях дефицита экзогенных углеводов.

Гипоксия и углеводный обмен

Гипоксия относится к патологическим процессам, составляющим основу разнообразных заболеваний (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др.). Взаимосвязь углеводного и кислородного обменов, по мнению В. А. Галенока, В. Е. Диккера (1985), логически вытекает уже из того, что большая часть кислорода расходуется в организме на утилизацию глюкозы. Мозг млекопитающего не может существовать более 5 мин как без кислорода, так и без глюкозы. Она необходима для нормальной деятельности всех органов и тканей, особенно мозга, который живет исключительно за ее счет. Масса мозга составляет всего 2% от массы тела, но он расходует 20% всей глюкозы.

За последние годы в кардиологической практике получила широкое распространение глюкозо-инсулино-

калийевая смесь (ГИК) при различных нарушениях ритма сердца и сердечной недостаточности [Лазутин В. К., Броун Д. К., 1983; Оганов Р. Г., Сысоева Н. А., 1983; Лещинский Л. А. и др., 1983; Корочкин И. М. и др., 1983]. В условиях гипоксии и аноксии миокарда значительно возрастает роль углеводов в энергообеспечении сердца. В частности, ряд экспериментальных и клинических работ свидетельствует о благоприятном влиянии глюкозы на функциональное состояние миокарда. Она уменьшает потерю калия ишемизированными тканями, улучшает сократительную функцию миокарда. Инсулин является важнейшим гормоном, регулирующим углеводный обмен организма. Установлено, что он обеспечивает нормальную проницаемость клеточной мембраны для глюкозы, катализируя ее превращение в глюкозо-6-фосфат, т. е. процесс фосфорилирования, степень усиления которого прямо пропорциональна уровню поступления глюкозы в клетку. ГИК способна снижать концентрацию свободных жирных кислот (СЖК) в кровотоке. Это важно, так как в эксперименте показано, что СЖК оказывают выраженное токсическое действие на миокард. Кроме того, важно учитывать, что, например, при инфаркте миокарда липолиз преобладает над синтезом липидов, что способствует повышению уровня СЖК, а также увеличивает потребление кислорода миокардом. Р. Г. Оганов, Н. А. Сысоева (1983) указывают, что применение ГИК в течение 48 часов непрерывно (300 г глюкозы, 60 мэкв калия хлорида, 50 ед простого инсулина на 1 л) со скоростью введения в среднем 1 мл/кг в час (0,9—1,2 мл) через полиэтиленовый катетер в подключичную вену, повышает выживаемость поврежденных клеток и уменьшает размеры инфаркта миокарда. Как указывают И. М. Корочкин и соавт. (1983), патогенез инфаркта миокарда, исход заболевания во многом зависят от нарушений метаболизма, возникающих в результате его ишемии. Ведущая роль в реализации метаболического ответа принадлежит активации симпатoadреналовой системы [Оганов Р. Г. и др., 1979]. При этом катехоламины посредством увеличения потребности миокарда в кислороде, а также путем непосредственного участия в регуляции углеводного и липидного обмена в значительной мере определяют процессы энергообразования и могут оказывать повреждающее

действие на сердечную мышцу. Внутриклеточными посредниками действия катехоламинов, ряда гормонов и других биологически активных веществ являются циклические пуриновые нуклеотиды-аденозин-3',5'-мо노фосфат (цАМФ) и гуанозин-3',5'-монофосфат (цГМФ). β -адренергическая стимуляция приводит к активации фермента аденилатциклазы и увеличению образования цАМФ, а активация α -адренергических и м-холинорецепторов стимулирует фермент гуанилатциклазу и соответственно синтез цГМФ.

Авторами выявлено повышение уровня цАМФ в плазме крови в первые часы инфаркта миокарда, что позволяет рассматривать изменение содержания этого нуклеотида как один из ранних биохимических ответов на ишемию миокарда. Повышение уровня цАМФ является результатом высвобождения при этом эндогенных катехоламинов, что приводит к β -адренергической стимуляции аденилатциклазы, что, очевидно, обеспечивает на начальных этапах компенсаторную реакцию организма. ГИК уменьшает содержание циклических нуклеотидов, особенно цАМФ в плазме крови, что приводит к снижению как общего количества СЖК, так и отдельных жирных кислот.

Глюконеогенез в перинатальном периоде. Модификация глюконеогенеза при различных физиологических состояниях организма определяется изменением химического статуса тканей, продуцирующих глюкозу, либо изменением ее равновесия [Кендыш И. Н., 1985].

Чрезвычайно важное значение имеет глюконеогенез — синтез глюкозы из аминокислот и метаболитов промежуточного обмена веществ, главным образом лактата, пирувата и глицерина. Глюконеогенез является не только одним из главных адаптивных механизмов углеводного гомеостаза, но и жизненно важным фактором обеспечения глюкозой энергетического цикла организма. Кроме того, присущие ему специфические функции и особенности регуляции позволяют считать этот процесс основным регуляторным приспособлением в интеграции общего метаболизма в организме.

В печени плода преобладают гликолиз, гексозомонофосфатный шунт и липогенез, тогда как глюконеогенез практически отсутствует из-за низкой активности ключевых ферментов и ферментов катаболизма аминокислот. К концу беременности в печени плода проис-

ходит резкое накопление гликогена, обусловленное активацией гликогенсинтетазы при низкой активности фосфоорилазы и глюкозо-6-фосфатазы. Содержание гликогена в печени плода перед родами достигает 10% от массы органа. Накопление его перед рождением наблюдается и в других тканях, особенно в мышцах. Следует отметить, что подобные особенности имеют место у большинства видов животных, у человека — в меньшей мере.

У младенца немедленно после рождения возникает выраженная гипогликемия, продолжающаяся до 3-х суток. Подобные же изменения наблюдаются и у новорожденных крыс. Начальная гипогликемия обусловлена очень высокой скоростью утилизации глюкозы и прекращением ее доступа из материнского организма. В это же время происходит экстенсивный распад гликогена в печени вследствие активации фосфоорилазы цАМФ и глюкагона. Помимо этих эффектов, гипогликемия, возможно, через активацию симпатической нервной системы, вызывает мобилизацию жирных кислот и частичное замещение ими глюкозы в биоэнергетике. С увеличением содержания жирных кислот в печени начинается продукция кетоновых тел. Вполне возможно, что именно окисление кетоновых тел и лактата в головном мозге обуславливает хорошо известную резистентность новорожденных к гипогликемии.

Продукция глюкозы и индукция ключевых ферментов глюконеогенеза также развиваются в пределах 2 часов после рождения и увеличиваются в течение первой недели жизни. Ключевую роль в развитии постнатального глюконеогенеза играют фосфоенолпируваткарбоксикиназа, синтез которой может быть блокирован в течение гипогликемической стадии инфузией глюкозы или ингибиторами трансляции и транскрипции, и глюкозо-6-фосфатаза, активность которой появляется в печени плода после рождения. В это же время возрастает активность пируваткарбоксилазы, фруктозо-биофосфатазы и аминотрансфераз, но эти ферменты не играют определяющей роли в становлении глюконеогенеза, так как их активность относительно высока и в печени эмбриона.

Таким образом, стабилизация гликемии в раннем неонатальном периоде достигается увеличением сначала гликогенолиза и потом глюконеогенеза в печени, заме-

щением глюкозы жирными кислотами в энергетическом обеспечении мышечной ткани и потреблением углеводов с молоком.

Непосредственно после рождения существует витальная зависимость от интенсивности глюконеогенеза. У недоношенных животных отсутствует глюконеогенез из лактата и аланина, что в некоторой степени компенсируется синтезом глюкозы из глицерина, не выраженным у доношенных особей. Однако у погибающих животных подавлен глюконеогенез и из глицерина. При этом, как указывает И. Н. Кендыш (1985), в раннем постнатальном периоде жирные кислоты играют эссенциальную роль в регуляции и поддержании необходимого уровня глюконеогенеза, и недостаточность липидных запасов или липолитических механизмов может привести к фатальной гипогликемии.

В крови плода отмечается высокое содержание лактата из-за относительной гипоксии и интенсивной утилизации глюкозы по гликолитическому пути. Сразу после рождения лактаемия исчезает в результате включения глюконеогенеза, увеличения окисления лактата благодаря оксигенации новорожденного и понижению периферической утилизации глюкозы. Позднее в процесс вовлекаются аминокислоты и глицерин. Роль аминокислот в глюконеогенезе незначительна у плода, быстро возрастает в течение первого дня, достигает наибольшего значения на 5-е сутки и устанавливается на уровне взрослого организма примерно через 1 месяц после рождения. Источником для аминокислот и осуществления глюконеогенеза служит материнское молоко, а не эндогенный фонд, который полностью потребляется в процессе интенсивного синтеза белка. Именно поэтому, очевидно, у новорожденных собак глюкозо-аланиновый цикл функционирует с экстенсивностью, примерно вдвое меньшей, чем у взрослых животных. Следует отметить, что агенты, индуцирующие синтез ферментов у новорожденных, остаются неизвестными.

В более позднем постнатальном периоде в печени активируются ферменты гликолиза, цикла Кребса, пентозо-фосфатного пути и ингибируются ферменты глюконеогенеза, что, очевидно, связано с увеличением потребления углеводов.

Значение гормонов в регуляции углеводного обмена в пренатальном и постнатальном периодах интерпре-

тируется в основном в гипотетическом плане. Материнский инсулин и СТГ не проходят через плаценту, а стероиды проникают через плаценту, но значимой метаболической роли не играют. Накопление больших запасов гликогена в печени может быть обусловлено гиперсекрецией глюкокортикостероидов плода, так как введение кортизола адреналэктомизированным эмбрионам восстанавливает сниженную способность печени синтезировать гликоген и активность гликоген-синтетазы. Однако введение глюкокортикостероидов не индуцирует ключевые ферменты глюконеогенеза в печени эмбриона. Основная их роль заключается в перmissiveм действии на метаболические эффекты глюкагона и катехоламинов. Возможно, важное значение в становлении глюконеогенеза после рождения имеют катехоламины и глюкагон, поскольку эти гормоны способны активировать этот процесс в печени плода, вызывать его преждевременное функционирование и, в частности, индукцию фосфоенол-пируваткарбоксикиназы. Чувствительность печени к глюкагону и катехоламинам, оцененная по скорости гликогенолиза, у новорожденных понижена до 4-х суток и затем увеличивается до нормальных значений.

И. Н. Кендыш (1985) указывает, что прежняя точка зрения о том, что у эмбрионов наблюдается гиперсекреция инсулина и повышена тканевая чувствительность к нему, в настоящее время не нашла признания. В течение нескольких часов и суток после рождения содержание инсулина в плазме крови стабильно и практически не отличается от значений взрослого организма. Утилизация глюкозы под влиянием инсулина у новорожденных замедлена; причина этой инсулинорезистентности не известна.

Углеводный обмен в системе мать — плацента — плод

Вопросы углеводного обмена в системе мать — плацента — плод имеют чрезвычайно важное значение для правильного представления об энергетических процессах в норме и при различных патологических состояниях. Именно углеводы обеспечивают большую часть энергетических и синтетических потребностей плода [Абрам-

ченко В. В., Николаев А. А., 1983, 1985]. По общему признанию, глюкоза является основной формой поступления углеводов от матери к плоду. Можно выделить два основных варианта ее утилизации: тканевое дыхание в аэробных и гликолиз в анаэробных условиях. При гликолизе освобождается незначительная часть химической энергии, которая потенциально может быть извлечена из молекулы глюкозы (примерно в 18 раз меньше, чем при тканевом дыхании). Поэтому клеткам, находящимся в анаэробном состоянии, приходится расходовать гораздо больше глюкозы, чем в условиях аэробноза. При гликолизе в результате недостатка кислорода образуется молочная кислота и ее предшественница в цепи ферментативных превращений — пировиноградная кислота.

Главным депо углеводов в организме являются печень и мышцы. В их клетках находится гликоген — резервное вещество, легко расщепляющееся с образованием глюкозы. В функционирующем органе содержание глюкозы уменьшается, при отдыхе гликоген накапливается. Источником ее образования могут быть аминокислоты и жиры. Большое значение в регуляции углеводного обмена имеет инсулин — гормон белковой природы.

Freinkel и соавт. (1979) выделили *три главные особенности*, присущие углеводному обмену при беременности:

1) возникающий при беременности комплекс плацента — плод имеет энзиматические механизмы для разложения инсулина на негипогликемические остатки и вещества, обеспечивающие протеолизис других пептидных гормонов. Путем постоянных инфузий было обнаружено, что плацента непроеходима для материнского инсулина [Posner, 1973; Marshall et al., 1974; Педерсен Е., 1979], но он может накапливаться в плаценте. В последующем были описаны активные системы в плаценте человека, расщепляющие инсулин, и подтверждено связывание инсулина в плаценте. Как известно, утилизация глюкозы плодом человека зависит от материнской гликемии [Girard, 1985]. Таким образом, адекватный транспорт глюкозы через плаценту является наиболее важным фактором в развитии плода [Johnson, Smith, 1980; Bissonnette et al., 1982; Challier et al., 1985]. В поздние сроки беременности плацента человека утилизи-

рует 50% общей глюкозы для нужд собственного метаболизма [Nauguel et al., 1983]. В то же время переход и утилизация глюкозы под влиянием гормональных факторов недостаточно изучены. Установлено наличие инсулиновых рецепторов в плаценте человека, показано, что изменения концентрации инсулина у матери проявляются по мере прогрессирования беременности и могут оказывать прямое влияние на утилизацию глюкозы, что отмечается в инсулин-чувствительных тканях [Posner, 1974; Haour, Bertrand, 1974; Whitsett, Lessard, 1978]. Эффект инсулина на утилизацию глюкозы плацентой исследовался на протяжении последних десяти лет на различных видах экспериментальных животных, однако результаты этих исследований оказались противоречивыми [Johnson, Smith, 1980; Vilee, 1953; Freikel, Goodner, 1960; Hay et al., 1984]. Концентрация инсулина в перфузируемом растворе в опыте Challier и соавт. (1986) колебалась в пределах 0-1200 mU/мл, в то время как константы концентрации глюкозы у матери и плода были без изменений. Несмотря на существенное поглощение инсулина перфузируемой плацентой, ни поглощение глюкозы, ни ее переход, ни выделение лактата не были существенно изменены в течение первого часа перфузии инсулина. Эти данные показывают, что плацентарный транспорт глюкозы и ее метаболизм не чувствительны к различным концентрациям инсулина в плазме крови матери. Таким образом, можно сделать вывод, что инсулин, потребляемый плацентой при физиологических его концентрациях в крови матери, и его переход в плодовую циркуляцию крайне ничтожен (1—5% концентрации у матери), что согласуется с данными о переходе инсулина полисахарида, имеющего сходный молекулярный вес [Challier et al., 1985]. При этом утилизация инсулина не пропорциональна его концентрации в артерии матери, это означает, что плацента имеет ограниченную способность экстрагировать его из крови матери;

2) плацента является эндокринным органом, где синтезируются вещества, которые прямо влияют на расход инсулина; хориальный соматотропин индуцирует сопротивляемость воздействию инсулина, прогестерон повышает базальное содержание и стимулирует его секрецию;

3) комплекс плацента — плод вносит изменения в перераспределение материнских энергетических веществ. Пищевые вещества после переваривания достигают плаценты и могут быть метаболически утилизированы, так как плацента является инсулин-зависимым органом. Некоторые из них проходят к плоду; плацента проходима для глюкозы путем облегченной диффузии, прямо пропорционально ее концентрации в материнской крови [Педерсен Е., 1979], аминокислоты — путем активного транспорта, кетоны свободно проходят через плаценту.

Биохимическая адаптация. В последние годы все возрастающий интерес привлекает к себе эта тема, связанная с развитием млекопитающих. В этом плане, с нашей точки зрения, большой интерес представляет монография П. Хочачка и Дж. Сомеро «Биохимическая адаптация» (1988), в которой рассматриваются биохимические и молекулярные механизмы приспособления различных животных к разнообразным, нередко экстремальным, условиям среды. Эти изменения начинаются с оплодотворения яйцеклетки или с деления зиготы и обычно происходят постепенно. Однако иногда в процессе развития совершаются резкие качественные перестройки. У млекопитающих трудно представить себе событие, более резко меняющее образ жизни и отношения с окружающей средой, чем акт рождения. С перевязкой пуповины новорожденный сразу и навсегда лишается постоянного источника пищи, кислорода и тепла, а также убежища и вынужден сразу переходить к совершенно новому образу жизни. П. Хочачка, Дж. Сомеро (1988) полагают, что по понятным причинам биохимические проблемы, возникающие при таких резких перестройках в процессе развития, и механизмы, используемые для их решения, лучше всего изучать на млекопитающих (включая человека), ограничиваясь главным образом метаболическими аспектами.

Поскольку развитие и созревание — процессы непрерывные и постепенные, условия жизни и потребности меняются также постепенно, однако у млекопитающих можно выделить несколько стадий развития, четко отличающихся друг от друга способами получения питательных веществ [Hahn, 1982].

1-я стадия: зигота получает питательные вещества

непосредственно из окружающей ткани, кровоснабжение через плаценту еще недостаточно развито.

2-я стадия: плацента и система кровообращения уже хорошо развиты, система питания плода установилась и все питательные вещества плод получает из крови; таким же образом удаляется большая часть отходов метаболизма.

3-я стадия: в раннем постнатальном периоде (вскармливания) новорожденный питается молоком матери.

4-я стадия: животное вступает в переходный период, когда оно еще продолжает подкармливаться молоком матери, но все чаще и чаще получает и другую пищу.

5-я стадия: животное полностью перешло к самостоятельному питанию. Эти процессы и этапы можно схематически представить в виде простой временной последовательности. Эта схема полезна, так как подчеркивает два фундаментальных вопроса. Во-первых, каково воздействие плода и новорожденного на мать и с помощью каких механизмов она адаптируется к этому воздействию? Во-вторых, с какими проблемами сталкивается организм на пренатальной и ранней постнатальной стадиях жизни? П. Хочачка, Дж. Сомеро указывают, что хотя известно, что изменения в материнском организме происходят уже на очень ранних стадиях развития плода, однако ни реальные метаболические потребности на самом раннем этапе (1-я стадия), ни точные пути их удовлетворения как следует не изучены. Напротив, в период, когда плацента и ее сосудистые системы (материнская и фетальная) уже хорошо развиты (2-я стадия), система мать — плод становится доступнее для изучения, и здесь существует гораздо более точное представление о метаболических процессах. Ключевым участком на этой стадии во всех отношениях является плацента. Прежде всего важно подчеркнуть, что плацента сама по себе служит у млекопитающих приспособлением, облегчающим внутриутробное развитие. Это не просто пассивный орган для прикрепления плода, а аппарат, играющий динамичную роль во взаимодействии метаболизма и физиологических процессов двух организмов — матери и плода. Ключевые функции плаценты:

— передача питательных веществ из кровеносной системы матери в систему плода;

— выведение метаболических отходов плода в кровь матери;

— модификация или приспособление (при посредстве гормонов) метаболизма матери к изменяющимся потребностям плода на разных стадиях беременности.

На примере функции плацентарного лактогена можно рассмотреть эти взаимодействия. В этой связи необходимо подчеркнуть, что данными известного исследователя Klorrер (1987) о применении биохимических методов для определения функции плаценты установлено, что точность биохимических методов не вполне достаточна как из-за индивидуальной вариабельности показателей, так и из-за изменений, зависящих от срока беременности. Как известно, для исследований функции плаценты применяют определение содержания прогестерона (прегнандиол, прогестерон), эстрогенов (эстриол, эстрадиол, азстетрол), протеинов трофобласта (плацентарный лактоген, β_1 -гликопротеин), хориального гонадотропина, протеина плазмы, образующегося при беременности (тип А), плацентарного протеина-5. В настоящее время все же наиболее информативным считается определение уровня плацентарного лактогена.

У всех изученных до сих пор видов этот гормон выделяется в кровеносную систему матери во второй половине беременности. Режим его поступления в кровь у разных видов различен, однако во всех случаях, в том числе и у человека, плацентарный лактоген на последней стадии беременности осуществляет три функции:

— побуждает желтое тело яичника выделять прогестерон во второй половине беременности (при этом создается петля положительной обратной связи, приводящая к сохранению плаценты до тех пор, пока она нужна);

— стимулирует рост молочных желез перед лактацией (форма преадаптации материнского метаболизма);

— увеличивает ресурсы глюкозы, аминокислот и минеральных солей для плода, понижая чувствительность организма матери к ее собственному инсулину и таким образом облегчая переход этих метаболитов из ее тканей в кровь.

С биохимической точки зрения для плацентарного лактогена служат, конечно, материнские ткани, но с общебиологической точки зрения — это также и ткани пло-

да, поскольку конечным результатом действия гормона является удовлетворение его нужд. Именно таким образом плацента, в принципе, служит инструментом воздействия плода на организм матери, и опять-таки через плаценту осуществляется и влияние матери на плод — в основном путем передачи питательных веществ из ее крови в его [Хочачка П., Сомеро Дж., 1988].

Источники энергии для плода. Общеизвестно, что главным источником энергии для эмбриона и плода млекопитающего служит глюкоза, поступающая из крови матери. Ее концентрация в плазме материнской крови всегда значительно выше, чем в артериальной крови плода, поступающей в плаценту; таким образом, глюкоза всегда переходит от матери «вниз» по концентрационному градиенту в кровь плода. Потребности матери в ней во время беременности велики, и для их удовлетворения нужны специальные механизмы. В качестве примера можно указать, что у овцы на последних двух неделях беременности утечка глюкозы из материнской крови через плаценту составляет 0,3 ммоль/мин. Эта высокая скорость выведения глюкозы составляет половину общей скорости оборота глюкозы в организме матери. Неудивительно, что суягные овцы, несмотря на ряд приспособлений к такой добавочной физиологической нагрузке, гораздо больше подвержены гипогликемии и кетозу, чем яловые (небеременные) животные.

С другой стороны, удивительна пропорция, в которой глюкоза, поступающая из материнского организма, делится между плацентой и плодом. В рассмотренном выше случае плацента массой 1 кг питает плод массой 4,5 кг. Недавно были получены данные, неожиданно показавшие, что на долю плода приходится лишь $\frac{1}{3}$ глюкозы, поступающей из крови матери в матку. Остальное достается плаценте. Значит, плацента — орган, активно потребляющий глюкозу, но какова дальнейшая метаболическая судьба этой глюкозы?

По крайней мере у овец, а вероятно, и у других видов [Meschia et al., 1980], два важнейших конечных продукта катаболизма глюкозы в плаценте — это лактат и CO_2 . Следовательно, глюкоза в плаценте в основном либо сбраживается до молочной кислоты (по пути анаэробного гликолиза), либо окисляется в цикле Кребса. Расчеты для плода овцы указывают на то,

что на образование лактата в результате плацентарного гликолиза расходуется около 40% глюкозы, поступающей из крови матери. При этом остается достаточно для того, чтобы на ее окисление затрачивалось около 90% потребляемого плацентой кислорода. Образующийся лактат поступает либо обратно в кровеносную систему матери, либо в кровь плода. Вместе взятые, эти данные означают, что в результате деятельности плаценты энергетические потребности плода обеспечиваются не одним, а двумя главными субстратами — глюкозой и лактатом. Интересно, что два фермента, инициирующие катаболизм этих субстратов у плода, сами по себе подвергаются коренной перестройке в процессе развития [Хочачка П. и др., 1988].

Изоферменты гексокиназы. Первый этап метаболизма глюкозы во всех тканях состоит в ее превращении в глюкозо-6-фосфат. Эту реакцию катализируют гексокиназы. Было показано, что у большинства млекопитающих (и позвоночных вообще) может быть по несколько изоферментных форм гексокиназы [Katzen, Soderman, 1975]. Изоферменты А, В и С представляют собой так называемые формы с низкой K_m , тогда как гексокиназа D — это вариант с высокой K_m , который называют также глюкокиназой. Плод использует лишь изоферменты с низкой K_m : на этой стадии развития концентрация глюкозы в крови редко претерпевает резкие колебания и в крови воротной вены никогда не достигает высоких уровней.

Лактатдегидрогеназа. Основной формой является лактатдегидрогеназа-5 (ЛДГ-5). Поскольку форма ЛДГ-5 кинетически лучше всего приспособлена для пируватредуктазной функции в анаэробном гликолизе, ее широкая распространенность в тканях эмбриона и плода очень хорошо согласуется с общеизвестной толерантностью плода и новорожденного к аноксии. Однако это еще не все; наиболее важная основа этой толерантности — доступность эндогенного субстрата. Во многих, а может быть, и во всех тканях плода в процессе развития постепенно создаются запасы гликогена, обычно достигающие максимальных размеров к концу беременности или к родам. Время, в течение которого организм может обходиться без кислорода, определяется, по-видимому, запасами гликогена в сердце и

постоянным притоком глюкозы с кровью. По мнению П. Хочачка и соавт. (1988), это сочетание (достаточная обеспеченность субстратом, эффективное кровообращение и кинетически адекватный ферментный аппарат) также используется, и притом весьма успешно, и в других случаях недостатка кислорода. Например, сердце плода морской свинки в условиях аноксии способно поддерживать энергетический метаболизм на уровне почти 50% от нормы, тогда как в сердце взрослого животного максимальная интенсивность анаэробного гликолиза может обеспечить оборот АТФ лишь на уровне 15% от нормы [Rolph, Jones, 1981].

Постепенное уменьшение зависимости плода от анаэробного гликолиза иллюстрирует меняющаяся картина изоферментов ЛДГ в ходе развития ферментного аппарата.

Плод по мере созревания начинает активнее использовать лактат в качестве субстрата для окисления, по мере приближения к концу беременности поступление лактата в кровь плода все более возрастает. П. Хочачка, Дж. Сомеро (1988), рассматривая вопрос о том, в чем состоит выигрыш (если он имеется) от наблюдаемого изменения спектра изоферментов ЛДГ при, казалось бы, вполне достаточных ресурсах глюкозы, полагают, что существуют три очень веские причины развития у плода способности окислять лактат. Во-первых, это дает возможность сохранять содержащуюся в лактате энергию, а не возвращать ее назад в организм матери. Во-вторых, в некоторых тканях взрослого животного (например, в сердце) за счет окисления лактата можно поддерживать более высокую интенсивность метаболизма, чем при гликолизе. Это преимущество может быть существенным для некоторых тканей плода в позднем периоде беременности. Но, помимо этих очевидных причин полезности высокой лактатоксидазной функции, гораздо важнее то, что *она позволяет плоду самому освободиться от молочной кислоты* (эндогенной или поступающей извне) без необходимости транспортировать ее в кровеносную систему матери или допускать необычные отклонения рН крови и внутриклеточной жидкости. Какая-то комбинация этих причин, возможно, приводит к тому, что в конце беременности глюкоза, поступающая из крови матери, перестает быть единственным источником энергии для плода,

энергично используется также и лактат, получаемый от плаценты. Такой «двухсубстратный» рацион способен удовлетворять почти все энергетические потребности плода, так что остается лишь вопрос о других потенциальных субстратах.

Важна также роль свободных жирных кислот и свободных аминокислот в период развития. Поскольку рацион плода содержит много углеводов, не удивительно, что скорость окисления жирных кислот мала и в некоторых случаях приближается к нулю. Nahn (1982) полагает, что в эксперименте у крыс существует несколько факторов, ограничивающих использование плодом жирных кислот: 1) в клетках плода довольно мало митохондрий, что само по себе снижает окислительную способность тканей; 2) невелико содержание карнитина в тканях; 3) каталитический потенциал карнитин-трансфераз тоже низок; 4) низка скорость перехода жирных кислот из материнской кровеносной системы в кровотоки плода. Транспортировка их через плаценту у человека, обезьян и морской свинки происходит много быстрее, чем у крысы.

В периферических тканях главными конечными продуктами окисления жирных кислот являются CO_2 и вода; в печени ими могут быть кетоновые тела. Интересно, что скорость образования эндогенных кетоновых тел в зародышах млекопитающих обычно низка. В гомогенате печени плода крысы, например, может образовываться около 2 мкмоль кетоновых тел на 1 г в час (при 20 мкмоль в аналогичном препарате из печени взрослого животного).

Хотя накопление кетоновых тел происходит медленно, скорость их метаболизма может достигать довольно высоких значений. В отличие от жирных кислот, переносимых через плаценту у большинства млекопитающих сравнительно медленно, кетоновые тела, по-видимому, переходят от матери к плоду намного легче. При условиях, когда источники глюкозы ограничены, кетоновые тела, поступающие из крови матери, либо частично заменяют глюкозу в качестве субстрата (тем самым сберегая ее для тканей и процессов, в которых она особенно необходима), либо полностью заменяют ее в критической ситуации — при гипогликемии у матери.

Метаболизм аминокислот в период внутриутробного

развития. Хотя главным источником энергии в это время вполне могут быть углеводы, поскольку они необходимы для роста, однако наиболее активно плодом поглощаются аминокислоты из крови матери. Их перенос при этом происходит против концентрационного градиента, так как концентрация свободных аминокислот в крови плода обычно значительно выше, чем в крови матери. Meschia и соавт. (1980) показали, что у овцы на последнем месяце беременности нейтральные и основные аминокислоты поступают в плаценту из кровеносной системы матери; с другой стороны, небольшие количества глутамата и мочевины в качестве отходов азотистого обмена поступают в плаценту из крови плода. Аминокислоты в отличие от глюкозы в основном используются тканями плода.

После того как аминокислоты поступили к плоду, их метаболизм может идти в трех главных направлениях: 1) включение в новые белки, синтезируемые в процессе роста плода; 2) дезаминирование, предшествующее глюконеогенезу; 3) дезаминирование с последующим полным окислением.

Учитывая, что аминокислот (предшественников для глюконеогенеза) в крови плода вполне достаточно, интересно отметить, что глюконеогенез идет весьма вяло, так как активность соответствующих ферментов в печени плода очень низка. Как полагают П. Хочачка, Дж. Сомеро (1988), с точки зрения питания это вполне понятно, так как плод обычно получает глюкозу извне как основной источник энергии для организма. Однако в необычных условиях стресса плод может быть вынужден использовать собственную глюкозу, и поэтому важно знать, в какой степени плод может приспособиться к ее недостатку. Оказалось — в очень небольшой степени!

После четырех дней голодания матери содержание глюкозы в крови плода понижается почти вдвое (так как падает ее концентрация в материнской крови). Однако плод при этом не мобилизует запасы гликогена в печени! Хотя плод и способен увеличивать скорость глюконеогенеза, это происходит в еще меньшей степени, чем у новорожденного.

Плод использует иную адаптивную стратегию: вместо того, чтобы компенсировать недостаток глюкозы путем глюконеогенеза, плод сберегает глюкозу, переключаясь

на другие субстраты (кетонотельные тела), доставка которых из крови матери соответственно увеличивается.

Используя в условиях такого стресса кетонотельные тела, плод получает сразу две выгоды: во-первых, сводится до минимума потребность в глюкозе для окислительного метаболизма; во-вторых, поскольку кетонотельные тела, так же как и глюкоза, могут быть использованы в синтезе липидов, это дает возможность откладывать жировые запасы в период, когда мать голодает. И в самом деле, липогенез у плода — процесс очень важный, так как требуется создать резервы, достаточные для организма в ранний постнатальный период, когда он может оказаться без пищи и, кроме того, нуждаться в значительных затратах энергии на термогенез.

Плод оказывается фактически на рационе, содержащем много углеводов, много белков (аминокислот) и мало жира, так как поступление жира извне невелико.

Адаптация углеводного обмена в системе мать — плод

П. Хочачка, Дж. Сомеро (1988) полагают, что, поскольку рост и развитие плода зависят от поступления углерода и источников энергии из кровеносной системы матери, не удивительно, что ее адаптивные механизмы в период беременности в основном направлены на то, чтобы обеспечить плод достаточным количеством O_2 и питательных веществ. Это достигается в результате тщательно согласованного набора метаболических приспособлений, приуроченных к различным стадиям беременности в соответствии с нуждами плода [Rosso, Cramoy, 1982]. На ранних стадиях (в так называемый материнский период, когда предъявляемые плодом требования еще не очень велики) организм матери готовится к грядущим потребностям плода. Этот период, по мнению авторов, можно назвать **анаболической фазой беременности**, так как для него характерны увеличение массы тела, значительное увеличение объема крови, белковых и жировых запасов. На накопление жира указывают, во-первых, усиленное питание матери и, во-вторых, возросший синтез

жиров из глюкозы в периферической жировой ткани. Последний процесс стимулируется характерной для этого периода высокой концентрацией инсулина в крови. В это же время происходит рост молочных желез. В к а т а б о л и ч е с к у ю ф а з у организм матери вступает к середине или к последней трети беременности, когда потребности плода в питательных веществах и кислороде достигают максимума, в связи с чем концентрация глюкозы в крови матери постепенно с н и ж а е т с я. Материнский организм может использовать ряд различных способов адаптации. Плод выкачивает из матери все больше и больше углеводов, и распределение глюкозы между различными органами и тканями должно меняться таким образом, чтобы б óльшая доля доставалась мозгу. Другие ткани и органы (сердце, мышцы, печень) могут быть вынуждены частично переключиться на другие субстраты, в частности, на жиры (либо эндогенные, из собственной жировой ткани, либо получаемые с пищей). Некоторые органы, например сердце, способны использовать лактат, периодически поступающий в кровь матери от плода.

Хотя многие детали этих метаболических адаптаций материнского организма еще недостаточно исследованы, хорошо известно (особенно в отношении человека), что концентрация глюкозы в крови на протяжении беременности увеличивается, причем заметнее всего — в к а т а б о л и ч е с к о й ф а з е [Rosso, Cramoy, 1982]. Поскольку обратное тормозящее действие глюкозы на глюконеогенез ослаблено и концентрации глюкокортикоидов в ы с о к и, создаются условия для ее усиленного образования из экзогенных и эндогенных предшественников, которые должны способствовать гомеостазу в материнском организме. Однако глюконеогенез оказывается все же недостаточным, и регуляция постепенно перестраивается на все более низкий уровень глюкозы в крови. Таким образом, на этой стадии беременности зависимость материнского организма от глюкозы должна быть сведена к минимуму, чему способствует и у м е н ь ш е н и е ч у в с т в и т е л ь н о с т и к л е т о к к и н с у л и н у. В этом состоит одна из важных причин мобилизации жиров путем гидролиза триацилглицеридов в жировой ткани и повышения концентрации жирных кислот в крови (у беременных женщин — почти вдвое). Содержание триацилглицеридов в крови в это время тоже

возрастает, возможно, в результате уменьшения их оттока в жировую ткань (из-за снижения активности липопротеинлипазы — связанного с мембраной фермента, способствующего поглощению триацилглицеридов жировыми клетками). Это сочетание обстоятельств улучшает снабжение жирными кислотами как материнского организма, так и плода. Усиленный катаболизм жиров у матери, особенно при голодании, приводит к увеличению количества кетонных тел, которые могут использоваться как ее собственными тканями, так и плодом. И наконец, на этой стадии к потреблению белков и аминокислот с пищей добавляется еще мобилизация эндогенных белков матери, чтобы обеспечить лучшее снабжение плода аминокислотами вплоть до его появления на свет.

Имеются также ограничения, связанные с размерами тела. Одно из них, вероятно, самое очевидное, состоит в том, что масса тела плода в целом при рождении пропорциональна интенсивности метаболизма матери; это означает, что *относительный энергетический вклад матери в формирование плода не зависит от размеров тела взрослой особи и составляет около 20% основного обмена*. Поскольку интенсивность метаболизма очень сильно зависит от массы тела, у мелких (10-граммовых) млекопитающих масса новорожденного потомства может достигать 30% массы тела взрослого животного, тогда как масса новорожденного китенка составляет всего лишь 1,5% массы его 100-тонной матери [Rahn, 1982].

Второе, биохимически более загадочное ограничение связано с соотношением между метаболизмом плода и размерами тела. Поскольку размеры тела плода и матери сильно различаются, можно было бы ожидать, что у плода удельная интенсивность метаболизма (на единицу массы) будет значительно выше, чем у матери. *На самом же деле у них эта величина одинакова!* Это фактически означает, что есть какая-то помеха для полной реализации каталитического потенциала окислительных ферментов плода. Этот неожиданный эффект независимости от размеров означает, что потомство вынуждено развиваться при относительно низкой интенсивности метаболизма.

Возникает интересный вопрос: что же сдерживает метаболизм плода? Одно из высказанных предположе-

ний [Lleiber, 1965; Rahn 1982] состоит в том, что лимитирующим фактором все-таки служит кислород. Хотя O_2 -зависимые ткани плода, такие как сердце и мозг, обладают более высокой способностью к анаэробному метаболизму, чем у матери, однако используется эта способность лишь в самых крайних случаях. В нормальных условиях к концу беременности эти органы функционируют в основном (а может быть, и всецело) за счет окислительного метаболизма. Если роды протекают нормально, гликоген подвергается аэробному расщеплению. Однако почти всегда при родах возникает гипоксия — иногда умеренная, иногда тяжелая (у плода концентрация лактата в крови может стать в 7—8 раз больше, чем у матери). Как хорошо показано на многих видах, высокая гликогенолитическая способность плода в конце беременности делает его перед родами весьма устойчивым к гипоксии и аноксии. Он может использовать те же механизмы, которые действуют у взрослых позвоночных, приспособленных к недостатку кислорода.

В заключение необходимо отметить, что в период внутриутробной жизни основным источником энергии служат глюкоза и лактат и организм получает много углеводов и мало жиров. После рождения в течение некоторого времени (довольно короткого, хотя и различного у разных видов) организм не получает пищи вовсе. Затем при переходе на питание материнским молоком пищевой режим резко меняется: молоко содержит много жиров, но мало углеводов. Такое положение сохраняется до того, как детеныш начинает переходить на самостоятельное питание и в его рационе снова постепенно увеличивается доля углеводов. Ферментные основы адаптаций в процессе развития распадаются на две главные категории: генетически запрограммированные и регулируемые условиями внешней среды. Однако соотношение между ними далеко не всегда ясно. При этом генетические и внешние факторы, по мнению П. Хочачка и соавт. (1988), не следует чрезмерно противопоставлять друг другу. Каковы бы ни были первичные пусковые сигналы, общепризнанно, что важнейшую роль в осуществлении адаптации могут играть гормоны и, в меньшей степени, метаболиты. Это можно хорошо проиллюстрировать на примере родов. Роды для плода — это событие, сопровождающееся сильным

стрессом, который вызывает выделение катехоламинов. Эти гормоны в свою очередь активируют аденилатциклазу печени и жировой ткани, что влечет за собой расщепление гликогена в печени, поставляющее глюкозу — источник энергии — в период, когда плод перестает получать питание от матери, и освобождение жирных кислот как «топлива» для термогенеза. Катехоламины стимулируют также выделение глюкагона поджелудочной железы и тормозят секрецию инсулина. В то же время понижение концентрации глюкозы в крови после рождения само по себе может вызывать гормональные сдвиги (например, повышение уровня глюкагона и глюкокортикоидов в крови способствуют гомеостазу по глюкозе). В экстремальной ситуации снабжение цикла Кребса промежуточными веществами может стать единственной функцией глюкозы, а вся потребность мозга в энергии будет удовлетворяться за счет кетоновых тел. Таким сложным способом сводится до минимума использование глюкозы в период, когда ее часто может не хватать. Точно также в каждом органе, в каждой ткани происходит своя специфическая адаптация [Хочачка П., Сомеро Дж., 1988].

И все же едва ли можно утверждать, что эта задача близка к удовлетворительному решению. Слишком много трудностей встает перед исследователями. Прежде всего сами «материалы», на основе которых пытаются раскрыть механизмы биохимической адаптации, чрезвычайно трудны для освоения, и не только трудны, но и противоречивы. Следует со всей определенностью сказать и о том, что эта проблема сама по себе отличается исключительной сложностью и противоречиями.

Метаболические потребности доношенного плода превышают таковые взрослого человека. То, что источником содержания глюкозы в крови плода является глюкоза матери, в настоящее время не вызывает сомнения. Все исследователи отмечают, что ее концентрация в плазме или сыворотке крови матери снижается с увеличением срока беременности [Fisher et al., 1974; Köhl, Holst, 1976; Lind et al., 1973, 1975, 1979]. Обычно самый низкий уровень глюкозы выявляется в последнем триместре беременности. В то же время отмечается повышение способности секретировать инсулин по мере увеличения ее срока, особенно в последние месяцы [Köhl, 1975].

При нормальном питании беременной суточные колебания уровня сахара в крови являются такими же, как вне беременности, колебания содержания глюкозы более выражены, чем изменения секреции инсулина. Эффект снижения сахара в крови под влиянием одинаковой дозы инсулина (на 1 кг массы тела) при беременности в два раза слабее. Снижение действия инсулина в этот период связано с его повышенным ферментативным распадом [Bellman, 1978]. Высказывается мнение, что хотя выделение инсулина у матери неадекватно получаемой нагрузке глюкозой, переход последней через плаценту предотвращает повышение ее уровня у матери до количеств, которые могут считаться патологическими [Cary et al., 1975].

В миометрии небеременных женщин гликоген составляет 120 ± 17 мг%. При беременности его количество увеличивается в 2—4 раза, однако между динамикой накопления гликогена в миометрии при беременности и его динамикой при сократительной деятельности матки в родах корреляции не выявлено. Накопление гликогена в матке связано с трофикой плода [Василевская Н. Л., 1965]. Современными исследованиями Meier, Garner (1987) показана роль гормонов, в частности, эстрадиола в стимуляции транспорта глюкозы в матке крыс. Потребность в инсулине повышается по крайней мере на 50%, особенно в последнем триместре беременности и, очевидно, коррелирует с уровнем плацентарного лактогена [Ursell et al., 1973]. Обнаружено постепенное повышение концентрации инсулина натошак на протяжении всей беременности [Kühl, 1975; Kühl, Holst, 1976]. Изменения материнского гормонального и метаболического статуса сказываются и на секреции инсулина. К факторам, влияющим на его выделение, относят гормон роста, плацентарный лактоген, стероидные гормоны, комбинации лактогена и стероидов, прием пищи [Kühl, Holst, 1976; Ashby et al., 1977; Green et al., 1977; Green, 1979].

«Диабетогенность» беременности выражается в сниженной толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности. Результаты оральных тестов на толерантность к глюкозе свидетельствуют о тенденции к снижению этого показателя по мере увеличения срока беременности [Granat et al., 1979]. Имеет место сдвиг толерантности в сторону диабета [Lind et al., 1973; Kühl,

1975]. Однако все эти особенности являются нормальными физиологическими реакциями приспособления организма к беременности, когда наблюдаются постоянное истощение материнских запасов глюкозы и, по-видимому, усиленный распад инсулина [Lind, 1975].

Нормальная беременность характеризуется повышенной чувствительностью островкового аппарата поджелудочной железы к инсулиногенным стимуляторам. При беременности, как считает ряд авторов, вполне вероятно преимущественная секреция проинсулина, биологическая активность которого составляет 5% от активности инсулина [Lind et al., 1979]. Часто встречающийся термин «повышенная инсулинорезистентность» может применяться во всех случаях, когда одновременно обнаруживаются сниженная толерантность к глюкозе и гиперинсулинизм. У беременных отмечается также повышенное по сравнению с небеременными женщинами содержание пирувата и лактата в плазме. Так, например, между 36-й и 40-й неделями содержание лактата в крови натошак составляет 8,22 мг% при норме 5,66 мг%.

Плацента принимает активное участие в углеводном обмене. Как говорилось выше, она непроницаема для инсулина. Процессы связывания и распада инсулина происходят в плаценте, где имеются соответствующие энзиматические механизмы, активность которых возрастает при максимальном ее развитии. Часть глюкозы, проходящей от матери к плоду, используется плацентой для собственных целей [Nesbitt, Rice, Roweke, 1973; Nyttén, 1979]. Показано, что при повышении уровня глюкозы в крови матери увеличивается не только скорость ее перехода через плаценту, но также скорость утилизации в последней. Особо важен вопрос о накоплении плацентой гликогена. В I триместре беременности в плаценте содержится 5—7 мг гликогена на 1 г ткани, затем это количество уменьшается до 1—2 мг/г [Robbs, Nyttén, 1976; Gabbe et al., 1979]. Накапливающийся к концу беременности гликоген плаценты во время родов активно участвует в поддержании физиологического уровня гликемии плода [Чен А. И., Назыров А. Т., 1981]. При беременности повышается устойчивость гликогена к распаду: снижается амилолитическая активность. Н. Л. Василевская (1965) в опы-

тах на кроликах показала, что при гипергликемии у матери плацента активно регулирует содержание глюкозы в крови плода. Главной особенностью содержания гликогена в плаценте является то, что его количество крайне мало изменяется при самых различных клинических ситуациях. По мнению большинства авторов, гликоген плаценты накапливается для локального использования и не является источником свободной глюкозы для плода. В гомогенатах плаценты увеличивается содержание глюкозы при инкубации с молочной и пировиноградной кислотами, а также с некоторыми аминокислотами. Образование глюкозы стимулируется добавлением АТФ в инкубационную фазу [Назыров А. Т., 1979]. Гипоксия стимулирует распад плацентарного гликогена путем активации фосфорилазы гликогена [Gabbe et al., 1972].

В обстоятельной монографии Л. П. Ермолаевой о регуляции глюконеогенеза в онтогенезе (1987) особое внимание уделено регуляции глюконеогенеза, его становлению и интегрированию с другими процессами: гликолизом, циклом трикарбоновых кислот, синтезом жирных кислот. Показано, что глюконеогенез протекает в печени и корковом слое почек, т. е. путем образования углеводов из неуглеводных предшественников: лактата, пирувата, аминокислот, глицерина и других соединений. Глюкоза, образовавшаяся в печени из гликогена, током крови вновь доставляется в мышцы, в которых используется для синтеза гликогена. Последовательность превращений: гликоген печени — глюкоза крови — гликоген мышц — лактат крови — гликоген печени получила название цикла Кори. Источником лактата — одного из основных субстратов глюконеогенеза — является не только гликогенолиз в мышцах, но и гликолиз в эритроцитах, лейкоцитах, мозговом веществе почек, нервных клетках. Основным поставщиком аминокислот, также представляющих собой важнейший субстрат глюконеогенеза, могут служить скелетные мышцы. Аминокислоты образуются за счет распада белка. Л. П. Ермолаева (1987) полагает, что наличие глюконеогенеза на ранней стадии онтогенеза (в оогенезе) связано с запасанием гликогена из неуглеводных соединений, необходимых для последующего развития зародыша. При исчерпании запасенного гликогена в ходе развития зародыша глюконеогенез вновь

инициируется на стадии формирования органов, способных к глюконеогенезу, точнее, в практически сформировавшемся органе: печени или почке. Момент возникновения глюконеогенеза в этом периоде развития у видов различного систематического положения определяется биологическими особенностями развития этих животных. Так, в печени млекопитающих глюконеогенез обнаруживается с конца эмбриогенеза (морской свинки) или немедленно после рождения (крысы, собаки, овцы).

В связи с тем, что глюконеогенез является звеном системы обмена, включающей также гликолиз, цикл трикарбоновых кислот, обмен жирных кислот, контроль его становления осуществляются не только факторами, специфичными для него, но и факторами, обеспечивающими сопряжение этого процесса с вышеназванными.

Одним из важнейших факторов инициации глюконеогенеза является достаточно высокая активность его ключевых ферментов. Сопоставление регуляции глюконеогенеза при генетически запрограммированном становлении процесса и при изменении его скорости у взрослого животного, вызываемых изменением режима питания или гормональным воздействием, обнаруживает как общие, так и специфические механизмы его контроля. По Л. П. Ермолаевой (1987), среди общих следует отметить такие, как: корреляция активности ключевых ферментов со скоростью процесса; индукция сателлитных ферментов глюконеогенеза, связывающих его с синтезом жирных кислот, диетой с высоким содержанием углеводов; отсутствие корреляции между скоростью глюконеогенеза и активностью сателлитного фермента процесса, связывающего его с циклом трикарбоновых кислот (цитрат-синтазы); характер изменения соотношения между окисленной и восстановленной формами никотинамидадениндинуклеотидазы (НАД), определяемой внутриклеточной локализацией фосфоенолпируваткарбоксикиназы (ФЕП).

Из специфических особенностей регуляции интегрирования глюконеогенеза с другими процессами, присутствующими только ранним стадиям онтогенеза, заслуживают внимания следующие: регуляция изменения соотношения между скоростью глюконеогенеза, гликолиза и липогенеза пируватдегидрогеназой не только механизмом обратимого фосфорилирования-дефосфорилирования, ха-

рактерным для взрослых животных, но и посредством изменения количества фермента за счет разной скорости его синтеза; индукция ферментов липогенеза при отсутствии фактора питания, индукция ацетил-СоА-карбоксилазы, синтетазы жирных кислот, цитратлиазы, пируватдегидрогеназы; индукция I-изозима пируваткиназы в печени эмбриона крысы к моменту рождения, т. е. также не фактор питания, так как наблюдается при относительно постоянном поступлении глюкозы от матери. Однако фактор, вызывающий синтез I-изозима в это время, до сих пор не известен.

Уровень глюкозы в крови плода всегда ниже, чем в крови матери, и изменяется в пределах 10 мин после изменения ее концентрации в крови матери [Zakut et al., 1976]. При доношенной беременности имеется градиент концентрации глюкозы от матери к плоду. Установлено, что ее уровень в крови вены пуповины зависит от уровня в вене матери и он выше, чем ее содержание в крови из пуповинной артерии [Spellacy et al., 1973]. Не отмечается существенной корреляции между массой плода или плаценты и уровнем глюкозы в пуповине. Содержание ее в вене матери составляет 6,7 ммоль/л, в вене пуповины — 5,5 ммоль/л. Отношение содержания глюкозы в венах пуповины и матери равно 1:1,4 [Федорова М. В., 1982]. У здоровых плодов постоянный уровень глюкозы в вене пуповины на 10% выше, чем в артерии [Sabata et al., 1979]. Артериовенозная разница вызвана тем, что плод задерживает и использует часть глюкозы на энергетические и пластические процессы. Часть ее усваивается для образования гликогена, который накапливается в основном в печени и сердце. На ранних этапах развития плода гликогена в печени мало. К концу внутриутробного развития его больше, чем у взрослого человека. В последние дни внутриутробного развития печени плода еще не свойственна активная роль в регуляции его гликемии. Решающим фактором, определяющим уровень глюкозы в крови плода, является ее постоянный приток от матери. Запасы гликогена плода «реализуются» после его перехода к внеутробному существованию. Процессы рождения и воздействия, которым подвергается при этом плод, ответственны за возникновение и развитие «гликогенной функции» печени [Василевская Н. Л., 1965]. Инсулин является эн-

догенным и вырабатывается в ответ на поступление глюкозы от матери [Phillips, Dubin, 1981]. Гиперинсулинизм плода и гиперплазия островков его поджелудочной железы связаны с хронической гипергликемией [Cary et al., 1975]. Уровень инсулина в крови из сосудов пуповины ниже, чем в плазме матери [Spellacy et al., 1973]. В вене матери он составляет 45,33 мкЕД/мл, в вене пуповины 14,5 мкЕД/мл, в артерии пуповины 15,2 мкЕД/мл. Содержание инсулина меньше у плодов с небольшой массой. Не установлено значительной корреляции между содержанием инсулина в пуповине и массой плаценты. Инсулин фильтруется в мочу плода. Внутривенное введение глюкозы матери не влияет на содержание инсулина в околоплодных водах [Rebuzzi et al., 1977]. Средний уровень его в околоплодных водах у женщин в норме составляет $12,8 \pm 2,5$ мкЕД/мл и повышается по мере увеличения срока беременности. Существует связь между содержанием инсулина в околоплодных водах за день до родов и массой тела ребенка. Он является важным «фактором роста» плода и исчезает из околоплодных вод после его смерти [Rebuzzi et al., 1977]. При сроке беременности 27—28 недель количество инсулина в околоплодных водах равно 8,4 мкЕД/мл, при 41—42 неделях — 13,9 мкЕД/мл [Weiss, 1979]. При осложненной беременности, гипотрофии плода его содержание снижено, при диабете — повышено. Среднее содержание глюкозы в околоплодных водах равно 1,09 ммоль/л, оно прямо пропорционально концентрации глюкозы в крови матери [Cary et al., 1975; Spellacy et al., 1973].

Углеводный обмен в системе мать — плод в родах имеет особенности. Сокращения матки, особенно в период изгнания, и давление, которое испытывает плод, значительно изменяют условия циркуляции в плаценте, что влияет на обмен веществ между ним и матерью. В период изгнания нарушается снабжение плода кислородом и в крови у него накапливается молочная кислота. Содержание гликогена в миометрии во время родов не уменьшается [Василевская Н. Л., 1965]. Уровень глюкозы в крови рожениц во втором периоде родов возрастает, параллельно этому повышается, но менее значительно, концентрация глюкозы у плода [Абрамченко В. В. и др., 1980; Ingemasson et al., 1981]. Во втором периоде родов отмечается повышение содержа-

ния инсулина и, как говорилось выше, глюкозы у матери [Feige et al., 1976], что, очевидно, вызвано стимуляцией эндогенными катехоламинами. Исследования углеводного обмена в родах, проведенные В. Г. Бутото в 1950 г., показали, что наибольшее количество сахара содержится в крови вены роженицы (6,6 ммоль/л, затем содержание его закономерно уменьшается по направлению к вене пуповины (5,8 ммоль/л), далее к артерии пуповины (5,53 ммоль/л); меньше всего сахара обнаруживается в ретроплацентарной крови (5,3 ммоль/л). Содержание сахара в локтевой вене роженицы в конце периода изгнания равно 5,5—5,51 ммоль/л. В это время отмечается повышение уровня молочной кислоты. Эти данные нашли подтверждение в дальнейших исследованиях [Low et al., 1974]. В родах концентрация лактата в крови матери повышается в 3,2 раза, в пуповине — в 1,9 раза, при этом увеличивается и содержание пирувата [Федорова М. В. и др., 1980].

Таким образом, даже при неосложненных родах у матери и плода развивается метаболический ацидоз. Околоплодные воды занимают промежуточное положение по интенсивности нарастания ацидоза между кровью матери и плода. На протяжении родов содержание лактата возрастает в 2 раза, увеличивается отношение лактат/пируват, что указывает на небольшую степень кислородной недостаточности [Low et al., 1974]. Количество лактата в околоплодных водах при хорошем состоянии плода в период изгнания увеличивается на 17,1%. В пупочной артерии оно выше, чем в вене. При повышении уровня лактата во время родов состояние плода не изменяется [Parrilla et al., 1980]. Содержание лактата в родах в крови матери составляет $1,374 \pm 0,097$ ммоль/л, в пуповинной крови $1,6 \pm 0,134$ ммоль/л, содержание пирувата у матери $0,115 \pm 0,01$, в пуповине $0,085 \pm 0,01$ ммоль/л [Федорова М. В. и др., 1980].

Длительность родов оказывает меньшее влияние на синтез пировиноградной кислоты, чем сахара и молочной кислоты. В родах можно предположить переход лактата из организма матери в кровь плода. Нельзя также исключить возможность перехода метаболитов углеводного обмена от плода к матери через плаценту и околоплодные воды [Федорова М. В. и др., 1980]. По данным этого же исследования, уровень глюкозы в пупо-

винной крови при родах ($4,37 \pm 0,26$ ммоль/л) относительно высокий, но подвержен значительным колебаниям. Физиологические пределы этих колебаний 3,33—6,7 ммоль/л. При преждевременных родах содержание сахара в крови плода меньше. Его уровень в родах повышается, достигая максимума к концу их, когда возникающий стресс вызывает увеличение выделения катехоламинов. При перенесенной беременности содержание сахара у плодов в родах такое же, как в норме [Equiluz et al., 1980].

Таковы в общих чертах некоторые положения углеводного обмена в системе мать — плацента — плод в нормальных условиях.

Углеводный обмен в системе мать — плацента — плод при гипоксии

Нарушение энергетического обмена лежит в основе структурных и функциональных изменений жизненно важных органов, наступающих при гипоксии. Углеводный обмен, который претерпевает изменения еще на ранних стадиях гипоксии, характеризуется активацией гликолиза — организм переходит на энергетически менее выгодный путь превращения углеводов. В результате происходят изменения кислотно-основного состояния активных сред организма, наступает гиперлактацидемия, резко угнетается тканевое дыхание. Отмечаются нарушения электролитного баланса, белкового и жирового обмена. Так, например, при гипоксии увеличивается и усиливается распад жиров с образованием промежуточных кислых метаболитов — кетонových тел, что углубляет ацидоз, активизируется гликогенолиз, в связи с чем истощаются запасы гликогена в печени и развивается гипергликемия. Однако одновременно снижаются процессы утилизации глюкозы тканями, способность печени синтезировать глюкозу из лактата, пирувата и других продуктов обмена. Изменения метаболизма в свою очередь углубляют гипоксию, приводят к возникновению энергетического дефицита, а затем к выраженной органной патологии. Гликолиз вначале покрывает потребности организма в энергии, причем на достаточно высоком уровне, однако по мере нарастания тяжести гипоксии резко снижается содержание макроэргов, вплоть до их исчезновения. Известно, что

плод и новорожденный характеризуются более высокой по сравнению с взрослыми людьми сопротивляемостью к кислородной недостаточности и большей продолжительностью жизни в условиях гипоксии, причем недоношенные плоды живут при аноксии дольше, чем доношенные, так как незрелые клетки мозга могут дольше жить без кислорода. Мозг плода лучше переносит гипоксию, чем мозг взрослого, легче переходит на анаэробный гликолиз [Massobrio et al., 1980]. Во втором триместре беременности в сердце плода обнаруживается гликогена в 10 раз больше, чем у взрослого человека. Содержание гликогена в печени плода достигает уровня его у взрослого человека уже к 20-й неделе беременности (40—50 мг/г). Показано, что продолжительность жизни плода в условиях аноксии зависит от содержания гликогена в сердце и печени. Мобилизация гликогена происходит в условиях гипоксии. Образующиеся при ней катехоламины активируют фосфоорилазу, что приводит к быстрому распаду гликогена. Однако уровень норадреналина в плазме крови не может служить надежным критерием активности симпатической нервной системы [Floras et al., 1986]. В то же время исследованиями В. Н. Швалева (1988) показано, что нарушения влияния конечных звеньев вегетативной нервной системы, как правило, связаны с изменениями ее нервных центров. Установлено, что с 3-го месяца внутриутробной жизни наступает медиаторный этап развития нервных сплетений сердца, в которых происходит синтез ацетилхолина и норадреналина и параллельно формируются тканевые рецепторы на кардиомиоцитах. В ганглиях сердца начинаются синаптогенез и становление нейроглиальных отношений. После 30 лет жизни появляются первые признаки снижения плотности внутрисердечных адренергических сплетений, что было определено вначале при нейрогистохимических исследованиях. Известно, что в процессе десимпатизации сердце все более переходит на гуморальную регуляцию и на мышечных волокнах нарастает количество активных адренорецепторов. К 60-летнему возрасту большинство симпатических сплетений оказываются лишенными норадреналина, и впоследствии наступает так называемый «постмедиаторный этап» их онтогенеза. Это тем более важно, так как в последние годы появились экспериментальные данные, которые не укладываются в

традиционное представление о чисто антагонистическом взаимоотношении симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы при регуляции деятельности сердца. Так, в работе Г. Е. Самониной, Л. П. Яшиной (1988) об участии α - и β -адренорецепторов в реализации облегчающих и тормозных влияний симпатической нервной системы на парасимпатическое урежение сердцебиений, было показано, что активация этой системы может не только тормозить урежение сердцебиений, но и увеличивать его. Увеличение парасимпатического урежения на фоне симпатической активации свидетельствует о возможности потенцирующего облегчающего модулирующего симпатического влияния на парасимпатические эффекты. Активация или блокада этих рецепторов, модулируя величину самой симпатической активности, может вмешиваться в механизм ее влияния на парасимпатические хронотропные эффекты сердца.

Длительная гипоксия плода в конце беременности и в родах ускоряет формирование гликогенной функции печени, делает возможным осуществление процессов мобилизации гликогена печени и поддержание высокого и постоянного уровня глюкозы в крови плода в те сроки онтогенеза, когда в физиологических условиях эта функция еще не свойственна его печени. Острая кратковременная асфиксия не сопровождается гипергликемической реакцией [Василевская Н. Л., 1965]. Содержание гликогена в плаценте при гипоксии уменьшается соответственно степени ее тяжести [Чен А. И., Назыров А. Т., 1981]. Установлено, что при асфиксии содержание глюкозы в пуповинной крови новорожденного снижается: $4,9 \pm 0,3$ ммоль/л при легкой асфиксии и $4,3 \pm 0,85$ ммоль/л при тяжелой [Федорова М. В. и др., 1980]. У матери концентрация глюкозы в подобной ситуации снижена до $5,2 \pm 0,7$ при легкой асфиксии и до $3,52 \pm 0,8$ ммоль/л при тяжелой. Отношение содержания глюкозы у плода и матери при гипоксии равно 1:0,8, что указывает на дефицит глюкозы в организме матери. Гипоксия сопровождается ацидозом, а при гликолизе образуется много органических кислот, углубляющих его. По мере падения рН гликолиз постепенно тормозится, при рН ниже 6,9 уровень тканевого лактата не повышается. Значит, при этом ацидоз, а не снабжение углеводами становится факто-

ром, ограничивающим гликолиз [Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н., 1978]. При гипоксии в родах уровень лактата в околоплодных водах повышается, пирувата — резко снижается, возрастая при улучшении состояния плода [Lanza, Vincenti, 1971]. Это понятно, так как гликолиз сопровождается накоплением молочной кислоты. На первом этапе развития гипоксии плод компенсаторно использует анаэробный гликолиз, при котором увеличивается количество кислых продуктов обмена, в том числе молочной кислоты. Накапливаясь в дальнейшем, они в свою очередь могут нарушать ферментативные механизмы тканевого метаболизма и тем самым способствовать появлению новых порций кислых продуктов обмена. При этом анаэробный гликолиз, по-видимому, угнетается [Савельева Г. М., 1981]. При гипоксии плода в крови обнаруживается ацидоз. При острой асфиксии отмечены изменения содержания лактата в крови плода и матери и в околоплодных водах. При рождении ребенка в состоянии тяжелой асфиксии концентрация лактата в крови матери, пуповине, околоплодных водах значительно выше, чем в норме. При рождении младенца в состоянии легкой асфиксии концентрация лактата существенно возрастает лишь в околоплодных водах — до $1,998 \pm 0,113$ ммоль/л [Федорова М. В. и др., 1980]. Избыток лактата выше в крови матери, чем в сосудах пуповины, что связано с усилением гликолиза в организме матери. Концентрация пирувата при рождении ребенка в состоянии асфиксии изменяется в меньшей степени, чем лактата. При гипоксии плода происходит переход лактата как от матери к плоду, так и от плода к матери, а пирувата только от матери к плоду, что обеспечивает организм важным субстратом метаболизма.

Таковы особенности углеводного обмена матери и плода при гипоксии. Знание этих нарушений метаболизма имеет большое значение для правильного решения вопроса об их коррекции.

Применение растворов глюкозы для профилактики и лечения гипоксии плода

В целях борьбы с гипоксией плода применяются многие препараты. Одним из методов профилактики

и лечения гипоксии плода является введение беременной или роженице растворов глюкозы. В настоящее время хорошо известно, что углеводы имеют исключительно важное значение для жизни плода. Они покрывают большую часть его энергетических потребностей. Углеводы поступают от матери в основном в виде глюкозы, которая является главным субстратом окислительного метаболизма плода, необходима для синтеза и накопления в его организме гликогена и липидов, используемых им после рождения [Gabbe, Quilligan, 1977]. Печень и мышцы играют роль депо углеводов в организме, в их клетках находится гликоген, который легко расщепляется с образованием глюкозы. Она легко проникает через плаценту от матери к плоду, количество ее прямо пропорционально концентрации в крови матери. При беременности уровень глюкозы в крови матери снижается, максимально — в последнем триместре беременности [Bellman, 1978]. При этом по мере увеличения сроков беременности увеличивается секреция инсулина, имеющего большое значение для регуляции углеводного обмена [Ashby et al., 1977; Green et al., 1977]. Плацента использует часть проходящей через нее глюкозы для собственных целей [Nyttén, 1979]. В. В. Абрамченко, Е. К. Комаров, Г. Д. Купцов, Ю. И. Новиков, Я. Л. Шлессингер (1980) для выяснения функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы у 39 здоровых рожениц в I, II и III периодах физиологических родов было изучено содержание в крови глюкозы методом Сомоджи — Нельсона, а также иммунореактивного инсулина (ИРИ), плацентарного лактогена (ПЛГ), гормона роста (ГР), АКТГ и кортизола радиоиммунологическим методом.

Результаты проведенных исследований показали, что содержание глюкозы в I периоде родов ($4,85 \pm 0,15$ ммоль/л) достоверно превышало уровень в конце беременности ($3,58 \pm 0,1$ ммоль/л), а к концу III периода ($6,2 \pm 0,17$ ммоль/л) достоверно превышало концентрацию в начале родов.

Содержание ИРИ в I периоде родов ($11,8 \pm 1,8$ мкЕД/мл) достоверно ниже по сравнению с уровнем в конце беременности ($30,0 \pm 3,3$ мкЕД/мл), но достоверно повышалось к концу родов ($21,4 \pm 2,8$ мкЕД/мл). В родах достоверно повышено содержание АКТГ и кортизола в крови по сравнению с III триместром бе-

ременности. Достоверных изменений ГР в крови в этот период не установлено.

Достоверное понижение содержания ПЛГ в крови по сравнению с уровнем в конце беременности ($201,4 \pm 16,5$ нмоль/л) начиналось лишь во II периоде родов ($160 \pm 16,1$) и продолжалось до их завершения ($44,1 \pm 16,8$ нмоль/л). Снижение уровня инсулина в крови в I периоде родов не связано с прекращением контринсулярного воздействия ПЛГ.

Инсулин плода является эндогенным и вырабатывается в ответ на поступление глюкозы. Во время родов количество глюкозы у плода увеличивается. После введения матери глюкозы в крови плода определяется быстрое повышение ее содержания, причем даже в случае плацентарной недостаточности.

На основании сказанного выше вполне очевидно то очень большое значение, которое имеют углеводные резервы плода при гипоксии. При гликолизе, характеризующемся меньшим энергетическим выходом, требуется большое количество глюкозы для покрытия всех потребностей организма в энергии. Поэтому применение ее растворов для профилактики и лечения гипоксии имеет большое значение. Глюкоза вполне обоснованно применяется в целях снабжения клеток необходимой энергией, которая освобождается при ее анаэробном распаде. Самый же простой путь доставки углеводов к плоду — через организм матери. Хотя в системе мать — плацента — плод часть вводимой матери глюкозы утилизируется как в ее организме, так и в плаценте, все же к плоду поступает достаточное количество для поддержания его сил в борьбе с гипоксией.

При введении беременной женщине глюкозы влияние последней на плод не ограничивается повышением ее уровня в крови плода. Она оказывает стимулирующее влияние на маточно-плацентарное кровообращение [Гармашева Н. Л., 1980]. Многие авторы изучали непосредственное влияние на плод глюкозы, поступающей к нему после введения матери. Поступление глюкозы к плоду имеет особо важное значение для клеток его головного мозга. Мозг является единственным органом, который всю свою энергию получает в результате окисления в нем углеводов, от чего в значительной степени зависит функционирование мозговой

ткани. Введение глюкозы заметно увеличивает потребление плодом кислорода [Николаев А. П., 1952]. Жизнь и деятельность нервной ткани зависят от доставки к ней углеводов кровью, так как мозг имеет малые запасы гликогена, который крайне стабилен. Таким образом, запасы глюкозы в головном мозге являются недостаточными [Vanucci et al., 1980]. Гипогликемия повышает чувствительность нервной ткани и нервной системы к гипоксии. Как гипоксия, так и гипогликемия повышают внутричерепное давление, в то время как введение глюкозы понижает его. Она увеличивает способность мозговой ткани поглощать кислород из крови [Николаев А. П., 1952]. Переход глюкозы из крови матери к плоду сопровождается повышением транспорта кислорода, а также выведением из организма плода углекислоты.

При инфузии женщинам глюкозы в родах увеличивается частота сердцебиений плода. В экспериментах на овцах показано, что падение рН во время инфузии глюкозы при гипоксии (в результате возникновения лактоацидоза) сопровождается медленно нарастающей, сохраняющейся тахикардией [Shelley, 1980]. После введения глюкозы увеличивается содержание гликогена в миометрии, печени и миокарде матери и плода. Известно, что большие резервы гликогена повышают выживание плода при гипоксии. После введения его матери у плода исчезает физиологический послеродовый ацидоз [Sabata et al., 1979].

Имеются работы, показывающие, что вливание матери растворов глюкозы оказывает положительное влияние на развитие плода при его гипотрофии. Сравнение развития детей, матерям которых производились инфузии глюкозы в целях лечения гипотрофии плода, с детьми контрольной группы показало, что после введения глюкозы у младенцев были лучше развиты основные и координационные функции центральной нервной системы [Paul et al., 1982]. Сравнение нервно-психологического развития на протяжении первых трех лет жизни показало, что дети, матерям которых не производилось введение глюкозы в целях лечения гипотрофии плода, отставали в развитии [Dittrichova et al., 1983]. Наиболее обстоятельные исследования по применению раствора глюкозы при гипотрофии плода принадлежат Sabata и соавт. (1979 а, б;

1980, 1981, 1982, 1983, 1984). Авторы показали, что глюкоза благоприятно влияет на метаболизм не только здоровых, но и гипотрофичных плодов и новорожденных детей. Инфузии глюкозы в родах хотя и полезны, но ее влияние на метаболические процессы продолжается не более, чем несколько часов или дней. Важно отметить, что у здоровых новорожденных постоянные уровни гликемии в вене пуповины были выше на 0,55 ммоль/л, чем в артерии. Эта артерио-венозная разница вызвана тем, что плод задерживает и использует часть глюкозы на энергетические и пластические нужды. У гипотрофичных плодов уровни гликемии были одинаковы в вене и артерии, т. е. они усваивают глюкозу во много меньших количествах, чем в норме. При этом при гипотрофии плода в артерии пуповины определяется повышенное количество молочной, пировиноградной и жирных кислот. Подобная ситуация наблюдается также при гипоксии плода, что позволяет считать, что речь идет об асфиксии гипотрофичных плодов и эти отклонения находятся в соответствии с клинической картиной. Снижение задержки глюкозы имеет последствием и снижение энергетических ресурсов плода, уменьшение подкожного жирового слоя.

Гипоксия плода с гипотрофией часто возникает в конце беременности, что может стать причиной его смерти и в родах. Поэтому для коррекции данных нарушений авторы предложили инфузию глюкозы из следующих соображений: она легко проходит через плаценту с помощью облегченной диффузии; известно, что глюкоза является основным источником энергии для плода и плаценты; при гипотрофии плод задерживает мало глюкозы, только чтобы ее хватило на его потребности; в экспериментах на животных установлено, что большие резервы гликогена повышают выживание плода при гипоксии. При введении 775 мл 10% раствора глюкозы за 62 мин было отмечено, что величины незэстерифицированных жирных кислот, повышенные при хронической гипоксии у плодов с гипотрофией, снижаются. Уровни свободных жирных кислот у таких плодов были выше, чем у здоровых, так как резервы гликогена незначительны, жиры используются как энергия и введение глюкозы значительно снижает их мобилизацию, что можно считать показателем дальнейшего повышения резервов гликогена. Параметры молочной

и пировиноградной кислот показали, что ацидоз у плода не нарастает. Эти данные показывают, что глюкоза благотворно влияет на плод. Sabata и соавт. (1980) детально изучили влияние 10% раствора глюкозы в дозе 2000 мл (скорость введения 5 мл/мин) на состояние плода, по данным ультразвукового исследования, теста (дегидроэпиандростеронасульфата и цитологии вагинального мазка) выявили ускорение роста плода и улучшение результатов обследования, что можно использовать для оценки состояния плода. Противопоказанием для применения глюкозы является поздний токсикоз и сахарный диабет беременных. При этом длительность инфузии составляет 6,5—7 ч, общее количество инфузий от 5 до 35 — практически эта терапия продолжается до родов. Средняя масса тела новорожденного составила 2837 г. При этом пероральное введение хуже, так как происходит стимуляция инсулина, в результате чего происходит метаболизация глюкозы и уменьшение ее подачи к плоду.

Применение глюкозы в родах со скоростью введения 0,5—1 г/мин при наличии непрозрачных околоплодных вод не ухудшало метаболическую ситуацию у плодов и улучшало состояние новорожденных в первые дни жизни. Эти данные нашли подтверждение и в работе японских ученых [Chimura et al., 1982], которые у 131 беременной применяли инфузию глюкозы и не отметили ни одного случая перинатальной смертности или врожденных пороков развития. Показано также, что введение эстрогенов, в частности, эстрадиола стимулирует транспорт глюкозы в матке крыс [Meier, Garner, 1988]. Как в работе Chimura и соавт. (1982) об инфузионной терапии при синдроме задержки роста плода (гипотрофии), так и в экспериментальных исследованиях И. А. Каврайской (1983) показаны особенности реакций беременных самок кролика и их плодов на инфузию реополиглюкина. Установлено, что низкомолекулярные вещества благодаря своим физико-химическим свойствам увеличивают кровоток в матке, оказывают специфическое влияние на микроциркуляцию, способствуя восстановлению кровотока в мелких сосудах, предотвращают или снижают агрегацию эритроцитов, нормализуют вязкостные характеристики крови, т. е. устраняют те реологические нарушения, которые имеют место при позднем токсикозе беременных. Автор

показала, что при инфузии реополиглюкина у беременных самок выявляется более значительное повышение венозного давления, чем у небеременных, что в материнском организме вызывает кратковременную адаптивную реакцию у нормальных плодов, менее выраженную — у плодов, незначительно отставших в развитии, и выраженную — у значительно отставших в развитии.

Однако надо иметь в виду, что по некоторым данным при недостатке снабжения кислородом недоношенного плода или при гипотрофии гипергликемия может привести к повышенному анаэробному распаду увеличенного количества глюкозы до молочной кислоты, следствием чего является снижение рН крови [Shelley, 1968].

Обстоятельными исследованиями Е. П. Осиповой (1980, 1981, 1982, 1983, 1985) в экспериментах на кроликах было показано, что как в первую, так и во вторую половину беременности заблаговременное внутривенное введение глюкозы (перешедшей к плоду) вызывает увеличение продолжительности жизни зародышей и плодов в условиях аноксии, особенно выраженное у нормально развитых недоношенных плодов. В меньшей степени это увеличение наблюдается у отставших в развитии плодов. Автор полагает, что у последних меньший эффект обусловлен отчасти недостаточным развитием механизмов накопления или быстрого использования глюкозы при кислородном голодании, а отчасти — недостаточным переходом к ним глюкозы вследствие плацентарной недостаточности. Второе предположение подтверждается тем, что при сочетанных инъекциях глюкозы с сигетином (при которых облегчается переход ее к плоду) продолжительность жизни отставших в развитии плодов в условиях аноксии достоверно возрастает. После заблаговременного внутривенного введения самке кролика глюкозы во вторую половину беременности продолжительность асфиктических дыхательных движений у всех плодов в условиях аноксии наступает позже. По-видимому, глюкоза оказывает благоприятное влияние на сердце и нервные центры, регулирующие сердечную деятельность и дыхательные движения плода. Таким образом, при лечении гипоксических состояний у отставших в развитии плодов в первую половину беременности внутривенное введение глюкозы матери не только безопасно (вопреки сом-

нениям, высказываемым некоторыми авторами), но и оказывает благоприятное влияние на сердечную деятельность плода и повышает его сопротивляемость к аноксии. Полученные данные дают основание рекомендовать для лечения гипоксических состояний доношенных нормально развитых плодов во вторую половину беременности использование внутривенных инъекций матери одной глюкозы, а для лечения гипоксических состояний отставших в развитии плодов — применение сочетанных введений ее с сигетином. Современными экспериментальными исследованиями, проведенными на овцах (110—130-е дни беременности), Paulick и соавт. (1987) было показано, что выраженный инфузионный ацидоз у плода не приводит к существенным изменениям кислотно-основного состояния артериальной крови и сердечно-сосудистой системы, так как он не является внутриклеточным. Iioка и соавт. (1987) в эксперименте с плацентой человека, взятой в ранние сроки, и при доношенной беременности исследовали поглощение D-глюкозы и L-аланина в мембранах ворсинок и показали, что поглощение/утилизация глюкозы не зависят от натриевого градиента и утилизация D-глюкозы внутрь ворсинок была в три раза больше, чем D-глюкозы, а утилизация L-аланина зависела от натриевого градиента.

Рядом авторов изучалось влияние введения растворов глюкозы на двигательную активность плода. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при инфузии ее беременной женщине происходит увеличение двигательной активности плода [Miller et al., 1978; Graca et al., 1982]. Aladjem (1980) показал связь между повышением концентрации глюкозы в крови у матери и увеличением движений плода. Было выявлено, что в группе, в которой двигательная активность плодов не изменялась после поступления к ним глюкозы, перинатальная заболеваемость и смертность были значительно выше, чем в группе, где отмечалось увеличение движений плода. Сделан вывод, что введение глюкозы беременной женщине с последующим изучением движений плода может быть использовано как тест для выявления степени риска для плода [Aladjem et al., 1979]. На этот момент обращает внимание Druzin и соавт. (1986), в частности, для снижения частоты ложноположительных данных нестрессового теста женщины

принимали 50 г глюкозы в 240 мл кипяченой воды, а в контроле — лишь 240 мл воды. Авторами не выявлено существенных различий в этих группах. Нам представляется, что пероральное введение по сравнению с внутривенным введением глюкозы значительно хуже, так как происходит стимуляция инсулина, в результате чего происходит метаболизм глюкозы и уменьшение ее количества, переходимого к плоду. В экспериментах на овцах показана связь между концентрацией глюкозы и дыхательной активностью плода. После инфузии ее беременным животным увеличивалась частота дыхательных движений у плодов [Bocking et al., 1982]. Аналогичные исследования проводились у беременных женщин. Дыхательные движения плода после введения матери глюкозы можно рассматривать как тест фето-плацентарной функции. Исследования дыхательных движений плода показали их связь с концентрацией ее в крови матери. При доношенной беременности частота дыхательных движений плода значительно увеличивается. При этом увеличивается не только частота дыханий плода, но и их амплитуда [Bocking et al., 1982]. При внутривенном введении 25 г глюкозы дыхательные движения повышались с 17,5 до 54,9% в процессе ее инфузии. Как известно, отсутствие или уменьшение дыхательных движений или двигательной активности указывает на неблагополучие у плода [Dawes, 1974; Pearson et al., 1979; Sadovsky et al., 1979; Manning et al., 1979]. Однако надо учитывать и то, что и здоровый плод может не шевелиться до 80 мин или не производить дыхательных движений до 122 мин [Patrick et al., 1980; Brown et al., 1981]. Bocking и соавт. (1982) проводили наблюдения в течение 6 часов с промежутками 15 мин за дыхательными движениями плода. При этом концентрация глюкозы до начала опытов составила $4,3 \pm 0,05$ ммоль/л и в контроле с физиологическим раствором $4,1 \pm 0,05$ ммоль/л. После введения физиологического раствора концентрация глюкозы не изменялась. Через 10 мин после введения 25 г 50% раствора глюкозы концентрация ее у матери составляла $11,8 \pm 0,85$ ммоль/л, быстро снижалась и достигала прежнего уровня через 90 мин после инъекции. При этом реактивная гипогликемия через 120 мин составила $3,4 \pm 0,05$ ммоль/л, которая существенно ниже, чем в контроле ($4,2 \pm 0,08$), а также в течение того же време-

ни в контроле ($3,8 \pm 0,05$ мг/дл). Увеличение дыхательных движений с 17,5 в контроле до 54,9% с глюкозой наблюдалось между 30 и 75 минутами после ее инъекции. Начало повышения дыхательных движений начинается через 10 и продолжается еще 80 мин после введения глюкозы. В то же время ни глюкоза, ни изотонический раствор NaCl не влияли на «большие движения» тела плода. Однако механизм, когда повышение концентрации глюкозы в крови матери приводит к увеличению дыхательных движений плода, не известен. Возможно, что повышение CO_2 влияет на респираторный центр в мозгу плода (за счет анаэробного окисления глюкозы на воду и углекислоту). При этом авторы, при наблюдении в течение 24 часов, в противоположность другим исследователям не подтвердили, что гипергликемия не оказывает эффекта на движения тела плода, а в 60% случаев было обнаружено повышение его, когда концентрация глюкозы у матери была меньше, чем 3,3 ммоль/л [Patrick et al., 1981]. Более того, Natale и соавт. (1981) продемонстрировали, что при сроках беременности между 32-й и 34-й неделями ни оральное, ни внутривенное введение глюкозы не приводило к увеличению «больших движений» плода (gross fetal body movements). Кроме того, известно, что повышение активности плода бывает выше, когда у матери низкое количество сахара [Holden et al., 1981]. Natale и соавт. (1981) при сроке беременности 32—34 недели давали 50 г глюкозы внутрь и дыхательная активность повышалась на 2-й и 3-й час после введения глюкозы. При введении кипяченой воды этих явлений не наблюдалось [Natale et al., 1978]. Пик дыхательных движений был $57,5 \pm 6,3\%$ и проявлялся на 45-й минуте после внутривенного введения глюкозы, что соответствовало пику ее концентрации в крови матери. Практический врач должен знать, что при нормальном состоянии плода каждые 20 мин, 1 и 2 часа после введения глюкозы должны регистрироваться дыхательные движения плода. Дыхательные движения плода меньше при меньшем содержании сахара в крови матери и увеличиваются по мере его повышения [Jakobovits, Keller, 1982]. Обнаружено увеличение дыхательных движений плода от 14—40 до 45—72% даже после перорального введения матери жидкости с глюкозой [Trudinger, Knight, 1980]. При таком приеме глюкозы

дыхательные движения плода увеличиваются через 2—3 часа. Есть мнение, что избыток углекислоты, обусловленный повышенным окислением глюкозы, может вызывать увеличение дыхательной активности плода при ее введении [Patrick et al., 1978]. Из экспериментов на животных известно, что гипоксия уменьшает дыхательные движения у плода. У здоровых плодов наблюдается большее увеличение дыхательных движений после введения глюкозы матери [Luther et al., 1982]. По мнению некоторых авторов, введение глюкозы не влияет на двигательную активность, оказывая действие лишь на его дыхательные движения [Bocking et al., 1982]. Однако большинство исследователей считают, что увеличение как дыхательной, так и двигательной активности плода после введения матери глюкозы является показателем его хорошего состояния [Araki et al., 1979; Kawalekar, Marx, 1980; Mendiola et al., 1982; Bocking, 1984; Meis et al., 1985; Gajewska et al., 1987].

В последние годы изучаются вопросы кинетики глюкозы в III триместре беременности при наличии сахарного диабета [Cowell et al., 1983 а, 1983 б]. В опытах на беременных крысах показаны снижение маточного кровотока при наличии диабета и особенности перехода глюкозы к плоду в экспериментальных условиях [Palacin et al., 1985].

Исходя из приведенных данных, становится совершенно очевидным то положительное влияние, которое оказывает глюкоза на плод. Поэтому применение ее растворов в целях профилактики и лечения гипоксии плода является вполне обоснованным и патогенетическим.

В 1945 г. В. Н. Хмелевский предложил сочетание глюкозы с кислородом в целях лечения внутриутробной асфиксии плода. В 1952 г. 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 существенные положительные результаты. Автор придавал большое значение введению глюкозы матери в целях профилактики и лечения гипоксии плода, считая, что она оказывает благоприятное влияние на обменные процессы в мозге, так как, стимулируя процессы окисления в клетках мозга, сама служит для этого энергетическим материалом. При не-

достатке кислорода, но при наличии в организме плода большого количества глюкозы последняя создает для мозговой ткани возможность извлекать из крови кислород в количестве, более или менее достаточном хотя бы для минимального обеспечения его важнейших функций. Плод может существовать некоторое время и при значительном недостатке кислорода, переходя на анаэробный распад глюкозы. Количество же энергии, получаемой плодом при гликолизе, зависит от количества исходного материала — глюкозы. Понятно, что увеличение ее потребления организмом плода требует значительного повышения содержания глюкозы в организме матери [Николаев А. П., 1952]. Применение триады Николаева предлагалось для профилактики и лечения гипоксии плода в самых разных клинических ситуациях. Схема была предложена в следующем виде: 1) роженице дают дышать увлажненным кислородом. Рекомендуются в первой половине I периода родов назначать 6—8 л кислорода в минуту, во второй половине 8—10 л, во II периоде 10—12 л в минуту. Вдыхание кислорода продолжают 10 мин, повторяют каждые 5—15 мин до стойкого выравнивания сердцебиения плода. Позже было показано, что пробную дачу кислорода для вдыхания применять нельзя, и предложено его непрерывное вдыхание; 2) внутривенно роженице вводят 1 мл 10% раствора коразола или кордиамина; 3) внутривенно роженице вводят 50 мл 40% раствора глюкозы. Рекомендуются также дополнительно вводить 300 мг аскорбиновой кислоты. А. П. Николаев рекомендует повторять триаду через час, даже если явления асфиксии исчезают. Если через 10—15 мин после повторного проведения указанных мероприятий сердцебиение плода не выравнивается и продолжается ухудшение сердечной деятельности, необходимо немедленно приступить к оперативному родоразрешению.

Последующие исследования показали, что при одномоментном введении 40% раствора глюкозы в количестве 40—50 мл наблюдается только кратковременная гипергликемия, и увеличение транспорта глюкозы к плоду продолжается 15—30 мин [Степанковская Г. К. и др., 1978; Федорова М. В., 1982]. Часть глюкозы, особенно при затянувшихся родах, подвергается гликолизу, что приводит к повышению уровня молочной кислоты в крови матери и плода [Лявинец А. С., 1982].

Как известно, при гликолизе конечными продуктами анаэробного расщепления одной молекулы являются две молекулы лактата и две — АТФ. Если гликолиз начинается из гликогена, то возникают две молекулы лактата и три — АТФ. Гипоксия сопровождается ацидозом, а гликолиз его углубляет. Поэтому ряд авторов рекомендует сочетать введение глюкозы с введением ощелачивающих растворов. Лучше всего в таких случаях применять 5% раствор натрия гидрокарбоната в количестве 50—150 мл [Грищенко В. И., Яковцова Л. Ф., 1978]. Эти же авторы считают, что с концентрированным раствором глюкозы для ее лучшего усвоения целесообразно вводить инсулин (4 ЕД на 1 г сухого вещества глюкозы). Показано, что введение 40% раствора глюкозы в количестве 40 мл без ингаляции кислорода, особенно у рожениц со слабостью родовой деятельности, приводит к значительному возрастанию уровня лактата в крови матери, что способствует усилению ацидоза у нее и плода. А. С. Лявинец (1982) считает, что это можно предотвратить путем капельного введения 10% раствора глюкозы с инсулином и одновременной ингаляцией кислорода. Г. К. Степанковская и соавт. (1978) рекомендуют применять капельное внутривенное введение 5—10% раствора глюкозы в количестве 150—200 мл в течение 2-х часов с одновременным вдыханием кислорода и введением инсулина, что также уменьшает опасность развития гиперкалиемии. Caspi и соавт. (1979) 22 первородящим (из них 10 роженицам) вводили внутривенно 7,5% раствор натрия гидрокарбоната. Доза — 2 мэкв/кг массы (общая доза 102—176 мэкв). Введение его начинали при раскрытии маточного зева 6 см и продолжали до полного раскрытия. До раскрытия зева на 6 см величина рН крови матери и плода в обеих группах была примерно одинаковой. В дальнейшем у рожениц, получавших натрия гидрокарбонат, рН крови составил $7,51 \pm 0,42$, а в контрольной группе рожениц $7,42 \pm 0,39$. После раскрытия маточного зева на 8 см величина рН крови плода при введении гидрокарбоната составила $7,34 \pm 0,47$ и была значительно выше, чем в контроле ($7,24 \pm 0,70$). После введения препарата в крови матери и плода отмечено также значительное увеличение избытка щелочей и повышение концентрации гидрокарбоната. Введение его не оказывало отрицательного влияния на мать и плод. Ав-

торы приходят к выводу, что натрия гидрокарбонат значительно снижает относительный ацидоз плода, что свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения эффективности данного метода терапии при родах у беременных повышенного риска, а также в случае страдания плода во время родов.

Длительная инфузия матери глюкозы и других углеводов (например, мальтозы) в невысокой концентрации применяется рядом авторов в целях лечения гипотрофии плода [Sabata et al., 1980; Aonuma et al., 1980]. Ежедневно матери вводят 2 л 10%-ного раствора глюкозы со скоростью 5 мл/мин на протяжении 5—35 дней (или 500 мл 10% раствора мальтозы в течение 12 дней). Более того, Araki и соавт. (1979) показали, что введение матери 10% раствора мальтозы для профилактики неонатальной асфиксии у 1423 новорожденных, по сравнению с контролем — введением глюкозы 894 новорожденным, снижает количество асфиксии при рождении и особенно эффективно в случаях латентно протекающего дистресса плода. В экспериментах на кроликах (с использованием изотопов) авторы показали, что мальтоза проходит плацентарный барьер и утилизируется плодом. Существенно отметить, что авторами замечено снижение частоты тяжелой асфиксии при дорожном введении мальтозы по сравнению с глюкозой. При этом пренатальное введение мальтозы предотвращает гипогликемию и низкую температуру у новорожденных. Наблюдение за этими детьми в течение 7 дней не выявило каких-либо отклонений в их развитии.

Противопоказаниями для этого метода лечения являются тяжелые формы токсикоза беременных и сахарный диабет. Глюкозу вводят без инсулина, так как при его введении происходит метаболизация глюкозы в организме матери и уменьшение ее подачи к плоду [Sabata et al., 1980]. Растворы глюкозы разной концентрации в сочетании с рядом других препаратов широко применяются в целях профилактики и лечения гипоксии плода при беременности и в родах. При доношенной беременности с этой целью М. В. Федорова (1982) рекомендует внутривенные вливания глюкозы с инсулином следующими способами: в виде 40% раствора по 20—40 мл в течение 10 дней; длительные капельные инфузии 5% раствора в количестве 1000—1500 мл при скорости введения 5 мл/мин ежеднев-

но курсами по 5 дней (при наличии отеков — 10% раствор до 500 мл); капельное вливание 10% раствора глюкозы по 500 мл с 10 ЕД инсулина, 50—100 мг кокарбоксилазы и 10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты; капельное или струйное введение глюкозы в сочетании с инсулином, эуфиллином или курантилом; проведение триады Николаева 1—2 раза в день. Во время родов также рекомендуется применение триады Николаева 1—2 раза через 10—15 мин, а также введение растворов глюкозы в сочетании с инсулином и рядом других препаратов.

Наиболее оптимальным методом профилактики и лечения гипоксии плода мы считаем медленное внутривенное капельное введение матери растворов глюкозы невысокой концентрации. Это в течение продолжительного времени обеспечивает необходимый уровень глюкозы в крови матери, а следовательно, и плода. Многими работами был показан положительный эффект при таком способе введения. У новорожденных, матерям которых проводили такую инфузию глюкозы, исчезал физиологический послеродовый ацидоз. Уровень глюкозы в крови новорожденного в первые часы жизни повышен, и его довольно резкое снижение находится в зависимости от повышения выделения эндогенного инсулина плода, что происходит в течение инфузии глюкозы матери. Медленное введение матери растворов глюкозы невысокой концентрации не приводит к слишком большому выбросу инсулина плодом, к гипертрофии островков Лангерганса его поджелудочной железы, а следовательно, в последующем и к гипогликемии у новорожденного. У плода, новорожденного и матери не наблюдается, как правило, никаких отрицательных результатов после инфузии глюкозы.

Как указывалось выше, некоторые авторы рекомендуют производить инфузию глюкозы матери с одновременным введением инсулина. Этот вопрос представляется спорным и требует дальнейшего изучения. Во-первых, инсулин не проникает через плаценту и при поступлении глюкозы у плода происходит выработка эндогенного инсулина, необходимого для ее использования. Во-вторых, введение матери инсулина при медленном постоянном поступлении небольших количеств глюкозы (при инфузии растворов невысокой концентрации) приводит к ее повышенной метаболической ути-

лизации в организме матери и уменьшению поступления к плоду. В акушерской клинике ИАГ РАМН в целях профилактики и лечения начальных стадий гипоксии плода внутриутробно и в родах у женщин с доношенной беременностью проводится внутривенное капельное введение растворов 5% глюкозы в количестве 1 л на протяжении 2—3-х часов без инсулина [Абрамченко В. В., Николаев А. А., 1983; Николаев А. А., Абрамченко В. В., 1985, 1986; Абрамченко В. В., Николаев А. А., 1986].

Показанием для применения этого способа является возникновение в родах различных осложнений (например, преждевременного отхождения околоплодных вод, слабости родовой деятельности и др.), а также появление признаков угрожающей асфиксии плода как при беременности, так и в родах (по данным кардиотокографии плода). В частности, показанием для введения раствора 5% глюкозы были состояния угрожающей асфиксии плода: снижение осцилляций по данным кардиотокографии, а также возникновение в родах различных осложнений, способствующих развитию гипоксии плода. После инфузии глюкозы увеличивались размахи внутриминутных колебаний, выравнивался миокардиальный рефлекс. 38 новорожденных при рождении были оценены не ниже, чем на 7 баллов по шкале Апгар. Причем оценка в 7 баллов имела место в трех случаях, когда роды были закончены операцией кесарева сечения (в одном случае из-за клинического несоответствия между головкой плода и тазом матери и в двух — из-за начавшейся гипоксии плода). У двух рожениц с перенесенной беременностью (42—43 недели) в конце I — начале II периода родов развилась гипоксия, дети родились в состоянии асфиксии с оценкой 2 и 5 баллов. Видимо, это связано с нарушениями в комплексе мать — плацента — плод, наступившими в связи с перенашиванием беременности.

Итак, мы кратко рассмотрели некоторые вопросы, связанные с применением растворов глюкозы в целях профилактики и лечения гипоксии плода. Этот способ является эффективным, он прост, доступен и широко применяется в повседневной акушерской практике. Однако некоторые моменты выяснены недостаточно и требуют дальнейшего тщательного изучения.

Антиоксиданты

Антиоксидантная система. Механизм действия экзогенных антиоксидантов

Последнее десятилетие ознаменовалось успехами в изучении свободно-радикальных процессов в биологических объектах. Эти процессы оказались необходимым метаболическим звеном в нормальной жизнедеятельности организма. Они участвуют в реакциях окислительного фосфорилирования, в биосинтезе простагландинов и нуклеиновых кислот, в регулировании липолитической активности, в процессах клеточного деления. В организме свободные радикалы чаще всего образуются при окислении ненасыщенных жирных кислот, и этот процесс тесно связан с перекисным свободно-радикальным окислением липидов (ПОЛ). Наиболее обстоятельно эти вопросы отражены в монографиях Ф. З. Меерсона «Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца» (М., 1984) и Ф. З. Меерсона, М. Г. Пшенниковой «Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам» (М., 1988).

В качестве защитных сил, поддерживающих скорость ПОЛ на определенном уровне, выделяют ферментные системы ингибирования перекисного окисления и природные антиоксиданты. Так, Б. Н. Лю, М. Л. Ефимов (1976) выделяют три уровня регуляции скорости свободно-радикального окисления. Первая ступень — антикислородная, поддерживает в клетке довольно низкое парциальное давление кислорода. Сюда в первую очередь относятся дыхательные ферменты, конкурирующие на кислород. Несмотря на широкую изменчивость поглощения O_2 в организме и выделения из него CO_2 , PO_2 и PCO_2 в артериальной крови в норме сохраняются достаточно постоянными [Уэст Дж., 1988]. Вторая ступень защиты — антирадикальная. Она состоит из различных веществ, имеющих в организме (витамин Е, аскорбиновая кислота, некоторые стероидные гормоны и т. д.), которые прорывают процессы ПОЛ, взаимодействуя со свободными радикалами. Третья ступень — антиперекисная, уничтожающая уже образовавшиеся перекиси с по-

мощью соответствующих ферментов или неферментативно. Однако еще нет единой классификации и единых взглядов на механизмы регуляции скорости свободно-радикальных реакций и действия защитных сил, обеспечивающих утилизацию конечных продуктов ПОЛ. Е. Б. Бурлакова и соавт. (1968) полагают, что в зависимости от интенсивности и длительности, действующих на организм, изменения в регуляции реакций ПОЛ могут: во-первых, носить обратимый характер с последующим возвращением к норме, во-вторых, приводить к переходу на другой уровень авторегуляции и, в-третьих, некоторые из воздействий разобщают этот механизм саморегуляции, а, следовательно, приводят к невозможности осуществления регуляторных функций. Именно поэтому понимание регуляторной роли реакций ПОЛ в условиях действия на организм экстремальных факторов, в частности, холода, — необходимый этап исследований, направленных на разработку научно обоснованных методов управления процессами адаптации и комплексной терапии, профилактики и реабилитации наиболее распространенных в этих регионах заболеваний [Куликов В. Ю., Семенюк А. В. и др., 1988]. Одним из наиболее часто употребляемых и эффективных является комплекс антиоксидантов, предложенный Флетчером и Тэппелом (1973), который включает токоферол, аскорбат и метионин. Анализируя механизм действия каждого из примененных антиоксидантов, можно отметить следующее: микросомы — одно из основных мест накопления в клетках печени экзогенно введенного токоферола. В качестве возможного донора протонов может выступать аскорбиновая кислота, которая окисляется до дегидроаскорбиновой. Кроме того, показана способность аскорбиновой кислоты непосредственно взаимодействовать с синглетным кислородом, гидроксильным радикалом и супероксидным анион-радикалом, а также разрушать перекись водорода. Имеются также доказательства, что токоферол в микросомах может регенерироваться тиолами и, в частности, восстановленным глутатионом. Таким образом, в организме существует целый ряд взаимосвязанных антиоксидантных систем, основная роль которых заключается в поддержании ферментативных и неферментативных окислительных реакций на стационарном уровне. На каждом из этапов развития перекисных реакций существует

своя специализированная система, осуществляющая эти функции. Часть из этих систем строго специфична, другие, такие как глутатионпероксидаза, токоферол, обладают большей широтой действия и меньшей субстратной специфичностью. Аддитивность взаимодействия ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем между собой обеспечивает устойчивость организма к экстремальным факторам, обладающим прооксидантными свойствами, т. е. способностью к созданию в организме условий, предрасполагающих к выработке активированных форм кислорода и активации реакций ПОЛ. Не вызывает сомнения тот факт, что активация реакций ПОЛ наблюдается под воздействием на организм ряда факторов внешней среды и при патологических процессах различной природы. По мнению В. Ю. Куликова и соавт. (1988), в зависимости от механизмов активации реакций ПОЛ все факторы, действующие на организм, можно с определенной долей вероятности разделить на следующие группы.

1. Факторы физико-химической природы, способствующие увеличению в тканях предшественников и непосредственных активаторов реакций ПОЛ (кислород под давлением, озон, двуокись азота, ионизирующая радиация и др.).

2. Факторы биологической природы: а) процессы фагоцитоза; б) разрушение клеток и клеточных мембран; в) активация систем генерации активированных форм кислорода.

3. Факторы, определяющие активность антиоксидантных систем организма ферментативной и неферментативной природы: а) активность процессов, связанных с индукцией антиоксидантных систем ферментативной природы; б) генетические факторы, связанные с депрессией того или иного фермента, осуществляющего регуляцию реакций ПОЛ (дефицит глутатионпероксидазы, каталазы и др.); в) пищевые факторы (недостаток в пище токоферола, селена, других микроэлементов и др.); г) структура клеточных мембран; д) характер взаимоотношений между антиоксидантами ферментативной и неферментативной природы.

4. Факторы риска, потенцирующие активацию реакций ПОЛ: а) активация кислородного режима организма; б) состояние стресса (холод, высокая темпе-

ратура, гипоксия, эмоционально-болевое воздействие);
в) гиперлипидемия.

Таким образом, активация реакций ПОЛ в организме тесно связана с функционированием систем транспорта и утилизации кислорода. Особого внимания заслуживают адаптогены, среди них широко используемый элеутерококк. Препарат из корня этого растения обладают общеукрепляющим, адаптогенным, антистрессорным, антиатеросклеротическим, антидиабетическим и другими свойствами, снижает общую заболеваемость, в том числе гриппом [Брехман И. И., Нес-теренко И. Ф., 1988]. Е. Б. Бурлакова (1985) при изучении биохимических механизмов действия антиоксидантов указывает, что в последний год существенно расширился спектр патологических состояний у человека, животных и растительных организмов, для лечения которых используются антиоксиданты. Антиоксиданты успешно применяются как адаптогены для защиты от лучевого поражения, лечения ран и ожогов, туберкулеза, сердечно-сосудистых заболеваний, нервно-психических расстройств, новообразований, диабета и др. Естественно, что возрос интерес к механизмам, лежащим в основе такой универсальности действия антиоксидантов. В настоящее время экспериментально установлено, что эффективность антиоксидантов определяется их активностью в ингибировании перекисного окисления липидов за счет взаимодействия с перекисными и другими радикалами, инициирующими ПОЛ, а также за счет влияний антиоксидантов на структуру мембраны, облегчающих доступ кислорода к липидам. ПОЛ может изменяться и при опосредованной системе действия антиоксидантов через нейрогормональные механизмы. Показано, что антиоксиданты влияют на высвобождение нейромедиатора и выброс гормонов, чувствительность рецепторов и их связывание. В свою очередь, изменение концентрации гормонов и нейромедиаторов изменяет интенсивность ПОЛ в клетках-мишенях, что приводит к изменению скорости катаболизма липидов и, как следствие, к изменению их состава. Взаимосвязь между скоростью ПОЛ и изменением спектра фосфолипидов мембран выполняет регуляторную функцию. Аналогичная система регуляции обнаружена в клеточных мембранах животных, растительных и микробных организмов. Как известно, состав

и текучесть липидов мембран влияют на активность мембранных белков ферментов, рецепторов. Через эту систему регуляции антиоксиданты действуют на репарацию мембраны, измененную при патологическом состоянии организма, нормализуют ее состав, структуру и функциональную активность. Изменения активности ферментов синтеза макромолекул и состава ядерного матрикса при изменении состава липидов мембран, вызванного действием антиоксидантов, могут быть объяснены его влиянием на синтез ДНК, РНК, белка. В то же время в литературе появились данные о непосредственном взаимодействии антиоксидантов с макромолекулами. В заключение Е. Б. Бурлакова указывает, что эти, а также обнаруженные в последнее время данные эффективности антиоксидантов в пикомолярных концентрациях выдвигают на первый план роль рецепторных путей в их действии на клеточный метаболизм. В работе В. Е. Кагана (1981) о механизмах структурно-функциональной модификации биомембран показано, что зависимость скорости реакций ПОЛ в биомембранах зависит не только от их жирнокислотного состава (степени ненасыщенности), но и от структурной организации липидной фазы мембраны (молекулярной подвижности липидов, прочности белок-липидных и липид-липидных взаимодействий). Обнаружено, что в результате накопления продуктов ПОЛ происходит перераспределение липидов в мембране: уменьшается количество жидких липидов в биослое, снижается количество иммобилизованных мембранными белками липидов и возрастает количество упорядоченных липидов в бислое (кластеров). В. В. Соколовский (1984) при изучении природы, состава и механизма гомеостаза антиоксидантной системы показал, что проявлению повреждающего действия свободных радикалов и перекисных соединений препятствует сложная многокомпонентная антиоксидантная система (АОС), которая обеспечивает связывание и модификацию радикалов, предупреждение образования или разрушения перекисей. В ее состав входят: гидрофильные и гидрофобные органические вещества с редуцирующими свойствами; ферменты, поддерживающие гомеостаз этих веществ; антиперекисные ферменты. Среди естественных антиоксидантов имеются липидные вещества (стероидные гормоны, витамины Е, А, К, флавоноиды и полифенолы — витамин Р, убихи-

нон) и водорастворимые (низкомолекулярные тиолы, аскорбиновая кислота). Эти вещества либо являются «ловушками» свободных радикалов, либо разрушают перекисные соединения.

В. В. Соколовский подчеркивает то обстоятельство, что одна часть тканевых антиоксидантов имеет гидрофильный, другая — гидрофобный характер, что делает возможной одновременную защиту от окисляющих агентов функционально важных молекул как в водной, так и в липидной фазах.

Общая сумма биоантиоксидантов создает в тканях «буферную антиоксидантную систему» [Журавлев А. И., 1982], обладающую определенной емкостью, а соотношение прооксидантных и антиоксидантных систем определяет так называемый «антиоксидантный статус» организма [Меерсон Ф. З., 1981]. Есть все основания полагать, что среди тканевых антиоксидантов особое место занимают тиолы. Подтверждением служат следующие факты [Соколовский В. В., 1979; 1982]: высокая реакционная способность сульфгидрильных групп, благодаря которой некоторые тиолы окисляются с очень высокой скоростью, зависимость скорости окислительной модификации SH-групп от их радикального окружения в молекуле. Это обстоятельство позволяет выделить из множества тиоловых соединений особую группу легко окисляющихся веществ, выполняющих специфические функции антиоксидантов: обратимость реакции окисления сульфгидрильных групп в дисульфидные, что делает в принципе возможным энергетически выгодное поддержание гомеостаза тиоловых антиоксидантов в клетке без активации их биосинтеза; способность тиолов проявлять как антирадикальное, так и антиперекисное действие [Владимиров Ю. А. и др., 1972; 1985; Петрович Ю. А. и др., 1981 и др.]; гидрофильными свойствами тиолов обусловлено их высокое содержание в водной фазе клетки и возможность защиты от окислительного повреждения биологически важных молекул ферментов, нуклеиновых кислот, гемоглобина и др. Вместе с тем, присутствие в тиоловых соединениях неполярных группировок обеспечивает их возможность проявления антиоксидантной активности в липидной фазе клетки. Таким образом, наряду с веществами липидной природы, тиоловые соединения принимают широкое участие в защите клеточных структур от действия окисляющих факторов.

Окислению в тканях организма подвергается и аскорбиновая кислота. Она, как и тиолы, входит в состав АОС, участвуя в связывании свободных радикалов и разрушении перекисей. Аскорбиновая кислота, молекула которой содержит и полярные, и неполярные группировки, проявляет тесное функциональное взаимодействие с Н-глутатионом и липидными антиоксидантами, усиливая действие последних и препятствуя ПОЛ. По всей видимости, липидные антиоксиданты играют главенствующую роль в защите основных структурных компонентов биологических мембран, таких, как фосфолипиды или погруженные в липидный слой белки.

В свою очередь, водорастворимые антиоксиданты — тиоловые соединения и аскорбиновая кислота — проявляют свое протекторное действие преимущественно в водной среде — цитоплазме клетки или плазме крови. При этом следует иметь в виду данные П. Д. Горизонтова и соавт. (1983) о том, что система крови представляет собой внутреннюю среду, которая играет решающую роль в неспецифических и специфических реакциях защиты организма, влияя на его резистентность и реактивность.

Исключительное значение, по мнению В. В. Соколовского (1984), в стабилизации гомеостаза антиоксидантов имеют ферментативные механизмы редукции их окисленных форм. Количественный контроль буферной емкости АОС, как меры оценки неспецифической резистентности, в существенной мере может способствовать решению на научной основе другой задачи: разработке способов их повышения в профилактических или лечебных целях. Можно ожидать, что наиболее эффективным окажется комплексное применение антиоксидантов с гидрофильными и гидрофобными свойствами. По данным Ф. З. Меерсона (1984), применение антиоксидантов целесообразно для предупреждения стрессорных повреждений сердца, при защите его от гипоксической гипоксии, ишемии и реоксигенации, при клинической смерти и гемолитической анемии, с целью повышения выносливости организма к физическим нагрузкам. Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова (1988) считают, что антиоксидантный статус организма, а точнее, активация антиоксидантных систем не только играет роль в предупреждении стрессорных повреждений организма, в частности, аритмий и фибрилляции сердца,

но и вносит свой вклад в обеспечение совершенно-го адаптивного поведения в экстремальных, т. е. стрессовых ситуациях. Все приведенные данные свидетельствуют, что стресс-лимитирующие модуляторные системы организма обеспечивают эффективность поведенческих реакций организма, предупреждение его стрессорных повреждений, а следовательно, и основных неинфекционных заболеваний, в патогенезе которых стресс играет определяющую роль. Такое совмещение задач является одним из многих замечательных примеров того, как экономно формирует эволюция регуляторные механизмы организма. Если это положение верно, оно должно создать преимущества для особей, обладающих высокой генетически детерминированной эффективностью стресс-лимитирующих систем [Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., 1988]. В ряде современных исследований показано, что в механизмах регуляции активности мембранных рецепторов синтетическими антиоксидантами из класса экранированных фенолов, одним из ключевых является вопрос об особенностях их действия на клетку. А. П. Хохлов (1988) в экспериментах на крысах изучил влияние антиоксидантов на специфическое связывание лиганда с рецептором — оно эффективно, если оно опосредуется через гидрофобную область мембраны, т. е. через липидный бислой. П. В. Сергеевым, А. С. Духаниным (1988) были изучены механизмы преобразования гормонального сигнала стероидов в биологический ответ клетки-мишени. Плазматические мембраны — первичное звено в механизме действия стероидов на клетки-мишени. В цитоплазматических мембранах клеток выявлены две системы, связывающие стероиды. Для определения химической природы данных — «системы узнавания» белковой природы с участием SH-групп в механизме их функционирования. Кратковременная инкубация микросом с блокатором SH-групп приводила к резкому снижению специфического связывания гормона, которое восстанавливалось после обработки микросом меркаптоэтанолом (донатором тиоловых групп). Описанный факт свидетельствует об участии в специфическом связывании микросомами белков, содержащих SH-группы. При изучении возможного механизма действия антиоксиданта — дибунола в эксперименте на крысах при его однократном внутрибрюшинном введении в дозе 100

мг/кг, выявлено двухфазное изменение функциональной активности коркового вещества надпочечников: стимуляция стероидогенеза в первые 3—6 ч и последующее прогрессирующее его угнетение [Горбань Е. Н., 1985]. О. Н. Воскресенский и соавт. (1982, 1985) при изучении особенностей антиоксидантов установили, что антиоксиданты в терапевтических дозах не проявляют физиологических или биохимических эффектов в здоровом организме; защитные эффекты антиоксидантов неспецифичны и сказываются при самых разнообразных воздействиях, а также при воздействиях противоположной направленности: гипотермия — гипертермия; гипоксия — гипероксия; гиподинамия — физическое перенапряжение и др. Защитное действие антиоксидантов потенцируется при использовании комбинации водолипидорастворимых ингибиторов свободно радикального окисления. Синтетические антиоксиданты увеличивают активность тех или иных звеньев этой системы у здоровых лиц при экспериментальных воздействиях, в состоянии предболезни и в качестве средств профилактики фармакологического старения. При изучении влияния антиоксидантов на клеточный метаболизм, в частности, ПОЛ мембран, и природных антиоксидантов, показано, что ПОЛ мембран следует считать физиологическим процессом, а перекиси — продуктами обмена метаболизирующих клеток. Низкие концентрации перекисей липидов в нормальных тканях обусловлены тем, что скорости их образования и расходования хорошо сбалансированы, а окисление протекает на определенном стационарном уровне [Бурлакова Е. Б., Храпова Н. Г., 1986].

В настоящее время сделаны попытки теоретического обоснования использования ненасыщенных фосфолипидов для восстановления структуры и функций поврежденных биологических мембран [Бородин Е. А. и др., 1985]. Как известно, биологические мембраны представляют образования, отграничивающие клетку и клеточные органеллы от окружающей среды. Основу строения мембраны составляет бислой липидов, в который погружены белковые молекулы. Липидный бислой выполняет две основные функции: барьера, отделяющего содержимое клетки и клеточных органелл, и матрикса для погруженных в него белковых молекул. В условиях патологии нарушаются обе функции. Поэтому

вполне логичным представляется использование фосфолипидов, являющихся главными составными компонентами липидного бислоя, для замещения возникающих дефектов и восстановления нарушенной барьерной функции мембран. Таким образом, фосфолипиды, замещая дефекты бислоя, способны восстанавливать барьерную функцию биологических мембран и оказывать стабилизирующее действие на мембранные белки. При этом восстанавливаются и физико-химические свойства самого бислоя. Показано также, что флавоноиды являются ловушками супероксидных анионов и их антиоксидантные свойства обусловлены улавливанием супероксид-анионов, а нефлавоноидных антиоксидантов — улавливанием гидроксильных радикалов [Robak, Ryszard, 1988]. При изучении процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной системы в биомембранах при гипоксии Г. И. Элькиным и соавт. (1988) была разработана экспериментальная модель для оценки эффективности средства антиоксидантной терапии, характеризующаяся активацией ПОЛ и уменьшением отношения концентраций восстановленного и окисленного глутатиона в тканях. В экспериментах на крысах, при вызывании у них тяжелой степени острой гипоксии смешанного типа, в митохондриях и микросомах селенки активация процессов ПОЛ была более существенной, чем в печени.

Профилактическое и терапевтическое действие антиоксидантов при эмоциональном и болевом стрессе. В серии обстоятельных экспериментальных исследований Н. В. Гуляевой и соавт. (1984, 1986, 1988 а, б, в, г) было показано корригирующее действие антиоксиданта при хроническом эмоционально-болевом стрессе у крыс. Показано, что такой стресс приводит к развитию неврозоподобного состояния, характеризующегося нарушением регуляции вегетативных процессов. Авторы полагают, что в основе молекулярного механизма патогенеза невроза лежит активация ПОЛ. Далее авторами было показано, что введение антиоксиданта Ф-801 по терапевтической схеме после окончания стрессового воздействия восстанавливает нормальное функционирование сердечно-сосудистой, вегетативной нервной системы, снижает массу надпочечников и увеличивает массу тимуса, а также нормализует активность АТ Фазы и уровень ПОЛ. При изучении антиоксиданта К-фенозана

обнаружено его профилактическое и терапевтическое действие при экспериментальном неврозе у крыс. Важным аспектом этих экспериментальных работ, которые могут иметь большое значение для последующих клинических исследований, особенно для акушерской практики, где психический стресс занимает одно из ведущих мест, а у рожениц зачастую проявляется выраженной эмоционально-болевым реакцией, являются характеристики свободнорадикального окисления (СРО) и антирадикальной защиты мозга при адаптации к хроническому стрессу. Ключевая роль активации СРО в повреждающих эффектах стресса показана в работах Н. В. Гуляевой и соавт. (1984), Ф. З. Меерсона (1981), В. Г. Мхитаряна и соавт. (1984). Несмотря на значительное количество данных о предотвращении антиоксидантами активации СРО при стрессе [Меерсон Ф. З., 1981; Левшина И. П. и др., 1985], остаются малоисследованными механизмы адаптации к активации СРО без введения экзогенного адаптогена. Н. В. Гуляевой и соавт. (1988) показана также супероксидустранивающая активность и антиоксидантная система трансферрин-церулоплазмин в сыворотке крови при хроническом эмоционально-болевым стрессе и введении диметилсульфоксида у крыс. Для клинки важно отметить то положение, что состояние антиоксидантных систем *сыворотки крови* отражает *общий антиоксидантный статус организма* и изменяется при действии на организм факторов внешней среды, обеспечивая его устойчивость. Экспериментально доказано, что α -токоферол в комплексе с диметилсульфоксидом обладают высокоэффективным адаптогенным действием при хроническом эмоционально-болевым стрессе у крыс. Дозы α -токоферола составили 5 мг/кг, а диметилсульфоксида 50 мг/кг. Профилактическое комплексное введение этих препаратов предотвращает вызванные действием стресса гипертензию, нарушение реактивности вегетативной нервной системы при функциональной нагрузке, изменения поведения. Адаптогенное их действие сопровождается снижением содержания продуктов СРО повышением супероксидперехватывающей активности в мозге и сыворотке крови, увеличением количества фосфолипидов, понижением холестерина и отношения холестерин — фосфолипиды в экстрактах мозга.

Следует еще упомянуть интересную эксперименталь-

ную работу Т. А. Девяткиной и соавт. (1985), которые показали защитные эффекты антиоксидантов при разных видах стресса. Так, острый эмоционально-болевой стресс у крыс вызывает развитие синдрома перекисидации. Предварительное содержание животных в течение 10 дней на безантиоксидантном рационе усиливает проявление стресса, что выражается в потенцировании процессов ПОЛ. Профилактическое введение дибунола в дозе 30 мг/кг предупреждает нарастание процессов ПОЛ в миокарде, повышает активность супероксиддисмутазы крови и нормализует кальцификацию костной ткани парадонта. Введение дибунола в дозе 200 мг/кг не оказывает защитного действия. Внутривентрикулярное введение восстановительного глутатиона в дозе 150 мг/кг два раза в неделю способствовало нормализации показателей ПОЛ. В работе Т. А. Крамской, М. С. Мишеневой (1987) в эксперименте на животных показан профилактический защитный эффект антиоксиданта на течение гриппозной инфекции у мышей в состоянии стресса. Авторы полагают, что антистрессорное действие антиоксиданта ионола заключается в снижении ПОЛ, являющегося причиной повреждений клеточных мембран различных органов при стрессе.

Стресс и сердечно-сосудистая система. Основопологающими работами в этой области следует считать исследования проф. Ф. З. Меерсона и его сотрудников (1983 а, б, г, 1984 а, б, 1987, 1988 а, б и др.). В частности, ими в 1983 г. показана роль перекисного окисления липидов в ингибировании Na, К-АТФазы сердца при стрессе. Авторами в более ранней работе было обнаружено, что при эмоционально-болевом стрессе происходит активация ПОЛ и снижается активность Na, К-АТФазы в сердечной мышце.

Известно также, что функционирование Na, К-АТФазы обеспечивает сохранение концентрационного градиента кардиомиоцитов по Na^+ , а он, в свою очередь, играет ведущую роль в работе Na/Ca обменного механизма, через который во внеклеточную среду из клетки удаляется Ca^{2+} . Показано также, что миокард крыс, перенесших стресс, отличается от миокарда контрольных животных значительным снижением растяжимости с нарушением процесса расслабления, в результате которого в миофибриллах миокарда в диастоле сохра-

няется избыточное количество актомиозиновых комплексов (мостиков). При анализе этого явления следует иметь в виду, что под влиянием стресса в сердечной мышце закономерно развиваются нарушения гликолиза, выражающиеся падением концентрации гликогена и подавлением его ресинтеза [Меерсон Ф. З., 1978], поскольку гликолиз играет важную роль в функционировании мембранного Ca^{2+} -насоса, ответственного за процесс расслабления. Кофактор гликолиза уридин в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ (фирмы «Реанал», Венгрия) устраняет эти нарушения. Ф. З. Меерсоном (1984 а, б) был показан патогенез стрессорных повреждений сердечной мышцы, в частности, переход адаптивного эффекта стресса на сердце в повреждающий, нарушения энергообеспечения после стресса и постстрессорная депрессия сократительной функции сердца, стрессорная активация ПОЛ и повреждение структур кардиомиоцитов. Показана также роль стресса в патогенезе ишемического повреждения сердечной мышцы. Подтверждена возможность предупреждения стрессорных повреждений желудка, сердечной мышцы с помощью центральных тормозных метаболитов типа ГОМК, α - и β -блокаторов, а также с помощью природных и синтетических антиоксидантов, блокаторов липаз и фосфолипаз. Нужно отметить, что такие мембрано-протекторы, как антиоксиданты, а также ингибиторы липаз и фосфолипаз предупреждают в эксперименте депрессию сократительной функции неишемизированных отделов миокарда при инфаркте. Аналогичным образом увеличение синтеза простагландинов, индуцированное избытком арахидоновой кислоты в диете, в 4 раза снижало смертность животных, у которых экспериментальный инфаркт создавался при отсутствии наркоза и заведомо сопровождался сильной стресс-реакцией [Lepgran et al., 1981]. В целом подражание антистрессорным системам организма путем введения животным метаболитов этих систем, их синтетических аналогов или индукторов представляет собой важное направление исследований, так как создает перспективу нового подхода к профилактике неинфекционных заболеваний организма, в патогенезе которых стресс играет важную роль.

Большой интерес представляют исследования ряда авторов [Меерсон Ф. З. и др., 1987] о влиянии стресса

и антиоксиданта ионола на биосинтез катехоламинов и содержание дофамина в сердце и надпочечниках. Известно, что активация антиоксидантных систем организма в процессе адаптации или введение синтетических антиоксидантов извне ограничивают повышение уровня кортикостерона в крови и истощение катехоламинов в мозге при длительном стрессе и одновременно предупреждают стрессорное повреждение различных внутренних органов (от сердца и желудка до мозга и сетчатки глаза). В то же время вопрос о том, какую роль играет в защитном эффекте антиоксидантов при стрессе их влияние на метаболизм катехоламинов, до последнего времени оставался открытым. Показано, что дофамин выступает в роли фактора, лимитирующего гипофизарно-адреналовое звено стресс-реакции. Кроме того, дофамин ограничивает адренергическую активность на центральном уровне [Doda et al., 1985]. Выяснилось также, что у крыс, более устойчивых к стрессу, плотность дофаминовых рецепторов в мозге увеличена [Варфоломеев С. О., 1985]. Таким образом, накопление дофамина является одним из примеров, когда само осуществление стресс-реакции влечет за собой включение факторов, ограничивающих эту реакцию и ее отрицательные последствия. Второй важный момент состоит в том, что в условиях физиологического покоя антиоксидант ионол не оказывает какого-либо заметного влияния на биосинтез катехоламинов в надпочечниках и сердце, но вместе с тем повышает синтез и содержание дофамина. При этом стрессовое воздействие на фоне применения ионола влияет на содержание и биосинтез катехоламинов во многих отношениях иначе, чем в контроле. В этих условиях развивается главный отмеченный в этом эксперименте сдвиг — многократное повышение биосинтеза и значительное увеличение содержания дофамина в обоих органах. Так, в надпочечниках биосинтез возрастает в 4 раза, в сердце — в 11 раз, а его содержание — вдвое. Антиоксидант редко повышает потенциальные возможности всей цепи биосинтеза катехоламинов, что и обеспечивает сохранение нормального их содержания при стрессе. Известный защитный эффект антиоксиданта ионола не является простым результатом подавления ПОЛ, а в высокой степени обусловлен активацией биосинтеза катехоламинов и сопряженным увеличением

накопления дофамина, который может играть роль в лимитировании стресс-реакции и ограничении стрессорных повреждений. Эти данные имеют огромное значение у беременных и рожениц и в перинатальной охране плода, а также при сочетанном применении антиоксидантов и адренергических средств. Установлено также избирательное подавление ПОЛ в головном мозге при стрессе. На раннем этапе стресс-реакции адренергическая по своему происхождению активация ПОЛ и снижение устойчивости к его индукторам во внутренних органах сочетались с противоположными изменениями в головном мозге, где интенсивность окисления снижалась. Привилегированное положение, в котором оказался при этом мозг, едва ли может быть объяснено наличием в клетках этого органа качественно более мощных антиоксидантных систем. По-видимому, речь идет о том, что стресс-реакция в срочном порядке включает определенный регуляторный механизм, который не просто предупреждает активацию ПОЛ в мозге, но в значительной степени подавляет интенсивность этого процесса.

В акушерской практике широкое распространение получила методика физиопсихопрофилактики при нормальном и осложненном течении беременности. Однако механизмы положительного влияния физических упражнений на организм беременной раскрыты недостаточно. В этой связи большой интерес представляют работы, в которых анализируются механизмы адаптации к физическим нагрузкам. Изучение принципов профилактики стрессорных повреждений составляет необходимый этап в решении ключевой проблемы современной медицины — повышения резистентности здорового организма и профилактики основных неинфекционных заболеваний [Костюк П. Г., 1988]. В монографии Ф. З. Меерсона и М. Г. Пшенниковой «Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам» (1988) сформулировано новое представление о так называемых стресс-лимитирующих системах организма и использованы метаболиты этих систем с целью экспериментальной профилактики многообразных стрессорных, ишемических и других повреждений организма. Впервые доказан защитный эффект адаптации.

Антиоксиданты и функция сердечно-сосудистой системы

Два основных аритмогенных фактора, известных в кардиологии,— стресс и ишемия — вызывают в миокарде так называемую липидную триаду повреждения мембран, состоящую из активации липаз и фосфолипаз, детергентного действия жирных кислот и лизофосфатидов и, наконец, чрезмерной активации ПОЛ [Меерсон Ф. З., 1984]. Стационарный уровень эндогенного ПОЛ существенно зависит от напряжения кислорода в тканях и повышается при гипероксигенации. Последняя не исчерпывается ликвидацией кислородной недостаточности пораженной ткани, а совместное использование гипербарической оксигенации и антиоксидантных препаратов предупреждает развитие ПОЛ и способствует проявлению в полной мере их положительного действия. Как было показано Ф. З. Меерсоном (1984, 1988), в результате многократного действия на организм кратковременных стрессовых ситуаций развивается адаптация, которая обеспечивает предупреждение его повреждающего действия на сердце. Доказана роль ПОЛ в патогенезе аритмий и подтверждено антиаритмогенное действие антиоксидантов. Кроме того, выявлена возможность устранения нарушений электрической стабильности сердца при постинфарктном кардиосклерозе с помощью антиоксиданта ионола и адаптации к коротким стрессовым воздействиям, которые каким-то образом блокируют данную патогенетическую цепь. Не исключено, что в реализации такой блокады происходят торможение центральных адренергических механизмов и снижение адренореактивности самого сердца [Меерсон Ф. З., Белкина Л. М., Дюсенов С. С., 1986]. Отмечен положительный результат при применении антиоксиданта дибунола в остром периоде инфаркта миокарда, он применялся в виде 20% масляного раствора в капсулах по 1 г, при этом уменьшилось ишемическое повреждение миокарда, наблюдалось ограничение некроза, снижение чувства общего напряжения и тревоги [Голиков А. П. и др., 1984]. Кроме того, предупреждение нарушений сократительной функции сердца при длительном стрессе с помощью предварительной адаптации к коротким стрессовым воздействиям является перспективным для клинической практики.

Как было показано Hsueh и соавт. (1977), при повторных стрессовых воздействиях ограниченной длительности стресс-реакция постепенно уменьшается, т. е. возбуждение адренергической и гипоталамико-адреналовой систем снижается. В то же время следует иметь в виду, что в результате длительных стрессорных воздействий под влиянием избытка катехоламинов могут развиваться повреждения сердечной мышцы, нарушение ее сократительной функции и снижение резистентности к гипоксии и избытку кальция [Меерсон Ф. З., 1981]. Л. А. Василец и соавт. (1987) показано защитное действие антиоксиданта из класса 3-оксипиридинов на сократимость и электрогенез сердечной мышцы при гипоксии и реоксигенации. Авторы в экспериментах на крысах показали дозозависимые эффекты водорастворимого антиоксиданта из класса 3-оксипиридинов СД-6 (2-этил-51-метил-3-оксипиридин) и установили, что эффекты антиоксидантной терапии при ишемии миокарда зависят не только от стабилизации сократимости ишемизированных зон, но и от антиаритмического действия препарата.

Не меньшее внимание уделяется влиянию синтетических водорастворимых антиоксидантов из класса экранированных фенолов на активность β -адренергической системы плазматических мембран кардиоцитов крыс [Хохлова А. П., Ярыгина К. Н., 1986]. Как известно, в литературе обсуждаются возможности применения ряда веществ для компенсации снижения активности компонентов антиоксидантной системы сердца при терапии ишемических нарушений в миокарде [Бурлакова Е. Б. и др., 1985]. В этом отношении перспективны синтетические антиоксиданты, являющиеся малотоксичными ингибиторами радикальных реакций [Эмануэль Н. М., 1984]. В настоящее время изучено влияние изменения уровня ПОЛ, вызванного действием синтетических антиоксидантов, на проведение сигнала в β -адренергической системе плазматических мембран кардиоцитов крысы, т. е. рецепторной системы, играющей важную роль в патогенезе инфаркта миокарда [Веденеева З. И., 1967]. В работе Л. А. Василец, В. П. Мох (1987) исследовано антиаритмическое действие антиоксиданта СД-6 при развитии ишемических и реперфузионных нарушений ритма изолированного сердца крысы. Manning и соавт. (1984) показали, что амиодарон и другие антиаритмические препараты мало- или

неэффективны. Л. А. Василец, В. П. Мох (1987), изучая защитное действие синтетических антиоксидантов при гипоксии и реоксигенации изолированных фрагментов миокарда, обнаружили, что эти препараты не только стабилизируют его сократительную активность, но и нормализуют электрогенез, что свидетельствует об их возможном антиаритмическом действии. Авторами показано, что применение антиоксиданта существенно снижало частоту возникновения фибрилляций, а также тяжесть ишемических и реперфузионных аритмий. Известно, что ишемия и реперфузия приводят к активации свободно-радикального процесса в клетке и образованию токсичных, повреждающих мембрану перекисных радикалов липидов. Поэтому при гипоксии антиоксидант, действующий как перехватчик свободнорадикальных метаболитов, не столь эффективен. При реперфузии, когда снижение АТФ уже не лимитируется дефицитом O_2 , препарат может восстанавливать потенциалы действия как путем защиты митохондриальной мембраны от повреждения продуктами ПОЛ и действия супероксидзависимых лизосомальных ферментных систем, нормализуя АТФ, так и путем ингибирования свободнорадикальных процессов, повреждающих саму поверхностную мембрану и влияющих на работу ионных каналов. По-видимому, антиоксидант не является «истинно» аритмическим в том смысле, что в этих условиях он не взаимодействует непосредственно с ионным каналом, а влияет на него через липидный матрикс мембраны и стабилизацию клеточного метаболизма. К. Г. Карагезян и соавт. (1985) показали роль комбинированного применения α -токоферола и аскорбиновой кислоты в обеспечении антиоксидательной системы при остром инфаркте миокарда. Учитывая важную протекторную роль α -токоферола в отношении биологических мембран, нетрудно представить первоначальную ее направленность на поддержание структурной целостности мембранных фосфолипидов. Обеспечение этого эффекта осуществляется при наличии активных гидрокси-форм α -токоферола, что возможно в присутствии достаточного уровня редуцирующих веществ. Среди последних наибольшего внимания заслуживает аскорбиновая кислота как универсальный донатор иона водорода. Следовательно, витамин С может выступить в роли надежного и эффективного восстановителя активной формы α -токоферола. Авторы приме-

нили у здоровых и больных α -токоферол по 600 мг в сутки с обычным комплексом лечебных средств и в сочетании с инъекциями витамина С (по 150 мг/сут). Данные работы свидетельствуют о важном значении аскорбиновой кислоты как синергиста α -токоферола не только в достижении более выраженного антиоксидантного действия витамина Е, но и значительного снижения эффекта пероксидирования. О. Б. Столбова (1986) показала влияние антиоксидантов на метаболические процессы в миокарде как в эксперименте, так и при ревматических пороках сердца. Как известно, в процессах энергообразования в миокарде большое значение принадлежит липидам. Они являются основным источником энергии, регуляторами активности мембраносвязанных ферментов, участвующих в процессах тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, контролируют транспорт кальция через мембрану кардиомиоцита. В последнее время в терапии многих сердечно-сосудистых заболеваний применяют препараты, нормализующие ускоренные процессы СРО и улучшающие функции клеточных мембран. Наиболее известный из антиоксидантов — витамин Е — положительно влияет на сердечную гемодинамику у больных с недостаточностью кровообращения. Антиоксиданты (витамин Е и дибунол в течение 8—12 дней по 300 мг) нормализуют скорость СРО, содержание триацилглицеринов и неэтерифицированных жирных кислот, увеличивают количество фосфолипидов в сыворотке крови, миокарде и печени кроликов. После лечения уменьшается содержания натрия и возрастает количество калия, кальция и магния. О. Б. Столбова (1986) на основании проведенных исследований полагает, что антиоксиданты (витамин Е и дибунол) оказывают активное, единоподчиненное, корректирующее влияние на нарушенный обмен липидов и электролитов у экспериментальных животных, а также у больных с приобретенными пороками сердца и хронической недостаточностью кровообращения. М. В. Биленко и соавт. (1988) в эксперименте показали, что дибунол в дозе 240 мг/кг за 1 сутки до операции оказывал защитное действие в плане сохранения не только сократительных, но и диастолических свойств миокарда, играет важную роль в обеспечении адекватной насосной функции сердца. Таким образом, ионол при профилактическом

введении оказывает защитное действие на сократительные и диастолические свойства ишемизированного миокарда. Л. А. Василец и соавт. (1988) показали также в эксперименте, что водорастворимые антиоксиданты (фенозил) обладают антиаритмическим и сосудорасширяющим действием. Было установлено, что липопро-теиды являются фактором регуляции тонуса сосудов, так как их функция, по-видимому, заключается в поддержании низкой возбудимости мембраны гладкомышечных клеток сосудов, противодействуя факторам, вызывающим их активацию [Ведерников Н. П. и др., 1988]. Антиоксиданты влияют на простаглицлин-синтезирующую функцию сосудистой стенки [Мищенко В. П. и др., 1985]. В этом плане нужно отметить, что эффект нитроглицерина связан с активностью SH-групп, принимающих участие в энергетике сократительного акта. Как указывают В. Г. Гуляев и соавт. (1986), использование препаратов — донаторов SH-групп должно иметь патогенетическое значение для больных ишемической болезнью сердца, и они могут быть рекомендованы для повышения чувствительности к нитратам. Установлено, что и другие производные, например, нового класса психотропных соединений, 3-оксипирифена — являются антиоксидантами, обладающими мембранопротекторными свойствами и широким спектром биологического действия. Эти препараты способны повышать уровень цАМФ, выступая в качестве ингибитора фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, и ингибировать свободнорадикальные стадии синтеза ПГ [Дюмаев К. М. и др., 1984]. Имеются и другие сообщения о положительном действии антиоксидантов при терапии ряда патологических состояний как в эксперименте, так и в клинике [Вайнштейн С. Г. и др., 1987; Конакбаев П. Р. и др., 1986; Bishop, 1983; Alary et al., 1982; Baylogo et al., 1985; Kuwayama, 1987; Schinetti et al., 1987; Valenzuela et al., 1987].

Этот аспект проблемы несомненно заслуживает внимания, так как антиоксиданты, эффективно предупреждающие стрессорные и ишемические повреждения и обладающие как периферическим (кардиотропным), так и центральным действием, с большой долей вероятности могут оказаться перспективным классом антиаритмических соединений [Meerson Ф. З., Пшенникова М. Г., 1988].

Антиоксиданты и патология печени, почек и реологических свойств крови

Для акушерской практики большое значение имеют работы, в которых показана роль антиоксидантов при поражении печени, почек, что часто наблюдается при наличии беременности и сопутствующих экстрагенитальных заболеваниях или тяжелых формах позднего токсикоза. Разрабатываются вопросы экспериментальной фармакотерапии этими препаратами повреждений печени [Николаев С. М., 1983 и др.], так как процессы биологического окисления тесно связаны с морфофункциональным состоянием биологических мембран, основным компонентом которых являются липиды [Каган В. Е., 1981]. Установлено, что введение антиоксидантов — натрия селенита и растительных полифенолов — сопровождается торможением СРО в повреждении клеток. Исследования свидетельствуют, что важная патогенетическая роль принадлежит ускорению свободнорадикального окисления в повреждении печени. Антиоксиданты, подавляя интенсивность свободнорадикальных реакций в липидах мембран, стабилизируют их и являются средствами патогенетической терапии. Л. И. Колесникова и соавт. (1986) показали повышение уровня ферментативной антиперекисной защиты печени под действием фенобарбитала в дозе 100 мг/кг в течение двух дней у крыс-самцов. При изучении механизмов влияния антиоксидантов на клеточный метаболизм при патологических состояниях показано, по данным В. А. Аркатова и соавт. (1986), что наиболее выраженной активностью обладает эссенциале (70%). Выявлены антиоксидантная ферментативная система защиты биомембран [Ланкин В. З., 1986] и возможность направленной регуляции антиоксидантного потенциала [Удинцев Н. А., Иванов В. В., 1986], а также возможность поддержания высоких концентраций кортикостероидов в крови при помощи α -токоферола (в дозе 20 мг/кг) вместе с преднизолоном (6 мг/кг, внутримышечно), токоферол существенно задерживает его биотрансформацию и тем самым поддерживает концентрацию в крови на высоком уровне (повышение 11 оксикортикостероидов), по данным В. Г. Акимова и А. П. Лашманова (1986). Эти результаты нашли подтверждение и в других экспериментальных исследованиях [Саприн А. Н.

и др., 1987; Твердохлеб и др., 1988; Harman, 1985]. Имеются единичные сообщения о положительном влиянии антиоксидантов на ПОЛ и состояние печени у больных туберкулезом легких. Так, по данным Н. П. Скакуна, Е. И. Блихара (1986), сочетание α -токоферола и эссенциале оказывает выраженный антиоксидантный эффект, а в комбинации с противотуберкулезными препаратами — сдерживает проявление их гепатотоксичности, что позволяет добиться более высоких результатов лечения.

Буквально в последний год получены данные, указывающие на высокую антиоксидантную активность убихинона-9, а также его сочетаний с витамином Е и натрия селенитом при токсическом поражении печени [Виноградова Л. Ф. и др., 1989]. Опыты были проведены на крысах-самцах. Убихинон применялся в дозе 10 мг/кг внутрь, витамин Е — 10 мг/кг внутримышечно. Показано, что эти препараты проявляют антиоксидантное действие исключительно в условиях патологии, т. е. при инициировании ПОЛ. Убихинон при остром токсическом поражении печени резко снижал уровень диеновых конъюгатов в печени (в 22,7 раза), причем даже ниже контрольного уровня. Он оказался значительно активнее витамина Е (в 12 раз) и в исследуемой курсовой дозе (30 мг/кг) был более эффективным, чем натрия селенит. Убихинон-9 синтезирован в НПО «Витамины». Препарат является органоспецифичным и проявляет антиоксидантную активность в клетках печени, содержащих большое количество митохондрий. В отличие от витамина Е, убихинон-9 способен увеличивать количество природных антиоксидантов в липидах печени и таким образом повышать их активность. При комбинировании его с витамином Е и натрия селенитом антиоксидантный эффект последних усиливался, а содержание вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида снижалось в 1,8 раза. По данным В. А. Дудаева и соавт. (1989), показана также высокая эффективность антиоксиданта убинона в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца. Препарат назначался в капсулах в течение 30 дней в дозе 90 мг/сут. Под влиянием убинона отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение оксидантной и увеличение антиоксидантной активности крови, снижение функциональной

активности тромбоцитов, нарастание содержания проста-циклина и понижение — тромбоксана.

Имеются единичные сообщения о применении антиоксидантов для профилактики повреждений при острой ишемии и реперфузии почек [Биленко М. В. и др., 1983]. Ишемия и гипоксия органов, а также восстановление в ишемизированном органе кровотока (их реперфузия) сопровождаются активизацией процессов ПОЛ с накоплением их продуктов и снижением антиокислительной активности липидов, чему соответствует нарушение клеточного гомеостаза, структуры и функции органа. Авторы изучили защитные эффекты природного антиоксиданта α -токоферола и синтетических антиоксидантов — дибунола, 6-меркураскана (производные фенолов) и дилудина. При введении α -токоферола, по сравнению с контролем, количество выживших крыс составило 33%, и продолжительность их жизни также выше, что говорит о противоишемическом эффекте препарата. Введение дибунола и α -токоферола также ингибировало накопление продуктов ПОЛ в мембранах саркоплазматического ретикулума, что коррелировало с улучшением функционально-структурного состояния этих мембран. О. Н. Ржевская, Н. А. Коровина (1984) показали клиническое значение определения показателей перекисного окисления липидов при воспалительных заболеваниях почек у детей.

Представляет интерес роль антиоксидантов в изменении реологических свойств крови, ингибировании агрегации тромбоцитов, при повреждении лейкоцитов. Так, К. О. Муранов и соавт. (1986) изучали влияние известных (дибунола) и некоторых новых антиоксидантов — производных 3-гидроксипиридина на агрегацию тромбоцитов человека *in vitro*. Показано, что ингибирование агрегации тромбоцитов связано с прямым неспецифическим действием антиоксидантов на мембраны тромбоцитов. Заслуживает внимания работа В. П. Мищенко (1988), в которой изучена антиагрегационная активность сосудистой стенки, свертывания крови и состояние физиологической антиоксидантной системы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и здоровых людей, занимающихся оздоровительным бегом. При ИБС снижена антиагрегационная активность сосудистой стенки, что наряду с активацией системы свертывания крови, снижением уровня антиоксидантов

и усилением процессов ПОЛ может стать важным звеном в развитии у них тромбоэмболических осложнений. Повреждение лейкоцитов и их агрегация у крыс при воздействии арахидоновой кислоты и защитные эффекты антиоксидантов показаны в работе Doni и соавт. (1988). Установлено, что метаболизм арахидоновой кислоты сопровождается накоплением соединений, стимулирующих агрегацию полиморфноядерных лейкоцитов и одноядерных лейкоцитов, а также активных форм кислорода, повреждающих клеточные мембраны. Натрия селенит (2 ммоль/л) предупреждал повреждение полиморфноядерных лейкоцитов и их агрегацию, вызываемых арахидоновой кислотой (0,4 ммоль/л). Ernst, Matrai (1985) изучили ряд гематологических и гемореологических показателей, общее содержание липидов в сыворотке крови и уровень α -токоферола в крови у 10 здоровых мужчин, до, во время и после 4-недельного курса α -токоферола (внутри ежедневно по 400 мг 2 раза в день). Установлено, что введение витамина Е вызывало существенное повышение уровня α -токоферола в крови и одновременно увеличение деформируемости эритроцитов (уже через 2 недели от начала введения препарата), хотя не влияло на вязкость крови и плазмы, агрегацию эритроцитов, количество форменных элементов крови и содержание липидов. Авторы полагают, что положительное влияние α -токоферола на деформируемость эритроцитов может иметь клиническое значение. Ф. З. Меерсон и соавт. (1983, 1986) показали, что чрезмерная активация ПОЛ имеет важное, а иногда и решающее значение в развитии многих заболеваний. При изучении состояния ПОЛ в различных органах и тканях крыс, оживленных после механической асфиксии, (и имея возможность использовать при этом ингибитор СРО антиоксиданта дибунола для предупреждения чрезмерной активации ПОЛ) выяснилось, что дибунол является эффективной ловушкой перекисных радикалов. Авторами в эксперименте показано предупреждение повреждений сердца при предельной физической работе и повышение его резистентности к острой перегрузке с помощью дибунола. Установлен факт защитного эффекта биоантиоксидантов при экспериментальном синдроме перекисидации [Бобырев В. Н. и др., 1985]. Garnett, Todd (1983) убедительно показали, что α -токоферол в дозе 2,3—69,7 ммоль/л оказывает защитное

действие в отношении гипоксии на предсердие морской свинки, стабилизируя мембраны. Действие фитола было аналогично α -токоферолу. Таким образом, и α -токоферол, и не обладающий антиоксидантными свойствами фитол оказывают противогипоксическое действие. Авторы считают, что защитное действие α -токоферола при гипоксии можно объяснить мембраностабилизирующим свойством. В интересной современной работе В. А. Тюрина и соавт. (1988) изучена асимметрия липидов и распределение α -токоферола в наружном и внутреннем монослое бислойных липидных мембран. Полученные данные свидетельствуют о том, что наружный монослой является значительно более насыщенным по составу жирных кислот по сравнению с внутренним вследствие преобладания фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина во внутреннем монослое и более высокого индекса ненасыщенности этих ферментов. Отличие будет еще более выраженным, если учесть вклад фосфатидилхолина, локализованного главным образом в наружном монослое [Торчилин В. П. и др., 1982], который характеризуется низким содержанием полиненасыщенных жирных кислот. Таким образом, α -токоферол включается преимущественно в тот монослой липосом, в котором сосредоточены фосфолипиды с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот.

В обстоятельном современном обзоре Г. В. Донченко (1988) изложены современные представления об особенностях обмена и биологической роли витамина Е и родственных соединений в организме человека и животных. Рассматриваются современные гипотезы о возможных биохимических механизмах его действия. Показан широкий спектр терапевтического действия витамина Е и родственных соединений. Обсуждается зависимость между химическим строением, видовыми особенностями метаболизма и Е-витаминной активностью аналогов и производных α -токоферола и перспективы их практического применения в медицине. Известные в настоящее время хиноны можно разделить по химической природе на четыре группы: токоферолы, пласто-, нафто- и убихиноны. Человек и высокоорганизованные животные в процессе эволюции утратили способность к биосинтезу *de novo* токоферолов, пласто- и нафтохинонов, в силу чего эти соединения экзогенного происхождения должны быть обязательными ми-

норными компонентами пищи. Анализ накопленного обширного экспериментального материала о роли витамина Е в организме позволяет заключить, что при его недостаточности наиболее характерными являются нарушения биоэнергетических процессов, активности ряда ферментных систем, функционально связанных с мембранами клеток [Донченко Г. В., 1975; Diplock, 1982; Zehmann, Gill, 1982; Ferrari et al., 1983]. Однако механизм биологического действия витамина Е до сих пор окончательно не установлен [Донченко Г. В., 1988]. Одной из наиболее распространенных является гипотеза об антиоксидантном механизме биологического действия витамина Е, впервые сформулированная Таппелем в 1953 г. Показана возможность защиты компонентов живой клетки от токсичного действия синглетного кислорода с помощью не только витамина Е, но и нафто-, убихинонов [Афанасьев И. Б., Полозова Н. И., 1979; Landi et al., 1984; Marubayashi, 1984].

Следует думать, что вклад убихинона в антиокислительную и антирадикальную активность в организме животных должен быть больше, чем вклад витамина Е, так как в организме имеются специфические убихинон-зависимые окислительно-восстановительные ферментные системы, а уровень убихинона в биомембранах превышает таковой α -токоферола в 3—5 раз. По мнению Yamauchi, Matsushita (1977), для витамина Е до настоящего времени не доказано существование ферментной системы окислительно-восстановительных реакций, без которых в случае прямого взаимодействия витамина Е с перекисными соединениями или свободными радикалами должно наблюдаться его однонаправленное превращение в α -токоферилхинон и димеры α -токоферола. Отсутствие этой системы — одно из наиболее уязвимых мест в цепи доказательств антиоксидантной функции α -токоферола *in vivo*.

В последние годы подвергнут критике ряд основных экспериментальных данных, служащих обоснованием гипотезы антиоксидантного механизма действия витамина Е [Донченко Г. В., Кругликова А. А., 1981; Green, 1972]. Необходима осторожность в использовании фактов антиоксидантной и антирадикальной активности соединений, установленных в опытах на модельных системах, для доказательства антиоксидантного механизма действия этого же соединения в опытах на животных

[Cawthorne et al., 1970]. Показано, что в опытах на животных аскорбиновая кислота функционирует в качестве проантиоксиданта [Dillard et al., 1982], тогда как в модельных системах она переносит протон на образующийся α -токофероксильный радикал, регенерируя таким образом α -токоферол [Bascetta et al., 1983; Niki et al., 1984].

В. Б. Спиричевым (1980) сформулировано представление об антиоксидантном статусе организма как о динамическом соотношении, которое складывается между факторами, усиливающими процессы перекисного окисления в организме, и системами защиты ферментной и коферментной природы, противодействующими этим процессам. В связи с этим интересны данные о влиянии витамина Е на активность ферментных систем антиоксидантной защиты организма. В некоторых работах установлено, что как недостаток, так и избыток витамина Е в организме приводит к снижению активности глутатионпероксидазы в различных тканях и органах крыс [Hensen, Clausen, 1981; Tsan et al., 1985]. Показано, что действие α -токоферола в этих процессах не связано с антиоксидантными свойствами его молекулы [Кругликова Г. О., Штутман Ц. М., 1976]. Установлено снижение каталазной активности тканей крыс в условиях Е-гиповитаминоза [Suga et al., 1984].

В настоящее время широкое распространение получила гипотеза участия витамина Е в контролировании образования гидроперекисей липидов в полиненасыщенных остатках жирных кислот фосфолипидов мембран непосредственно путем физико-химического взаимодействия с полиненасыщенными жирными кислотами [Diplock, 1982]. Модификация тем или иным способом с помощью витамина Е липидного состава мембран, их проницаемости, текучести и стабильности, по-видимому, сопровождается заметными изменениями активности мембранно-связанных ферментов [Diplock, 1982; Erin et al., 1984].

Несомненный интерес для выяснения биологической роли и механизма действия витамина Е имеют полученные в последние годы экспериментальные данные о его влиянии на биосинтез белка и нуклеиновых кислот. Кроме того, несомненный интерес представляет гипотеза о контроле витамин Е внутриклеточных биоэнергетических процессов. Л. М. Коган и

соавт. (1983) показали, что эффект убихинона во многих случаях аналогичен таковому витамина Е в предупреждении и лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений свертываемости крови и др.

В ряде работ показаны антиоксидантные свойства элеутерококка за счет подавления интенсивности индуцированного ПОЛ и снижения уровня фоновых перекисей липидов в плазме крови, сердце, печени и мозге. Одновременно он уменьшает затраты эндогенного антиоксиданта витамина Е, повышая его содержание в тканях, подавляет активность ферментов, устраняющих и предотвращающих образование липоперекисей [Микаелян Э. М., Мхитарян В. Г., 1986], а также уменьшает угнетение поведенческих реакций, вызываемых стрессом [Дардымов И. В., 1986]. Поэтому модуляция баланса между оксидантами и антиоксидантами вносит важный вклад в физиологические функции [Förstermann, Neufang, 1984; Doni, 1987]. В эксперименте показано тормозящее действие дибунола и гутимины на показатели агрегатного состояния крови и содержание продуктов ПОЛ, а также влияние антиоксидантов на стабильность полиненасыщенных жирных кислот [Резин В. А., 1988; Абдуллабекова Р. М. и др., 1988]. Chester (1988) установлены центральные симптоплегические эффекты и опустошение запасов норадреналина антиоксидантами. А. И. Березнякова и соавт. (1988) выявили антигипоксическое действие индометацина, вольтарена и ибупрофена за счет улучшения доставки кислорода к тканям, уменьшения содержания недоокисленных продуктов обмена, усиления синтеза гемоглобина и способности (вольтарен) влиять на увеличение количества эритроцитов в периферической крови.

Таким образом, известный защитный эффект антиоксиданта дибунола и его способность предупреждать истощение резервов катехоламинов, возникновение язв желудка при стрессе, повреждение других внутренних органов не являются простым результатом подавления ПОЛ, а в высокой степени обусловлены активацией биосинтеза катехоламинов и сопряженным увеличением накопления дофамина, который может играть роль в ограничении стресс-реакции и стрессорных повреждений [Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., 1988].

Лечение антиоксидантами некоторых осложнений беременности и родов

При осложнениях беременности, например, поздним токсикозом, некоторыми исследователями в патогенезе этого заболевания важная роль отводится нарушениям окислительно-восстановительных процессов [Мирошниченко В. П. и др., 1978; Шипуржицкая З. И., 1979; Balak, 1965; Jonston, 1965, и др.].

Известно, что характер метаболических процессов в организме во многом зависит от состояния тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных систем, с которыми связаны биохимические механизмы энергетического обмена, устойчивости нативной конформации различных белков, мембранной проницаемости и другие [Соколовский В. В., 1979; Larsson et al., 1974; Hassan et al., 1977, Palek, 1978].

Следствием нарушения обменных процессов, обусловленного сдвигом равновесия в указанных окислительно-восстановительных системах, являются изменения важнейших физиологических функций организма, в частности, сердечной деятельности, регуляции тонуса кровеносных сосудов и их проницаемости, процессов тканевого дыхания и др. [Соколовский В. В., 1971; Alfano et al., 1975; Deana et al., 1975]. Как известно, при позднем токсикозе имеются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и процессов тканевого дыхания. С этими изменениями связаны основные клинические проявления заболевания: гипертензия, отеки, протеинурия, эклампсические судороги, тканевая гипоксия органов и тканей, нарушение жизнедеятельности плода [Николаев А. П., 1972; Грищенко В. И., 1977, и др.]. Степень изученности состояния и роли тиол-дисульфидной системы и аскорбатной окислительно-восстановительной системы, а также устойчивости липопротеиновых комплексов в патогенезе позднего токсикоза беременных недостаточна. В литературе приводятся отрывочные сведения о содержании в крови беременных сульфгидрильных групп и аскорбиновой кислоты и нет каких-либо данных о содержании их окисленных форм, что не позволяет судить о состоянии и возможных сдвигах окислительно-восстановительного равновесия, отсутствуют также данные о состоянии устойчивости липопротеиновых комплексов. В работе

Е. В. Костюшова (1982) сделана попытка изучить роль и значение тиол-дисульфидной и сопряженной с нею аскорбатной окислительно-восстановительной систем в молекулярных механизмах неспецифической резистентности, с которыми теснейшим образом связаны интимные биохимические механизмы сосудистой проницаемости, тканевого дыхания, сердечной деятельности.

О патогенном действии окисляющих агентов — свободных радикалов, перекисных соединений, их роли в патогенезе поздних токсикозов свидетельствуют данные В. П. Казначеева и соавт. (1979). На уменьшение количества восстановленных форм глутатиона (G-SH) и накопление его окисленных форм (G-S-S-G) в крови при беременности, осложненной поздним токсикозом, указывают Р. А. Белиц (1968), Р. А. Белиц и соавт. (1974), В. П. Мирошниченко и соавт. (1978), Balak (1965). О сдвигах равновесия в сторону окисленных форм в тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных системах амниотической жидкости при данной патологии, сообщается в работе З. И. Шипуржицкой (1979). Имеющиеся в литературе данные о патохимии токсикозов в основном посвящены изучению восстановленных форм тиол-дисульфидной и аскорбатной систем, в частности, сульфгидрильных (SH) групп и редуцированной формы аскорбиновой кислоты.

Уменьшение содержания SH -групп в сыворотке и цельной крови при позднем токсикозе, прямо пропорциональное тяжести клинического течения токсикоза, обнаружили Н. А. Козлов и соавт. (1977), Д. З. Григорян (1981) и др. О низкой концентрации редуцированной формы аскорбиновой кислоты в крови беременных, страдающих поздними токсикозами, свидетельствуют исследования, выполненные К. И. Орловой, М. Г. Смирновой (1961) и др. В литературе последних лет высказывалось мнение о том, что редуцированные формы (SH -группы и аскорбиновая кислота) являются малоинформативными и не всегда объективными показателями истинного состояния окислительно-восстановительного равновесия в тиол-дисульфидной и аскорбатной системах. Достоверное представление об этом процессе возможно лишь на основании оценки состояния соотношений концентраций восстановленных и окисленных форм тиолов и аскорбиновой

кислоты [Соколовский и др., 1974]. В педиатрии имеются работы, в которых показан роль ПОЛ и дано патогенетическое обоснование антиоксидантной терапии при гнойно-септических заболеваниях у недоношенных детей, в частности, отмечен терапевтический эффект витамина Е при приеме внутрь [Рюмина И. И., Пуховская Н. В., 1985; Robert, Matthew, 1987]. В литературе изучены вопросы концентрации витамина Е в сыворотке крови при введении различных его доз недоношенным новорожденным и показано, что при приеме внутрь витамина Е в дозах от 3 мг/кг/день до 125 мг/кг/день при массе новорожденных меньше 2,0—1,5 кг, колебания его концентрации в крови составили от $0,79 \pm 0,17$ мг/дл до $3,7 \pm 0,7$ мг/дл [Lemons, Maisels, 1985; Newport, 1986; Conway et al., 1986; Bhat, 1986; Zipursky et al., 1987]. При внутримышечном введении витамина Е концентрация его в сыворотке крови у недоношенных детей определялась De Vito и соавт. (1982), Greene (1982), Chiswick и соавт. (1983). При внутривенном введении витамина Е концентрация его в сыворотке крови определялась De Vito и соавт. (1986), Greene и соавт. (1986), Franck и соавт. (1986).

При изучении фармакокинетики витамина Е при внутримышечном введении основной 10 мг/кг и поддерживающей 5 мг/кг доз в течение 2—3 дней, концентрация витамина в сыворотке крови составила 1,5—2,5 мг/дл по данным Colburn, Ehrenkrantz (1983). При внутривенном его введении в дозе от 5 до 30 мг/кг в течение 8 ч пик концентрации составил 2,6—6,2 мг/дл, по данным Abbasi и соавт. (1987), а при введении 20 мг его концентрация была больше 0,5 мг/дл, по данным Bougle и соавт. (1986). Однако до настоящего времени не определены показания, дозы и длительность введения витамина Е, несмотря на его выраженные антиоксидантные свойства у недоношенных новорожденных детей.

В ряде современных работ [Ашмис В. К. и др., 1985] изучалась концентрация α -токоферола в сыворотке крови женщин при физиологически протекающей и осложненной беременности. Известно, что в процессе физиологически протекающей беременности содержание токоферола увеличивается, достигая максимума к ее концу [Naga et al., 1982; Takahashi et al., 1978]. По данным В. К. Ашмиса и соавт. (1985), рост концен-

трации α -токоферола в сыворотке крови женщин с увеличением срока беременности в основном обусловлен повышением уровня триглицеридов. Поэтому авторами в качестве показателя его действительного содержания предлагается применять отношение концентрации α -токоферола к концентрации триглицеридов. Blaziak (1986) при оценке концентрации липидных соединений у женщин по триместрам беременности выявил статистически значимое повышение триглицеридов и свободных жирных кислот во II и III триместрах, а концентрация общих жиров была без изменений. В последнее время получают распространение исследования уровней липидов при беременности, которые показывают отчетливое повышение триглицеридов, холестерина, фосфолипидов и существенное снижение свободного холестерина в плазме крови [Davis et al., 1980; Meduric et al., 1980; Moscarini et al., 1981]. Показано, что эти изменения связаны с повышением адренокортикальной активности или плацентарного лактогена [Moscarini et al., 1981].

Некоторые авторы полагают, что стресс обуславливает повышение уровня половых стероидов — основы для описанных выше изменений [Meduri et al., 1980; Petitti et al., 1979]. Moscarini и соавт. (1985) исследовали при физиологически протекающей беременности и при позднем токсикозе в III триместре общие липиды, фосфолипиды, холестерол в плазме крови — триглицериды и фракцию липопротеина (HDL-холестерол), а также определяли в пуповинной крови у новорожденных уровни липидов и функцию печени. Существенно отметить, что при позднем токсикозе в пуповинной крови были нормальные уровни липидов: холестерол 55—103 мг/дл и триглицериды 49—85 мг/дл. Эти данные противоречат наблюдениям Э. К. Айламазяна (1984), который предлагает антиоксидант эссенциале с целью лечения гипоксии плода при позднем токсикозе. Кроме того, содержание HDL-холестерола при позднем токсикозе не отличалось от такового при нормальной беременности. Триглицериды повышались по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Триглицериды, холестерол и HDL-холестерол у новорожденных с гипертензивной формой токсикоза были в пределах нормы; тесты, отражающие состояние печени, не показали изменений по сравнению с нор-

мальной беременностью. Таким образом, обе фракции (триглицериды и общий холестерол) отчетливо повышаются во время беременности по сравнению с небеременными соответственно с 40—165 мг/дл у небеременных до $284,63 \pm 78,60$ мг/дл при нормальной беременности, и общий холестерол до 220 мг/дл и $224,30 \pm 46,95$ мг/дл. HDL-холестерол у небеременных составил 45—65 мг/дл и при нормальной беременности (III триместр) $44,46 \pm 12,93$ мг/дл.

Повышение в плазме крови триглицеридов обусловлено гипертензией, что согласуется с данными Ishihara (1980) и Maseki с соавт. (1981). Отметим, в первую очередь, очень важное положение, что нет существенных изменений в уровне липидов у новорожденных при гипертензивных формах позднего токсикоза. Вероятно, не исключено влияние плацентарных факторов в метаболизме липидов во время беременности. В последние годы нарушения метаболизма липидов рассматриваются как один из главных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний [Kostner et al., 1981]. При позднем токсикозе беременных также имеются изменения в сосудистой системе [Friedberg et al., 1982]. Есть убедительные доказательства, что метаболизм липидов подвергается фундаментальным изменениям и при нормальной беременности [Jaisle, 1972; Bockerhoff, 1980]. В то же время, этот процесс мало изучен при позднем токсикозе беременных. Bockerhoff и соавт. (1985) изучили у 49 беременных метаболизм липидов при гипертензивных формах позднего токсикоза (АД систолическое свыше 140 мм рт. ст., диастолическое — свыше 100 мм рт. ст., протеинурия — более 0,4 г/24 ч). Липиды изучались в динамике беременности с 10 до 40 недель и у 225 здоровых беременных в качестве контрольной группы. При позднем токсикозе отмечено постепенное повышение концентрации всех липидов в сыворотке крови матери: холестерол повышался на 50%, а триглицериды в 3 раза повышались к концу беременности, фосфолипиды также повышались на 40% к концу беременности по сравнению с ранними сроками беременности. Отмечено изменение и липопротеинов. Фракция β -липопротеина незначительно уменьшалась, а пре- β -липопротеин отчетливо повышался. Не выявлено различий в этих изменениях в зависимости от степени тяжести токсикоза. При изу-

чении концентрации липидов в сыворотке крови при 39—40 неделях беременности при позднем токсикозе и в норме выявлено, что холестерол (ммоль/л) был соответственно $6,35 \pm 1,24$ и $6,67 \pm 1,25$; триглицериды $3,24 \pm 0,82$ и $3,04 \pm 0,88$ и фосфолипиды $4,35 \pm 0,74$ и $4,51 \pm 0,79$. Общие липиды (г/л) были при позднем токсикозе $10,75 \pm 1,72$ и $10,60 \pm 1,66$. Таким образом, не выявлено различий между поздним токсикозом и физиологически протекающей беременностью. В пуповинной крови новорожденных липиды и липопротеины были схожи в обеих группах. Так, концентрация холестерина в сыворотке крови плода при позднем токсикозе (32 ребенка) составила $1,49 \pm 0,46$ и без токсикоза (100 детей) — $1,67 \pm 0,74$ ммоль/л; триглицериды соответственно $0,57 \pm 0,34$ и $0,61 \pm 0,28$; фосфолипиды $1,61 \pm 0,49$ и $1,65 \pm 0,71$ ммоль/л; общие липиды (г/л) $2,97 \pm 1,01$ и $3,20 \pm 0,93$. Литературные данные также показывают противоречивые результаты. Так, Ylöstalo и соавт. (1974) описали повышение уровня триглицеридов у 13 беременных с преэклампсией, а Nelson и соавт. (1966) не наблюдали существенных изменений у 10 беременных с поздним токсикозом в III триместре. Вероятно, только большие группы беременных дают основание получить правильную информацию в отношении липидов и липопротеинов при позднем токсикозе. Данные Brockerohff и соавт. (1985) дают основание заключить, что изменения в метаболизме липидов не выражены и не отражают патофизиологию поздних токсикозов. Здесь уместно также напомнить исследования Н. М. Писмана (1986) о функциональном состоянии эритроцитов при позднем токсикозе беременных. Автором установлено, что при недлительно протекающем позднем токсикозе отмечается повышение концентрации сульфгидрильных групп эритроцитов, при длительном — их снижение. Указанный фазовый характер тиоловых групп, по-видимому, является отражением развивающейся гипоксии и декомпенсации организма, наряду с прогрессирующим повышением содержания фетального гемоглобина при длительном лечении позднего токсикоза. Рекомендуется применять унитиол, что приводит к нормализации метаболических показателей эритроцитов, быстрому улучшению клинического состояния и снижению частоты осложнений у матери и плода. Автором дана рекомендация при

позднем токсикозе беременных в комплекс лечебных мероприятий включать средства, улучшающие реологические свойства крови, антигипоксанты, донаторы сульфгидрильных групп (унитиол и препараты железа) в связи с наличием глубоких функциональных изменений эритроцитов и развитием анемии.

В настоящее время ведутся интенсивные поиски новых методов, позволяющих уточнить роль SH-групп при патологии у человека и животных. Di Simplicio (1983) разработал метод определения концентрации и реактивности SH-групп в плазме крови больных с различными клиническими нарушениями и у крыс после введения индометацина или четыреххлористого углерода. Так, у больных с ревматоидным артритом отмечено снижение концентрации SH-групп, а при болезнях печени — и концентрации и реактивности.

Автором в эксперименте не отмечено корреляции между степенью поражения печени и уровнем SH-групп. В настоящее время предлагаются методы лечения позднего токсикоза с применением витамина Е для коррекции нарушений ПОЛ [Ганина Н. А., 1985]. Одним из важнейших антиоксидантов является витамин Е, который защищает липиды от перекисления, обеспечивает структурную функциональную интеграцию клеточных мембран [Pappu et al., 1978]. При его дефиците отмечается нарушение нормального функционирования клеточных мембран (гемолиз эритроцитов), накопление в тканях гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот и такого их метаболита, как малоновый диальдегид [Вальдман А. В., 1975]. Н. А. Ганина (1985) на основании собственных исследований считает, что изменения процессов ПОЛ являются патогномичным признаком токсикоза беременных и их активность возрастает пропорционально тяжести заболевания. Включение в комплекс терапевтических мероприятий антиоксиданта позволило нормализовать показатели ПОЛ. Kelly (1986) также рассматривает α -токоферол как агонист при гипоксии, так как в условиях гипоксии, но не нормоксии, препарат (0,2—200 мкм) в зависимости от дозы усиливал сократительную активность изолированной толстой кишки морской свинки. Автор отмечает такой важный факт: в экспериментальных условиях концентрация α -токоферола соответствовала его уровню в плазме крови человека; таким образом, он является физиоло-

гическим протектором тканей при гипоксии. Неггера и соавт. (1987) при изучении данных литературы по обмену липидов при беременности указывают, что жировая ткань, накапливаемая в организме матери в первой половине беременности, остается стабильной в ее поздние сроки, несмотря на длительный и интенсивный расход глюкозы, аминокислот и других питательных веществ, необходимых для развития плода. Это связано с изменениями в эндокринной системе и значительным увеличением содержания липидов в плазме крови. Авторы рассматривают основные механизмы адаптации обмена липидов в поздние сроки беременности. Гиперглицидемия является результатом взаимодействия нескольких факторов: повышенного липолиза жировой ткани, облегчающего поступление в печень различных субстратов для синтеза триглицеридов и способствующего увеличению поступления липопротеинов низкой плотности в кровоток; гиперфагии и неизменной абсорбции липидов в кишечнике, увеличивающей образование хиломикронов из пищевых липидов, сниженной активности липопротеинлипазы во внепеченочной, особенно в жировой ткани, которая не допускает удаления триглицеридов, пропорционального их повышенной продукции. Предполагается, что указанные факторы также играют роль в изменении состава липопротеинов низкой плотности в конце беременности.

Концепция антиоксидантной недостаточности в патогенезе позднего токсикоза

Нами [Абрамченко В. В., Баскаков В. П., Соколовский В. В., Костюшов Е. В., 1982, 1984, 1987, 1988] разработана новая концепция роли антиоксидантной недостаточности в патогенезе позднего токсикоза. Исследования, посвященные изучению клинических и теоретических аспектов патогенеза поздних токсикозов беременных, имеют большое научное, практическое, а также социальное значение. Однако, как справедливо отмечалось проф. В. И. Бодяжиной (1987), направленность проводимых исследований до сих пор ограничивается накоплением фактических данных без их

углубленного обобщения, что не позволяет создать своевременную концепцию патогенеза данной патологии и, следовательно, разработать перспективные пути ранней диагностики, своевременной профилактики и лечения.

В настоящее время мнение о существовании многих факторов, которые могут принимать участие в формировании позднего токсикоза, не утратило своего значения. Одни авторы отводят в генезе заболевания первостепенную роль экзогенным факторам: физическим, химическим, алиментарным, гелиобиологическим, другие — эндогенным: иммунологическим, гормональным, генетическим, гипоксическим и др. Вместе с тем трудно представить, что перечисленные факторы риска действуют на организм беременной каждый в отдельности, независимо друг от друга. По-видимому, состояние женщины в тот или иной период беременности определяется совместным влиянием большинства перечисленных факторов в различных комбинациях, и поздний токсикоз было бы логично рассматривать как своеобразное осложнение, имеющее многофакторный генез.

Организм беременной через нейроэндокринные регуляторные механизмы отвечает на воздействия внешних и внутренних раздражителей общими неспецифическими реакциями. Биологический смысл этих реакций состоит в мобилизации функциональных резервов организма беременной для поддержания гомеостаза. Совокупность процессов, направленных на сохранение постоянства критических параметров внутренней среды организма в это время при действии разнообразных агентов, составляет механизм *адаптации*, или *неспецифической резистентности организма*. Конечный результат мобилизации адаптационных механизмов (приспособление организма беременной к новым условиям среды или несостоятельность систем неспецифической защиты, имеющая следствием развитие болезни) зависит от ряда условий: силы и продолжительности действия раздражителя, индивидуальных генетических, возрастных особенностей организма и др.

Адаптационные, неспецифические реакции, развивающиеся в ответ на действие экстремальных факторов, характеризуются наличием стадий (или фаз), имеют широкий диапазон изменений и затрагивают разные уровни структурной организации: субмолекулярный, мо-

лекулярный, надмолекулярный, субклеточный, клеточный, органно-тканевой и организменный.

От функциональной полноценности механизмов неспецифической резистентности (как в целом, так и отдельных звеньев) зависит состояние адаптационных процессов.

В связи с этим возникает принципиально важный для понимания патогенеза позднего токсикоза вопрос, за счет какого конкретного механизма адаптированный организм беременной при действии факторов риска превращается в неадаптированный?

Для получения ответа на этот вопрос мы считаем целесообразным использовать при изучении патогенеза позднего токсикоза концепции современной биохимии. Подобный подход позволяет надеяться на успешное решение таких важных в практическом отношении задач, как оценка индивидуальной защитной «мощности» систем адаптации или разработка способов искусственного повышения неспецифической резистентности организма беременной с помощью немедикаментозных и медикаментозных средств для профилактики и лечения позднего токсикоза.

Одной из концепций, которая, по нашему мнению, может приблизить специалистов к пониманию сущности нарушений механизмов гомеостаза при позднем токсикозе, является концепция, рассматривающая *антиоксидантную недостаточность* организма беременной как *пусковой механизм* заболевания.

В соответствии с предлагаемой нами новой концепцией развития позднего токсикоза, мы считаем, что в ответ на действие экзогенных и эндогенных факторов риска в материнском организме возрастает интенсивность адаптивных биохимических реакций, результатом побочного действия которых является увеличение количества первичных свободных радикалов. Последние инициируют образование перекисных соединений. Эти соединения в силу высокой электрофильности способны вызывать окислительную модификацию различных биосубстратов и оказывать повреждающее действие на клетку. Проявлению патогенного действия перекисных соединений препятствует многокомпонентная антиоксидантная система организма (АОС), имеющая непосредственное отношение к молекулярным механизмам неспецифического гомеостаза. В частности, АОС обеспе-

чивает связывание свободных радикалов, предупреждает образование перекисей или вызывает их разрушение [Glaving, 1963]. По современным представлениям, АОС состоит из неферментативного звена — водорастворимых диализуемых (низкомолекулярные тиолы, аскорбиновая кислота) и жирорастворимых (токоферол, витамины А, К, Р, убихинон и др.) веществ и ферментативного звена, включающего оксидоредуктазные (глутатионредуктаза — ГР) и антиперекисные (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза и др.) ферменты. Важно подчеркнуть, что функционирование неферментативного и ферментативного звеньев АОС зависит от *фонда доноров водорода*. Последний поставляется за счет каталитического дегидрирования субстратов биологического окисления, осуществляемого в первой фазе пентозофосфатного цикла (ПФЦ), в процессе гликолиза, в цикле Кребса и β -окисления высших жирных кислот. Этим объясняется тесная взаимосвязь между уровнем биоантиоксиданта в тканях и активностью дегидрогеназ.

Мы считаем, что экстремальные факторы риска, воздействуя на организм матери, могут провоцировать неадекватное напряжение, а затем и истощение АОС, что в конечном итоге может привести к срыву ее функционирования. По нашему мнению, патогенное воздействие факторов риска на АОС организма беременной осуществляется за счет модификации ряда биохимических и иммунохимических реакций и, в частности, тех, которые имеют прямое или косвенное отношение к функционированию АОС. Это прежде всего окислительно-восстановительные реакции в тиолдисульфидной и аскорбатной системах, процессы ПОЛ, влияющие на уровень антиоксидантов липидной природы, активность антиперекисных ферментов и оксиредуктаз.

Правомерность высказанных суждений подтверждается результатами проведенных нами исследований.

Комплексное клиническое обследование с использованием современных клинико-физиологических и биохимических методов было проведено 320 женщинам с различными формами позднего токсикоза (отеками беременных, нефропатией I—III степени тяжести, преэклампсией, эклампсией). Для сравнения были обследованы здоровые небеременные женщины (46) и женщины с фи-

зиологически протекающей беременностью при сроке 28—40 нед. (56).

Как показал анализ полученных данных, у женщин с физиологически протекающей беременностью по сравнению со здоровыми небеременными женщинами была повышена активность как неферментативного, так и ферментативного звена АОС. В частности, отмечалось увеличение содержания в крови восстановленных эквивалентов небелковой тиолдисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных систем SH-групп и аскорбиновой кислоты и незначительное накопление их окисленных производных (SH-групп, дегидроаскорбиновой — ДАК и дикетогулоновой — ДКТГ — кислот). Следствием этого явилось увеличение коэффициентов SH/SS и АК/ОФ. Наряду с этим имело место повышение уровня α -токоферола на фоне умеренно выраженной активации ПОЛ, о чем свидетельствует нарастание в крови малонового диальдегида (МДА).

Активация функции ферментативного звена АОС выражалась в тенденции к увеличению содержания в крови СОД, каталазы и особенно ГР.

По нашему мнению, повышение концентрации восстановительных эквивалентов небелковой тиол-дисульфидной (представленной в системе крови в основном глутатионом) и аскорбатной окислительно-восстановительных систем связано с увеличением активности ГР, которая поддерживает восстановительный потенциал глутатиона. В свою очередь, глутатион путем восстановления ДАК способствует регенерации АК. Вместе с тем ГР катализирует восстановление окисленного глутатиона, используя для этого НАДФ $\cdot$ H_2 . Образование НАДФ $\cdot$ H_2 зависит от активности дегидрогеназ-глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) — важнейших метаболических циклов, в частности, ПФЦ, гликолиза, цикла Кребса, β -окисления высших жирных кислот. Образующийся при этом НАДФ $\cdot$ H_2 может быть использован как источник атомов водорода, необходимых для нормального функционирования АОС. В свете сказанного есть все основания полагать, что повышение уровня восстановленных эквивалентов может быть обусловлено активацией дегидрогеназ. Высказанное предположение согласуется с результатами исследований ряда авторов, выявивших активацию Г-6-ФДГ,

ЛДГ, СДГ в поздние сроки физиологически протекающей беременности [Машаева Л. Л. и др., 1985; Чиладзе З. А. и др., 1981].

Говоря о причинах изменения уровня субстратов липидной природы, можно предположить, что повышение концентрации α -токоферола в крови связано с мобилизацией синтетических процессов.

Повышение в крови содержания МДА наряду с активацией антиперекисных ферментов (СОД, каталазы) свидетельствует о возрастании интенсивности реакций свободнорадикального окисления (СРО). Именно умеренная интенсивность этих реакций, по нашему мнению, является условием активации АОС клеток и тканей материнского организма, играя важную роль в механизмах его адаптации к новым условиям среды и предотвращая возможность развития функциональных расстройств или патологических изменений в жизненно важных органах и системах организма беременной.

Иной характер изменений компонентов АОС был обнаружен при обследовании беременных, страдающих поздним токсикозом. Так, при всех клинических формах этой патологии были обнаружены дефицит α -токоферола и нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза в небелковой тиолдисульфидной и аскорбатной системах. В частности, отмечалось уменьшение содержания восстановленных (SH-групп и КА) и увеличение концентрации окисленных (SS-групп, ДАК, ДКГК) эквивалентов указанных систем, следствием чего явилось уменьшение коэффициентов SH/SS и КА/ОФ. Выявленные нарушения, по нашему мнению, являются следствием окислительной модификации субстратов, о чем свидетельствует сдвиг окислительно-восстановительного равновесия в сторону окисленных форм в этих системах и накопление значительных концентраций МДА в крови больных. Указанные нарушения коррелировали с тяжестью течения токсикоза. Вместе с тем можно предположить, что снижение уровня восстановленных эквивалентов обусловлено инактивацией дегидрогеназ. Естественно, это предположение нуждается в подтверждении специальными исследованиями.

Наряду с вышеизложенным, в состоянии ферментативного звена АОС выявлена двухфазность изменений активности оксидоредуктазных и антиперекисных соединений (ферментов) в зависимости от тяжести те-

чения позднего токсикоза. При отеках беременных обнаружена активация ГР, СОД, каталазы, а при нефропатии I—III степени, преэклампсии и эклампсии имело место снижение активности энзимов. По-видимому, эта двухфазность в значительной мере обусловлена разным уровнем интенсивности реакций СРО при легком и тяжелом течении позднего токсикоза.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о снижении буферной емкости АОС организма беременной на фоне многократного усиления реакций СРО при всех клинических формах позднего токсикоза.

Согласно полученным данным, можно предположить, что в условиях несостоятельности антиоксидантной системы организма беременной «мишенью» для биологического действия патогенных агентов (дисульфидов, ДАК, перекисных соединений, синглетного кислорода и др.) являются белки, нуклеиновые кислоты, субстраты липидной природы, окисление которых приводит к их модификационным изменениям и, как следствие этого, — к нарушениям биологической активности, синтеза, транспорта ферментов, гормонов, витаминов, медиаторов, изменениям рецепции, мембранной проницаемости, а также к энергетическому дефициту и нарушениям транспорта гемоглобином кислорода и утилизации его тканями. Это приводит к радикальным изменениям режимов жизнедеятельности организма и, в конечном итоге, к дезинтеграции гуморальных и клеточных механизмов защиты, что и может явиться основой нарушений деятельности ЦНС и ВНС, угнетения процессов тканевого дыхания, увеличения сосудистой проницаемости и внутрисосудистых расстройств. В свою очередь, результатом указанных нарушений являются изменения циркуляторного гомеостаза и системы гемостаза, сосудистой реактивности и микроциркуляции, сердечной деятельности, а также расстройств легочного газообмена, что и приводит к развитию гипоксии тканей и органов. В дальнейшем гемоциркуляторные нарушения в сочетании с тканевой и клеточной гипоксией приводят к функциональным и морфологическим изменениям в органах и системах жизнеобеспечения — мозге, печени, почках, плацентарной системе и др. Вследствие неспособности органов и систем, регулирующих гомеостаз, к устранению проме-

жуточных и конечных продуктов обмена, возникают метаболические расстройства, характеризующиеся избыточным накоплением в организме недоокисленных продуктов обмена, свободных радикалов, перекисных соединений, что приводит к метаболическому ацидозу. Последний способствует прогрессированию обменных нарушений, в частности, к истощению компонентов АОС организма беременной. Так создается порочный круг, усугубляющий изменения гомеостаза при позднем токсикозе.

Таким образом, все сказанное выше позволяет предположить, что патофизиологические механизмы позднего токсикоза беременных обусловлены антиоксидантной недостаточностью. Первостепенное значение при этом имеют нарушения, касающиеся центральных и периферических нервных механизмов, сердечной деятельности, сосудистого и внутрисосудистого русла, процессов тканевого дыхания в организме матери, которыми определяется последовательность патологических сдвигов, приводящих к отеку, гиповолемии, диспротеинемии и дисэлектrolитемии, нарушениям микроциркуляции, олигурии, гипертензии, нарушению маточно-плацентарного кровообращения, гипотрофии и риску внутриутробной гибели плода, выявленных нами при изучении данной патологии.

Выраженность клинических проявлений заболевания, по нашему мнению, зависит как от силы и длительности действия патогенных факторов риска, так и от степени истощения компонентов АОС, роль которых сводится к защите биосубстратов организма беременной от патогенного действия этих факторов.

В пользу нашего предположения говорит терапевтический эффект, достигаемый при комплексном применении триады препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, — унитиола, аскорбиновой кислоты и токоферола.

Не вызывает сомнений необходимость продолжения исследований, направленных на всестороннее и глубокое изучение молекулярных механизмов антиоксидантной защиты при позднем токсикозе беременных, что позволит пересмотреть некоторые традиционные представления о патогенезе заболевания и, соответственно, его фармакотерапию.

Определение соотношения концентраций восстанов-

ленных и окисленных форм тиолов и аскорбиновой кислоты SH/SS и КА/ОФ в крови как способ лабораторной диагностики клинических форм и степени тяжести поздних токсикозов [Соколовский В. В., Баскаков В. П., Абрамченко В. В. и др., 1982]. В литературе последних лет уже неоднократно высказывалось мнение о том, что редуцированные формы (SH-группы и КА) являются мало информативными и не всегда объективными показателями истинного состояния окислительно-восстановительного равновесия в тиол-дисульфидной и аскорбатной системах. Достоверное представление о состоянии равновесия в указанных системах возможно лишь на основании оценки соотношения концентраций восстановленных и окисленных форм тиолов и аскорбиновой кислоты SH/SS и КА/ОФ [Соколовский В. В. и др., 1974].

В связи с этим у больных, страдающих поздним токсикозом (отечно-нефротическая форма), определялись не только редуцированные формы (КА- и SH-групп), но и их окисленные производные (ОФ- и SS-группы). Критериями, характеризующими состояние и степень выраженности нарушений в исследуемых системах, явились восстановительно-окислительные коэффициенты SH/SS и КА/ОФ.

Выявленные нарушения характеризовались увеличением содержания окисленных форм аскорбиновой кислоты и белковых SS-групп, уменьшением редуцированных форм КА и белковых SH-групп, а также снижением восстановительно-окислительных коэффициентов SH/SS и КА/ОФ. Указанные изменения коррелировались с тяжестью течения патологии. Вместе с тем необходимо отметить, что на фоне количественного увеличения окисленных форм и белковых SS-групп, в ряде случаев в крови больных одновременно определялось относительно высокое содержание редуцированных форм КА- и SH-групп. В этих случаях, оценивая глубину нарушений в белковой тиол-дисульфидной и аскорбатной системах только лишь по количественному содержанию восстановленных форм и белковых SH-групп, без учета показателей их окисленных форм и SS-групп, складывалось впечатление о незначительных сдвигах окислительно-восстановительного равновесия в исследуемых системах. Показатели КА- и SH-групп свидетельствовали о легком течении патологии. В то же

время, на основании клинической картины заболевания, у больных было диагностировано тяжелое течение позднего токсикоза.

Таким образом, редуцированные формы АК и белковых SH-групп являются малоинформативными и не всегда объективными показателями истинного состояния окислительно-восстановительного равновесия. Использование их в акушерской практике в качестве критериев, характеризующих состояние и степень выраженности нарушений в тиол-дисульфидной и аскорбатной системах крови больных, а также тестов лабораторной диагностики клинических форм поздних токсикозов, может привести к ошибочному заключению о состоянии равновесия в указанных окислительно-восстановительных системах и, следовательно, о тяжести клинического течения патологии.

Предлагаемые восстановительно-окислительные коэффициенты SH/SS и KA/ОФ исключают возможность подобной ошибки, являются объективными и информативными показателями, что позволяет рекомендовать их в качестве достоверных ранних прогностических и диагностических тестов.

Способ лабораторной диагностики клинических форм и степени тяжести поздних токсикозов путем определения показателей стабильности липопротеиновых комплексов в сыворотке крови [Соколовский В. В., Баскаков В. П., Абрамченко В. В., Варфоломеев Д. И., Костюшов Е. В., 1982].

Нарушению синтеза и стабильности липопротеиновых комплексов (ЛПК) придается большое значение в патогенетических механизмах увеличения мембранной проницаемости и развитии гипоксии при различных заболеваниях. Учитывая важность этой информации для понимания патогенеза позднего токсикоза, нами определялась стабильность ЛПК в сыворотке крови больных, изучалась их роль в биохимических механизмах, лежащих в основе сосудистых нарушений и развитии гипоксии при данной патологии. Для определения прочности связи «липид-белок» в ЛПК мы использовали метод Л. Л. Делямура (1968).

Результаты исследования показали, что если в поздние сроки нормально протекающей беременности имеется лишь тенденция к изменению стабильности ЛПК, то при позднем токсикозе дестабилизация ЛПК

явно выражена, при этом она тем значительнее, чем тяжелее течение заболевания. Особенно ценным является то, что изменения показателей стабильности ЛПК определялись раньше выраженных клинических симптомов патологии.

Кроме того, отмечалась нормализация показателей стабильности ЛПК при клиническом выздоровлении больных.

Учитывая значение обнаруженных нарушений в патогенетических механизмах развития патологии, мы пришли к выводу о целесообразности определения показателей стабильности ЛПК сыворотки крови с целью использования их в акушерской практике в качестве ранних прогностических и диагностических тестов оценки развития поздних токсикозов, контроля эффективности лечения и определения сроков госпитализации больных с данным заболеванием.

Показания к применению антиоксидантов в акушерской практике

Выраженность клинических проявлений позднего токсикоза, по нашему мнению, зависит от силы и длительности действия патогенных факторов и от степени истощения компонентов биоантиоксидантной системы (небелковой тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных систем). Исходя из этого, с целью коррекции выявленных нарушений в общепринятую схему лечения позднего токсикоза беременных были дополнительно включены лекарственные средства, обладающие антиоксидантными свойствами, — 5% раствор унитиола и 5% раствор натриевой соли аскорбиновой кислоты.

Комплексная интенсивная терапия проведена 93 больным с поздним токсикозом: 43 (контрольная группа) получали лечение по общепринятой схеме; 50-и (основная группа) проводилась терапия, при которой в общепринятую схему лечения была включена комбинация указанных препаратов. Показатели состояния тиол-дисульфидной и аскорбатной систем с вычислением коэффициентов SH/SS и KA/ОФ определялись до и на 6-е сутки лечения.

Первая серия исследований. 43 больные контрольной группы (отеки беременных, нефропатия I—III степени) получали лечение по общепринятой схеме: диетотерапия, курс инъекций магния сульфата, транквилизаторы, спазмолитики, мочегонные, гипотензивные, антигистаминные препараты и др. Кроме того, проводилась инфузионная терапия гемодезом, реополиглюкином, комплексом аминокислот и альбуминов. Препараты назначались по показаниям в зависимости от формы и степени тяжести патологии. Несмотря на клиническое улучшение течения заболевания, показатели величин коэффициентов SH/SS, KA/ОФ, используемых нами в качестве объективных критериев, характеризующих истинное состояние окислительно-восстановительного равновесия в тиол-дисульфидной и аскорбатной системах, и устойчивости ЛПК крови по сравнению с показателями до лечения существенно не изменились, что мы рассматриваем как свидетельство продолжающегося патологического процесса.

Вторая серия исследований. 50-и больным основной группы (отеки беременных, нефропатия I—III степени) кроме препаратов, предусмотренных общепринятой схемой лечения, вводили 5% раствор унитиола (из расчета 1 мл на 10 кг массы тела на введение) в сочетании с 5% раствором натриевой соли аскорбиновой кислоты (2 мл), 3 инъекции в сутки.

Терапевтический эффект выражался в нормализации исследуемых показателей (SH/SS, AK/ОФ и устойчивости ЛПК крови) у больных с отеками и нефропатией I степени и значительном их улучшении у женщин с нефропатией II и III степени по сравнению с показателями до лечения. Наряду с этим отмечалось клиническое улучшение течения заболевания.

Проводилось сравнение терапевтического эффекта у 50 больных основной группы с результатами лечения 43 больных контрольной группы. Анализ полученных данных показал, что при включении унитиола с аскорбиновой кислотой в комплекс общепринятых терапевтических средств, у больных основной группы повышалась эффективность и значительно снижались сроки лечения. В частности, стойкое клиническое улучшение состояния отмечено у 33 (76,74%) больных контрольной группы на $8,24 \pm 0,58$ -й день лечения, в то время как у 48 (96%) пациентов, леченных по нашей

методике, стойкое улучшение наступало на $5,12 \pm 0,48$ -й день ($p < 0,001$). У больных основной группы быстрее нормализовалось артериальное давление, уменьшались отеки, улучшались клинические и биохимические показатели крови.

Изучение особенностей течения родов у обследованных больных показало, что при применении в комплексной терапии унитиола с аскорбиновой кислотой снизилось в 3 раза число преждевременных и запоздалых родов, в 3 раза число патологических кровопотерь и в 2,5 раза число оперативных вмешательств. Средняя продолжительность родов (в часах) сократилась с $16,4 \pm 3,8$ в контрольной группе (лечение по общепринятой схеме) до $9,6 \pm 2,3$.

Положительный терапевтический эффект, полученный при применении унитиола с аскорбиновой кислотой, подтверждает патогенетическую роль тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных систем в развитии позднего токсикоза беременных и позволяет рекомендовать их применение в комплексном лечении данной патологии.

Показанием к сочетанному применению унитиола с аскорбиновой кислотой является гипоксия плода. Данные объективного изучения состояния плода методом кардиотокографии показали, что при однократном применении указанных средств у 36-и рожениц, страдающих поздним токсикозом, состояние сердечной деятельности плода после внутримышечного (22 роженицы) и внутривенного (14 рожениц) введения унитиола с аскорбиновой кислотой в I периоде родов характеризовалось статистически достоверным увеличением внутриминутных колебаний частоты сердцебиения плода с $4,05 \pm 0,28$ до $6,04 \pm 0,28$ уд/мин ($p < 0,001$) после внутримышечного и с $4,22 \pm 0,35$ до $6,66 \pm 0,34$ уд/мин ($p < 0,001$) после внутривенного введения препаратов, а также повышением миокардиального рефлекса с $16 \pm 1,34$ до $20,05 \pm 1,12$ ($p < 0,05$) после внутримышечного и с $13,11 \pm 2,61$ до $18,72 \pm 1,14$ ($p < 0,05$) после внутривенного введения препаратов, что указывает на улучшение состояния плода.

Применение комбинации унитиола с аскорбиновой кислотой возможно при лечении слабости родовой деятельности, которое проведено у 46-и рожениц в I периоде родов. Данные клиники и наружной многока-

нальной гистерографии, которая проводилась на протяжении всего I периода родов, показали статистически достоверное повышение маточной активности, выражающееся в увеличении амплитуды с $8,76 \pm 0,44$ до $11,39 \pm 0,61$ мм ($p < 0,001$) после внутримышечного (32 роженицы) и с $9,53 \pm 0,9$ до $14,37 \pm 1,15$ мм ($p < 0,05$) после внутривенного введения (14 рожениц) препаратов и возрастанием частоты сокращений матки за 10 мин с $3,13 \pm 0,34$ до $4,22 \pm 0,31$ ($p < 0,05$) после внутримышечного и с $3,18 \pm 0,16$ до $4,37 \pm 0,35$ ($p < 0,001$) после внутривенного введения.

Это дает основание считать, что применение унитиола и аскорбиновой кислоты в родах способствует улучшению обменных процессов в миометрии, следствием чего является повышение маточной активности.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости применения смеси указанных антиоксидантов в акушерской практике в комплексной терапии позднего токсикоза беременных, с целью интра- и антенатальной защиты плода, а также в качестве средств, усиливающих родовую деятельность.

ГЛАВА 9.

Обоснование к применению антигипоксантов в акушерской практике

Последние 20 лет в нашей стране активно разрабатываются вопросы использования антигипоксантов — специальных средств для терапии гипоксических состояний. Под прямыми антигипоксантами понимают лекарственные средства, которые позволяют уменьшать или ликвидировать последствия кислородного голодания и не обладают иными фармакологическими свойствами.

В настоящее время известны несколько групп антигипоксантов: улучшающие кислородотранспортную функцию крови; действующие на клеточном уровне;

снижающие кислородные запросы тканей; активаторы анаэробного синтеза АТФ и глюконеогенеза; образотворители искусственных редокс-систем; стабилизаторы биологических мембран.

Организм плода с точки зрения энергетического обмена обладает рядом существенных особенностей:

- ограниченные возможности транспорта кислорода;

- превалирующая роль гликолиза в энергетическом обмене, особенно при экстремальных условиях;

- критические уровни кислотно-основных параметров крови плода, т. е. относительно низкая буферная емкость крови и иных сред, которая быстро истощается во время родов или иных экстремальных ситуаций;

- ограниченные транспортные и обменные возможности для освобождения от избытка углекислоты.

Учитывая эти особенности энергетического обмена плода, идеальный антигипоксикант должен обладать следующими свойствами: улучшать транспорт кислорода за счет увеличения сродства гемоглобина к кислороду и передачи его к органам с более низкими пороговыми значениями напряжения кислорода; способностью как непосредственного, так и опосредованного воздействия на кислотно-основное состояние плода с целью разгрузки буферных систем; экономить потребление кислорода тканями плода.

Исходя из этого, с целью поиска наиболее эффективных антигипоксикантов для акушерской практики, вначале мы провели экспериментальные исследования по изучению различных антигипоксикантов, обладающих различными патогенетическими механизмами воздействия.

Экспериментальная проверка противогипоксической активности и основных фармакологических свойств и фармакокинетики была проведена в 155 опытах на мышах, в 136 на самках кролика и в 24 на собаках [Моисеев В. Н. и др., 1987, 1988; Абрамченко В. В. и др., 1988 а].

В 148 опытах на 423 плодах с созданием моделей острой и хронической гипоксии плода исследовали сравнительную эффективность антигипоксикантов из различных фармакологических групп (гутимины, ацизола, олифена, амтизола, полуальдегида янтарной кисло-

ты, тримина). Исследования проведены на плодах самок кролика при сроке беременности 28—30 дней.

Ход эксперимента: самкам кролика внутривенно вводили промедол (5—10 мг/кг массы животного) и производили срединную лапаротомию, в рану во влажные подогретые до температуры тела салфетки выводили оба плодовместилища. После этого в тело 2—3-х плодов одного рога матки вводили однополюсные ЭКГ электроды и двухполюсные точечные реографические электроды по максимальному размеру плода. Плоды второго рога также подключались к функциональной аппаратуре, но служили в качестве контрольной группы. Затем в первом роге после введения антигипоксанта перевязывали все преплацентарные сосуды, а во втором роге — до введения лекарственных средств. Регистрация ЭКГ плода и его трансторакальной реограммы проводилась вплоть до исчезновения электробиопотенциалов.

После извлечения рогов матки в основном и контрольном рогах перевязывали примерно 50% преплацентарных сосудов, затем зашивали рану брюшной полости провизорными швами с последующей активной антибактериальной терапией, оставляли животное интактным в течение суток. Через 24 и 48 часов после перевязки сосудов вновь извлекали маточные рога, накладывали электроды на основные плодовместилища и контрольные плодовместилища (так как в данном случае все плоды входили в основную группу наблюдений) и, после определения исходных данных, вводили антигипоксанта с последующей регистрацией показателей сердечной деятельности плодов в течение 4—6 часов, т. е. до полного угасания действия препаратов.

Кроме того, было проведено 155 опытов на мышках линии Вистар с целью определения противогипоксического эффекта и острой токсичности отдельных препаратов. Для выяснения фармакокинетики антигипоксантов было осуществлено 24 эксперимента на собаках с введением интактным животным препаратов с последующим забором крови через 5, 10, 20, 40, 60, 120 мин, 4, 6 ч.

Эффективность антигипоксантов при лечении острой и хронической гипоксии оценивали по данным ЭКГ плода и объемной трансторакальной реограмме плодов (амплитуде реографической волны — APB). Модели ос-

трой и хронической гипоксии плода создавались по методикам А. М. Новикова и В. В. Карпова (1970) и М. М. Вартановой (1984).

Острая токсичность определялась по методу пробит-анализа по Личфиду — Уилкоксону при внутрибрюшном введении препарата [Беленький М. Л., 1963], а противогипоксический эффект — при «подъеме» мышей на высоту 11 км в барокамере.

Определение концентраций антигипоксантов в сыворотке крови осуществлялось с использованием метода жидкостной хроматографии высокого давления.

В проведенных экспериментах подбирались дозы вводимых антигипоксантов, эквивалентных при применении у человека. Различные формы амтизола вводили в дозе 3—4 мг/кг массы животного, в отдельных случаях до 10 мг/кг; олифен — 3—5 мг/кг массы животного; ацизол — 10—15 мг/кг; полуальдегид янтарной кислоты — до 50 мг/кг; тримин — 15 мг/кг; гутимин — 3 мг/кг.

Результаты исследований приведены в табл. 4 и 5. Установлено, что наиболее эффективными антигипоксантами при лечении острой и хронической гипоксии плода были *амтизол* и *тримин*.

В то же время использование олифена и янтарной кислоты было сравнительно малоэффективным, так как олифен позволял увеличивать время переживания плодами острой гипоксии на 30—35%, а полуальдегид янтарной кислоты — на 40—45%. Бисцинкосульфат (средство, улучшающее транспортную функцию крови), так же, как и приведенные выше препараты, обладает несомненным антигипоксическим эффектом [Моисеев В. Н., Абрамченко В. В., Урюпов О. Ю., 1987].

Интересно отметить, что ацизол был неэффективен при создании острой и хронической гипоксии плода. В то же время в 12 экспериментах с созданием модели гемической гипоксии плода путем замены 40—50% крови у самок кроликов плазмозамещающим раствором, препарат позволял полностью нормализовать состояние плода по данным его сердечной деятельности в течение 3—4 ч.

В эксперименте изучен бисцинкосульфат — препарат с отчетливым противогипоксическим действием на основе повышения сродства гемоглобина к кислороду при сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина влево. Препарат вводился в дозе 10—15 мг/кг массы жи-

Основные показатели состояния плода при острой гипоксии (в каждой группе по 48 плодов)

Показатель	№ группы	Исходное состояние*	Продолжительность острой гипоксии плода (мин)					
			20	40	60	80	100	160
ЧСС ₁ (уд/мин)	1	235±3	191±1	48±2	30±3	—	—	—
	2	228±4	218±3	157±7*	94±6**	50±4**	23±2**	—
	3	230±3,1	198±3,3	129±3,0**	127±4**	129±3	84±2**	57±2
АРВ (%)	1	69±1	53±1	24±1	10±1	—	—	—
	2	70±1	72±1**	44±1**	30±1**	20±1**	12±1**	—
	3	75±1	62±1	52±2**	34±1**	33±1**	27±1**	19±1

* 1 — контрольная группа; 2 — группа с введением различных форм амтизола; 3 — группа с введением тримина.

** Достоверность различий ($p < 0,05$)

Основные показатели состояния плода при хронической гипоксии контрольной группы (1), при лечении различными формами амтизола (2), тримином (3)

Показатель	№ группы	Исходное состояние	Хроническая гипоксия плода после перевязки преплацентарных сосудов			
			24 часа		48 часов	
			До введения амтизола или тримина	Через 60 минут после введения	До введения амтизола или тримина	Через 60 минут после введения
ЧСС (уд/мин ⁻¹)	1	249±9	294±7*	—	289±7	—
	2	258±8	296±7*	250±8*	307±7*	257±8*
	3	263±6	312±8*	231±5*	299±9*	227±7*
АРВ (%)	1	73±1	39±2*	—	34±2	—
	2	74±2	37±2*	54±1*	32±2*	48±2*
	3	68±2	31±1*	65±2*	27±1*	62±2*

Примечание. Количество плодов в группах 21—24.

* $p < 0,05$.

вотного за 20—30 мин до перевязки преплацентарных сосудов или через 24 и 48 часов после создания модели хронической гипоксии плода. Как в том, так и в другом случаях не удалось выявить прогипоксического эффекта бисцинкосульфата, в то же время с его помощью удавалось полностью ликвидировать патологические сдвиги в состоянии плода в условиях создания гемической гипоксии путем искусственной гемодилюции. Здесь, вероятно, следует учитывать данные Н. Л. Гармашевой и Н. Н. Константиновой (1985) о том, что примером хронической внутриутробной гипоксии, не связанной с плацентарной недостаточностью, является вторичная гипоксия плода, вызванная уменьшением содержания кислорода в крови матери. Такая ситуация наблюдается в случаях проживания матери в высокогорных районах или при наличии у нее анемии. При этом здоровый плод и неповрежденная плацента проявляют интенсивные реакции адаптации, которые могут в известной степени предохранить плод от отставания в развитии, несмотря на нарушение кислородного режима у матери. При этом любые заболевания и патологические состояния матери, нарушающие ее кислородный режим, могут вызвать у плода хроническую гипоксию. Любые изменения, ухудшающие условия снабжения кислородом, особенно опасны для плодов, отстающих в развитии и склонных к гипоксическим реакциям. Н. Л. Гармашева и Н. Н. Константинова (1985) полагают, что приспособительные реакции плода при хроническом недостатке кислорода в непосредственно окружающей его внешней среде в основном такие же, как у матери, и проявляются в усилении гемопоэза и стимуляции механизмов внешнего дыхания. Различие состоит в том, что у матери последнее выражается в одышке и усилении перфузии легких кровью, а у плода — в увеличении интенсивности кровотока через плаценту. Кроме циркуляторных, у плода есть и метаболические особенности. Rooth (1980) описывает их так. У плода метаболический ацидоз приводит к более значительному снижению рН, чем после рождения. Главная причина этого различия состоит в том, что у плода нет открытой системы для CO_2 , которая есть при легочном дыхании. Легкие могут вывести любой избыток CO_2 , возникающий при метаболическом ацидозе, а плацента не может. Если у плода

есть метаболический ацидоз, вызванный избытком CO_2 , образующегося у него, как и у взрослого, из углеводов, жиров и белков, то рН снижается под двойным воздействием. Второй неблагоприятный фактор у плода — относительно низкая буферная емкость крови, обусловленная меньшим содержанием белков в плазме. Метаболический ацидоз для плода опаснее, чем для взрослого, еще и потому, что у плода метаболическому ацидозу, вызванному недостатком кислорода, обычно предшествует увеличение CO_2 , которое может повлиять на рН. Поэтому даже умеренный метаболический ацидоз у плода является угрожающим.

Во второй группе экспериментов испытывался олифен (П-диокси-О-фенилен) — натриевая соль поли-тиосерной кислоты. По имеющимся литературным данным, этот препарат, благодаря высоким электронно-акцепторным свойствам, непосредственно действует на дыхательную цепь митохондрий. В условиях гипоксии он повышает эффективность тканевого дыхания, в постгипоксическом периоде — за счет шунтирующего механизма в переносе электронов способствует быстрой разгрузке тканей от недоокисленных продуктов, нормализации рН и восстановлению функций митохондрий. Олифен вводился в средней дозе 10 мг/кг массы животного. При острой гипоксии препарат статистически достоверно увеличивал время переживания плодами гипоксического состояния на 30—35%, при этом также происходила нормализация кислотно-основного состояния крови самок кролика, закономерно измененная во время опытов за счет создания большой зоны гипоксического повреждения в условиях хирургического вмешательства большого объема. При лечении хронической гипоксии плода олифен был малоэффективен, хотя и позволял статистически достоверно уменьшить на 7—10% патологическую тахикардию у плодов. Продолжительность действия препарата в этих наблюдениях составила в среднем 90 мин.

В третьей группе экспериментов испытывалась янтарная кислота. Наиболее вероятным механизмом антигипоксического действия этого препарата считается генерация АТФ в анаэробных условиях при обращении реакций в дикарбоновой части цикла трикарбоновых кислот с образованием сукцината в качестве конечного продукта. В то же время имеется много усло-

вий, лимитирующих этот механизм при гипоксических состояниях и, прежде всего, ацидоз, дефицит гексоз и накопление сукцината. Нельзя также исключить и стабилизацию мембран, как один из механизмов действия янтарной кислоты [Моисеев В. Н., Абрамченко В. В., 1988]. Препарат вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг массы животного, он увеличивал переживаемость плодами острой гипоксии статистически достоверно на 45—50%. При хронической гипоксии плода введение янтарной кислоты достоверно уменьшало патологическую тахикардию у плодов на 12—17%. Необходимо подчеркнуть, что изменения кислотно-основного состояния крови животных не отличались от соответствующих значений в контрольных группах и, в отличие от группы опытов с применением олифена, постоянно отмечался выраженный метаболический ацидоз.

В четвертой и самой значительной группе экспериментов изучалась эффективность циклической формы гутимина (амтизол и тримин). По многочисленным данным, антигипоксический эффект гутимина и его производных носит универсальный и многокомпонентный характер и реализуется через активацию гликолиза без увеличения потребления кислорода на фоне активного включения лактата в циклы Кребса и Кори; блокаду свободного окисления, снижение тканевого дыхания и одновременно поддержания сопряженности окисления и фосфорилирования; торможение процессов ПОЛ; повышение активности Na/K насоса при гипоксии; увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера; оптимизацию снабжения кислородом органов; стимуляцию гипофизарно-адреналовой и серотонинергической систем [Моисеев В. Н. и др., 1988].

Профилактическое применение циклической формы гутимина (амтизола) при острой гипоксии плода с использованием внутривенного введения в дозе 50—100 мг/кг массы животного позволяло почти в два раза увеличить время переживания плодами гипоксического состояния с 71 ± 1 в контрольной группе до 136 ± 3 минут ($p < 0,01$). Препарат также уменьшал скорость углубления метаболического ацидоза и в организме самки кролика.

При хронической гипоксии плода введение амтизола полностью устраняло нарушения сердечной деятельности плода в течение 3,5 ч. Так, частота сер-

дечных сокращений плодов уменьшалась с 296 ± 7 до 250 ± 8 уд/мин ($p < 0,05$) через 24 ч после окклюзии преплацентарных сосудов, и с 307 ± 7 до 257 ± 8 уд/мин ($p < 0,05$) через 48 ч. На 45—50% увеличивались объемные показатели кровообращения ($p < 0,05$) по данным реографических исследований.

Возможность профилактики острой и лечения хронической гипоксии плода в эксперименте с применением нового антигипоксанта — тримина является перспективным средством в акушерской практике [Абрамченко В. В., Пастушенков Л. В., Моисеев В. Н., 1988]. Так, при острой гипоксии профилактическое внутривенное введение 15 мг/кг тримина увеличивало время переживания плодами гипоксии с 71 ± 1 до 157 ± 4 мин ($p < 0,05$), причем эффективное кровообращение в организме плода при использовании тримина сохранялось вплоть до 120—130 мин, в то время как в контрольной группе — лишь до 35—40 мин. Сравнение с имеющимися в литературе данными по аналогичным экспериментам с применением гутимина, где время переживания плодами острой гипоксии составило 128 ± 3 мин, позволяет утверждать, что тримин в среднем на 22% более эффективен при профилактике острой гипоксии плода. При хронической гипоксии внутривенное лечебное введение тримина в той же дозе позволяло полностью нормализовать сердечную деятельность плодов. Длительность действия препарата составляла 1,92 ч.

В связи с тем, что наиболее эффективными средствами оказались производные гутимина и тримин, детальное исследование фармакокинетических свойств и прочих констант проводилось только с этими препаратами.

Изучение противогипоксической активности двух форм амтизола (основание и гидрохлорид) осуществлялось при «подъеме» на высоту в барокамере и показало, что выживаемость мышей в контрольной группе составила $16,7 \pm 1,8\%$, у животных после введения основания амтизола — $71,4 \pm 2,6\%$, при использовании гидрохлорида — $57,1 \pm 3,3\%$, а при введении гутимина — $40,2 \pm 2,2\%$.

Различия данных контрольной группы по сравнению с гутимином и амтизолом в обеих формах были статистически значимы по критерию Пирсона ($p < 0,01$), также значимы они были и при сравнении амтизола

Основные показатели фармакокинетики основания и гидрохлорида амтизола в зависимости от метода введения

Показатель	Метод введения	Амтизол	
		Основание	Гидрохлорид
Модель элиминации	Одномоментный Одномоментный (т. е. в одну 30-минутную инфузию) Капельный	$62,0 \times e^{-0,0095 \times t}$ $45,6 \times e^{-0,0019 \times t}$	$50,2 \times e^{-0,0092 \times t}$ $39,0 \times e^{-0,0037 \times t}$
T _{1/2} (период полувыведения) (мин)	Одномоментный Капельный	73 372	75 187

Примечания. t — время от момента окончания введения препарата; e — основание натуральных логарифмов.

с гутимином ($p < 0,05$). Различия показателя в группах с применением двух форм амтизола были недостоверны ($p > 0,5$).

Сравнение острой токсичности выявило, что ДЛ₅₀ для основания амтизола составляет 2,57 ммоль/кг (304 мг/кг), а для гидрохлорида — 2,10 ммоль/кг (321 мг/кг). Прямые пробит-анализа были параллельны, а различия между ними статистически незначимы ($p > 0,5$).

Таким образом, защитное действие обеих форм амтизола практически одинаково и превосходит противогипоксический эффект гутимина в среднем на 24%. Основание и гидрохлорид амтизола не отличаются по острой токсичности.

Основные данные по фармакокинетике двух форм амтизола представлены в табл. 6. Существенные различия отмечаются лишь при сравнении разных способов его введения. При капельном введении максимум его концентрации в крови несколько ниже, чем при одномоментном, но элиминация амтизола в этом случае происходит намного медленнее (в 2,5—5 раз). Кроме того, если периоды полувыведения (T_{1/2} при одно-

моментном назначении обеих форм примерно одинаковы, то при капельном введении для основания амтизола этот показатель вдвое выше, чем для гидрохлорида. Это позволяет отдать предпочтение капельному введению основания амтизола, так как эта форма препарата и путь введения обеспечивают наиболее стабильную концентрацию действующего вещества в крови. Можно предположить, что при одномоментном введении обе формы препарата элиминируют из крови главным образом благодаря перераспределению в тканевом депо, и различия между ними поэтому не наблюдается. При капельном введении ведущим фактором элиминации может явиться не перераспределение вещества, а выделение его почками, которое совершается значительно медленнее. В случае использования гидрохлорида амтизола вводимые ионы хлора могут умеренно стимулировать диурез и, следовательно, ускорять элиминацию этой формы препарата.

Исследование фармакокинетики основания амтизола при лечении острой и хронической гипоксии плода в экспериментах на беременных самках кролика также выявило, что период полувыведения амтизола в среднем равнялся 38 мин, а кинетическая модель элиминации препарата из крови самок имела вид: $[C-44,7 \text{ хе}^{-0,0098 \times t}] \text{ мкг/мл/мин.}$

Исследования характеристик тримина (3-(3-морфолиноэтилтио)-1,2,4-триазино (5,6-8) индол моногидрат дегидрохлорид), в частности, определение концентраций его в плазме крови собак методом жидкостной хроматографии высокого давления, показало, что при использовании средних терапевтических доз (15 мг/кг массы животных) период полувыведения препарата составляет 76 минут. Падение концентрации тримина в плазме крови подчиняется зависимостям, хорошо укладывающимся в простую модель кинетической элиминации: $[C-61,4 \times 10^{-0,0092 \times t}]$, где C — концентрация тримина в сыворотке крови собак после однократного внутривенного введения препарата; e — основание натуральных логарифмов; t — время в минутах.

Средняя продолжительность действия тримина составляла в экспериментах около 4,5 часа. При исследовании фармакокинетических параметров амтизола у рожениц (9 женщин) также было выявлено, что снижение его концентрации в крови женщин подчиняется

простой модели кинетической элиминации: $[C-43,3x]1^{-0,0014x}$ [С-

Период полувыведения амтизола значительно отличался у разных женщин, что, по-видимому, было связано с особенностями его распределения у беременных, и в среднем составлял при внутривенном капельном введении (в течение 30 мин) 267 минут от момента окончания инфузии. Длительность действия препарата в среднем 5,5 часа.

Особое значение, на наш взгляд, имеют особенности распределения амтизола у рожениц. Уже через 15 мин от момента одномоментного или внутривенного капельного введения (всей дозы в 3—5 мг/кг массы тела) значительно большие концентрации препарата определялись в околоплодных водах и в крови плода, чем в плазме крови роженицы. С одной стороны, это подтверждает то, что амтизол хорошо проникает через гематоплацентарный барьер, а с другой — говорит о преимущественном накапливании лекарственного средства в околоплодных водах и в крови плода (табл. 7).

К 15-й мин от момента введения амтизола в околоплодных водах и крови плода отмечалась его статистически достоверно большая концентрация по сравнению с кровью роженицы. По-видимому, это связано с тем, что молекула амтизола является гидрофильной,

Таблица 7

Динамика распределения амтизола в жидкостных средах рожениц после одномоментного введения в дозе 3—5 мг/кг (n=9)

Концентрация амтизола (мкг/мл)	Время после введения препарата (мин)			
	1—2	5	10	15
Кровь роженицы	$9,8 \pm 0,5$	$7,4 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,3$
Околоплодные воды	0	$2,2 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,4$	$7,2 \pm 0,5$
Кровь плода	0	$6,1 \pm 0,7$	$7,2 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,4$

и поэтому препарат перераспределяется в среду с более высоким содержанием свободной воды.

С целью уточнения возможностей применения амтизола в акушерской практике как средства для лечения гипоксических состояний плода, в 9 опытах *in vitro* и *in vivo* изучалось влияние амтизола на спонтанную и индуцированную активность миометрия (изолированных полосок).

Установлено, что при количественной обработке амплитудно-временных параметров амтизол несколько снижал как спонтанную, так и индуцированную окситоцином сократительную активность миометрия. Очевидно, эти данные нельзя полностью переносить в клинику, так как эксперименты проводились на интактном миометрии, где любой антигипоксикант существенно снижает основной обмен организма (и миометрия в том числе) и, следовательно, снижает резервы для сократительной функции миометрия. В условиях же гипоксии организма оптимизация энергетического обмена на фоне действия антигипоксиканта, наоборот, создает дополнительные резервы макроэргических соединений для сократительной функции миометрия.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показали, что антигипоксикант амтизол, являясь высокоэффективным препаратом, позволяет значительно увеличить время переживания плодами острой гипоксии и устранить нарушения их сердечной деятельности при хронической гипоксии.

Амтизол обладает рядом несомненных положительных свойств для акушерской практики:

- является антигипоксикантом, эффект которого связан в первую очередь именно с оптимизацией энергетического обмена, позволяющей увеличить количество макроэргических соединений за счет направленного многокомпонентного действия;

- обладает длительным действием, что позволяет при различных способах введения добиться управляемого эффекта;

- избирательно накапливается в околоплодных водах и крови плода, что является несомненным достоинством при лечении гипоксических состояний плода;

- не приводит к выраженным изменениям сократительной активности миометрия, что определяет возможность его использования в родах;

Основные показатели состояния плода в родах при лечении начавшейся гипоксии циклической формой амтизола (n=96)

Показатель	Исходное состояние	Время после введения амтизола (мин)			
		30	60	120	240
ЧСС плода (уд/мин ⁻¹)	128±1	142±2	137±1	134±2	140±2
Внутриминутные колебания ЧСС плода (уд/мин ⁻¹)	2,1±0,1	11,4±0,3*	12,6±0,4*	11,8±0,2*	12,2±0,3*
Изменения ЧСС плода на схватку (уд/мин ⁻¹)	-18±1	6,9±0,2*	10,7±0,3*	13,2±0,4*	14,1±0,3*
Частота шевелений	1,4±0,03	2,3±0,005*	2,9±0,004*	3,0±0,006*	3,2±0,07*

* — величина показателя достоверно отличается от своего исходного значения (p<0,05).

— является одним из наиболее эффективных антигипоксантов, прошедших апробацию и подготовку к введению в широкую клиническую практику.

В клинической части работы из 243 рожениц групп высокого риска по возможности развития гипоксических состояний плода наиболее тщательно были проанализированы 96 рожениц, у которых по данным ЭКГ плода, наличию мекония в околоплодных водах, низким значениям рН крови из головки плода (проба Залинга) была диагностирована начавшаяся гипоксия плода. Роды у этих рожениц были проведены под мониторным наблюдением за характером сократительной деятельности матки и состоянием плода с рядом (3—4 раза) заборов проб крови из его головки.

Лечение гипоксии осуществлялось однократным введением циклической формы амтизола в дозе 3—5 мг/кг массы тела, в среднем 4,5 мг/кг в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 30 мин. У всех обследуемых рожениц не было существенных ухудшений сократительной деятельности матки, которые могли бы стать причиной нарушения жизнедеятельности плода.

Применение антигипоксанта позволило значительно улучшить состояние плода через 30—50 мин после начала инфузии (табл. 8).

Необходимо отметить, что наряду с улучшением состояния плода по данным кардиотокографии и прямой ЭКГ плода происходила нормализация кислотно-основного состояния его крови. рН крови из головки плода до введения амтизола был равен $7,18 \pm 0,004$, а после проведения курса противогипоксического лечения циклической формой гутимины составил $7,29 \pm 0,006$ ($p < 0,05$). рН крови из вены пуповины, полученной до первого вдоха новорожденного, равнялся $7,26 \pm 0,007$.

Таким образом, антигипоксанта существенно улучшал состояние плода в родах и, более того, оказывал профилактическое действие в плане наступления физиологического ацидоза, закономерно возникающего в процессе родов.

Как видно из табл. 9, лечение начавшейся гипоксии плода циклической формой гутимины существенно не меняло характер сократительной деятельности матки. Можно лишь с уверенностью говорить о незначительном увеличении ($p < 0,05$) частоты схваток и их

Основные показатели сократительной деятельности матки при лечении начавшейся гипоксии плода антигипоксантом (циклическая форма гутимины) (n=96)

Показатель	Исходное состояние	Время после окончания введения амтизола (мин)			
		30	60	120	240
Частота схваток (за 10 мин)	$2,2 \pm 0,03$	$2,8 \pm 0,05^*$	$3,0 \pm 0,02^*$	$3,1 \pm 0,03^*$	$3,3 \pm 0,05^*$
Амплитуда схваток (мм рт. ст.)	$36 \pm 0,5$	$37 \pm 0,6$	$42 \pm 0,4^*$	$52 \pm 0,8^*$	$56 \pm 0,9^*$
Длительность схваток (с)	$31,6 \pm 0,7$	$32,4 \pm 0,5$	$41,8 \pm 0,8^*$	$43,4 \pm 0,6^*$	$42,9 \pm 0,5^*$
Базальный тонус матки (мм рт. ст.)	$9,7 \pm 0,1$	$10,3 \pm 0,1$	$8,6 \pm 0,05$	$9,5 \pm 0,07$	$10,5 \pm 0,09$

* — различия показателя статистически достоверны по сравнению с исходными ($p < 0,05$)

амплитуды, несмотря на некоторое увеличение длительности схваток через 60 и 120 мин ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с прогрессированием усиления маточной активности в процессе родового акта. Это позволяет предполагать, что циклическая форма гутимина в незначительной степени усиливает сократительную деятельность матки. Наиболее важным, с нашей точки зрения, является тот факт, что введение амтизола не влияет на очень важный показатель сократительной деятельности матки — ее базальный тонус. Полученные клинические данные в большой степени соответствуют материалам экспериментальных исследований с учетом состояния плода, нарушений региональной гемодинамики и энергетического обмена матки в целом.

Одним из показателей эффективности противогипоксического лечения антигипоксантом может служить состояние 96 новорожденных, у которых в процессе родов были симптомы начавшейся гипоксии. Необходимо отметить, что у 5-и рожениц было оперативное родоразрешение: у двух — операция выходных акушерских щипцов, у трех — кесаревым сечением. В показаниях лишь у двух рожениц оперативное родоразрешение было произведено в связи с недостаточным эффектом противогипоксического лечения, у остальных — по другим показаниям. Интранатальной смерти плода не было.

Данные о состоянии плода и новорожденного представлены в табл. 10.

Таким образом, при лечении выраженных форм начавшейся гипоксии плода, т. е. таких, при которых есть не только изменения на кардиотокограмме и ЭКГ плода, но и выраженные метаболические изменения с развитием ацидоза, при использовании антигипоксанта лишь 15% новорожденных родились в состоянии асфиксии, тяжелая асфиксия с оценкой по шкале Апгар 4 и менее наблюдалась в 3% наблюдений. Через 5 мин после рождения не было зарегистрировано низких оценок. Это положение является важным, так как по данным наблюдений М. Доннер, К. Михельсона, Л. Г. Афониной и соавт. (1984) о динамике клинических симптомов повреждения нервной системы у детей, перенесших гипоксию в перинатальном периоде, диагноз гипоксии авторами ставился только в тех случаях, когда оценка по шкале Апгар у ребенка с о с т а в л я л а

Результаты анализа состояния новорожденных в зависимости от выраженности гипоксии плода (по рН крови из головки плода — проба Залинга)

рН крови плода	Оценка в баллах по шкале Апгар		
	8, 9, 10	5, 6, 7	4 и менее
7,15 и менее n=42	36(86%)* 39(93%)**	4(9%) 3(7%)	2(5%)
7,20—7,16 n=31	28(92%) 29(94%)	2(6%) 2(6%)	1(3%)
7,25—7,21 n=23	22(96%) 23(100%)	1(4%)	

* оценка новорожденных по шкале Апгар через 60 сек; ** на 5-й минуте.

6 баллов и меньше на 5-й минуте после рождения.

Использование антигипоксантов позволило уменьшить перинатальную смертность на 0,21%.

Реанимация плода сочетанным применением антигипоксантов и β-адреномиметиков в родах и при подготовке к операции кесарева сечения. Острая гипоксия плода в родах является одним из частых показаний к операции кесарева сечения и определяет актуальность поиска новых средств и методов предоперационной подготовки.

В 127 случаях у рожениц групп высокого риска развития гипоксических состояний плода и новорожденного проводилось комплексное обследование состояния плода в родах с использованием внутренней гистерографии, прямой электрокардиографии, определения кислотно-основного состояния крови из головки плода, и околоплодных вод.

В 21 наблюдении при выявлении комплексных показаний для абдоминального родоразрешения, ведущим в которых явилось прогрессирование симптомов гипоксии плода, проводили реанимацию плода путем последовательного введения внутримышечно 0,5 мг алулента и внутривенно — циклической формы гутимина из расчета 3 мг/кг массы тела роженицы [Абрамченко В. В., Моисеев В. Н., Урюпов О. Ю., 1988].

Исходное состояние характеризовалось снижением

осцилляций и миокардиального рефлекса на интегрированной ЭКГ плода соответственно до 2—4 и 6—8 сокращений в минуту, появлением в 8 случаях (38%) патологических децелераций по типу дип II с урежением ЧСС плода до 80—90 уд/мин. рН крови из головки плода и рН околоплодных вод составили соответственно $7,15 \pm 0,01$ и $7,09 \pm 0,01$. Существенно были снижены объемные показатели центральной гемодинамики: сердечный индекс в среднем на 25—30% был ниже своих нормальных значений ($p < 0,05$).

После введения алулпента, наряду с полным прекращением сократительной деятельности матки и снижением базального тонуса матки на 30—70% ($p < 0,05$), существенно возрастали объемные показатели кровообращения: сердечный индекс увеличивался в среднем на 40—90% ($p < 0,05$). При этом во всех случаях отмечалось улучшение состояния плода: рН крови из головки плода (проба Залинга) и околоплодных вод возрастали соответственно до $7,21 \pm 0,01$ и $7,12 \pm 0,01$ ($p_{1,2} < 0,05$), осцилляции и миокардиальный рефлекс увеличивались до 8—12 и 14—20 уд/мин.

Через 20—30 мин после введения циклической формы гутимина происходила дальнейшая нормализация показателей состояния плода. 14 новорожденных (67%) были оценены по шкале Апгар в 8—9 баллов, оценка остальных детей составила 6—7 баллов.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что сочетанное применение антигипоксантов и β -адреномиметиков позволяет существенно нормализовать функциональные и метаболические нарушения при гипоксических состояниях плода и могут быть рекомендованы для их предоперационной реанимации. Сочетанное использование этих препаратов может быть особенно эффективным в случаях, когда причиной гипоксии плода в родах являются аномалии родовой деятельности.

Таким образом, наиболее эффективными средствами из группы антигипоксантов при лечении острой и хронической гипоксии плода являются различные формы гутимина и тримин, а ацидоз, полуальдегид янтарной кислоты, олифен сравнительно мало эффективны.

По нашему мнению, циклическая форма гутимина и тримина позволяют более чем в два раза увеличить время переживания плодами острой гипоксии, а при

хронической гипоксии — в эксперименте позволяют нормализовать показатели их сердечной деятельности.

Амтизол и тримин обладают существенными достоинствами как фармакологические средства: длительным действием, сравнительно медленной элиминацией из крови, низкой токсичностью, высокой противогипоксической активностью при испытании на различных моделях, а также избирательно накапливаются в тканях плода и в околоплодных водах (амтизол).

Циклическая форма гутимина высокоэффективна при лечении тяжелых форм гипоксии плода в родах. Применение препарата позволяет нормализовать состояние плода в абсолютном большинстве наблюдений, в том числе и основные параметры его метаболизма, дает возможность уменьшить процент оперативного родоразрешения в интересах плода, значительно снизить частоту асфиксии новорожденного, перинатальную заболеваемость и смертность.

На основании проведенных исследований можно рекомендовать амтизол и тримин для применения в широкой акушерской практике.

ГЛАВА 10.

Психотропные препараты

Начиная с 1955 г., когда Laborit первый использовал аминазин для обезболивания родов, психотропные средства (аминазин, пропазин, дипразин и др.) получили широкое распространение в акушерской практике. В литературе 1960—1970 гг. имеются указания об отсутствии вредного влияния психотропных средств и их сочетаний с другими препаратами на плод и новорожденного, что открывает большие перспективы для их применения в акушерской практике.

Более того, имеется ряд клинических и экспериментальных данных, указывающих на то, что переход к плоду транквилизирующих средств и их сочетаний не может оказывать на него вредного влияния, ибо их применение способствует снижению его обменных процессов [Персианинов Л. С., 1962, 1970; Сенке-

вич Б. Я., 1962; Грищенко В. И., 1963, 1964; Бобик Ю. Ю., 1965], улучшает маточно-плацентарное кровообращение [Орловский В. М., 1964; Грищенко В. И., 1964], уменьшает чувствительность плода ко всякого рода раздражителям и тем самым способствует предупреждению внутриутробной гипоксии, а также повышает его устойчивость к гипоксии и даже оказывает лечебный эффект при асфиксии [Creze, 1965; Koleta, 1961].

Улучшение состояния плода отмечено не только при применении этих препаратов во время беременности, но и при использовании их в родах.

Чрезвычайно важным является установленное рядом клиницистов снижение числа гипоксии плодов и асфиксии новорожденных у тех рожениц, у которых производилось обезболивание родов психотропными средствами [Гусейнов А. Г., 1966; Bryans, Mulherin, 1959; Cech, Suk, Brestak, 1962; Fitzpatrick, Blois, Kushner, 1960; Neugebauerova, 1962 и др.]. В. И. Бодяжина (1964) указывает на чрезвычайную важность изучения таких средств, которые бы способствовали усилению приспособительных реакций плода с целью лучшей адаптации его к интра- и постнатальному периоду.

В литературе имеются клинко-экспериментальные данные, указывающие, что психотропные препараты, частично задерживаясь плацентой, переходят к плоду. При этом, чем более совершенный метод применялся для определения препарата в крови матери и плода (особенно с изотопной техникой), тем более убедительные данные получают о переходе психотропных средств к плоду [Грищенко В. И., 1964; Усанова М. И., 1966; Koleta, 1961; Crawford, 1965 и др.].

Изучение литературы о влиянии психотропных средств на плод и новорожденного позволяет, как нам кажется, поставить вопрос о том, что применение этих препаратов может быть одним из путей медикаментозной интранатальной охраны плода. Это приобретает большое значение при осложненном течении беременности и родов (поздний токсикоз, экстрагениальные заболевания, затяжные роды), когда плод в различной степени может испытывать гипоксию.

Нами установлено, что при применении психотропных средств, по данным кардиотокографии, пробы Штембера (кислородного теста) при осложненном течении

родового акта отмечается четкая стабилизация сердечной деятельности плода, которая сохраняется на протяжении не менее 2-х часов после введения психотропных средств (аминазина, пропазина, дипразина в дозе 25—50 мг, внутримышечно). Показано, что эти препараты способствуют усилению приспособительных реакций плода к различного рода осложнениям, имеющим место в процессе родового акта. Идентичные закономерности были получены и при использовании кислородного теста.

При исследовании состояния здоровых новорожденных при нормальном течении родов было отмечено, что у некоторых детей мышечный тонус был даже несколько ниже, чем в контроле. Отмечены ярко выраженные реакции на звуковой раздражитель, рефлекс Моро проявлялся на электромиограмме в виде высоко амплитудных осцилляций. Все изученные показатели указывали на адекватные реакции новорожденного ребенка на те чрезвычайные условия, в которые он попадает сразу после рождения.

Изучение состояния новорожденного по данным динамики его мышечного тонуса показывает, что, очевидно, психотропные средства в определенной степени способствуют устранению влияния акта рождения на координационные механизмы, обеспечивающие гипертонус сгибательной мускулатуры. Это дает основание полагать, что нейротропные средства усиливают приспособительные реакции ребенка.

При изучении влияния нейротропных средств на функциональную структуру некоторых безусловных двигательных рефлексов новорожденных детей показано, что там, где патологические роды протекают на фоне введения психотропных средств, состояние новорожденных детей было значительно лучше, чем в группе сравнения без применения психотропных средств. Повышается число положительных оценок по шкале Апгар, клиническая характеристика приближается к таковой в группе с нормальным течением родов. То же можно сказать и о хронометрической, тонометрической и электромиографической характеристиках.

Отсюда может быть сделан вывод о довольно мощном терапевтическом действии указанных препаратов на внутриутробный плод и новорожденного. Однако улучшение в двигательной сфере, видимо, наступает

вторично, вследствие улучшения кровоснабжения и снижения чувствительности к гипоксическому стрессору в родах, поскольку изменений в функциональной структуре рефлексов при нормальных родах не обнаруживается.

Таким образом, наши исследования показали, что психотропные препараты из группы фенотиазинового ряда (аминазин, пропазин, дипразин и др.) могут использоваться в качестве медикаментозной интранатальной охраны плода.

Транквилизаторы

Производные бензодиазепина. Понятие «бензодиазепиновые рецепторы» возникло после того, как были открыты в головном мозге млекопитающих специфические участки с высоким сродством, связывающие бензодиазепины [Lippa et al., 1981; Stefens al., et 1984]. Они представляют собой гетерогенные белковые молекулы, локализованные в ЦНС, в основном на постсинаптических мембранах ГАМК-ергических структур, с отн. молекулярной массой 50, они опосредуют фармакологическую активность транквилизаторов, что выражается в улучшении сна, в снижении чувства страха и мышечном расслаблении.

К. Брендел, Р. К. Лахэмел (1987) указывают, что такие транквилизаторы, как седуксен, элениум и мепротан проникают через человеческую плаценту к плоду и что все они увеличивают частоту пороков развития у экспериментальных животных. Данные эпидемиологических исследований на людях противоречивы и неубедительны. Для окончательного прояснения этого вопроса потребуется проведение дальнейших исследований. Противоречивые результаты получены и относительно элениума. То, что мепротан увеличивал частоту пороков развития у новорожденных, если их матери принимали этот препарат в период эмбриогенеза, по-видимому, никем не оспаривается.

При изучении тератогенных и эмбриотоксических свойств некоторых лекарственных веществ и алкоголя А. М. Скосырева (1982) в экспериментах на белых крысах *in vitro* и *in vivo* с 9 по 14-й день беременности (период органогенеза и плацентации) вводила следующие препараты: аминазин 10 мг/мл, простагландин F_{2a}—2,5 мг, партусистен 0,25 и 0,1 мг. На осно-

вании проведенных исследований на животных автор приходит к выводу, что эмбриотоксическое действие исследованных препаратов не является специфическим и сопровождается задержкой развития и увеличением внутриутробной гибели плодов. Препараты фенотиазин нового ряда могут представлять опасность для плода при применении их во время беременности. Партусистен и стафилококковый анатоксин при применении в ранние сроки беременности в высоких дозах могут оказывать неблагоприятное воздействие на плод. Простагландин F_{2α} наряду с лютеолитическим и контрактильными обладает и эмбриотоксическими свойствами.

При изучении других производных фенотиазина (хлосепид, сибазон, феназепам, нозепам, лоразепам, мезепам), а также производных бутирофенона (дроперидол, галоперидол и др.), транквилизаторов разных химических групп (триоксазин и др.) за последние годы получены важные для науки и практики данные. В условиях хронического эксперимента на половозрелых крысах линии Вистар было изучено влияние малых доз феназепама на репродуктивную функцию крыс [Герасимович Э. В. и др., 1985]. При применении феназепама внутрь в течение 6 мес. в дозах 0,04, 0,4 и 4 мг/кг отмечено изменение массы семенников, их объема и весового коэффициента, уменьшалось содержание сперматозоидов, их подвижных форм. У самок и потомства в первом и втором поколении не выявлено нарушений. К сказанному следует добавить, что при изучении влияния феназепама необходимо учитывать циркадные изменения его фармакокинетики, ибо, как показано В. П. Жердевым, Л. П. Ларионовым, Т. А. Ворониной и др. (1987), имеется суточный ритм фармакокинетических параметров и фармакологических эффектов феназепама у крыс. При этом наиболее быстро феназепам выводится из крови животных при назначении его в ночное время суток, что хорошо коррелирует с наименьшей величиной его фармакологического действия в это время суток. В другой работе В. П. Жердева и соавт. (1987) была изучена корреляция между фармакологическими показателями транквилизатора феназепама у больных при его однократном и длительном приеме. Авторы подчеркивают важное положение о том, что одним из основных направлений в разработке рациональных индивидуальных режимов терапии в клинике

является анализ зависимости между степенью эффективности лечения и концентрацией препаратов в крови больного [Лакин К. М. и др., 1980; Sjöqvist, 1980; Hollford et al., 1981]. Авторы применяли следующие дозы: натошак феназепам применялся от 2 до 5 мг и суточные дозы от 1 до 8 мг 2—3 раза в сутки через равные интервалы времени. Показано, что всасывание феназепама после его однократного приема происходит быстро, с периодом полуабсорбции ($T_{1/2a}$) до 1 часа, и максимум концентрации его в плазме достигается через 2—3 ч. Период полувыведения $T_{1/2}$ феназепама колеблется в значимых пределах — от 50 до 300 часов. Наблюдаются значительные колебания в величине плазменного клиренса препарата — интегративного фармакокинетического параметра, характеризующего способность плазмы «очищаться» от чужеродного соединения. Различия в скорости выведения препарата из крови больных могут быть связаны с индивидуальными различиями в активности микросомальных ферментов печени, участвующих в инаktivации лекарственных препаратов. Авторы делают вывод, что для проведения рациональной терапии феназепамом на фармакокинетической основе достаточно у больного взять 2—4 пробы крови после приема однократной «нагрузочной» пробы (дозы препарата) и рассчитать оптимальную индивидуальную суточную терапевтическую дозу феназепама для каждого больного с невротическими расстройствами. Н. Я. Головенко, В. А. Созинов, О. П. Руденко (1986) изучили распределение ^{14}C -гидрированного аналога феназепама в некоторых органах и тканях мышей. Через 15 минут значительное количество препарата определяется в печени, плазме крови, почках, селезенке, жировой ткани. Однако максимального значения эти показатели достигают в интервале 30—60 мин. В. Н. Костюченко, Н. Ф. Парашук (1982) показали, что аминазин и другие препараты (апрессин, индерал, барбитал) повышают устойчивость крыс к гипоксии, нормализуя обменные процессы. Как известно, отечественный препарат феназепам является высокоактивным [Закусов В. В., 1979]. По силе действия он превосходит другие транквилизаторы, оказывает выраженное противосудорожное, миорелаксантное и снотворное действие. Н. М. Смольниковой, С. Н. Стрекаловой (1980) указывается, что феназепам, первый оте-

чественный транквилизатор бензодиазепинового ряда, в дозе 100 мкг внутрь при введении в различные сроки беременности не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия. В дозе 10 мг/кг внутрь при введении в период органо- и системогенеза препарат оказывает влияние на поведение потомства, аналогично с диазепамом. И. Б. Каплун, В. В. Абрамченко (1985) с целью улучшения сократительной активности миометрия и, опосредованно, состояния плода применяли нозепам — транквилизатор бензодиазепинового ряда. Психотропный эффект и нормализация сократительной деятельности миометрия и улучшение состояния плода отмечено у 50% беременных, что особенно важно у групп высокого риска.

Сибазон (диазепам, седуксен, реланиум). Наибольшее распространение за последние годы в акушерской практике получил сибазон (диазепам). Один из наиболее полных и всеобъемлющих обзоров литературы по использованию бензодиазепинов во время беременности, родов и лактации, учитывая их фармакокинетические особенности, принадлежит Pinto (1982). Факторами, определяющими проницаемость бензодиазепинов через плацентарный барьер, являются липофильность, степень ионизации, связывание с белками плазмы и молекулярная масса соединений. Кроме того, важное значение имеют плацентарные факторы — кровообращение, содержание липидов в плаценте, возраст женщины, наличие сопутствующих заболеваний. Бензодиазепины хорошо проникают через биологические мембраны, в том числе через плаценту. Проницаемость их увеличивается со сроком беременности, так как поверхность плаценты становится больше, слой цитотрофобласта уменьшается, увеличивается содержание липидов, кровообращение становится более интенсивным.

Диазепам при введении матери обнаруживается в плазме крови, печени, мозге плода. Концентрация его в плазме крови матери в 2 раза выше, чем у плода. Связывание диазепама с белками крови препятствует его появлению в молоке у кормящих женщин, при этом соотношение содержания диазепама в плазме и молоке составляет 10:1, в то же время концентрация хлордиазепоксида в крови матери и плода одинакова. После однократного приема нитразепама в крови плода отметили 43—98% концентрации его в крови ма-

тери. Считают, что короткие курсы приема бензодиазепинов во втором и третьем триместре беременности не оказывают нежелательных эффектов, но длительных курсов необходимо избегать. В ранние периоды беременности обоснованные показания для назначения бензодиазепинов редки.

Л. М. Вихлиньски и соавт. (1983) при исследовании биологической доступности хлордiazепоксида, содержащегося в пероральных формах препаратов, показали, что при приеме внутрь 10 мг элениума средняя его концентрация составила через 0,5 ч — 0,615 мкг/см³; 1 ч — 1,956; 2 ч — 1,703; 2,5 ч — 1,813; 3 ч — 1,773 и через 36 ч — $0,431 \pm 0,163$ мкг/см³. В другой работе Л. М. Вихлиньски и соавт. (1985) была изучена фармакокинетика реланиума (дiazепама) у 12 человек при внутривенном, внутримышечном и пероральном введении препарата. Diazепам вводили следующим образом: 10 мг внутримышечно и перорально 20 мг (4 табл. по 5 мг). Концентрацию препарата определяли в сыворотке крови методом жидкостно-газовой хроматографии, при чувствительности метода — 0,010 мкг/см³. Этот метод специфичен для diaзепамa, так как образующийся в результате процесса биотрансформации N-десметилдiazепам не влияет на измерение неизмененного препарата. На основании своих исследований авторы показали, что средняя эффективная концентрация препарата в крови составляет 0,4 мг/л по Клейну, т. е. практически соответствует 20 мг, что должно привести к появлению концентрации 0,4 мкг/см³. Для того, чтобы обеспечить после первой дозы сохранение в организме терапевтического уровня diaзепамa, следует назначать более высокую дозу в качестве индущирующей, в зависимости от массы тела. В плане нашего изложения важны исследования, посвященные бензодиазепину и онтогенезу у экспериментальных животных (крыс). В ряде обзорных работ по этому поводу [Tucker, 1985] указывается на следующие основные положения: о местах связывания бензодиазепинов и ГАМК-ергических систем в онтогенезе; возможность тератогенного действия бензодиазепинов и других стойких нарушений развития; о поведенческих эффектах бензодиазепинов и родственных им соединений у животных разного возраста. При этом основные результаты получены на крысах. Отмечается, в частности, что све-

дения о нейрохимических сдвигах после пренатального приема бензодиазепинов отличаются постоянством, однако среди них сообщения об усилении связывания ГАМК бензодиазепинами варьируют в зависимости от возраста животных и довольно противоречивы. Физическое развитие крыс нарушается при применении очень высоких доз препарата. Данные в пользу стойких нарушений после приема бензодиазепинов на ранних этапах онтогенеза весьма впечатляющи, но при ближайшем рассмотрении можно отметить, что они недостаточно стандартизированы. Сообщалось об изменениях реакции испуга после пренатального введения лоразепама, реакций покорности после неонатального введения лоразепама, социального поведения и судорог после неонатального введения CGS 7216. В более ранних работах указывалось, что мало известно о состоянии плода у тех женщин, которые длительно в процессе беременности принимали диазепам [Worthington et al., 1978]. Доказан его переход через плаценту [Idanpaan-Heikkila et al., 1971; Gree, 1973; Mandelli et al., 1975], а также влияние на дыхательную активность плода [Piercy et al., 1977]. Worthington и соавт. (1978) в экспериментах на 9 беременных овцах показали, что диазепам в первые 2—3 часа отчетливо повышал дыхательную активность у плода, и при введении его матери и плоду отмечено четкое влияние на ЦНС. Mandelli и соавт. (1975) при введении внутримышечно 10 мг диазепама беременной отметили, что необходимо 40 мин для установления равновесия его концентрации у матери и плода (в плазме крови), а активация дыхательных движений рассматривается как обратный эффект. Boddy (1975) подчеркивает, что важно учитывать циркадные ритмы дыхательной активности плода при введении препаратов, особенно у беременных групп высокого риска. Boddy (1977) показал, что при парентеральном введении диазепама снижение дыхательной активности, не выходящее за пределы нормальных колебаний, наступает через 30—40 мин или позднее. У беременных, которые получали диазепам в течение нескольких недель, дыхательная активность плода была снижена. Rementeria, Rhatt (1977) при длительном введении препарата не отметили нарушений со стороны психического и физического развития новорожденного ребенка. Conklin и соавт. (1980) в хронических опытах на беременных овцах показали,

что введение диазепама влияло на сердцебиение и артериальное давление, и наиболее выраженные изменения общей гемодинамики были по сравнению с теми же дозами мидазолама, который не изменял артериального давления и кислотно-основного состояния ни у матери, ни у плода. Абсолютная концентрация диазепама была выше у плода, чем при введении мидазолама. Верко и соавт. (1965) показали, что бензодиазепины могут вызывать у плода тахикардию и уменьшение variability кривой кардиотокограммы, а также угнетение дыхания, гипотензию, снижение числа высоких оценок по шкале Апгар и нарушение процессов терморегуляции в период новорожденности [Flowers, 1969; Cree et al., 1973; Owen et al., 1972]. Gamble и соавт. (1981) исследовали содержание диазепама в плазме крови матери и новорожденного ребенка при внутривенном его введении в дозе 10 мг. Концентрацию препарата определяли жидкостно-газовой хроматографией в момент введения препарата и через 24 часа. Содержание диазепама в плазме пупочной крови было выше (за исключением одного случая из 11), чем в плазме крови у матери. Через 24 ч отмечается его снижение соответственно на 68 и 62%, но и через сутки его содержание было более высоким у плода. В то же время оценка детей по шкале Апгар была высокой и не зависела от концентрации диазепама в крови матери и новорожденного ребенка.

Особое место занимают работы, в которых изучается связывание диазепама белками плазмы крови в перинатальном периоде. В этом отношении показательны современные исследования Ridd и соавт. (1982) и Lee и соавт. (1982). В первой работе авторы исследовали связывание диазепама белками плазмы крови методом равновесного диализа у 24 рожениц и у 5 небеременных женщин до и после абдоминальных операций. У большинства женщин первой группы в перинатальный период отмечено значительное увеличение содержания в плазме крови несвязанного препарата до 160—220% от нормы. Содержание несвязанного диазепама в плазме крови женщин второй группы изменялось незначительно. Обнаружена четкая зависимость между концентрацией несвязанного диазепама и неэстерифицированных жирных кислот в плазме крови и менее выраженная — между уровнями несвязанного диазепама

и альбумина и содержанием несвязанного диазепама и общего белка. Наряду с увеличением концентрации свободного препарата и неэстерифицированных жирных кислот у всех обследуемых женщин в период после родов или операции отмечено приблизительно 65%-ное возрастание уровней α_1 -гликопротеина. Авторы приходят к выводу о возможности значительных изменений степени связывания диазепама белками и его проникновения через плацентарный барьер под действием неэстерифицированных жирных кислот. В работе Carte и соавт. (1982) также изучалось связывание диазепама белками сыворотки крови матери и плода в период беременности. Методом ультрафильтрации изучали связывание диазепама белками сыворотки крови у 15 небеременных женщин и у 54 беременных при сроке 13—40 недель. Способность белков сыворотки крови матери к связыванию диазепама была ниже во II и III триместрах беременности, чем у небеременных. Обнаружена прямая взаимосвязь между свободной фракцией диазепама и сроком беременности. В сыворотке крови, полученной из пуповины, и в сыворотке крови матери связывание диазепама было практически одинаковым. В заключение авторы полагают, что имеет место неодинаковое связывание диазепама у матери и плода. М. Вентка, Л. Дзедюхович, Ю. Ульман (1983) изучили влияние реланиума (диазепам) на состояние плода и новорожденного. Исследования проведены у 535 новорожденных: 260 — контроль и 275 — основная группа, матерям которых при раскрытии маточного зева на 2—3 см внутримышечно вводили 0,01 г реланиума. У 40 детей определяли кислотно-основное состояние, в 45 наблюдениях — осуществляли кардиотокографию. Показано, что реланиум, введенный роженице, не влиял на кислотно-основное состояние у новорожденного. Не отмечено отрицательного влияния препарата на оценку по шкале Апгар. На отсутствие изменений в параметрах кислотно-основного состояния указывают и другие авторы [Saling, 1966; Chappaz, 1965]. По данным кардиотокографии, в течение 20—30 мин отмечено снижение вариабельности кривой кардиотокограммы в некоторых наблюдениях, что указывает, очевидно, на переходящее депрессивное действие этого препарата на нервную систему плода [Абрамченко В. В., Омельянюк Е. В., 1974; Петров-Маслаков М. А., Абрам-

ченко В. В., 1977; Fischer, 1973; Slomko, 1976]. Baumgartner (1972) указывает, что в литературе можно встретить как сообщения, в которых отмечено увеличение количества случаев желтухи у недоношенных новорожденных, так и работы, не подтверждающие эту точку зрения. М. Вентка и соавт. (1983) не отметили повышения уровня билирубина в крови новорожденного ребенка. Авторы приходят к выводу, что внутримышечное введение реланиума в дозе 10 мг в начале родов при доношенной беременности и физиологическом течении родов не оказывает отрицательного влияния на состояние здоровья плода и новорожденного ребенка. В то же время экспериментальные данные Carter (1983), проведенные на беременных морских свинках с изучением кислотно-основного состояния в условиях нейролептаналгезии, вызванной диазепамом и фентанилфлуанизоном (63—66-й день беременности), выявили другие закономерности. Беременным свинкам вводили подкожно 0,05 мг атропина, через 30 мин внутривентриально — диазепам в дозе 5 мг/кг в сочетании с фентанил-флуанизоном (фентанила 0,04 мг/кг, флуанизона — 2,0 мг/кг); анальгезия продолжалась до 3,5 ч. Артериальное давление определяли в бедренной артерии, в крови — PCO_2 и PO_2 . Отмечена гипотензия, кислотно-основное состояние артериальной крови было близким к нормальному. После повторного введения препарата артериальное давление продолжало снижаться и развивался резкий ацидоз. Скорость плацентарного кровотока во время нейролептаналгезии была значительно ниже, чем у морских свинок, анестезированных диазепамом и пентобарбиталом. Davies, Rosen (1981) 28-ми повторнородящим вводили внутримышечно: 6 роженицам — диазепам в дозе 0,2 мг/кг, 13 — 0,3 мг/кг и 9 — плацебо. Петидин в дозе 1 мг/кг вводили через 45 минут при наличии лишь болезненных схваток, при этом необходимое количество петидина не зависело от применения диазепама. 80% матерей, получивших диазепам в дозе 0,3 мг/кг, отмечали полное и значительное уменьшение болей против 17%, получивших препарат в дозе 0,2 мг/кг, и 33% — в группе рожениц с плацебо.

При изучении мышечного тонуса новорожденных существенной разницы не выявлено, при этом в родах доза диазепама не должна быть свыше 30 мг, опти-

мальная доза равняется 0,3 мг на 1 кг массы тела женщины. В литературе имеются данные о том, что препарат вызывает гипотонию у новорожденных и снижает их реакцию на холодовой стресс, уменьшает вариабельность кривой кардиотокограммы.

Важно отметить, что за последние годы изучено проникновение бензодиазепинов и их конъюгатов через плаценту человека. Так, McBride и соавт. (1979) вводили стандартные дозы лоразепама (2,5 мг) внутривенно двум группам матерей: до хирургического родовозбуждения и в начале второго периода родов; небеременные женщины составили контрольную группу. Методом газовой хроматографии установлено, что концентрация препарата у рожениц и у плода в первой группе сходна, но отчетливо меньше во второй. Авторы полагают, что после родов у новорожденных возможность метаболизма лоразепама такая же, как и у матери. Kanto и соавт. (1980) также изучали проникновение лоразепама и его конъюгатов через плаценту человека с помощью газовой-жидкостной хроматографии. Определяли содержание препарата в плазме крови и амниотической жидкости. Пробы брали из пупочной вены матери и артерии как в родах, так и при операции кесарева сечения. Лоразепам вводили внутримышечно в дозе 2 мг в родах, 2,5 мг внутрь при операции кесарева сечения. Препарат и его конъюгаты были обнаружены в системе плацентарного кровотока и в амниотической жидкости. В первой и второй группе женщин уровень лоразепама был одинаковым в плазме крови из пупочных сосудов и крови матери, а в амниотической жидкости его содержание было меньше, причем его уровень был выше у женщин второй группы (оперативное родоразрешение). Авторы приходят к выводу, что в отличие от диазепама, лоразепам медленнее переходит через плацентарный барьер и не накапливается в системе плацентарного кровообращения. Hilbert и соавт. (1986) в опытах на мышах на 12-м и 18-м дне беременности изучали распределение нового снотворного средства — квазепама через 1,5 и 24 ч после введения его внутрь в дозе 5 мг/кг. Препарат проникает через плацентарный барьер (44% от исходной дозы) и быстро выводится из организма плода. Концентрации его и метаболитов в плазме крови матери и плода низки. И, наконец, добавим ко всему сказан-

ному, что назначение диазепама в пренатальном периоде приводит к изменению центральных и периферических реакций взрослого потомства крыс на стресс [Simmons, Miller, Kellogg, 1984], а также приводит к стойким изменениям в поведении потомства при назначении диазепама крысам с 4-го дня беременности в течение 16 дней в дозе 2,5—5—10 мг/кг, по данным Gai, Grimm (1982). Нашими исследованиями, проведенными на протяжении последних лет, по применению диазепама (седуксена) при лечении патологического прелиминарного периода, регуляции аномалий родовой деятельности, обезболивании родов [Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В., 1977; Абрамченко В. В., Иванова Н. Ф., 1984] показали, что применение диазепама не оказывает отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного по данным клинического и мониторингового наблюдения за их состоянием. Более того, изучение с помощью объективных методов регистрации функционального состояния нервной системы в первые часы и дни жизни показывает, что состояние новорожденных при патологических родах было значительно лучше, чем при идентичной патологии беременности и родов, но без применения бензодиазепинов. При назначении этих препаратов повышалось число положительных оценок по шкале Апгар, клиническая характеристика приближалась к таковой в группе с нормальным течением родов. То же можно сказать и о хронометрической, тонометрической и электромиографической характеристиках. Значителен вклад и других исследователей в развитие этой проблемы [Nahas, Goujard, 1979; Conklin et al., 1980; Geijn et al., 1980; Haram, Bakke, 1980; Kanto, 1982a, 1982b; Kanto, 1987].

Противосудорожные и антигистаминные препараты

Как указывают К. Брендел, Р. К. Дахэмел (1977), в экспериментах на животных была продемонстрирована тератогенность почти всех противосудорожных препаратов. Имеется ряд указаний на то, что генетические факторы обуславливают предрасположение к рождению детей с пороками развития от страдающих эпилепсией матерей и отцов. В дополнение

к этому, сами судорожные припадки могут оказывать дисморфогенное действие, возможно, потому, что они вызывают гипоксию у плода. Авторы, в частности, указывают, что дифенилхидантоин и триметин, а также парметадиян ответственны за трех-четырёхкратное увеличение у человека частоты пороков развития, нарушения интеллекта, замедление роста плода и возникновение особого синдрома, характеризующегося Y-образной формой бровей, широко расставленными глазами, низко расположенными ушами, куполообразным небом и редкими зубами. Рекомендуются при лечении избегать указанных препаратов, а лучше применять такие, как барбитураты, сукцинимиды и бенздиазепины. В. Н. Костюченко, Н. Ф. Парашук показали (1982), что аминазин, апрессин, индерал, барбамил нормализовали в определенной степени гликолитические и энергообразующие процессы в организме, т. е. снижали в условиях гипоксии в крови содержание молочной кислоты и повышали уровень АТФ; эти вещества повышали устойчивость крыс к гипоксии, нормализуя обменные процессы. Томоко и соавт. (1986) вводили беременным крысам с 5-го по 21-й день беременности подкожно натрия вальпроат в дозах 1—20 мг/кг в день, после чего в первом поколении потомства определяли длительность сна, вызываемого введением 30 мг/кг пентобарбитала, и противосудорожный эффект препарата. Эти исследования показали, что введение натрия вальпроата во время беременности приводит к развитию невосприимчивости к препарату у потомства. Hilesmaa (1983) изучил функцию плаценты у женщин, получавших противосудорожные средства. Известно, что эти препараты сильно влияют на микросомальные ферменты в печени [Richens, 1976] и, таким образом, могут изменять метаболизм эндогенных стероидов. Автор обследовал 134 беременных с эпилепсией за 1976—1979 гг. При этом фенитоин был применен у 104 женщин, карбамазепин — у 41, фенобарбитон — у 26, вальпроевая кислота — у 9, примидон и клоназепам — у 5, диазепам — у 2. Не выявлено связи между уровнем противосудорожных средств и плацентарного лактогена в сыворотке крови, эстриола в моче, массой плаценты и массой новорожденного при рождении, что согласуется с предварительными данными

Battino и соавт. (1982). Вальпроевая кислота имеет широкий спектр при лечении противосудорожных состояний и широко используется при эпилепсии. Однако некоторые исследователи указывают на риск возникновения пороков развития [Bjerkedal et al., 1982; Nau, Jöschner, 1984]. Kaneko и соавт. (1984) сообщили, что в группе матерей, страдающих эпилепсией, которые получали противосудорожные препараты, включая вальпроевую кислоту, дети имели высокую частоту пороков развития. Kondo и соавт. (1987) на основании своих исследований считают, что нужны дальнейшие исследования, чтобы подтвердить экспериментальные и клинические данные о тератогенности вальпроевой кислоты и ее метаболитов. Показано, что трансплацентарный переход этого препарата приводит к тому, что его уровень в сыворотке крови из пуповины выше, чем в сыворотке крови матери [Nau et al., 1981; Kochen et al., 1983]. Chou, Levy (1984) изучили влияние беременности на фармакокинетику фенитоина у крыс. Препарат вводили крысам внутривенно в дозе от 10 до 30 мг/кг как в небеременном состоянии, так и на 20-й день беременности. Выявлен относительно больший эффект беременности на элиминацию вещества в больших дозах.

Заслуживают внимания работы, отражающие определение в сыворотке крови уровней антидепрессантов [Montgomery, 1980], а также изучение фармакокинетики имипрамина и его основных метаболитов у беременных крыс и их плодов после однократного введения препарата [De Vane, Simpkins, 1985]. Так, у беременных крыс после внутрибрюшинного введения имипрамина в дозе 30 мг/кг, по данным жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией, отмечали быстрое появление неизмененного препарата и его метаболитов и дезипрамина в цельной крови, плазме, головном мозге плодов и матерей, печени плода и плаценте. Порядок распределения максимальной концентрации имипрамина был следующий: головной мозг матери — плацента — головной мозг плода — печень плода — плод целиком — цельная кровь — плазма матери, а дезипрамина: печень плода — плацента — головной мозг матери — головной мозг плода — плод целиком — цельная кровь.

Антигистаминные средства. Меклизин и родственный

ему циклизин вызывают развитие врожденных аномалий различных видов у лабораторных животных. К. Брендел и соавт. (1987) полагают, что основная причина повышенного беспокойства относительно возможного тератогенного действия этих препаратов обусловлена их широким применением в ранние сроки беременности в качестве противорвотных средств, поэтому в настоящее время их следует избегать в период эмбриогенеза, особенно при лечении состояний, не угрожающих жизни. Mac Millan (1982) изучал влияние прометазина (25 мг/кг) на энергетический обмен в мозгу крыс в нормоксических и гипоксических условиях. Препарат не влиял на степень снижения в мозге содержания АТФ и увеличения лактата, вызванных гипоксией. В. А. Проїнова и соавт. (1985) изучали влияние антигистаминных препаратов димебона и дипразина на эмбриогенез крыс. Дипразин при однократном внутрижелудочном введении в каждый из дней беременности в дозе 350 мг/кг вызывал увеличение внутриутробной смертности и тормозил развитие плодов, а в дозе 175 мг/кг (в 50 раз превышающей терапевтические для человека) не влиял на эмбриогенез крыс. Димебон в дозе 800 мг/кг повышал доимплантационную гибель зародышей, а в дозах 300 и 150 мг/кг (в 300 и 150 раз превышающих терапевтические для человека) при воздействии в разные периоды беременности не влиял на эмбриогенез.

Галоперидол (производное бутирофенона) является одним из наиболее активных современных нейролептиков, блокируя центральные α -норадренергические и особенно сильно — центральные дофаминергические рецепторы. По мнению А. Л. Финкельберга, Р. Ю. Ильюченко (1987), блокада дофаминовых рецепторов галоперидолом вызывает сходное с латентным торможением изменение характера пространственной активации структурной организации мозга, обусловленное в обоих случаях снижением активности дофаминергических механизмов. Авторами получены данные об участии коркового дофаминергического механизма в латентном торможении и возможности уменьшения торможения повышением симпатической концентрации дофамина в коре мозга в результате освобождения медиатора и блокады обратного поглощения при локальной аппликации мидантана на слуховую область

коры мозга. В то же время, по данным Bhanot, Wilkinson (1982), введение галоперидола беременным крысам задерживает половое созревание у родившихся от них крыс-самок. Крысам с 15 дня беременности вводили галоперидол подкожно в дозе 1 мг/кг до наступления родов. При этом родившихся крысят передавали для вскармливания крысам, не получавшим препарат.

Вторым нейролептиком из группы бутирофенонов, получившим наиболее широкое распространение в акушерской практике, является дроперидол. Наиболее часто он применяется в сочетании с фентанилом для обезболивания родов, а в последнее время — с целью улучшения маточно-плацентарного кровообращения при фетоплацентарной недостаточности. Г. М. Пономарев (1981) с целью обезболивания родов применял дроперидол внутривенно и внутримышечно 2—4 мл (0,07—0,15 мг/кг) 0,25 % раствора дроперидола и 2—3 мл фентанила (0,001—0,002 мг/кг) 0,005 % раствора фентанила. Коэффициент плацентарной проницаемости дроперидола был равен 15,2 %. При его внутривенном введении через 60 мин в крови рожениц препарат практически отсутствовал, в крови пуповины также не определялся (при дозе 0,07—0,15 мг/кг). Нами [Ланцев Е. А., Абрамченко В. В., Чернухина Э. С., 1978; Чернухина Э. С., 1979] было показано, что применение нейролептаналгезии (дроперидол-фентанил) не оказывает отрицательного влияния на организм матери, плода и новорожденного по данным фонокардиографии, актографии плода, кислотно-основного состояния крови новорожденных. Так, изучение состояния плода методом фонокардиографии и кардиотокографии у 34 рожениц при нормальном течении родов и у 50 — со слабостью родовой деятельности на фоне применения окситоцина показало, что в условиях нейролептаналгезии отмечено улучшение маточно-плацентарного кровообращения и состояния плода, также отмечено увеличение количества высоких оценок состояния новорожденных по шкале Апгар у рожениц со слабостью родовой деятельности. Изучение кислотно-основного состояния крови у 65 рожениц и их детей показало, что в тех случаях, когда в родах применялась нейролептаналгезия матери, отмечено наличие умеренного метабо-

лического ацидоза у новорожденного, что является своеобразным физиологическим условием развития плода. Нейролептик дроперидол широко применяется при проведении предоперационной подготовки при плановой операции кесарева сечения за 30—40 мин до начала анестезии. Не отмечено его отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного ребенка.

Снотворные средства

Среди снотворных средств наиболее широкое распространение в акушерской практике получил фенобарбитал (люминал). Экспериментальные исследования на животных показывают, что необходимо соблюдать осторожность при применении барбитуратов во время беременности и в период новорожденности. Однако фенобарбитал широко назначается при токсикозе беременных, припадках эпилепсии, для профилактики гипербилирубинемии плода и профилактики и лечения кровоизлияний в мозг, особенно при недоношенной беременности. Yanai, Wanich (1985) указывают на то, что имеются сведения о нейротоксичности производных барбитуровой кислоты для плода. В экспериментах на беременных мышах показано, что эти препараты угнетают образование клеток мозжечка, гиппокампа, коры головного мозга и разрушают уже сформировавшиеся клетки плода. Авторы приходят к выводу о нецелесообразности назначения производных барбитуровой кислоты в период органогенеза головного мозга. В другой работе Yanai, Bergman (1985) в сравнительном аспекте изучено влияние фенобарбитала на микросомальную систему окисления лекарств у мышей при длительном введении в пренатальном и неонатальном периодах. Добавление фенобарбитала в дозе 3 г/кг к корму мышей с 9-го по 18-й день беременности вызывало снижение массы новорожденных на 16% по сравнению с контролем. На 50-й день после рождения активность гепатической микросомальной системы окисления лекарств была повышена по сравнению с контролем с 1,17 до $4,62 \cdot 10^{-3}$ ед/мин/мг белка. В более ранние сроки после рождения этого влияния препарата не было обнаружено. При введении фенобарбитала новорожденным

животным в дозе 50 мг/кг ежедневно, начиная со 2-го дня постнатального периода, обнаружили, что на 22-й день активность гепатической микросомальной системы печени новорожденных была повышена по сравнению с контролем с $1,98$ до $5,84 \cdot 10^{-3}$ ед/мин/мг белка. При введении препарата в более поздние сроки это влияние не обнаружено. Авторы считают, что выявленные различия в индуцирующем эффекте фенobarбитала обусловлены возрастными особенностями органелл гепатоцитов. Nirshikawa и соавт. (1986) отмечено тератогенное действие фенobarбитала в отношении сердец эмбрионов цыплят. Введение фенobarбитала в дозе 5—25 мкмоль в 1 мл изотонического 0,9% раствора натрия хлорида под скорлупу эмбрионов цыплят, начиная с 4 и до 14 дня инкубации, вызывало увеличение количества эмбрионов с пороками развития сердечно-сосудистой системы. Последние проявлялись дефектами межжелудочковой перегородки отдельно и комбинации с декстропозицией аорты, двойными отверстиями в правых желудочках, аномалиями аорты. В случае использования тератогенных (10—17 мкмоль), но не субтератогенных (1 мкмоль) доз препарата отмечалось также дозозависимое замедление частоты сердцебиения плода и возникновение аритмий сердца эмбрионов. Эти пороки могут быть следствием нарушения коронарного кровотока при вызываемых этим веществом аритмиях. Учитывая, что у недоношенных новорожденных вследствие резкого повышения артериального давления довольно часто имеют место кровоизлияния в мозг и желудочки мозга, Laudignon и соавт. (1986) в эксперименте на новорожденных поросятах изучили церебральный кровоток в условиях стресса. Доза фенobarбитала составила 20 мг/кг. Стресс осуществлялся за счет болевой реакции или внутривенным введением 2,5 мг/кг адреналина. Показано, что фенobarбитал предохранял от вызванной болью тахикардии, но не оказывал профилактического эффекта в изменениях гемодинамики, вызванной адреналином. Церебральный кровоток оставался относительно постоянным, хотя следует отметить, что лучшая сосудистая резистенция мозговых сосудов была в группе с фенobarбиталом.

Фенобарбитал быстро переходит через плацентарный барьер, как и другие барбитураты. При этом одина-

ковая концентрация препарата в крови матери и плода отмечается на протяжении 30 мин. Однако действие на новорожденного менее интенсивно, чем это ожидалось [Flowers, 1959; Moya, Toornkile, 1962]. При внутримышечном введении препарата в дозе 200—250 мг, он, проходя плацентарный барьер, аккумулируется у плода, главным образом в печени и мозге. Длительное введение фенobarбитала матери может вызвать гипопротромбинемию у новорожденного, уменьшение количества тромбоцитов и возможность развития кровоизлияний. Bird (1969), на основании изучения 3200 случаев лечения беременных противосудорожными препаратами (за 20 лет), не отметил тератогенного эффекта. Применение фенobarбитала в родах может оказать угнетающий эффект на дыхательную функцию плода. При исследовании перехода препарата через молоко матери результаты опытов были противоречивы. Элиминация вещества у новорожденного составляет 1—20% в день.

Из групп средств для неингаляционного наркоза используются барбитураты, в частности, тиопентал-натрий. Имеются исследования экспериментального характера, в которых показана роль печени плода в распределении этого препарата между матерью и плодом. Так, Woods и соавт. (1982) 5 беременным овцам вводили внутривенно тиопентал-натрий в дозе 4 мг/кг. Сделан важный вывод о том, что резистентность сосудов головного мозга плодов к нему при введении беременным не связана с поглощением и удалением его печенью плодов. Интересные данные приводят Morgan и соавт. (1982) об экскреции с мочой переносимого через плаценту тиопентал-натрия у новорожденных детей. Авторы после введения матерям тиопентала-натрия в связи с проведением операции кесарева сечения показали, что с мочой новорожденного выделяется лишь 0,0066% препарата от дозы, назначаемой матери. Метаболит препарата — пентobarбитал в плазме крови и моче новорожденных не определялся. Скорость экскреции препарата коррелирует со скоростью тока мочи. Период его полувыведения у новорожденных составляет 8 ч. Доказан трансплацентарный переход тиопентал-натрия. Не выявлено неблагоприятных эффектов препарата на плод человека и организм матери. Применение его

в родах не влияет на кислотно-основное состояние матери и плода, а также частоту сердцебиения последнего. Препарат не противопоказан при гипоксии плода, так как он уменьшает у матери потребление кислорода. Однако повышение частоты оперативного родоразрешения было отмечено после аналгезии барбитуратами. Не отмечено угнетающего влияния тиопентал-натрия в общей дозе 1,5—2 г на новорожденного ребенка и на кислотно-основное состояние крови плода при его применении в родах. Применение его в дозах 200—625 мг во втором периоде родов не оказывало отрицательного влияния на новорожденного.

ГЛАВА 11.

Анестезирующие и анальгезирующие средства

Акушерская анестезиология отличается самобытностью развития и рядом особенностей, обусловленных беременностью и сложностью взаимосвязей между плодом и организмом матери.

Дж. С. Девор (1985) в главе монографического характера об угнетающем действии анестезии на плод справедливо указывает, что для лучшего понимания причин, методов профилактики и лечения этого воздействия необходимо знать основные положения физиологии плода, в частности, транспорт через плаценту и кровообращение плода. Albright (1978) считает, что все вещества, применяемые во время анестезии, за исключением мышечных релаксантов, способны проникать через плаценту в клинически значимых количествах. По этиологическим причинам угнетение плода, связанное с проведением анестезии, можно разделить на три категории: угнетение, вызванное данным препаратом; вызванное артериальной гипотензией матери; вызванное гипоксическим состоянием матери.

Проницаемость плацентарного барьера для препаратов зависит от ряда моментов: жирорастворимости — чем более жирорастворимы молекулы вещества, тем легче они проникают через плаценту; степени

ионизации — неионизированные формы вещества легче проникают через плаценту, чем ионизированные; градиента концентрации молекулярной массы — препараты с отн. молекулярной массой менее 300 легко проникают через плаценту, а более 1000 — мало или вообще не проникают, а вещества, связанные с белками матери, не могут проникать через плаценту [Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., 1985].

Основные лекарственные средства, предназначенные для анестезии, по Д. Пекорари (1987), можно подразделить на две основные группы: ингаляционные и внутривенные.

Ингаляционные (летучие, жидкие): хлороформ, энфлуран, эфир, флуороксен, фторотан, метоксифлуран, трихлорэтилен.

Газообразные: циклопропан, этилен, закись азота.

Внутривенные: барбитураты — гексанал, метогекситон, тиопентал-натрий; небарбитураты: альфасалон + альфадолон (алтесин), этомидат, предион, кетамин, пропанидид, натрия гаммаоксипутират.

Местноанестезирующие средства.

Эфиры. Краткосрочного действия: 2-хлорпрокаин (несакаин), новокаин (прокаин).

Пролонгированного действия: дикаин (тетракаин).

Амиды. Пролонгированного действия: бупивакаин (маркаин), совкаин (дибукаин), этидокаин (дуранест).

Промежуточной длительности действия: лидокаин (ксилокаин, лигнокаин), мепивакаин (карбокаин), пропитокаин (цитанест, прилокаин).

Ингаляционные анестетики

Фторотан. Имеются лишь единичные сообщения о неблагоприятном влиянии фторотана на состояние плода и новорожденного, в частности, повышение частоты асфиксии новорожденного. Так, Bergschmidt (1961) выявил большее угнетение дыхания при применении фторотана (1—2 об%) с тиопентал-натрием, сукасеметомом, закисью азота и кислородом, чем этих же веществ, но без фторотана. Montgomery (1963) при операции кесарева сечения и концентрации фторотана 2 об% отметил апноэ у 4-х новорожден-

ных, которым производилась искусственная вентиляция легких с последующим восстановлением нормального дыхания и крика через 1—2 мин. У 6-ти новорожденных автором отмечена сонливость, которая вскоре самостоятельно исчезла без принятия мер оживления. Помимо непосредственного угнетающего действия фторотана на дыхательный центр плода, вероятно, это, может быть, обусловлено и тем, как свидетельствуют данные Nobel, Hille (1963), что при фторотановой анестезии у 10 из 12 рожениц отмечено снижение кровоснабжения миометрия, в то время как при использовании закиси азота с кислородом в 3-х случаях отмечено повышение кровоснабжения и у 3-х женщин изменений не выявлено. Однако большинство клинических наблюдений свидетельствует, что применение фторотановой анестезии не оказывает более выраженного угнетающего действия на состояние плода и новорожденного, чем другие анестезирующие вещества, применяемые в акушерской практике. Robson, Scheridan (1957) отметили, что только 3-м новорожденным (из 233 наблюдений) потребовались мероприятия по реанимации. В более поздней работе эти же авторы (1959) указывают, что лишь при глубокой анестезии фторотаном у новорожденного ребенка может наблюдаться угнетение дыхательного центра. При этом дети (оценка проводилась по шкале Апгар), родившиеся при обезболивании фторотаном в сочетании с закисью азота и кислородом, были менее угнетены, чем при других видах анестезии. Кроме того, авторами было произведено определение содержания количества фторотана в пупочной вене. При дозе фторотана 1,5—2 об% к ребенку переходит лишь от 0 до 18% концентрации фторотана, получаемой матерью. Оценка по шкале Апгар 8—10 баллов была у 87,4%, 5—7 баллов — у 10,18%, 3—4 балла — у 1,37% и 0—2 балла у 0,31% детей.

Uter (1963), Jardny, Schneuderova (1964) указывают, что анестезия фторотаном влияет на новорожденного даже в меньшей степени, чем другие анестетики, применяемые в родах. Wilson, Wandewater (1965) на основании анализа состояния новорожденных детей у 4666 матерей, которые получали в родах ингаляции фторотана, установили, что такая анестезия не приводит

к увеличению количества асфиксий новорожденного. Более того, в литературе имеются указания, что при применении фторотана при осложненном течении родового акта отмечалось улучшение состояния плода. Так, Vandone (1964) полагает, что благодаря снятию чрезмерной родовой деятельности очень быстро происходит исчезновение признаков угрожающей или начавшейся асфиксии плода, вероятно, за счет улучшения маточно-плацентарного кровообращения, т. к. фторотан обладает мощным релаксирующим действием на матку. Кроме того, благодаря более широкому внедрению препарата в акушерскую практику проблема реанимации сводится к минимуму и дети рождаются в хорошем состоянии [Delineau et al., 1967, 1970].

Нашими исследованиями по данным фонокардиографии, актографии, кардиотокографии и клиническим наблюдениям изучалось состояние плода и новорожденного ребенка при обезболивании родов фторотаном и не выявлено его неблагоприятного влияния на показатели их сердечно-сосудистой системы. При чрезмерной родовой деятельности применение фторотана приводило к нормализации сердечной деятельности плода, за счет нормализации родовой деятельности. Применение кислородного теста также не выявило отрицательного влияния препарата на состояние плода. Помимо оценки состояния новорожденного по шкале Апгар, нами исследовался неврологический статус ребенка (рефлекс Моро, Бабинского, Робинзона и др.). Исследование мышечного тонуса и некоторых рефлексов электромиографическим способом проводилось в первые часы и на 3—4-й день жизни ребенка методикой количественного определения мышечного тонуса. Эти исследования важны, так как в литературе имеются указания, что болевой фактор в родах оказывает отрицательное влияние на состояние новорожденного: у 100 детей проведено неврологическое обследование, исследование мышечного тонуса и некоторых рефлексов электромиографическим способом. Все показатели в контроле и при обезболивании указывают на адекватные реакции новорожденного ребенка на те чрезвычайные условия, в которые он попадает сразу после рождения. Кроме того, по данным определения мышечного тонуса количественным методом, можно

полагать, что обезболивание в определенной степени способствует устранению влияния акта рождения на координационные механизмы, обеспечивающие гипертонию сгибательной мускулатуры новорожденного, что способствует усилению приспособительных реакций новорожденного в процессе родового акта. Тонометрия и анализ электромиограмм показывают, что при обезболивании фторотаном, особенно при осложненном течении родов, состояние детей было лучше, чем в контрольной группе.

Дж. С. Девор (1985), как и другие авторы, указывает, что субанестетические концентрации (т. е. 50% закиси азота, 0,25% метоксифлурана, 0,5% фторотана, 0,5% энфлурана) не оказывают угнетающего влияния на плод даже при длительном применении [Gardner, 1972]. По мере повышения вдыхаемой концентрации анестетика, время, необходимое для развития угнетения дыхания плода, уменьшается. Такое действие ингаляционных анестетиков на плод, разумеется, можно устранить вспомогательной вентиляцией легких новорожденного через маску, обеспечивающей «вымывание» анестетика из крови через легкие. Ueland (1975) изучил влияние фторотана на мать и плод в эксперименте на обезьянах. Препарат применялся в концентрации 1,5 об%. Отмечено снижение артериального давления у матери на 54%, ЧСС — на 10%, минутного объема сердца — на 17%, общего периферического сопротивления — на 40%. Маточный кровоток уменьшился на 28%. У плода наблюдался дыхательный ацидоз, частота сердечных сокращений уменьшалась на 18%, а среднее артериальное давление — на 22%, т. е. имело место непосредственное воздействие на сердечно-сосудистую систему плода и вторично приводило к асфиксии за счет изменения или даже нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Представляет интерес работа Gregory и соавт. (1983) о необходимых максимальных концентрациях фторотана для анестезии. Эксперименты были проведены на 5 беременных овцах и их 7 плодах. Максимальная концентрация фторотана у матери составила 133 ± 5 мг/л, а у плода — 48 ± 29 мг/л. При этом вариации величин максимальной концентрации у плодов были больше, чем у матерей, — от 22 до 90 и от 130 до 142 мг/л. В обзорной

работе Cosmi и соавт. (1983) о влиянии лекарственных средств, применяемых для наркоза, на маточно-плацентарное кровообращение, указывается, что фторотан, этрон, метоксифлуран в анальгетических концентрациях не влияют на кровоток и возникновение асфиксии плода. Yarnell и соавт. (1983) отметили, что у 33% плодов снижалось среднее артериальное давление, сердечный выброс и плацентарное кровообращение не изменялось. Аналогичные исследования были проведены у 7 беременных овец в условиях гипоксии плода. Отмечено существенное повышение среднего артериального давления, снижение ЧСС плода и сердечного выброса по сравнению с контролем — нормальными плодами. Кровоток в мозге существенно повышался, а в плаценте и кишечнике снижался. Применение фторотана приводило у плодов в состоянии асфиксии к падению среднего артериального давления, но без существенных изменений в сердечном выбросе или кровотоке в мозге. Средний уровень концентрации галотана у плода был 0,32 об%. Применение фторотана в течение 15 мин при асфиксии плода не вызывает существенных изменений кислотно-основного состояния его крови. Это может быть обусловлено сравнительно коротким периодом воздействия препарата. Исследования Palagniuk и соавт. (1980) отмечают при продолжающейся длительной ингаляции фторотана изменения в состоянии плода. По данным Biehl и соавт. (1983), при галотановой (фторотановой) анестезии и нормальном состоянии плодов овец, средняя концентрация фторотана в их артериальной крови составила $64,3 \pm 11,7 \text{ мг л}^{-1}$ (0,36 об%) после 16-минутной ингаляции анестетика.

Таким образом, применение фторотана в обычных концентрациях, необходимых для анестезии при операции кесарева сечения и при обезболивании родов, не оказывает угнетающего влияния на состояние плода и новорожденного ребенка.

Трихлорэтилен. Исследования многих авторов подтверждают, что трихлорэтилен в концентрациях от 0,5 до 1,0 об% не оказывает неблагоприятного влияния на плод и новорожденного ребенка. Э. М. Каструбин (1967) полагает, что благодаря тому, что трихлорэтилен обладает спазмолитическим действием и тем самым способствует более быстрому течению родового акта,

он в то же время дает возможность наряду с уменьшением артериальной гипоксии у матери во время схватки улучшать кислородное снабжение плода. В исследованиях В. П. Чернобай, С. Т. Цыганкова (1968) показатели кислотно-основного состояния и газового состава крови плода оказались идентичными при использовании трихлорэтилено-воздушной и трихлорэтилен-кислородной смесей и не отличались от таковых при физиологических родах, протекавших без применения обезболивающих средств. Даже отмечена меньшая выраженность некомпенсированного метаболического ацидоза. Благоприятное влияние может быть связано и с тем, что при применении трихлорэтилена в концентрации 0,3—0,7 об% отмечена низкая экскреция с мочой его метаболитов, что указывает на низкую концентрацию его в крови [Поддубко Н. И., 1970]. В экспериментальных исследованиях Hutton (1949) (цит. по Crawford, 1965), проводились опыты на овцах и козах и было показано, что через 16 минут с момента ингаляции трихлорэтилена овце его концентрация у плода превышала концентрацию в крови матери, т. е. здесь имеет место якобы немедленный переход трихлорэтилена к плоду. Однако эти же опыты, но проведенные не на овцах, а на козах, показали, что концентрация трихлорэтилена в крови плода не превышала его концентрации в крови матери. Поэтому Crawford (1965) полагает совершенно правильно, что опыты на одних животных не могут быть постулатом для других опытов, где совершенно иные фармако-физиологические процессы. Crawford также указывает и на то обстоятельство, что мы не знаем, как быстро доходит до крови плода трихлорэтилен, ибо высокое содержание липидов, особенно у доношенных новорожденных, может уменьшить его концентрацию у плода. Taylor и соавт. (1955), Stewart, Fumetti (1955) изучали оксигенацию крови плода, матери которых получали в родах ингаляции трихлорэтилена. Оксигенация крови плода изучалась на протяжении 30 минут каждые 2 мин. Было показано, что трихлорэтилен не влияет на уменьшение оксигенации.

Многочисленные клинические наблюдения, насчитывающие, по некоторым сводным статистикам, миллионы женщин, получавших ингаляции трихлорэтилена, убедительно показывают его безвредность для плода

и новорожденного в тех случаях, когда применялись концентрации 0,5—0,7 об%. Thierstein и соавт. (1960) показали, что у 10 000 рожениц, которые получали в родах аутоаналгезию трихлорэтиленом, были даже более низкие цифры перинатальной смертности (2,3%), по сравнению с 2,91% в группе без обезболивания.

Об отсутствии отрицательного влияния трихлорэтилена на состояние плода и новорожденного имеются многочисленные указания как отечественных, так и зарубежных авторов.

Азота закись. Азота закись получила широкое распространение в акушерской практике, начиная с работ отечественного ученого С. К. Кликовича (1881), который применял его в смеси с кислородом и показал, что веселящий газ обладает хорошим обезболивающим действием и не оказывает вредного влияния ни на мать, ни на ребенка. Последующие клинические исследования подтвердили целесообразность его применения для обезболивания родов. Исследованиями К. М. Федермессера (1973), Н. Н. Расстригина (1978) показано, что в связи с низкой молекулярной массой препарат быстро переходит к плоду и его концентрация в крови плода составляет 50—65% от концентрации, получаемой матерью.

Закись азота быстро переходит через плацентарный барьер к плоду. Во время длительной ингаляции анестетика его концентрация в крови плода через 15 мин достигает максимума и в дальнейшем может привести к наркотическому состоянию последнего [Stenger et al., 1969]. В ранние сроки беременности закись азота может оказать тератогенный эффект. Временное угнетение дыхательной функции у новорожденного ребенка бывает лишь при длительном применении этого вещества в высокой концентрации. Препарат обладает тератогенным эффектом лишь в экспериментах на крысах и эмбрионах цыпленка [Navier, 1970; Martin, 1976]. По нашим данным [Петров-Маслаков М. А., Абрамченко В. В., 1977; Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., 1985], закись азота не оказывает неблагоприятного влияния на плод и новорожденного ребенка.

Метоксифлуран (пентран) — мощное наркотическое средство, в несколько раз более активное, чем эфир, фторотан, трихлорэтилен и закись азота. Препарат малотоксичен, применяется в концентрациях 0,35—0,8

об%, обеспечивая высокий анальгетический эффект. Проведенные в ИАГ РАМН Б. Д. Байбородовым и соавт. (1973) исследования (у 75 рожениц) показали, что аутоаналгезия метоксифлураном не оказывает отрицательного влияния на организм плода и новорожденного по данным клинического осмотра, кардиотокографии и кислотно-основного состояния крови матери, плода и новорожденного. При анализе показателей кислотно-основного состояния, у рожениц выявлено наличие дыхательного алкалоза, связанного с гипервентиляцией легких во время схваток. После аналгезии имелась тенденция к нормализации этих показателей. Так, pH уменьшился с $7,45 \pm 0,02$ до $7,41 \pm 0,02$, а P_{CO_2} увеличилось с $27,5 \pm 3,1$ до $32,9 \pm 3,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Состояние детей по шкале Апгар в 90,6% случаев было 8—10 баллов. В состоянии тяжелой асфиксии родился 1 ребенок, и двое — в легкой. Метоксифлуран переходит через плацентарный барьер. Применение его в ранние сроки беременности может оказать тератогенный и фетотоксичный эффект. При использовании небольших концентраций угнетения респираторной функции не наблюдается.

Кетамин. В последнее десятилетие все чаще применяются внутривенные средства для наркоза при обеспечении абдоминального родоразрешения и обезболивания родов [Расстригин Н. Н., 1978; Ланцев Е. А., 1981]. Показано, что кетамин переходит через плаценту. В дозе 2—5 мг/кг быстро переходит в кровь плода и отношение мать — плод устанавливается как 5:1—10:1 [Glazko, 1970]. В высоких дозах кетамин аккумулируется в плаценте, большое количество также содержится в плазме крови плода и его мозгу [Cumming, 1971]. Опасного влияния кетамина на мать, плод и на течение беременности не отмечено [Galbert, Gardner, 1973; Rondinelli et al., 1977]. В родах кетамин не оказывает влияние на угнетение дыхания у новорожденных [Tambiscio et al., 1973]. Suma, Galli (1973), по данным электроэнцефалографии плода, не отметили его отрицательного влияния. У крыс и кроликов кетамин не оказывает эмбриофетотоксического и тератогенного влияния (или влияния на репродуктивную систему животных) [Baker, 1975; Hishimura, Tanimura, 1976]. Исследования Е. А. Ланцева, В. В. Абрамченко, В. Н. Моисеева (1981), В. Н. Моисеева (1983) показали, что

кетамин может быть использован как для вводного наркоза, так и самостоятельно при операции кесарева сечения. Согласно данным кардиотокографии, кетамин в дозе до 2 мг/кг массы тела не оказывает отрицательного влияния на состояние плода. Препарат, являясь сильным анальгетиком, дает возможность проводить операцию кесарева сечения с использованием минимальных доз (1,4—1,6 мг/кг массы тела) при фракционном введении, в том числе и с сохранением самостоятельного дыхания. Полноценная аналгезия, кардиостимулирующий эффект при отсутствии выраженного воздействия на сократительную деятельность матки и сердцебиение плода, дают основание рекомендовать данный вид обезболивания при кровотечениях во время беременности и родов, гиповолемических состояниях. При исследовании состояния плода на фоне кетаминовой аналгезии, не удалось выявить существенных изменений. Средняя частота сердечных сокращений плода до, через 15 и 30 минут анестезии составляла $140,1 \pm 1,7$; $137,1 \pm 1,6$ и $139,9 \pm 1,9$ уд/мин; количество шевелений плода составляло $0,75 \pm 0,07$; $1,21 \pm 0,07$ и $1,14 \pm 1,0$. Внутриминутные колебания средней частоты сердцебиения плода несколько возросли с $3,4 \pm 0,4$ до $4,7 \pm 0,5$ и $4,8 \pm 0,4$, оставаясь в пределах нормальных значений. При обезболивании родов кетамином у 36 рожениц состояние новорожденных по шкале Апгар было 7—10 баллов.

Анализ 1332 операций кесарева сечения, проведенных в Институте акушерства и гинекологии РАМН показал, что оценка детей при обезболивании и анестезии кетамином не отличается от других методов анестезиологического пособия. Асфиксия новорожденного отмечена в $21,8 \pm 3,4\%$ случаев. Частота ее возникновения отличалась при операциях, проводимых в плановом порядке, от частоты при вмешательствах по экстренным показаниям, которая соответственно составила только $10,0 \pm 4,2\%$. Достоверные различия в оценках новорожденных по шкале Апгар были получены при анализе операций, проводимых по следующим показаниям: узкий таз, преждевременная отслойка плаценты или ее предлежание. В первом случае использование комбинированного наркоза с индукцией барбитуратами дало оценку по шкале Апгар $6,6 \pm 0,1$ балла, а при применении кетаминового наркоза — $7,8 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$). При предлежании или преждевременной отслой-

ке плаценты оценка детей по шкале Апгар была соответственно при комбинированном наркозе с барбитуратами — $5,7 \pm 0,2$ балла, при длительной перидуральной аналгезии — $5,5 \pm 0,3$ балла и при применении кетамина — $7,3 \pm 0,3$ балла [Моисеев В. Н., 1983]. Изучение кислотно-основного состояния крови новорожденных при кетаминовой аналгезии показало, что рН был $7,29 \pm 0,08$, P_{CO_2} — $5,81 \pm 0,23$, кПа ($43,7 \pm 1,7$ мм рт. ст.); ВЕ — $4,0 \pm 0,6$; ВВ — $41,1 \pm 0,8$; АВ — $21,4 \pm 0,5$ ммоль/л. Эти данные подтверждаются и исследованиями К. Иорданова, А. Ниньо (1985), которые провели сравнительное изучение двух новых методов введения в наркоз для операции кесарева сечения и влияние их на некоторые параметры матери, плода и новорожденного. Применение высоких концентраций кислорода (60 и 100%) во вдыхаемой анестезиологической смеси с использованием кетамина вместо тиопентал-натрия в качестве анестетика показало, что новорожденные были в хорошем состоянии и имели высокие адаптационные возможности в первый час жизни, по данным кислотно-основного состояния матери, плода и новорожденного.

Вероятно, положительное действие кетамина на плод и новорожденного можно объяснить тем обстоятельством, что на фоне мононаркоза этим препаратом наблюдается сохранение эффективного газообмена и улучшение показателей механики дыхания. Сравнительная оценка нейровегетативной блокады, определяемой по динамике концентрации 11-оксикортикостероидов в плазме крови в условиях различных видов анестезиологического пособия, показывает, что кетамин значительно эффективнее подавляет гормональное звено стрессорной реакции в ответ на операционную травму. Проведение такого наркоза сопровождается умеренной стимуляцией объемных показателей центральной гемодинамики [Ланцев Е. А., Абрамченко В. В., Моисеев В. Н., 1981].

За последние годы наиболее широкое распространение в акушерской практике получили следующие анальгетики: промедол, морфин, фентанил и др. средства. Необходимо отметить, что в связи с улучшением техники определения концентрации этих препаратов в плазме крови, все же возможны большие погрешности, связанные с методом определения, его специфичности и чувствительности. Кроме того, часто не учитывается присутствие активных метаболитов или других лекарственных средств, используемых одновременно с наркотическими анальгетиками. Так, Faulding, Hall (1984) отмечают большие различия в данных, полученных в различных лабораториях, связанные с недостаточной тщательностью определения. Очень важным положением является то, что, как показали исследования Н. Н. Расстригина, С. Н. Дизна, А. М. Абубакировой и соавт. (1983), существует защита центральной нервной системы плода от гипоксического повреждения в родах при помощи наркотических анальгетиков (виадрил, лексир). Интересно отметить, что имеется изменение анальгетического действия морфина в зависимости от уровня содержания глюкозы в крови. При этом не исключено возможное вовлечение энергетических процессов. Так, по данным Ishwar и соавт. (1983), анальгетическое действие морфина усиливалось на фоне гипогликемии, вызванной инсулином, и ослаблялось на фоне гипергликемии (за счет введения гипертонических растворов глюкозы), что, вероятно, связано с изменением клеточного энергетического обмена.

Морфин. В. В. Закусовым и соавт. (1984) при изучении влияния агонистов и антагонистов опиатных рецепторов на устойчивость животных к гипоксической гипоксии установлено, что морфин (0,1—10 мг/кг) в зависимости от дозы увеличивал продолжительность жизни мышей при гипоксической гипоксии. Это положение является важным, ибо, как указывает Г. А. Рябов (1988), начиная с первой классификации гипоксических состояний, которая была опубликована Barcroft в 1925 г., было предложено обсуждать не дефицит кислорода вообще, а гипоксию гипоксического, анемического или циркуляторного происхождения. Насколько

удачной была мысль о целесообразности разделения совокупности гипоксических состояний по уровню повреждения единой системы переноса кислорода, можно судить по тому факту, что в последующие годы в эту классификацию, кроме терминологических уточнений и одного дополнения, не было внесено никаких принципиальных изменений. В. В. Закусов и соавт. (1984) полагают, что повышение устойчивости животных к гипоксической гипоксии опосредуется опиатными рецепторами при возможном участии ГАМК-ергической системы. Т. И. Ульянкина, Н. В. Шаповал (1982) подчеркивают важное положение о том, что наркотические анальгетики, включая морфин, а также опиаты и синтетические соединения с морфиноподобными свойствами, в процессе метаболической инактивации образуют широкий спектр метаболитов. Как оказалось, некоторые из них по фармакологической и физиологической активности отличаются от исходного наркотического анальгетика. Недавно описаны альтернативные, так называемые минорные, пути превращения морфина, приводящие к образованию высокореактивных в химическом отношении соединений [Misra et al., 1974; Yeh et al., 1979]. Эти вещества способны вступать в химические реакции, образуя долгоживущие макромолекулярные комплексы. Оказалось, что образование минорных метаболитов может выявить механизмы формирования патогенетических эффектов морфина, таких, как толерантность, абстиненция, снижение скорости роста потомства, токсичность [Friddler et al., 1971 и др.]. Можно предположить, что эпоксид морфина образуется в организме как промежуточное соединение и вследствие своей высокой химической активности он должен ковалентно связываться с макромолекулами, такими, как рецепторные белки в центральной нервной системе или транспортные белки крови. За счет связывания в макрокомплекс это соединение будет медленно выводиться из организма и его трудно обнаружить в свободном виде. Вследствие электрофильной реактивности эпоксида критически изменяют структуру биомacroмолекул и могут вызывать неожиданные токсические эффекты, такие как мутагенез, карциногенез, некроз клеток, антителогенез [Frigerio et al., 1976; Testa, Jenner, 1978]. Как полагают Т. И. Ульянкина, Н. В. Шаповал (1982), дальнейший поиск реактивных метаболитов

литов морфина, а также исследование их токсических, иммунных, фармакологических свойств откроют новые страницы в изучении механизмов действия наркотических веществ и в выявлении новых направлений синтеза высокоактивных и малотоксичных наркотических анальгетиков. Характерным аспектом нового принципа анализа болеутоляющего действия морфина является клиническое изучение психофизиологии боли с новым подходом, основанным на теории Clark (1974). Ю. Д. Игнатов, А. А. Зайцев, Н. В. Петряевская, Б. Г. Бершадский (1987) при использовании этой теории считают, что это позволяет углубить анализ результатов экспериментальных исследований по механизму действия болеутоляющих средств и может явиться важным аргументом для выявления психофизиологических особенностей анальгетического эффекта опиоидов и фармакологических средств других классов.

Морфин переходит через плацентарный барьер. В настоящее время предложена физиологическая модель на беременных крысах для определения фармакокинетики морфина у матери и у плода. Gabrielsson, Paalzow (1983) показали, что морфин в относительно высоких концентрациях распределяется в почках и мышцах матери, а концентрация его у плода была в 1,5 раза выше в плазме крови по сравнению с материнской, в то время как концентрация в мозге плода была в 4 раза выше, чем в крови матери. Мало известно о влиянии этого препарата на плод во время беременности. Например, факт, что дозы морфина, которые бы оказывали на плод токсический эффект, при его хроническом введении, не известны. В некоторых наблюдениях при длительном введении морфина отмечены внутриутробная гибель плода, задержка его развития, но в большинстве исследований большие дозы препарата не оказывали эффекта [Gobrinik et al., 1959; Bonica, 1972; Forfar, Nelson, 1973]. В родах введение морфина может оказать центральное респираторное угнетение у новорожденного ребенка, при этом респираторное угнетение и ацидоз могут длительно сохраняться в связи с медленным выведением лекарства. У недоношенных новорожденных эти явления могут быть значительно усилены и привести к смерти.

Однако некоторые авторы полагают, что применение морфина с индивидуальным подбором доз не

оказывает угрожающего влияния на плод [Shute, Davis, 1933; Campbell et al., 1961; Bonica, 1972]. В молоко морфин переходит только в небольших количествах [Massobrio, Colla, 1967 и др.].

Особое значение представляют работы последних лет, в которых изучено специфическое связывание опиатоподобных средств в плаценте. Valette и соавт. (1980) изучили связывание ^3H -эторфина плацентой человека и различных животных, а также влияние различных опиатов, опиоидных пептидов и налоксона на связывание ^3H -эторфина. Было показано, что это вещество связывается плацентой человека и крыс. Морфин, β -эндорфин и аналоги энкефалинов примерно в одинаковой степени устраняли связывание ^3H -эторфина в плаценте человека. Антагонисты опиатов — дипренорфен и налоксон, а также агонист-антагонист циклазоцин примерно в одинаковой степени тормозили связывание ^3H -эторфина в плаценте человека и мозгу крыс. Поскольку леварфанол в 1000 раз активнее влияет на связывание, чем декстрорфан, считают, что опиоидоподобные вещества связываются плацентой человека стереоспецифическим образом. Предполагается, что ^3H -эндорфин принимает участие в регуляции эндокринной функции плаценты во время беременности. Raue и соавт. (1980) изучили изменения метаболизма у плода после введения матери морфина. Опыты проводились на овцах, которым вводили препарат в дозе 0,66 мг/кг. У плода определяли пупочный кровоток, P_{O_2} , уровень глюкозы, лактата и пирувата.

Авторами не выявлено изменений в пупочном кровотоке или оксигенации плода в течение 120 мин наблюдения. В то же время отмечена временная гипергликемия у матери, без изменений уровня глюкозы в крови плода. В пупочной вене, однако, уровни глюкозы были отчетливо ниже, чем в контроле, — через 45 мин (21%) и через 60 мин (18%). Таким образом, у плода глюкоза поглощается отчетливо в меньших количествах в течение 45 мин. В то же время не было больших изменений в поглощении лактата или пирувата. Можно полагать, что введение морфина матери изменяет гомеостаз глюкозы у плода и этим, возможно, можно объяснить снижение проницаемости плаценты для глюкозы. Большое значение имеют исследования, посвященные изучению распределения морфи-

на в системе мать — плацента — плод. Szete и соавт. (1982) изучили у беременных овец плацентарный и плодовый клиренс морфина и метадона. Эти вещества вводили с постоянной скоростью и их содержание в плазме (сыворотке) крови определяли радиоиммунным методом. При этом плодовая концентрация для морфина составила $7,6 \pm 0,6$ и для метадона $2,9 \pm 0,6$. Клиренс от матери к плоду составил $24,9 \pm 3,0$ мл/мин, т. е. в 15 раз меньше, чем метадона ($390,3 \pm 42,8$ мл/мин.) Плодовый неплацентарный клиренс метадона был $381 \pm 89,1$ мл/мин, т. е. выше, чем для морфина ($125,6 \pm 15,3$ мл/мин). Плодовый клиренс составил $67,4 \pm 3,9\%$ от общего клиренса морфина и $42,8 \pm 4,9\%$ — метадона. При этом плодовый клиренс метадона повышается, начиная с III триместра беременности.

Весьма важными для понимания влияния морфина на состояние плода являются исследования, в которых показано, что он стимулирует быстрые, ритмичные, глубокие и продолжительные дыхательные попытки в эксперименте у плодов ягнят. Roger, Paul (1984) в хроническом эксперименте изучили влияние морфина в дозе 1—4 мг внутривенно на состояние 11 неанестезированных ягнят — плодов, находящихся внутриутробно на 123—141 днях беременности. Установлено, что через 28 ± 7 мин после введения морфина ягнята начинали совершать форсированные, частые, ритмичные и продолжительные попытки вдоха, которые продолжались в течение 105 ± 15 мин и периодически возобновлялись до 165 ± 13 мин. Вызванные дыхательные движения были более энергичными, частыми и ритмичными, чем естественная попытка плода, и напоминали дыхательные движения новорожденного. Этот эффект морфина блокировался налоксоном (0,5 мг), но не атропином (0,1 мг). Предполагается, что в механизме развития этого эффекта играет роль опиатергическая система. Возможно, эндорфины участвуют в регуляции дыхания у плода и новорожденного ягненка. Теперь мы перейдем к рассмотрению пренатального воздействия морфина на репродуктивную функцию у самок крыс, а также половое поведение у крыс. В этом отношении показательны современные работы Vathy и соавт. (1983, 1985). Беременным самкам крыс на 5-й день после спаривания вводили морфин в дозе 5 мг/кг по 12-й день. При этом формирование женского полового поведения

может изменяться факторами, воздействующими в раннем пренатальном периоде, и морфин может нарушать процесс феминизации. В другой работе Vathy и соавт. (1985) самкам крыс вводили на 11—18 день внутриутробного развития морфин матерям в дозе 5—10 мг/кг два раза в день. Отмечено преждевременное раскрытие влагалища и избыточное нарастание массы тела к 8-й неделе после окончания грудного вскармливания. Наблюдалось также значительное подавление полового поведения у взрослых животных. Авторы полагают, что пренатальное введение морфина может вызвать нарушение становления репродуктивной функции у самок крыс и слабо влияет на репродуктивную функцию у самцов. Также отмечено подавление морфином (усиление) секреции окситоцина, вызванной кормлением детенышей, у бодрствующих лактирующих крыс и нарушение у них материнского поведения [Russell, Spears, 1984]. Авторы исследовали влияние морфина в дозах 1,5 и 10 мг/кг, подкожно на лактацию крыс и их материнское поведение. О секреции окситоцина косвенно судили по продукции молока. Морфин уменьшал лактацию и поглощение молока детенышами. Налоксон (5 мг/кг, подкожно) предотвращал действие морфина. Одновременное введение с морфином окситоцина (100 мЕД, подкожно) не изменяло его действие. Морфин также изменял материнское поведение крыс: в 3 раза сокращалось время кормления, резко увеличивалось время между повторными кормлениями. Налоксон блокировал влияние морфина на материнское поведение. Полученные результаты указывают на роль эндорфинов в регуляции материнского поведения и секреции окситоцина.

Другим важным аспектом является изучение влияния морфина при его эпидуральном введении, так как этот метод получает все более широкое распространение в акушерской практике с целью обезболивания родов, в послеоперационном периоде у акушерских и гинекологических больных. Rosen и соавт. (1982) изучили влияние эпидурального введения морфина на кровоток в матке и кислотно-основное состояние у беременных овец. Овцам, находящимся на поздних сроках беременности, под наркозом катетеризовали артерии и вены матери, бедренные артерии плода и амниотическую полость. Морфин вводили в дозе 20 мг в 20 мл изотонического раство-

ра натрия хлорида. Препарат не влиял на сердечный выброс и ударный объем, общее периферическое сопротивление и состояние плода, в частности, на его артериальное давление, частоту сердечных сокращений, кислотно-основное состояние крови. Авторы считают эпидуральное введение морфина безопасным для матери и плода. Нее и соавт. (1987) 13 здоровым роженицам в активной фазе родов вводили 1 мг морфина интратекально. У 85% рожениц получен хороший обезболивающий эффект. В то же время некоторые авторы полагают, что эпидуральное и интратекальное введение опиатов нежелательно, так как для анальгезии необходимы высокие дозы морфина (6—10 мг) [Husemeyer et al., 1981; Mybell-Lindhal, 1981; Huges et al., 1984] и, соответственно, высокие концентрации морфина в плазме крови. Концентрация препарата в плазме крови составила у плода от 0,5 до 3,3 нг/мл, в среднем 1,5 нг/мл. Важно отметить, что у матери наблюдается довольно высокая частота побочных эффектов, особенно часто респираторные нарушения, брадикардия и гипотензия. 85% рожениц отмечали зуд в области лица и общий зуд менее чем через 30 мин с длительностью его 3—6 ч после инъекции морфина. Легкая тошнота с рвотой была у 85% рожениц с умеренной головной болью в лобной области. Начало побочных эффектов было связано с началом анальгезии, и эти эффекты длились до 18—20 ч. Концентрация в плазме крови морфина составляла 0,5—2,3, в среднем — 1,6 нг/мл. Авторы считают дозы препарата при интратекальном введении от 0,5 до 2,0 мг (особенно 1 мг морфина) безопасным и эффективным способом болеутоления, без отрицательного влияния на плод и новорожденного ребенка. Исследованиями Е. А. Ланцева, Н. В. Нефедова (1985), Н. В. Нефедова (1986), Н. В. Нефедова (1987) была проведена сравнительная оценка перидурального и внутримышечного введения наркотических анальгетиков в родах у 153 рожениц: промедол в дозе 0,2 мг/кг, фентанил — 0,0014 мг/кг, дипидолор — 0,2 мг/кг. Кардиотокографическое обследование состояния плода (по Фишеру) выявило снижение суммы баллов на 21—40 мин с момента введения анальгетиков, в связи со снижением амплитуды осцилляций и числа акцелераций. Оценка детей по шкале Апгар составила $8,1 \pm 0,2$ балла. Не отмечено влияния аналь-

гетиков на центральную гемодинамику, воздействие их на плод является кратковременным и не вызывает дыхательной депрессии новорожденных. Сходные данные в отношении снижения вариабельности кривой кардиограммы при введении морфина приводит Fisburne (1982). Механизм снижения вариабельности кривой еще не ясен, ибо, как показывают исследования Е. О. Брагина и соавт. (1987), опиоидные системы не всегда вовлекаются в механизмы обезболивания.

Фентанил. За последние годы установлено, что опиоиды принимают участие в регуляции репродуктивной функции у человека на уровне ЦНС (гипофиз) и яичников [Genazzani et al., 1984]. Koehtop и соавт. (1986) изучили фармакокинетику фентанила у новорожденных. Было изучено 14 младенцев при абдоминальном родоразрешении на 1—4 и 7—14 дни жизни. Препарат вводили в дозе 10—25 мкг/кг и 50 мкг/кг. Его концентрацию определяли в плазме крови с интервалом до 18 часов. Распространение фентанила в плазме крови новорожденных имеет большую вариабельность — от 10 минут до 15 часов после введения. Сходные результаты были получены и при введении фентанила взрослым — от 5—45 минут до 5—7 часов после инъекции [McClain, Hug, 1980; Stoeckel et al., 1979; Bovill, Sebel, 1980; Stoeckel et al., 1982]. У 3-х новорожденных (из 11) было даже трехкратное повышение уровня фентанила в плазме крови, это были пациенты, которым проводилась длительная вентиляция и интубация. Показано, что имеется выраженная корреляция между концентрацией препарата в плазме крови, спинномозговой жидкости и степенью респираторной депрессии [Hug, 1984]. Вероятно, поэтому у этих новорожденных имеется высокая чувствительность даже к низкой концентрации фентанила в плазме крови, при этом его средняя концентрация во время экстубации составила 0,37 нг/мл (с колебаниями 0,05—0,77 нг/мл).

Lehmann и соавт. (1982) не наблюдали респираторной депрессии у взрослых, когда концентрация фентанила в плазме крови составляла 0,2—6,8 нг/мл. На основании исследований концентрации фентанила у взрослых в плазме крови и у новорожденных Koehtop и соавт. (1986) полагают, что новорожденные дети более чувствительны к этому препарату и,

соответственно, угнетению им дыхания. Факторы, за счет которых эта чувствительность повышена, не определены, хотя для морфина известно, что у новорожденных имеется наибольшая чувствительность мозга [Way et al., 1963, 1965]. Различные механизмы контроля респираторной функции у зрелых новорожденных и чувствительность к фентанилу еще не исследованы [Henderson-Smart, 1981; Crone, 1983; Avery et al., 1983]. Craft и соавт. (1981) в опытах на наркотизированных овцах (фторотан в сочетании с закистью азота и кислородом) при сроке беременности 124—138 дней показали, что однократное введение фентанила внутривенно в дозе 1,5 мкг существенно не изменяет параметров сердечно-сосудистой системы, кислотно-основного состояния крови материнского организма. Маточное кровообращение снижалось на 6—8% в течение 90 мин, а внутриматочное давление повышалось с 7 до 9 мм рт. ст. У плода после введения фентанила отмечено транзитное снижение артериального давления на 6% на 5—20-ой минутах, снижение P_{O_2} на 10% на 1—15-ой минутах. Частота сердцебиений плода, pH и P_{CO_2} не изменялись. Пик содержания фентанила в плазме крови матери составлял 7900 пг/мл на первой минуте, затем его содержание снижалось в течение 15 мин и достигало стабильного уровня (150 пг/мл), определяемого в течение 30 мин. В крови плода препарат определялся на первой минуте, а пик его содержания отмечен на 5 минуте (200 пг/мл); уровень 50 пг/мл поддерживался в течение 45 минут. Таким образом, фентанил быстро переходит через плацентарный барьер и его содержание в крови матери и плода быстро снижается, вероятно, за счет перераспределения препарата. В другом исследовании Craft и соавт. (1983) в хроническом эксперименте на беременных овцах изучили влияние внутривенно введенного фентанила на его плацентарный переход и влияние на маточный кровоток и тонус матки. Были изучены три дозы — 50, 75 и 100 мкг. Все показатели у матери и плода были нормальными при дозе 50 мкг. Период полувыведения у матери составил 42 ± 7 мин с константой, равной $0,21 \text{ мин}^{-1}$, а концентрация фентанила при внутривенном его введении быстро снижалась в течение 10 мин после инъекции. У плода препарат определялся через 1 мин

и достигал пика через 5 минут. У матери уровни были в 2,5 раза выше, чем у плода, в течение 5-и и 60-и минут после введения препарата. Не отмечено существенных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, кислотно-основного состояния крови, маточного кровотока как у плода, так и у матери. Таким образом, фентанил быстро переходит от матери к плоду, менее чем за 1 мин, и его нормальный пик в плазме крови плода составляет через 5 мин 280 пг/мл. Через 40 мин уровень препарата снижается у плода на 68% от пика (280 пг/мл), т. е. снижение концентрации идет параллельно с понижением его уровня у матери в плазме крови. Эпидуральное введение фентанила в дозах 50—100 мкг также не оказывает неблагоприятного влияния на плод и новорожденного [Craft et al., 1984]. При этом пик фентанила (при дозе 50 мкг) у матери через 60 мин составил 50 пг/мл, а у плода через 45 мин — 20 пг/мл. Доза 100 мкг приводила у матери к пику концентрации через 45 мин (230 пг/мл), а у плода через 15 мин (110 пг/мл). Leveque и соавт. (1987) также применяли фентанил в течение 4 лет, при этом для обезболивания родов было применено перидуральное введение его в комбинации с бупивакаином. Вначале вводили 50 мкг фентанила, затем его применяли повторно (общая доза не превышала 200 мкг), при этом величина соотношения между его концентрацией в крови плода и матери составляла 0,3, при дозе 100 мкг — 0,5, при дозе 150 мкг — 0,7. Концентрация фентанила в крови вены пуповины была ниже той, при которой возможно угнетение дыхания. Авторы на большом клиническом материале (1214 рожениц с применением бупивакаина и 2286 рожениц — комбинация бупивакаина и фентанила) получили у 85% рожениц второй группы хороший обезболивающий эффект, а при повторном введении фентанила хорошие результаты были получены у 90% рожениц. Оценка по шкале Апгар 8 баллов и выше была у 85% новорожденных в первой группе и у 89,5% — при комбинации бупивакаина с фентанилом. В. В. Лещенко при применении нейролептаналгезии с применением фентанила внутривенно в дозе 0,1 мг (минимальная доза фентанила была 0,15 мг — 3 мл, максимальная — 0,3—6 мл) не отметил изменения ритма дыхания и апноэ. Кислотно-основное

состояние крови роженицы было без изменений. Не отмечено вредного влияния фентанила и на дыхательную функцию крови плода. 93,7% детей имели оценку состояния здоровья по шкале Апгар 8—10 баллов. Наши исследования по применению нейроролептаналгезии в родах показали, что фентанил в сочетании с дроперидолом не оказывает отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного ребенка по клиническим данным, кардиотокографии, определении кислотно-основного состояния крови у матери и плода.

Таким образом, применение фентанила в акушерской практике не оказывает неблагоприятного влияния на плод и новорожденного.

Промедол (тримеперидин). Получил наибольшее распространение в акушерской практике. Промедол переходит через плацентарный барьер. После внутримышечного введения (200 мг) в родах он обнаруживается в моче новорожденных до 24 часов после рождения. Введение промедола в родах, по некоторым данным, может вызывать центральную респираторную депрессию у новорожденных [Bullough, 1960; Campbell et al., 1961; Riegel, 1977; Jung, 1977]. По результатам наших исследований [Абрамченко В. В., 1977], препарат не оказывает отрицательного влияния на сердцебиение и двигательную активность плода. Введение промедола в родах за 1—4 ч до родоразрешения в дозе 50—100 мг внутримышечно не оказывает угнетающего действия на новорожденного [Dick et al., 1977]. Дж. С. Девор (1985) указывает, что наркотики могут вызывать у плода и новорожденного угнетение дыхания и, в меньшей степени, кровообращения. В принципе, наркотики в малых дозах, например, 50 мг меперидина, 50 мкг фентанила или 20 мг альфапродина, оказывают на плод незначительное действие. Тем не менее, следует избегать их введения матери приблизительно за 1 час до родоразрешения. Следует помнить, что длительность угнетающего действия этих препаратов на плод и новорожденного значительно превышает продолжительность их обезболивающего эффекта [Stechler, 1964]. В более ранних работах указывается, что с тех пор, как промедол (тримеперидин) в 1940 г. был применен как анальгетик, он нашел широкое применение в акушерстве. Учитывая,

что некоторые авторы обнаружили его угнетающее влияние на новорожденного ребенка, важно исследовать токсическое действие препарата и продуктов метаболизма на мать и плод. Метаболизм промедола *in vivo* проявляется в основном в тканях, и особенно в ткани печени. Как указывают Morrison и соавт. (1973), известно по крайней мере три метаболических соединения промедола: нормеперидин, меперидиновая кислота и нормеперидиновая кислота. Промедол, очевидно, биотрансформируется в нормеперидин через процесс N-деметилования. Оба препарата подвергаются гидролизу в организме, и метаболические продукты идентифицируются в моче в виде меперидиновой и нормеперидиновой кислот. Исследованиями установлено, что промедол оказывает более сильное анальгетическое действие, чем нормеперидин, однако токсический эффект последнего больший, чем основного вещества. В то же время, меперидиновая и нормеперидиновая кислоты имеют меньший анальгетический эффект и меньшую токсичность. При этом описаны 3 разновидности метаболизма промедола в сыворотке крови матери. Имеются очевидные доказательства того, что эта концепция верна и угнетение плода находится в прямой зависимости от времени введения промедола до момента рождения ребенка и самого метаболизма препарата в сыворотке крови матери. Авторы провели обследование 65 беременных в стационаре. Промедол вводили в дозе 50 мг, внутривенно и образцы крови брали каждые 5, 15, 30, 60, 120 и 180 мин. Новорожденных детей оценивали по шкале Апгар — 8—10 баллов как норма, от 6 до 7 баллов — умеренная депрессия, от 5 и ниже — тяжелая депрессия ребенка. Показано, что в первые 5—10 мин отмечается пик промедола, потом его метаболизм уравнивается в сыворотке крови матери. После этой фазы отмечается дифференциация. Первый тип характеризуется постоянным снижением содержания препарата в первые 30 мин после введения вещества, что, несомненно, объясняется переходом его в ткани матери. Затем следует незначительное его повышение на протяжении от 1 до 3 часов, которое, очевидно, следует отнести за счет формирования метаболических продуктов промедола. Второй тип характеризуется постоянным и постепенным повышением уровня этих метаболитов в течение

1—3-х часов, и, вероятно, обусловлен способностью промедола к метаболизму в значительно большей степени, чем при первом типе. Оба варианта метаболизма приводят к тому, что уже через 4—6 часов концентрации метаболитов определить не удастся. Таким образом, можно полагать, что у рожениц с первым типом метаболизм промедола должен рассматриваться как медленный. У большинства новорожденных детей имеется около 90% промедола от того количества, которое имеется в сыворотке крови матери во время родов. Когда препарат вводился за 1 час до родоразрешения, ни один из новорожденных не имел дыхательной депрессии и оценка по шкале Апгар была 8 баллов и выше. Кроме того, авторы подразделили остальных рожениц еще на две группы: родоразрешение через 1—3 часа после введения меперидина и через 3—6 часов. Отмечено, что в группе (1—3 часа) 18 из 24 новорожденных были в хорошем состоянии, из них у 14 установлен первый тип метаболизма, у 3 — второй и у одного — смешанный. Кроме того, в этой же группе у 5-и из 6-и новорожденных отмечено угнетающее действие препарата и метаболизм был по типу 1—2, эти дети более подвержены угнетающему действию промедола, чем при 1-м или 2-м типе. Очень важно отметить, что все дети, матерям которых вводили препарат за 3—6 часов до родоразрешения, были в состоянии респираторной депрессии, независимо от типа метаболизма. Таким образом, когда промедол вводится за 3 часа и более до момента родоразрешения, риск угнетения у новорожденного ребенка весьма велик. Идентичные закономерности отмечены и другими исследователями. При родоразрешении от 1 до 3-х часов основным фактором, который оказывает угнетающее действие на плод, является метаболическая картина промедола в сыворотке крови матери. Разумно допустить, что на протяжении первых 60-и мин после введения препарата большее его количество находится в неметаболизованном виде в сыворотке крови матери и фетальной крови. Напротив, метаболизм промедола постоянно увеличивается и бывает в больших концентрациях после 60-и мин. с момента введения препарата. Роженицы со вторым или смешанным типом в большинстве случаев имеют высокий уровень метаболитов, находящихся в сыворотке

после 60-и мин., чем женщины с первым типом. Здесь уместно также напомнить данные Lieberman и соавт. (1979), которые указывают, что промедол в крови матери, пупочной артерии и вене и у новорожденного ребенка определяется в первые 48 часов жизни. Нужно отметить, что отчетливые изменения в его концентрации наступают или в связи с гипотензией у матери, или при гиперстимуляции матки. Соотношение концентраций препарата в крови матери и плода составляет 0,8—1,3 [Shnider, Wya, Lord, 1965; Crawford, Rudofsky, 1966; Beckett, Taylor, 1967]. Метаболизм лекарственных препаратов в организме беременной подвергается различным изменениям. Было установлено, что уменьшается глюкуронизирование меперидина, возможно, вследствие ингибирования активности микросомальных ферментов, вызванного высокими уровнями содержания прогестерона и прегнандиола [Crawford, Rudofsky, 1966; Davis, Fenimor, 1978]. Однако в одном из последних исследований не было выявлено заметных различий в деметилировании промедола у беременных и небеременных женщин [Kuhnert et al., 1980]. По другим данным, элиминация промедола в организме новорожденного (предположительно также и в организме плода) происходит в 2—7 раз медленнее, чем у взрослых людей, возможно, из-за снижения интенсивности деметилирования, гидролиза, связывания и клубочковой фильтрации. Нормеперидин (который, возможно, обладает большей токсичностью и лишь частично нейтрализуется налоксоном) элиминируется еще медленнее; этим можно объяснить длительное угнетение жизнедеятельности новорожденного при наличии у него низких концентраций препарата в сыворотке крови [Morselli, Rovei, 1980]. При применении альфапродина (низентила) в дозе 40—60 мг, внутримышечно Gray и соавт. (1979) у 42,5% плодов отметили синусоидальный ритм частоты сердцебиения плода. Rothberg и соавт. (1979) изучили радиоиммунным методом содержание промедола у 22 рожениц и у 5 женщин в контроле в течение 8 часов после внутримышечного или внутривенного введения. В пупочных сосудах препарат удается обнаружить в течение 13 часов после введения его матери. Отношение содержания промедола в сосудах пуповины к крови матери при внутривенном

введении составило 0,84, при внутримышечном — 0,90, при многократном — 0,75. Исследования Freeborn и соавт. (1980), Notarianni [1981] показали, что при внутримышечном введении 100 мг промедола его концентрация в слюне была выше, чем в крови матери, между 1 и 4-мя часами после введения препарата. У новорожденных детей его содержание в отделяемом из глотки было выше, чем в пупочной артерии или вене, но корреляции, как у матери, не было отмечено. Экспериментальные исследования, проведенные на овцах (127-й день беременности), показали, что время проникновения промедола через плаценту после эпидурального, внутримышечного и внутривенного введения различно [Finster, 1981]. Авторы вводили препарат в сонные и яремные вены матери и плода в дозе 2 мг/кг и определяли его содержание хроматографией через 2 и 15 мин. При внутривенном введении максимальная концентрация в крови плода была через 2 мин, при этом пик концентрации у матери в 3—4 раза, а у плода — в 10—17 раз выше, чем при эпидуральном или внутримышечном введении. Поэтому Finster (1981) рекомендует уменьшать дозу при внутривенном назначении препарата. Это положение важно, так как в Англии анестезиологи применяют промедол (петидин) в первом периоде родов внутримышечно в дозах 100, 125 или 150 мг каждые 3—4 раза по мере необходимости [Ledward, Hawkins, 1983]. Наши исследования [Абрамченко В. В., 1967, 1968] показали, что применение промедола в родах в дозах 20 и 40 мг при внутримышечном его введении оказывают одинаковый анальгетический эффект. В то же время частота побочных эффектов при дозе 40 мг возрастает. В работах Morrison и соавт. (1982), Tomson и соавт. (1982) было показано, что при введении 50 мг препарата внутривенно его содержание в крови матери колебалось в пределах $0,34 \pm 0,240$ мкг/мл в первые 5 мин после введения и через 48 часов после родов — $0,004 \pm 0,003$ мкг/мл. В первые 15 мин концентрация нормоперидина составила $0,005 \pm 0,005$ мкг/мл, через 24 часа после родов — $0,018 \pm 0,015$ мкг/мл. Использование для определения промедола и нормоперидина метода газовой хроматографии в настоящее время наиболее широко используется, так как обладает высокой селективностью, большой чувствитель-

ностью и универсальностью. Важно отметить, что хроматография применима для исследования практически всех веществ: газообразных, жидких и твердых [Березкин В., 1986; Хефтман Э., 1986]. Вторичное повышение концентрации промедола отмечено у 4 (из 21) рожениц. При этом его метаболизм у беременных и рожениц осуществляется различными путями. Tomson и соавт. (1982) показали, что при внутримышечном введении 1,5 мг/кг промедола 16 роженицам пик концентрации в плазме крови колебался в 2—4 раза и составил 300—650 нг/мл. Период полувыведения препарата — $3,4 \pm 1,0$ часа. Уровни норпетидина были ниже 10 нг/мл в плазме крови матери. Плацентарный переход был изучен в различные периоды родов у 14 плодов и новорожденных путем забора крови из вены головки и пупочных сосудов одновременно с забором крови у матери из локтевой вены. Плодо-материнское отношение лекарства варьировало между 0,35 и 1,5 с положительной корреляцией между дозой и временем введения препарата и временем родоразрешения. Концентрация промедола в плазме крови из пупочных сосудов колебалась в пределах 60—400 нг/мл в зависимости от дозы и времени родоразрешения, которое составило от 30 мин до 10,5 часов. Пик — плато плодовой концентрации промедола — наблюдается между 1—5 часами после инъекции. Eichorn и соавт. (1984) при изучении влияния промедола на транскутанное P_{O_2} головки плода, не отметили ни в одном из наблюдений (всего 95 обследованных плодов) его изменений. Так, до применения препарата P_{O_2} колебалось в пределах 2,1—4,0—4,5 кПа. После его введения — 2,4—3,1—3,7 мм рт. ст.; рН в пупочной артерии также не изменялся ($7,261 \pm 0,07$) — ($7,27 \pm 0,04$); P_{O_2} — $31,8 \pm 9,7$ и после $27,2 \pm 8,0$.

Busacca и соавт. (1982) показали, что при внутривенном введении 50 мг промедола и 25 мг прометазина 350 роженицам появление синусоидального ритма у плода по данным кардиотокографии не связано с его дистрессом (всего синусоидальный ритм обнаружен у 11 рожениц, т. е. у 3,2%). Появление этого ритма было через $13,2 \pm 8,1$ мин после инъекции препарата и продолжительность его составила $26,5 \pm 20,6$ мин. Перинатальной смертности или серьезных заболеваний у новорожденных не отмечалось. Таким образом, вызывае-

мое промедолом и прометазином изменение характера кривой тахокардиограммы не дает патологических изменений у плода. Вероятно, это обусловлено влиянием препарата на автономные кардиорегуляторные центры плода, но не за счет появления гипоксии. Не исключено влияние блокады эндогенных опиоидов на реакцию сердечно-сосудистой и симпатико-адреналовой систем плода на гипоксемию. В исследованиях Lewis, Ferry (1986) на плодах овцы в поздние сроки беременности была изучена реакция сердечно-сосудистой и симпатико-адреналовой систем плода на гипоксемию после блокады эндогенных опиоидов. Однако эксперименты показали, что эндогенные опиоиды не играют существенной роли в адаптации к умеренной гипоксемии плода. При изучении влияния наркотиков на состояние плода, некоторые авторы в экспериментах на овцах при применении, в частности, метадона в дозе 5 мкг/кг/мин отметили у плодов угнетение синхронной активности электрокардиограммы и повышение дыхательной активности у плода и двигательной его активности. Сходный эффект наблюдался и тогда, когда 10% от дозы, полученной матерью, вводили прямо плоду. Отмечено повышение содержания на 20% кислорода, что, очевидно, связано с увеличением метаболизма и вариабельностью частоты сердечных сокращений плода [Szeto, 1983]. В настоящее время интенсивно изучаются вопросы влияния наркотических средств на маточно-плацентарное кровообращение и плод, так как назначение матерям наркотических анальгетиков или транквилизаторов приводит к возникновению у них гипотензии, уменьшению маточно-плацентарного кровообращения, а также к угнетению дыхания у новорожденных [During, Reincke, 1981; Cosmi et al., 1983 и др.]. Интересны в этом отношении работы последних лет [De Boer et al., 1987] о влиянии промедола на кислотно-основное состояние крови новорожденных детей. Авторы назначали матерям промедол (1,5 мг/кг) и мептазинол (1,5 мг/кг) внутримышечно, вместе с 10 мг метоклопрамида. Исследовали кислотно-основное состояние крови новорожденных через 10 и 60 мин после рождения. Мептазинол чаще вызывал у них угнетение дыхания. Определение кислотно-основного состояния у 16 новорожденных, матери которых получали промедол, выявило респира-

торный ацидоз ($pH = 7,13$, $SD = 0,08$, $P_{CO_2} = 9, 11$, $SD = 2,2$ кПа; стандартные бикарбонаты — $22,3$). В то же время при применении мептазинола эти явления проявляются не так отчетливо ($pH = 7,23$; $SD = 0,07$, $P_{CO_2} = 6,83$, $SD = 1,6$ кПа; стандартные бикарбонаты — $20,9$, $SD = 4,2$ ммоль/л). При этом средние величины pH и P_{CO_2} в этих двух группах существенно различались ($p < 0,002$) через 10 мин после рождения и были одинаковыми через 60 мин после рождения. Как было показано раньше [Weiner et al., 1979], применение промедола потенциально может угрожать новорожденному ребенку угнетением дыхания. За последние годы был разработан частично опиатный агонист — мептазинол, который менее опасен для плода и новорожденного и более эффективен как анальгетик в родах [Jackson, Robson, 1980, 1983; Nicholas, 1982, 1983]. Показано, что введение матери промедола между 2 и 3 часами до момента родоразрешения повышает количество низких оценок по шкале Апгар у новорожденных детей. В связи с внедрением за последние годы неинвазивного и информативного метода измерения кровотока методом Допплера представляют большой интерес пока единичные работы, посвященные изучению кровотока у плода в родах в зависимости от различных методов обезболивания родов. Lindblad, Bernow, Marsal (1987) изучили у 50-и плодов кровотоки в аорте доплеровским методом, у 24-х с применением промедола, который вводился роженицам внутримышечно в дозе 75—100 мг и сочетался с эпидуральным введением 0,25% раствора бупивакаина (12 рожениц), у 3-х применяли парацервикальную блокаду с 0,125% раствором бупивакаина (26 плодов — контроль). Показано, что кровотоки в аорте плода в родах повышался с 200 до 245 мл/мин/кг без применения обезболивающих средств, с 211 до 236 мл/мин/кг — с эпидуральной анальгезией ($p < 0,05$) и несущественно снижался с 216 до 204 мл/мин/кг после введения промедола. Наиболее неблагоприятное влияние оказывала парацервикальная блокада, где падение кровотока отмечено у 2 из 3 плодов. Как уже указывалось, промедол переходит через плаценту и максимум его концентрации обнаруживается в пробах из кожи головки плода и в пупочной артерии между 1 и 5 часами после внутримышечного введения матери [Tomson

et al., 1982] и в плазме крови из пупочной вены в течение 30-и мин [Moreland et al., 1983]. Кроме того, его влияние на плод включает изменения электроэнцефалограммы [Rosen et al., 1970], снижает или прекращает дыхательные движения плода [Boddy et al., 1975] и снижает вариабельность кривой базальной частоты сердечных сокращений плода по данным кардиотокографии [Yeh et al., 1973]. В то же время артериальное давление плода, частота сердцебиений, оксигенация артериальной крови и кислотно-основное состояние крови у беременных овец и плодов не изменялись при введении промедола в дозах 0,85—2,5 мг/кг массы матери [Jenkins, Dilts, 1971]. Повышения кровотока в грудной части аорты не было отмечено в группе с этим препаратом. После эпидуральной аналгезии местный анестетик быстро проникает в маточный кровоток и далее к плоду. Материнская и плодовая концентрация достигает максимума приблизительно через 10 мин после эпидурального введения 0,25% раствора бупивакаина, и эти уровни поддерживаются во время инфузии препарата [Matouskova, Hanson, 1979; Notarianni, 1981]. Повышения кровотока у плода после эпидуральной аналгезии не отмечалось. Значительные концентрации бупивакаина в плазме крови матери и плода обнаруживаются через 20—30 мин после парацервикальной блокады [Hollmen et al., 1969; Puolakka et al., 1984]. Отмечаемая после этой процедуры временная брадикардия у плода и ацидоз являются подтверждением гипотезы о том, что местный анестетик приводит к прямой миокардиальной депрессии и последующей гипотензии у плода [Greiss et al., 1976]. Этот отрицательный инотропный эффект может приводить также и к повышенной частоте низких величин рН [Andersson et al., 1970]. Уменьшение плацентарного кровотока предположительно также может приводить к плодовой брадикардии после парацервикальной блокады [Greiss et al., 1976]. Puolakka и соавт. (1984) не обнаружили изменений в межворсинчатом кровотоке после блокады. Авторы отметили снижение кровотока у 2 из 3 плодов, но этих наблюдений мало для окончательного суждения. Таким образом, после введения промедола нет повышения кровотока у плода, как это отмечается в контроле и при применении эпидуральной аналгезии.

Интересно отметить, что, как показано в работе Murphy и соавт. (1984), за последние 10 лет отмечено изменение видов анестезии в акушерстве. Так, авторы отметили, начиная с периода 1970—1974 и периода 1975—1979 гг., повышение частоты эпидуральной анальгезии с 5,6% до 17,5%. При этом, на основании огромного количества детей (40 000), была прослежена связь между видом анестезии и анальгезией и оценкой детей по шкале Апгар, и за последние годы обнаружено, что состояние детей после эпидуральной анальгезии стало лучше. Однако угнетение дыхания у новорожденных после операции кесарева сечения все еще остается проблемой. Так, группа беременных, родоразрешенных элективным кесаревым сечением, еще дает высокую частоту низких оценок по шкале Апгар; 30% новорожденных имели оценку меньше 8 баллов и 10% — менее чем 4 балла. В исследовании Rooth и соавт. (1983) о влиянии промедола на некоторые функции организма новорожденных было показано, что при введении 150 роженицам 100 мг препарата внутримышечно и исследовании состояния новорожденного через 1—2 часа после рождения, установлено, что промедол не оказывает эффекта на рН или P_{CO_2} в крови пуповины, а также в артериальной крови новорожденных, если интервал между его введением и родоразрешением был меньше или равнялся 1 часу. Когда этот интервал был больше 1 часа, то в пупочной вене и в артериальной крови новорожденных P_{CO_2} было выше и базальная частота сердцебиений у новорожденных детей была больше, хотя длительные вариабельные кривые кардиотокографии были сходными: частота слабого крика у ребенка была чаще, чем в контрольной группе. Анализ крика новорожденных является важным симптомом, так как его характеристики у здоровых и больных детей различны (используется метод спектрографии). Крику здоровых новорожденных в основном присущ нисходящий или возрастающе-нисходящий тип мелодии, частота основного тона составляет от 400 до 650 Гц, при этом эта характеристика не претерпевает значительных изменений в течение первых месяцев жизни [Towbin, 1970; Weleh, 1980; Whitsett et al., 1982]. Одним из очень важных аспектов является исследование характеристик крика детей с различными заболеваниями, затрагивающими

центральную нервную систему. К. Михельсон, Е. В. Сюткина, Х. Касскенен (1984) исследовали характер крика при асфиксии у детей и в эксперименте у крыс. Установлено, что крик детей, перенесших асфиксию, имеет меньшую продолжительность и значительно большую высоту. Чаще встречаются типы мелодии — возрастание и снижение — возрастание, а также бифонация и скольжение. Данные Rooth и соавт. (1983) согласуются с данными Lysikiewicz и соавт. (1982), которые показали при длительном мониторинге, что транскутанное P_{CO_2} из головки плода после введения промедола имело более высокие уровни. В исследовании Belsey и соавт. (1981) было изучено поведение новорожденных, матери которых в родах получали этот препарат. Поведение детей изучалось с помощью специальной шкалы в момент рождения и в течение первых 6 недель жизни. При этом сопоставлялось поведение детей с учетом общей дозы введенного препарата и его концентрации в сосудах пуповины. Обнаружены различия в поведении (характер крика, психосоматическое развитие) при высоких концентрациях промедола в крови. Имелись также симптомы генерализованного угнетения дыхания и центральной нервной системы ребенка. После внутримышечного введения 50 мг промедола отмечен его переход в молоко матери, через 2 часа наблюдалась наивысшая его концентрация в молоке матери [Müller, Peiker, 1980]. После 24 часов она снижалась. Через 5 часов после инъекции промедола уровень его в молоке составил $1,07 \pm 0,05$ и повышался до $1,20 \pm 0,011$ через 13 часов. Так, через 2 часа после введения препарата его концентрация в молоке составила $0,237—0,837$ ммоль/л, через 5 часов — $0,174—0,562$ ммоль/л, через 9 часов — $0,113—0,400$ ммоль/л и через 25 часов — $0,040—0,073$ ммоль/л. Период полувыведения промедола из организма новорожденного ребенка составляет около 17 часов, т. е. в 4 раза продолжительнее, чем у взрослого человека. Таким образом, при его применении в родах необходимо учитывать время между введением препарата и родоразрешением, а также данные о переходе этих лекарств в молоко матери, особенно у детей, родившихся в состоянии асфиксии.

Спазмоанальгетики

За последние годы в акушерскую практику внедрены новые анальгетики и спазмоанальгетики, например, мептид или мептазинол, который является сильным анальгетиком с минимальным эффектом на новорожденного ребенка, без угнетения дыхания и периодом полураспада 3,4 часа, что выгодно отличает его от промедола (22,7 часа). В родах вводится обычно внутримышечно в дозе 100—150 мг. Противопоказания не выявлены. Широкое применение получил также пентазоцин (лексир) для обезболивания родов. По данным И. И. Цинцадзе (1979), этот препарат в дозе 0,6—0,65 мг/кг оказывает стабилизирующее влияние на гемодинамику и дыхание рожениц. Не выявлено отрицательного влияния препарата на состояние плода и новорожденного. Refstad, Lindbak (1980) изучили влияние промедола (петидина) в дозе 100 мг у 42 рожениц и у 43 — пентазоцина (лексира) в дозе 45 мг. При этом оценка состояния детей по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах показала, что в группе с промедолом было достоверно больше детей с угнетением дыхания, чем в группе с пентазоцином. Поэтому авторы делают вывод о том, что анальгетический эффект обоих препаратов одинаков, но если вводится промедол повторно в родах, то это связано с большим количеством угнетения дыхания у новорожденных детей. По мнению В. М. Сопливого (1979), обезболивание родов сочетанием спазмолитина и анальгина, промедола и платифиллина и но-шпой является профилактикой нарушений со стороны частоты сердцебиений плода. В исследовании Абдуль Амир Хади Салеха (1982) было показано, что при применении пентазоцина, баралгина и но-шпы отмечается улучшение параметров углеводного обмена и кислотно-основного состояния околоплодных вод, а также уменьшается содержание лактата и нормализуются параметры кислотно-основного состояния крови у новорожденных детей. Идентичные закономерности выявили Г. К. Степанковская и соавт. (1980) при применении баралгина с аналогичной целью. По нашим данным [Абрамченко В. В. и др., 1978], применение баралгина не оказывает отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного. Из препаратов, производных

ГАМК, заслуживает внимания фенибут, как эффективное средство для обезболивания родов. По данным А. А. Борщевой (1984), его действие начинается через 30—40 минут и продолжается 4 часа. Не выявлено отрицательного влияния препарата на состояние плода и новорожденного ребенка. Заслуживает внимания применение в акушерской практике дипидолора, который получил большое распространение в качестве послеоперационного анальгетического средства [Гришин Б. С., 1981 и др.]. Дипидолор является мощным анальгетическим средством, превышающим по силе действия такие распространенные препараты, как морфин и промедол, в 2 и 5 раз соответственно, имеет минимальный токсический эффект, не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами, не вызывает пристрастия, тошноты и рвоты. Нами [Абрамченко В. В. и др., 1981; Гиршович В. В., 1986] дипидолор и его сочетание с диазепамом и спазмолитиком миотропного действия — галидором, применяется с целью предоставления медикаментозного сна (отдыха) и обезболивания нормальных родов, а также при первичной слабости родовой деятельности. Препарат вводится в дозе 15 мг/2 мл внутримышечно. Определение состояния плода у 83 рожениц, пробы Залинга у 53 плодов и кислотно-основного состояния крови новорожденного показали, что у матери, по данным изучения гемодинамики, несколько снижается артериальное давление и коэффициент интегральной тоничности сосудов, что улучшает микроциркуляцию у матери. При слабости родовой деятельности применение дипидолора улучшает состояние (данные кардиотокографии и кислотно-основного состояния крови плода и новорожденного ребенка), повышается оценка состояния плода по шкале Фишера и новорожденного по шкале Апгар.

Спазмолитики. Применение некоторых препаратов из группы Н-холинолитиков (ганглерона, кватерона) при осложненном течении родов снижает частоту угрожающей и начавшейся асфиксии плода и новорожденного [Абрамченко В. В., 1964, 1968]. Кроме того, наши исследования [Абрамченко В. В., 1973] показали, что при применении спазмолитика внутрь (100 мг) не отмечено изменения характера сердечной деятельности и двигательной активности плода. Так, средняя частота сердечных сокращений составила

$143 \pm 3,4$, количество шевелений 2,2 за 10 мин, внутриминутные колебания сердцебиений были в пределах $3,6 \pm 0,3$, реакция плода на шевеление $+12$ уд/мин. При применении раствора ганглерона в дозе 30—60 мг, внутривенно при нормальных родах не отмечено изменений характера сердечной и двигательной активности плода. При осложненном течении родов (длительный безводный промежуток, слабость родовой деятельности, токсикоз второй половины беременности и др.) после введения ганглерона отмечено повышение внутриминутных колебаний средней частоты сердцебиений плода с $2,6 \pm 0,6$ до $3,9 \pm 0,3$ при несвоевременном отхождении вод и с $3,6 \pm 0,6$ до $4,4 \pm 0,2$. Необходимо подчеркнуть, что, по данным Н. Н. Константиновой (1964), Н. Л. Гармашевой (1967), внутриминутные колебания частоты сердечных сокращений плода отражают постоянные сосудистые изменения в матке, а также степень изменчивости внешней среды, окружающей плод. Кроме того, увеличение внутриминутных колебаний расценивается как прогностически благоприятный признак. Улучшение в состоянии плода при введении ганглерона, очевидно, можно объяснить тем, что, как показали наши исследования, после его введения отмечается снижение базального тонуса матки и улучшается оксигенация крови матери, что способствует улучшению маточно-плацентарного кровообращения. Таким образом, применение ганглерона является одним из методов медикаментозной интранатальной охраны плода. Существенно также отметить, что, по данным А. И. Бекетова (1966, 1969), Н. А. Скоромного (1970), ганглерон в дозе 0,5—1 мг/кг обеспечивает постепенное увеличение содержания кислорода в артериальной крови к 20—30-й минуте на $7,1 \pm 1,8\%$. Одновременно наблюдается резкое, но кратковременное повышение кислорода в венозной крови на $9,4 \pm 1,6\%$. При дозах 2—3 мг/кг также отмечается увеличение объемной скорости венозного кровотока на $9,4 \pm 3,1\%$. При введении ганглерона (2—5 мг/кг) отмечено довольно значительное увеличение содержания кислорода в крови, что составляет 20—70% к исходному уровню. Применение спазмолитика галидора [Абрамченко В. В., Донцов Н. И., 1976; Абрамченко В. В. и др., 1981; Гиршович В. В., 1986] в дозе 50 мг/2 мл или 100 мг/4 мл внутримышечно (внутривенно) также улучшает состоя-

ние плода при слабости родовой деятельности у рожениц, что подтверждается данными кардиотокографии (повышение оценки состояния плода по шкале Фишера) и увеличение частоты рождения детей с высокой оценкой по шкале Апгар (8—10 баллов) по сравнению с контрольной группой.

Клинико-физиологическая характеристика новорожденных в первые дни жизни, помимо оценки по шкале Апгар, включала также неврологическое обследование ребенка, изучение мышечного тонуса и некоторых рефлексов электромиографическим способом (состояние ребенка определялось в первые часы, дни жизни — 3—4-й день). Эти комплексные исследования, проводившиеся совместно с педиатрами, показали довольно сильное терапевтическое действие указанных средств на плод и новорожденного [Абрамченко В. В., Антонова Т. Г., 1968; Абрамченко В. В., Вахрамеева И. А., 1969; Абрамченко В. В., Белянин О. Л., 1971а, 1971б; Петров-Маслаков М. А., Абрамченко В. В., 1977].

Таким образом, применение новых спазмолитических, анальгетических и седативных средств в акушерской практике, в частности, дипидолора, фентанила, пентазоцина, лексира (фортрала), а также нейролептиков — дроперидола, седуксена и спазмоанальгетиков — баралгина, галидора, оказывает профилактическое воздействие на плод и новорожденного, а в некоторых случаях является методом медикаментозной интранатальной охраны плода [Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., Гиришвич В. В. и др., 1983]. Однако влияние спазмолитиков на гемодинамику плода нуждается в дальнейшем исследовании. Внедрение в акушерскую практику метода доплерометрии позволит расширить наши представления о влиянии указанных средств на центральную и периферическую гемодинамику плода.

Эндогенные лиганды опиатных рецепторов и антагонисты опиатов

Согласно П. В. Сергееву и Н. Л. Шимановскому (1987), опиаты — одно из самых древних средств, известных медицине; они применяются в качестве обез-

боливающих или наркотических веществ уже около 18-ти веков.

Опиатные рецепторы открыты недавно, история их изучения насчитывает не более 10 лет. Тем не менее, открытие опиатных рецепторов — наиболее существенное достижение в области фармакологии опиатов за всю ее историю, которое способствовало не только разработке путей направленного воздействия наркотических анальгетиков при тех или иных заболеваниях и созданию новых, более эффективных препаратов, но и позволило сделать важный шаг вперед в изучении нейрохимических механизмов восприятия боли, памяти, поведенческих реакций (имеется в виду идентификация эндогенных лигандов опиатных рецепторов эндорфинов и энкефалинов). Авторы также считают, что открытие опиатных рецепторов расширило наши представления о нейрохимических механизмах функционирования ЦНС и ряда периферических органов, а также позволило решить многие медицинские и психобиологические проблемы. Открытие в 1973 г. специфических опиатных рецепторов нервной ткани [Pert, Snyder, 1973; Simon et al., 1973; Ferenius, 1973], опосредующих опиатную активность, вызвало большой интерес у исследователей. Позже было установлено наличие специфических опиатных рецепторов головного, спинного мозга и внутренних органов. В 1975 г. из вытяжки мозга животных были впервые выделены и эндогенные морфиноподобные вещества — опиатные пептиды, вырабатываемые в самом организме (гипоталамусе и гипофизе). Различные виды этих пептидов получили название эндорфинов и энкефалинов. Факт открытия опиатных рецепторов в мозговой ткани у животных и человека свидетельствует о том, что мозг создал морфиноподобную субстанцию. Рецептор, являясь компонентом сложно, эволюционно оформившейся биологической системы, безусловно, создан организмом не для взаимодействия с алкалоидами группы морфина или с синтетическими опиатами. Однако в течение длительного процесса стрессовых воздействий рецептор формировался и играл роль своеобразного эндогенного защитного механизма, регулирующего физиологический гомеостаз [Папин А. А., Карелин А. А., 1984 и др.]. Введение эндорфинов в организм вызывало во много раз более сильный анальгезирующий эффект, чем при-

менение морфина. В головном мозге человека содержание энкефалинов наиболее высоко в черной субстанции, хвостатом ядре и бледном шаре, а эндорфинов — в гипоталамусе, центральном сером околосредовом веществе и в маммиллярных телах. Отмечена определенная корреляционная зависимость между содержанием опиатных пептидов и выраженностью их болевой чувствительности. При боли содержание эндорфинов снижается, при анальгезии увеличивается. Блокада опиатных пептидов введением их антагониста — налоксона вызывает повышение болевой чувствительности, т. е. состояние гипералгезии. При этом именно эмоциональный компонент боли и эффект эйфории, вызываемый опиатами, соответствует большому уровню опиатных рецепторов в лимбической системе. В спинном мозге эти рецепторы содержатся в наибольшем количестве в желатинозной субстанции — важном пути проведения болевой информации. Захват опиатных рецепторов головного мозга эндогенными опиатами увеличивается после стресса и боли, так же как и питуитарный β -эндорфин усиленно высвобождается в кровь после стресса и болевой стимуляции [Lazarus et al., 1976]. Механизм взаимодействия опиатов с соответствующими рецепторами еще недостаточно ясен. Отечественными исследователями Ю. Б. Лишмановым и соавт. (1987) был изучен β -эндорфин и стресс-гормоны плазмы крови при состояниях напряжения и адаптации. Опыты были проведены на крысах-самцах. Показано, что стресс вызывает резкое повышение уровня β -эндорфина и характерные изменения содержания гормонов плазмы крови. Различные виды адаптации (тренировка короткими стрессами или введение адаптогена растительного происхождения) способствуют умеренному увеличению количества иммунореактивного β -эндорфина в крови. Одновременно с этим наблюдается ослабление или полное предупреждение характерных для стресса гормональных изменений. Эти данные важны для акушерской практики, особенно при применении физиопсихопрофилактики и профилактики нарушений жизнедеятельности плода у беременных групп высокого риска. Можно предположить, что система эндогенных опиоидных нейропептидов является универсальным механизмом, опосредующим действие антистрессорных факторов

различной природы и участвующим в повышении переносимости стресса организмом. По мнению Ю. Б. Лишманова и соавт. (1987), определение содержания β -эндорфина и других опиоидов в плазме крови могло бы, очевидно, явиться важным способом оценки состояния резистентности организма к стрессу. В этой связи представляет большой интерес работа Ю. Д. Игнатова и А. А. Зайцева (1987) о роли различных опиатных рецепторов в регуляции ноцицептивных реакций артериального давления, так как рецепторные механизмы реализации гемодинамических реакций, вызванных болевыми воздействиями, практически не изучены. В экспериментах на крысах выявлена функциональная дифференцировка внутри популяции опиатных рецепторов, контролирующих уровень артериального давления в условиях болевых воздействий.

Таким образом, открытие эндорфиновой системы и ее модулярной роли в процессе антиноцицептивной способности позволяет более направленно изучать механизмы обезболивания и поддержания гомеостаза организма, особенно при стрессовых ситуациях, шоке. Ввиду того, что физиологическая роль эндорфиновой системы неоднозначна, а сопряжена в различной степени с деятельностью многих других систем организма (холинергической, норадренергической, ГАМК и др.), клинические представления о различном эффекте разных анестетиков полностью подтверждаются. Следовательно, уже в самом организме, его центральной нервной системе, а также в гипофизе постоянно происходит выработка и постоянно поддерживается определенный уровень содержания опиатных (рецепторов) пептидов, оказывающих регулирующее влияние на болевые ощущения.

В акушерской практике в настоящее время возрастает интерес к проблеме роли эндорфинов при беременности. Так, Goebelsmann и соавт. (1984) показали, что при стрессовых ситуациях и появлении болей в родах у матери и плода повышается содержание в крови β -эндорфинов. При гипоксии плода в его крови также отмечено повышение их содержания. В то же время происхождение и физиологическая роль β -эндорфинов у плода и в околоплодной жидкости остается неясной. Интенсивно изучаются также вопросы, связанные с изменениями концентрации рвда

пептидов в плазме крови матери и пуповинной крови новорожденного и влияния различных видов аналгезии. В исследованиях Browning и соавт. (1983) было изучено содержание β -липотрофина, β -эндорфина и γ -липотрофина в плазме крови у матери в родах и влияние на них некоторых видов аналгезии (эпидуральной), промедола (петидина) и закиси азота, как при родоразрешении через естественные родовые пути, так и путем операции кесарева сечения. Авторы в своем исследовании показали, что роженицы, родоразрешенные в условиях эпидуральной анестезии, имели более низкие показатели всех трех изученных пептидов. Выявлена также отрицательная корреляционная зависимость между содержанием этих компонентов в пупочной вене и положительная корреляционная зависимость между β -липотрофином и β -эндорфином и P_{CO_2} в крови пуповины у 29 новорожденных детей. В то же время не выявлено зависимости между уровнем пептидов в пуповинной крови и методом аналгезии и не обнаружено взаимосвязи между концентрациями пептидов в крови матери и плода. Эти же авторы в другой работе (1983) изучили содержание γ -липотрофина, β -эндорфина, β -липотрофина в плазме крови матери и показали отчетливое, прогрессивное нарастание концентрации всех трех нейропептидов по мере прогрессирования беременности. Максимум концентрации отмечался к 32-й неделе беременности по сравнению с женщинами, находящимися в первой фазе менструального цикла. Некоторыми исследователями выявлено, что повышение в плазме крови опиоидных пептидов прямо связано с количеством и интенсивностью маточных сокращений, с болью и стрессом в родах [Facchinetti et al., 1982, 1983]. Некоторые исследователи показали, что нейропептиды во время беременности, начиная с 12-й недели беременности, прогрессивно увеличиваются в плазме крови [Browning et al., 1983], в то время как другие исследователи [Granat et al., 1982] установили, что гуморальные эндорфины в крови матери и пуповинной крови плода остаются постоянными в течение беременности. В амниотической жидкости их содержание было существенно выше в среднем триместре беременности, чем в родах при доношенной беременности. Изучение же содержания иммунореактивного эндор-

фина в околоплодной жидкости в процессе родов (начало и конец первого периода) как при спонтанных, так и при операции кесарева сечения, показали большие индивидуальные различия от 50 до 222 пг/мл, хотя его индивидуальные колебания у каждой роженицы остаются почти постоянными [Riss et al., 1983]. Важно отметить, что не было выявлено корреляции между патологическими изменениями кардиотокограммы или низким содержанием рН пуповинной крови и уровнем иммунореактивного эндорфина в амниотической жидкости при спонтанном родоразрешении. Авторы полагают, что эндорфин имеет плодовое или плацентарное происхождение, однако его уровень не связан с состоянием плода. В этой связи следует отметить, что в некоторых отечественных исследованиях показана зависимость между уровнем энкефалинов в крови матери и плода как при физиологическом состоянии, так и в условиях гипоксии, когда обнаруживается повышение их содержания, что авторы рассматривают как дистресс плода [Кинт-рая П. Я., Курчишвили В. И., 1983]. В исследовании Petrucha и соавт. (1983), посвященном изучению концентрации нейропептидов в амниотической жидкости во II и III триместрах беременности, было выявлено, что иммунореактивный β -липотрофин находится в амниотической жидкости и отчетливо снижается к концу беременности по сравнению с β -эндорфином, уменьшение которого в этот период бывает менее выраженным. Установлено также, что при производстве операции кесарева сечения повышение β -эндорфина бывает менее выраженным при применении эпидуральной, чем при использовании общей анестезии. Это, вероятно, можно объяснить тем, что при эпидуральной анестезии отмечается меньший эффект стрессового воздействия [Abboud et al., 1983]. Некоторыми авторами выявлена корреляция между содержанием β -эндорфина в плаценте и степенью болевых ощущений у женщин в родах [Fraïoli, Genazzani, 1980]. Нами изучено содержание β -эндорфина с помощью радиоиммунного набора Kit-Jnununo Nuclear (США) у 9 здоровых соматических беременных женщин. Исследования проводились с определением $(\text{p} \text{mol/l}) \times 6,6 (\text{ng/l})$. Норма по данным Kit равна 3—11 $(\text{p} \text{mol/l})$. Исследования показали, что у здоровых в возрасте от 18 до 36 лет бере-

менных в III триместре концентрация β -эндорфина равнялась $11,82 \pm 1,6$ pnoI/l, а в ng/l — соответственно $78,02 \pm 10,5$. У женщин при сроке беременности 34—40 недель концентрация β -эндорфина была соответственно $18,68 \pm 1,3$ и $123,28 \pm 8,5$. При этом индивидуальные колебания концентрации не отличались в динамике беременности, не происходило ее нарастания или снижения перед родами (от 28,98 до 20,55 pnoI/l). Однако эти исследования нуждаются в дальнейших уточнениях и дополнениях, так как существуют индивидуальные колебания и определенное содержание опиатных пептидов, что, очевидно, при беременности обеспечивает определенное тормозное влияние на ноцицептивную систему, а если учесть, что к этому времени изменяется содержание катехоламинов как в крови, так и в матке, то эти системы, вместе с серотонином, могут оказывать выраженное изменение болевых порогов в конце беременности и не исключено влияние на состояние плода в норме и при гипоксии. В работах последних лет показано, что β -эндорфин и β -липотрофин у плода можно обнаружить уже с 7-недельного срока беременности, а у-эндорфин — во втором триместре. При этом опиоидная активность у эмбрионов имеет ограниченный характер [Facchinetti et al., 1987]. В работах Räsänen и соавт. (1984, 1986) была изучена концентрация β -эндорфина в плазме крови у 16 рожениц и ее корреляции с субъективной оценкой боли. При этом 10 женщин не получали никаких лекарственных средств. Авторами установлено, что по мере увеличения интенсивности боли отмечено повышение концентрации этого пептида в плазме крови. У 6 рожениц на фоне применения перидуральной анестезии и во время действия местного анестетика, наряду с уменьшением болей отмечалось снижение концентрации β -эндорфина, что указывает на зависимость его выделения от степени интенсивности болей в родах. В то же время механизм действия эндорфинов остается неясным.

В другой работе эти же авторы изучали концентрацию β -эндорфина в плазме крови матери и в крови пуповины при операции планового кесарева сечения и при спонтанных родах. Исследования были проведены у 30 здоровых женщин с доношенной беременностью. У 12 были спонтанные роды. При плановом кесаревом сечении с применением эпидуральной анестезии со-

держание β -эндорфина в плазме крови матери увеличилось с $9,8 \pm 2,7$ пмоль/л перед применением обезболивания до $15,5 \pm 3,7$ во время родоразрешения. При использовании общей анестезии средняя его концентрация повысилась более значительно (от $14,6 \pm 7,2$ до $34,4 \pm 7,8$ пмоль/л), достигая среднего уровня, наблюдающегося во II периоде родов. В артериальной и венозной крови из пуповины средний уровень этого пептида был значительно выше после спонтанных родов (соответственно $40,9 \pm 11$ и $20,1 \pm 9,2$ пмоль/л), чем при плановом кесаревом сечении. Результаты исследования показали, что физиологические роды вызывают повышенное, по сравнению с кесаревым сечением, освобождение β -эндорфина как в систему кровообращения матери, так и в фетоплацентарный кровоток. Метод анестезии при кесаревом сечении не оказывает существенного влияния на его уровень в плазме крови новорожденных.

Налорфин (налоксон). В настоящее время разработаны специфические антагонисты морфина и других наркотических анальгетиков.

Налорфин (ВНР). Состав одной ампулы: 5 мг Н-аллилнорморфина гидрохлорид в растворе дистиллированной воды для инъекций. Препарат специфически подавляет действие, оказанное морфином и некоторыми его производными на дыхательный центр, обладает болеутоляющими свойствами. В большинстве случаев препарат сразу же прекращает затруднения дыхания, увеличивает минутный объем и амплитуду дыхания. Назначается в виде внутривенных, внутримышечных или подкожных инъекций. Однократная доза для взрослых — 5—10 мг (1—2 ампулы); если же дыхание не улучшилось, то в течение 10—15 минут повторяют дозу. Длительность эффекта налорфина 3—4 часа. Роженицам при опасности угнетения дыхания у новорожденного вводят препарат под кожу приблизительно за 10 минут до родоразрешения. Новорожденным вводят в пупочную вену 0,0001—0,00025 г (0,2—0,5 мл 0,05% раствора), при необходимости можно повторить инъекции с промежутками 1—2 минуты; общая доза должна быть не больше 0,0008 г (0,8 мг). Побочное действие: бледность, тошнота, рвота, экстрасистолия и снижение артериального давления.

Дж. С. Девор (1985) рекомендует при симптомах угнетения дыхания новорожденных, чьи матери получали наркотики, внутримышечно вводить 5 мкг/кг *налоксона*. Если состояние новорожденного через 2—3 мин после этого не улучшилось, можно считать, что в данном случае причина угнетения другая и ее следует установить. Такая методика сравнительно безопасна, поскольку сам *налоксон* не оказывает угнетающего действия. Необходимо помнить, что *налоксон* действует более короткое время, чем наркотики, поэтому новорожденным, у которых он оказался эффективным, можно ввести вторую такую же дозу позднее, уже в детской палате. *Ledward, Hawkins (1983)* рекомендуют препарат вводить матери (8 мкг/кг массы тела, внутривенно) за 10 минут до рождения ребенка, если состояние плода вызывает опасения. Новорожденному вводится 10 мкг/кг массы тела, внутривенно в пупочную вену при рождении. Интересно отметить, что при внутривенном введении 1 мг *налоксона* конкурентно устраняют эффект 25 мг героина [*Сатоскар Р. С., Бандаркар С. Д., 1986*]. В ФРГ используются препараты *нарканти* и *нарканти-неонатал* — они снимают депрессию дыхания у новорожденных, вызванную приемом матерями опиоидов при родах. Первичная доза — 0,01 мг/кг массы тела (0,5 мл), если эффекта нет, инъекцию повторяют через 2—3 минуты. Если действие препарата не наступает после 2—3-кратного приема, то депрессия дыхания вызвана другими причинами. После введения этого лекарственного средства новорожденный должен быть под наблюдением, так как длительность действия опиоидов может быть дольше, чем *нарканти-неонатала*, и может возникнуть новая депрессия дыхания. Препарат противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к *налоксону*. Форма выпуска: ампулы по 0,4 мг/1 мл (*нарканти*) и по 0,04 мг/2 мл (*нарканти-неонатал*). В последние годы *налоксон* получил широкое распространение при лечении алкогольной интоксикации, тяжелых ее форм. Не исключено, что применение препарата может получить более широкое распространение у матерей, злоупотребляющих алкоголем, так как наши данные [*Алипов В. И., Абрамченко В. В., Морозов В. В., 1986*] по изучению влияния хронического алкоголизма на течение беременности, родов,

перинатальную смертность и заболеваемость новорожденных, указывают на высокие цифры асфиксии новорожденного. Поэтому необходимо изучить этот вопрос о применении налоксона у беременных, страдающих хроническим алкоголизмом, и их новорожденных. Большой интерес представляют единичные пока работы о связывании (^3H) налоксона в мозге крыс в процессе онтогенеза. Так, исследования Coyle, Pert (1976) показали, наряду с изучением связывания препарата в мозге крыс, что «лечение» крыс морфином или налоксоном в течение последней недели беременности не оказывало существенного влияния на стереоспецифическое связывание (^3H) этого средства в мозге крыс. Изучено влияние налоксона на реакции сердечно-сосудистой системы плода при гипоксемии, проведенные La Gamma и соавт. (1982) в опытах на беременных овцах, у которых под эпидуральной анестезией извлекали плод из матки и имплантировали катетеры в артерии и вены плода и овцы. Регистрировали артериальное давление, частоту сердечных сокращений и сердечный выброс до и на фоне гипоксемии, а также до и после введения налоксона в дозе 1 мг/кг. Гипоксемия плода развивалась после вдыхания овцами смеси кислорода (10%), CO_2 (3%) и закиси азота (87%). Гипоксемия вызывала брадикардию, повышение артериального давления и не оказывала влияния на сердечный выброс и кровотоков в плаценте. Налоксон увеличивал брадикардию (на 10%), сердечный выброс и понижал плацентарный кровоток (на 20%). У плодов с нормальной оксигенацией крови он не оказывал выраженного влияния на артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Авторы полагают, что энкефалины и эндорфины принимают участие в регуляции сердечно-сосудистой системы плода при гипоксии. Эффекты антагонистов опиоидных рецепторов вовлекаются через автономную нервную систему. В заключение необходимо отметить, что, хотя опиатные рецепторы имеются у плодов животных [Coyle, Pert, 1976; Clendeninn, Petraitis, Simon, 1976] и уровень β -эндорфинов в плазме крови повышается после родоразрешения [Wazdlaw et al., 1979], но их роль в перинатальном периоде еще не ясна [Kumazawa, Tadaki, 1981]. Согласно П. В. Сергееву, Н. Л. Шимановскому (1987), развитие биохимических

мической фармакологии опиатных рецепторов позволит создать новые избирательные лекарственные средства для борьбы с болью как среди экзогенных, так и эндогенных опиоидных пептидов, увеличив их устойчивость к воздействию ферментов. По мнению авторов, в будущем необходимо больше внимания уделять взаимоотношениям опиатных рецепторов с другими видами рецепторов, поскольку, по уже имеющимся данным, процессы зависимости и толерантности к опиатам могут усиливаться психотропными веществами, например бензодиазепинами.

Местные анестетики

Местные анестетики, в зависимости от своей химической структуры, подразделяются на две группы: с эфирными (новокаин, дикаин) и амидными связями (лидокаин, тримекаин). Первые гидролизуются плазменной холинэстеразой, вторые подвергаются метаболизму в печени и выводятся почками. Относительная молекулярная масса местных анестетиков колеблется в пределах от 230 до 350.

Благодаря высокой степени ионизации и быстрому гидролизу плазменной холинэстеразой и холинэстеразой плаценты новокаин практически не проникает через плацентарный барьер [Marx, 1972]. Местные анестетики с амидными связями (лидокаин, тримекаин) проникают через плаценту в значительно больших количествах и определяются в крови плода длительное время, так как печень его из-за функциональной незрелости не принимает участия в их гидролизе [Morishima et al., 1966]. Значительно большее влияние оказывают эти препараты на состояние плода и новорожденного при возникновении системных расстройств у матери при проведении анестезии местными анестетиками в больших дозах [Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., 1985].

Д. Пекорари (1987) указывает, что все средства этой группы поступают к плоду как в ранние, так и в поздние сроки беременности. Автор все местно-анестезирующие средства подразделяет на эфиры и амиды. Эфиры краткосрочного действия: 2-хлорпрокаин (несакаин, новокаин, прокаин); пролонгированного дей-

ствия: дикаин (тетракаин). Амиды пролонгированного действия: бупивакаин (маркаин), совкаин (дибукаин; редко или совсем не применяется), этидокаин (дуранест). Амиды промежуточной длительности действия: лидокаин (ксилокаин, лигнокаин), мепивакаин (карбокаин, пропитокаин, цитанест, прилокаин). Автор указывает, что для относящихся к категории «амидов» местноанестезирующих средств, поскольку они не метаболизируются так быстро, как «эфир», основными дополнительными факторами, влияющими на их перенос через плаценту, являются степень связывания с белками и ионизации (период полувыведения из плазмы крови, например, лидокаина составляет приблизительно 90 мин после внутривенного введения).

Степени связывания этих веществ с белками следующие (адаптировано по Crawford, 1978): пропитокаин — 55%; лидокаин — 64%; мепивакаин — 77%; бупивакаин — 94%; этидокаин — 95%.

Поскольку лишь свободная часть препарата доступна для переноса через плаценту, вещества с более высокой способностью к связыванию с белками будут с меньшей вероятностью переноситься в больших количествах от матери к плоду. При развитии гипотонии в условиях эпидуральной или спинномозговой анестезии и выраженных токсических реакциях в случае попадания местного анестетика в кровь роженицы, у плода могут наблюдаться серьезные нарушения сердечного ритма и метаболические расстройства [Ланцев Е. А. и др., 1974 и др.]. Д. Пекорари (1987) указывает, что величина рН крови плода обычно ниже значения рН крови матери, и в случаях угнетения его жизнедеятельности у плода нарастает ацидоз. Следовательно, находящиеся в его крови местноанестезирующие препараты будут ионизированы в большей степени, чем содержащиеся в крови матери. Поскольку лишь недиссоциированные молекулы доступны для переноса через плаценту в обоих направлениях, большая степень ионизации этих веществ в крови плода будет способствовать их некоторому накоплению в фетальном компартменте, особенно в тех случаях, когда различия в величинах рН крови матери и плода будут больше, чем в норме. Это объясняет, почему уровни содержания относящихся к «амидам» местноанестезирующих препаратов в крови

плода могут быть при определенных условиях выше, чем в крови матери. В обзорной работе Scott (1984), посвященной токсичности местных анестетиков, указывается, что при достижении токсической концентрации в крови первыми симптомами являются онемение языка и окружающих тканей, шум в ушах и легкая головная боль. С нарастанием токсического действия нарушается зрение, появляются мышечные подергивания, переходящие в судороги, напоминающие большой эпилептический припадок. Может возникнуть апноэ. Эти признаки врачам-акушерам необходимо знать, чтобы правильно дифференцировать их с приступом судорог эclamптического характера. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается кардиодепрессорное действие (вплоть до асистолии) и артериальная гипотензия.

Длительность действия местных анестетиков обусловлена их связыванием с белками плазмы. Местные анестетики проникают через плаценту и оказывают токсическое действие на плод. Из лечебных мероприятий рекомендуются кислородотерапия, при судорогах — миорелаксанты в сочетании с интубацией, а также диазепам или сукцинилхолин. При гипотензии назначают эфедрин, 15—30 мг внутривенно. Pedersen, Finster, (1987) при использовании местных анестетиков указывают на такие факторы, как молекулярная структура, ионизация, связывание белками крови, жирорастворимость, сосудорасширяющий эффект, уровни местных анестетиков в крови матери. Подчеркивается, что все местные анестетики, используемые в акушерской практике, быстро проникают через плаценту и определяются в крови плода через 1—2 мин после внутривенного введения матери. Согласно данным Morishima и соавт. (1966), мепивакаин определялся в крови здоровых беременных при эпидуральной аналгезии через 7 мин и пик его концентрации наблюдался в течение 25—40 мин. Снижение концентрации было медленным в связи с аккумуляцией препарата матерью и плодом после повторных инъекций. Сходные результаты были получены, когда мепивакаин использовался при каудальной анестезии [Moore et al., 1968]. При интратекальном введении местного анестетика существенного повышения его концентрации в крови матери не на-

блюдается в связи с относительно малым количеством сосудов в этой области и малой дозой вещества. В то же время, среди «эфиров» период полувыведения 2-хлорпрокаина составляет всего лишь 21 секунду [Petrie et al., 1974]. Среди «амидов» пролонгированного действия представляет интерес влияние этидокаина (дуранест), его захват и распределение у плода овцы. Согласно исследованиям Kennedy и соавт. (1982), при внутривенном введении препарата на 120—125-й дни беременности в дозе 4 мг/кг, в течение 1 часа проводили определение содержания вещества в пробах крови из пупочной вены, дистального отдела аорты плода и артерий материнского организма, а также определяли изменение газового состава крови через 1 час от начала введения препарата. Поглощение его плодом составляло почти 800 мкг/кг и удерживалось на постоянном уровне 600—800 мкг/кг в течение 5 часов. Авторы приходят к выводу, что захват этидокаина плодом происходит интенсивнее, чем бупивакаина, но оба эти препарата более чем в 2 раза уступают в этом отношении лидокаину. В то же время авторы, в противоположность другим исследователям, указывают, что степень липофильности местных анестетиков не играет важной роли в захвате этих соединений плодом.

В последние годы все возрастающий интерес привлекают к себе такие местные анестетики, как бупивакаин, который получил распространение за рубежом. В пособии по фармакотерапии М. Д. Машковского «Лекарственные средства» (1985) среди местноанестезирующих средств указываются кокаин, анестезин, новокаин, лидокаин, тримекаин, пиромекаин (бумекаин), дикаин и совкаин. Kennedy и соавт. (1979) изучили возможность (за счет повышения материнско-плодового градиента рН) изменения в сторону повышения плодовой концентрации местных анестетиков, а также влияния рН на трансплацентарную концентрацию равноценных доз бупивакаина. Авторы повышали материнско-плодовый градиент рН у каждой шестой овцы от контрольного уровня 0,15 до 0,54 при гипервентиляции легких и инфузии молочной кислоты плоду. После введения бупивакаина матери (0,15 мг/кг, внутривенно) вещество быстро появлялось в крови плода с уровнем, превышающим контроль

в 1-ю и 5-ю мин. Соотношение мать—плод было отчетливо повышенным в 5, 15 и 30 мин. Оно стабилизировалось через 15 мин в контроле. Плодовая концентрация лекарства влияет на рН крови. Так, Brown и соавт. (1976) при высокой концентрации местных анестетиков отмечали ацидоз у плода. Согласно экспериментальным данным Biehl и соавт. (1978), плодовый ацидоз повышался при увеличении концентрации в крови лидокаина. С целью выяснения влияния ацидоза у плода на содержание бупивакаина в матке материнского организма Pickering, Biehl, Meatherall (1981) в эксперименте на беременных овцах (135-й день беременности) установили, что при внутривенном введении препарата (0,08 мг/кг/мин) в течение 120 мин отношение концентрации вещества в артериальной крови плода к его содержанию в материнском организме составляет 0,59 при рН крови плода 7,39. В условиях ацидоза (рН=7,12), создаваемого введением в пупочную вену раствора молочной кислоты, показатель соотношения артериальная кровь плода/матери понижался до 0,76. Последующее введение раствора натрия бикарбоната вызывало сдвиг рН до 7,31 и уменьшение показателя до 0,47. Таким образом, при ацидозе у плода изменение распределения бупивакаина между материнским организмом и плодом происходит, по-видимому, за счет усиления ионизации молекул препарата в крови плода и ухудшения его проникновения через плаценту. При эпидуральном введении бупивакаина, хлорпрокаина по данным кардиотокографии у 34 женщин не отмечено изменений базальной частоты сердцебиений плода, уровня маточной активности или нарушения variability кривой тахокардиограммы. По данным Lavin и соавт. (1981), бупивакаин отчетливо повышает variability кривой кардиотокограммы. В этой связи небезынтересно ознакомиться с работой Abboud и соавт. (1983) о влиянии эпидурально введенных бупивакаина, хлорпрокаина и лидокаина при операции кесарева сечения на мать и новорожденного ребенка. Изучались следующие показатели: артериальное давление у матери, оценка состояния новорожденного по шкале Апгар, кислотно-основное состояние его крови и раннее неонатальное психомоторное развитие ребенка по специальной шкале. Исследования проведены у 54 бе-

ременных. Уровни местных анестетиков были определены в крови матери и новорожденного ребенка в первой группе (16 беременных, получивших 0,75% раствор бупивакаина), во второй группе (18, получивших 3% раствор хлорпрокаина), в третьей группе (11, получивших 2% раствор лидокаина), в четвертой группе (9, получивших 2% раствор лидокаина с адреналина гидрохлоридом, 1:200 000). Установлено, что частота гипотензии у матери была примерно одинаковой во всех четырех группах. Кислотно-основное состояние крови новорожденного, психосоматическое поведение и оценка по шкале Апгар были достаточно хорошими во всех группах. При родоразрешении соотношение плод—мать при введении бупивакаина было 0,27, лидокаина без адреналина — 0,48, а в сочетании с адреналином — 0,58. Хлорпрокаин был определен в 13 образцах крови: 7 — из пупочной вены и 6 — из пупочной артерии. Авторы заключают, что эпидуральное введение местных анестетиков не оказывает неблагоприятного влияния на новорожденного ребенка по шкале Апгар, кислотноосновного состояния и психосоматического поведения ребенка.

Лидокаин. В более ранних исследованиях, проведенных на животных, в частности, в работе Тегато и соавт. (1974), было показано, что введение этого анестетика в дозе менее чем $1 \text{ мг} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ в бедренную вену плода не меняло рН, сердцебиения, артериального давления и кислотно-основного состояния крови плода. Введение лидокаина в более высокой дозе повышало артериальное давление у большинства плодов и в соответствии с этим у них было отмечено увеличение частоты сердечных сокращений. У некоторых плодов авторы наблюдали поздние децелерации после начальной акцелерации. Концентрация лидокаина у плода была $11,6 \pm 3,3 \text{ мкг/мл}$ в первой фазе, когда отмечено повышение артериального давления. Измерение давления в трахее показало глубокие дыхательные движения с эпилептиформной активностью, при этом лидокаин может давать конвульсии у плодов овцы и кардиососудистые изменения, являющиеся следствием центральной стимуляции, что и приводит к возникновению этих конвульсий. У новорожденных овец препарат вызывает сходную эпилептиформную активность, связанную с тонико-клоническими конвульсиями

и сердечно-сосудистыми изменениями. рН артериальной крови плода не меняется до так называемой фазы изменений, потом быстро падает. У 3-х плодов рН также снижался в начале фазы повышения артериального давления. Лидокаин в дозе от 3,0 до 22,2 мг/кг массы тела плода вызывает понижение артериального давления и изменение частоты сердцебиений, а доза, вызывающая у него конвульсии, колеблется от 8,0 до 22,2 мг/кг. В работе Biehl и соавт. (1978) было показано, что лидокаин с рН 7,86 быстро проходит плаценту и концентрация его в крови плода составляет 2—4 мг/мл. При этом рН снижается с 7,35 до 7,10, а содержание препарата в крови новорожденного повышается с $1,60 \pm 0,11$ до $2,72 \pm 0,26$ мкг/мл и соотношение мать/плод лидокаина увеличивается с 0,76 до 1,31. После инфузии в бедренную вену натрия бикарбоната у плода отмечается нормализация этого показателя. В другой работе Biehl и соавт. (1979) в эксперименте на 10 беременных овцах определяли концентрацию лидокаина в крови матери, которая составила $2,25 \pm 0,13$ мкг/мл (колебания были 0,81—4,60 мкг/мл), и у плода — $1,60 \pm 0,11$ мкг/мл (колебания — 0,65—4,0), и соотношение плод/мать было $0,76 \pm 0,05$. Инфузия молочной кислоты снижала у плода ВЕ и рН до 7,10, повышала P_{CO_2} . Артериальное давление крови у плода повышалось на 30%. Артериальное давление у матери, частота пульса, маточный кровоток не изменялись, уровень лидокаина в крови также не изменялся, а соотношение мать/плод лидокаина повышалось с $0,76 \pm 0,05$ до $1,10 \pm 0,08$. Morishima и соавт. (1981) сравнили токсическое действие лидокаина в дозе 2 мг/кг/мин, внутривенно у взрослых, плодов и новорожденных овец. У всех животных наблюдалась идентичная картина: судороги, артериальная гипотензия, остановка дыхания и сердечно-сосудистый коллапс по мере увеличения дозы препарата. Отмечена сравнительно большая толерантность к лидокаину у новорожденных и у плодов, наименьшая толерантность выявлена у взрослых овец (почти в 9 раз ниже). Это объясняется способностью новорожденных к быстрой метаболизации и экскреции местных анестетиков. Существование плацентарного барьера является дополнительным моментом, способствующим снижению реакции плода на введение

в материнский организм анестетика. Даже при наличии судорожной реакции у матери, сопровождающейся определенными дыхательными расстройствами, состояние плода остается на удовлетворительном уровне. При введении сравнительно больших доз местных анестетиков зрелый плод и новорожденный продолжают нормально развиваться, несмотря иногда на выраженную токсическую реакцию.

Blordow и соавт. (1979) изучили фармакокинетику лидокаина у беременных и яловых овец. Препарат вводился в виде болюса в дозах 0,5—1,0 и 2,0 мг/кг у беременных и 1,0 мг/кг у небеременных. Установлена дозозависимая кинетика лидокаина у беременных овец. Заслуживают большого внимания данные, приводимые в работе Weitzel (1981) и Ralston и соавт. (1978). Показано, что местные анестетики в 85% проникают через пупочную вену в печень и только 15% — в v.cava и потом к сердцу плода. Установлено также, что соотношение мать/плод бупивакаина с относительной молекулярной массой 288 при эпидуральном введении составляет 0,31, при парацервикальной блокаде — 0,31 и при пудендальной анестезии у матери — 0,25. Этидокаин (относительная молекулярная масса 276) при эпидуральном введении — 0,33, а лидокаин (относительная молекулярная масса 234) при внутривенном введении матери — 0,55; при эпидуральном — 0,57; при парацервикальном — 0,57 и парацервикально (пудендально) — 0,52; при пудендальной анестезии — 0,44. Мепивакаин (отн. молекулярная масса 246) при эпидуральном введении — 0,69, при парацервикальной блокаде — 0,79. Прилокаин (отн. молекулярная масса 257) при эпидуральном введении — 1,20.

В последующие годы все более возрастающий интерес привлекает к себе проблема о влиянии местных анестетиков при проведении эпидуральной аналгезии, парацервикальной блокаде и др. на состояние плода и новорожденного.

Длительная эпидуральная анестезия. В. В. Абрамченко, Е. А. Ланцевым (1985) было изучено влияние на плод различных средств, применяемых с целью анестезии и обезболивания родов (барбитураты, пропанидид, диазепам, виадрил, кетамин, фторотан, закись азота, мышечные релаксанты и местные анестетики). Были исследованы также особенности сердечной дея-

тельности плода при различных видах вводного наркоза и длительной перидуральной анестезии. До производства длительной эпидуральной анестезии исходная частота сердечных сокращений плода находится в пределах $139 \pm 6,4$ уд/мин с индивидуальными колебаниями от 122 до 154. Внутриминутные колебания в среднем составляют $5,4 \pm 0,9$ уд/мин.

После введения в перидуральное пространство анестетика (15—20 мл 2% раствора тримекаина), в процессе развития анестезии отмечаются различные изменения частоты сердечных сокращений плода, которая в момент выраженной реакции снижается в среднем на 13,8 уд/мин. В подавляющем большинстве наблюдений указанные изменения не выходят за пределы нормальных значений. Через 30 мин после введения препарата на фоне выраженной анестезии происходит восстановление частоты сердечных сокращений до исходных значений. Более выраженные изменения наблюдаются при осложненном течении эпидуральной анестезии. Например, при снижении артериального давления до 80—90 мм рт. ст. (10,7—12 кПа), отмечается выраженная брадикардия: у роженицы до 50—60 уд/мин, у плода до 80—90 уд/мин. Как полагают В. В. Абрамченко и Е. А. Ланцев (1985), в основе изменений сердечной деятельности плода, наблюдаемых на фоне эпидуральной анестезии, лежат нарушения нервной регуляции матки, это подтверждается быстротой развития реакции и ее отсутствием при повторных введениях анестетика. Наблюдаемые в более поздние сроки (через 30—40 мин после введения анестетика) изменения сердечного ритма плода, при нормальном артериальном давлении у роженицы, могут быть обусловлены проникновением больших доз анестетика в его кровь. Важно отметить, что выявленные нарушения сердечного ритма плода на фоне действия перидуральной анестезии, как правило, не выходят за пределы нормальных значений. В то же время необходимо отметить, что эти изменения не определяют его состояние при рождении. Например, даже при выраженном учащении или урежении сердечных сокращений или при значительном уменьшении частоты внутриминутных колебаний, новорожденные при операции кесарева сечения в большинстве случаев извлекаются в хорошем состоянии. В. В. Абрамченко и Е. А. Ланцевым (1985) было де-

тально изучено влияние анестезиологического пособия на состояние новорожденного. По нашему мнению, при оценке его воздействия следует учитывать не только характер применяемых при анестезии средств (их проницаемость через плацентарный барьер, влияние на сократительную деятельность матки, влияние на гемодинамику роженицы), но и принимать во внимание целый ряд акушерской и экстрагенитальной патологии (показания к операции); степень доношенности плода; условия его внутриутробного существования и непосредственно перед операцией; продолжительность родов и безводного промежутка. В. В. Абрамченко (1963) показал, что применение паранефральной блокады при аномалиях родовой деятельности, например, при шейной дистонии путем введения новокаина внутривенно и в паранефральную клетчатку, не оказывало отрицательного влияния на плод и новорожденного ребенка.

В обзорной работе об эпидуральной аналгезии в родах Е. А. Ланцев, Ф. Я. Банщик, К. В. Воронин указывают (1974), что в условиях эпидуральной блокады анестетики могут оказывать как непосредственное воздействие на плод, так и за счет выраженной гипотонии у матери вследствие симпатической блокады и коррекции гипотонии вазопрессорными агентами, нарушающими маточно-плацентарное кровообращение.

Было показано, что эпидуральная аналгезия вызывает большую частоту децелераций (66% против 57%), а также их вариабельность (14% против 5%). В то же время кислотно-основное состояние плода не менялось.

Согласно Cheek, Gutsche (1987), эпидуральная анестезия в родах оказывает положительный эффект на плод за счет стабилизации гомеостаза роженицы, а также таких механизмов, как снижение потребления кислорода материнским организмом, высоким P_{O_2} нормальной легочной вентиляции, меньшим ацидозом и меньшим выделением катехоламинов у роженицы — все это предохраняет плод в родах. Когда эпидуральная аналгезия проведена правильно, то отрицательного влияния на плод авторы не обнаружили, оценка по шкале Апгар не отличалась от таковой в группе контроля (без применения медикаментозных средств). Неврологическое и психосоматическое обследование детей также не выявило различий в их сос-

тоянии, однако более ранние исследования показали небольшое, но достоверное снижение мышечного тонуса у новорожденных после эпидуральной аналгезии с применением лидокаина или мепивакаина, это снижение незначительное и не имеет клинического значения. После эпидуральной аналгезии лидокаином длительное время отмечается снижение вариабельности кривой кардиотокограммы. При применении бупивакаина и 2-хлорпрокаина этого явления не отмечается. Если у матери под влиянием этих препаратов развивается гипотензия, которая быстро не корригируется лечебными воздействиями, то за счет маточной гипоперфузии у плода могут развиваться гипоксемия и ацидоз. Высокие уровни местных анестетиков в крови матери при их случайном введении в сосуды приводят к гипертонусу матки в течение 4—7 минут с отчетливым уменьшением маточно-плацентарного кровообращения. Особое внимание обращается на состояние новорожденных, их неврологический статус, психомоторное развитие при применении местных анестетиков, вводимых в эпидуральное пространство при обезболивании родов или производстве операции кесарева сечения [Hodgkinson et al., 1978; Tannieres et al., 1980; Gale et al., 1987]. Данные этих авторов подтверждают отсутствие влияния местных анестетиков. Использование тестов неврологического поведения у новорожденных не выявило различий с контрольной группой. Кардиотокографические исследования, проведенные Müller-Holve, Martin (1986), показали, что наиболее угрожающими для плода являются первые 20—30 минут после введения в эпидуральное пространство основной дозы местного анестетика (бупивакаина), что согласуется с нашими наблюдениями [Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., 1985]. К. Йорданов и соавт. (1985) при сравнительном изучении эпидуральной и общей анестезии при операции планового кесарева сечения не отметили различий в показателях гемодинамики, кислотно-основного состояния и газов крови. Не отмечено также различия в адаптационных возможностях новорожденных обеих групп. И. Смилов и соавт. (1985) у 60 рожениц изучили состояние плода и новорожденного при эпидуральной аналгезии и полагают, что при правильном ее применении этот вид обезбоживания не отражается на новорожденных детях. Отмечено лишь, что у этих

детей наблюдается незначительно выраженный метаболический ацидоз и компенсированный дыхательный алкалоз, который отмечался лишь в первые 10 минут после рождения. Интересны наблюдения Thomas и соавт. (1984) о содержании глюкозы в крови матери и новорожденного при производстве операции кесарева сечения в условиях эпидуральной аналгезии. Авторы у 30 беременных произвели серию заборов крови. Перед операцией беременной быстро вводили без декстрозы кристаллоидный раствор Хартманна (Hartmann). Содержание глюкозы определяли при рождении, через один и два часа после рождения. Не отмечено статистически достоверного повышения уровня глюкозы у матери и у новорожденных, также не было гипогликемии, как по данным клиники, так и биохимических исследований крови. Так, у матери средний уровень глюкозы составил до операции и при родоразрешении соответственно $3,7 \pm 0,08$ и $3,8 \pm 0,03$ ммоль/л, в пупочной вене — $3,0 \pm 0,09$ ммоль/л. Через 1 час после рождения — $2,2 \pm 0,14$ ммоль/л, через 2 часа — $2,7 \pm 0,18$ ммоль/л. Также не отмечено изменений кислотно-основного состояния новорожденных: pH $7,31 \pm 0,01$; P_{CO_2} $5,64 \pm 0,16$ кПа; P_{O_2} $3,05 \pm 0,19$; BE — $4,04 \pm 0,51$ ммоль/л, стандартные бикарбонаты $22,3 \pm 0,46$ ммоль/л.

Особое место занимают работы, в которых изучался вопрос о плацентарном кровотоке при применении эпидуральной аналгезии. В работах R. Jourppila и соавт. (1979), R. Jourppila и соавт. (1984) радиоиммунным методом был изучен кровоток в плаценте у рожениц при гипертензивных формах токсикоза, до эпидуральной аналгезии 0,5% раствором бупивакаина кровоток в плаценте составил 235 ± 43 мл/мин, после — 238 ± 38 мл/мин. В другой работе изучался плацентарный кровоток во время операции кесарева сечения, выполненный под субарахноидальной блокадой, и было обнаружено, что предварительное введение изотонического раствора натрия хлорида с эфедрином обеспечивает адекватный плацентарный кровоток у рожениц.

Сравнение влияния двух видов акушерской аналгезии на мать и ребенка было проведено Jasson и соавт. (1983). Авторы на достаточном клиническом материале у 304 рожениц проводили длитель-

ную эпидуральную аналгезию бупивикаином (37,5—75 мг — до 150 мл) на фоне инфузионной терапии (раствор Рингера—Локка) или макромолекулярных растворов; в другой группе рожениц производилась психопрофилактическая подготовка с применением промедола (петидина). При нормальных родах не было отмечено разницы в обеих группах. При необходимости дополнительных врачебных манипуляций в последовом и раннем послеродовом периодах сразу обнаруживались преимущества длительной эпидуральной аналгезии. Однако довольно частое появление артериальной гипотензии было чревато недостаточностью маточно-плацентарного кровообращения (если она развивалась задолго до родоразрешения), что могло вызывать опасную степень гипоксии плода. Для предупреждения этой патологии показана интенсивная инфузионно-трансфузионная терапия, что, однако, осложняет ведение родов. Bratteby (1981) при применении региональной анестезии с использованием местных анестетиков не обнаружил различий с контрольной группой при оценке состояния новорожденных по шкале Апгар, газов крови, кислотно-основного состояния, содержания лактата в крови, а также неврологического статуса и психомоторного развития в течение 18 месяцев. В работах Caritis и соавт. (1980) и Antoine, Young (1982) было изучено кислотно-основное состояние крови плода при спинальной или эпидуральной аналгезии при производстве операции кесарева сечения. Показано, что при эпидуральной аналгезии рН пупочной вены был $7,35 \pm 0,05$, а при спинномозговой — $7,31 \pm 0,05$. P_{O_2} соответственно 29 ± 5 и 28 ± 7 мм рт. ст., а P_{CO_2} — 36 ± 5 и 38 ± 5 мм рт. ст. В пупочной артерии рН соответственно $7,27 \pm 0,05$ и $7,24 \pm 0,05$, P_{O_2} — 16 ± 4 и 15 ± 4 мм рт. ст., P_{CO_2} — 46 ± 6 и 45 ± 5 мм рт. ст., ВД — $6,9 \pm 2,8$ и $8,4 \pm 2,4$ мэкв/л. В артериальной крови у матери рН соответственно $7,43 \pm 0,03$ и $7,42 \pm 0,03$, P_{O_2} — 162 ± 47 и 152 ± 50 мм рт. ст., P_{CO_2} — 27 ± 5 и 27 ± 5 и ВД — $4,8 \pm 2,6$ и $5,3 \pm 2,4$ мэкв/л.

Antoine, Young (1982) изучили применение эпидуральной аналгезии у 336 женщин при производстве операции кесарева сечения, в 20% случаев отмечено снижение артериального давления после длительной анестезии, у 24% женщин применялся эфедрин

для коррекции гипотензии. При этом 41% женщин — с повторным кесаревым сечением, которым для профилактики гипотензии применялся эфедрин гидрохлорид, и 51% без применения эфедрина; различия в состоянии детей по шкале Апгар авторами не было отмечено. Плодовый ацидоз был пропорционален тяжести гипотензии и дозы эфедрина. Эти метаболические изменения были более выражены при тяжелой гипотензии и/или при применении эфедрина гидрохлорида свыше 15 мг, что приводит к накоплению молочной кислоты и ацидозу. Гипоперфузия межворсинчатого пространства является наиболее частой причиной ацидоза у плода с накоплением молочной кислоты в сосудах пуповины (вена, артерия). Таким образом, материнская гипотензия остается серьезным осложнением этой анестезии. Giles и соавт. (1987) у 8 беременных при плановой операции кесарева сечения, произведенного под эпидуральной анестезией (бупивакаином), получили улучшение перфузии матки по сравнению с контролем, что положительно сказывалось на состоянии плода. У матери отмечено понижение как систолического, так и диастолического артериального давления и уменьшение сосудистой резистентности. Перед проведением эпидуральной анестезии бупивакаином каждая беременная получала внутривенно 1 л кристаллоидного раствора. Как показали более ранние исследования Jourpiila и соавт. (1978), при нормальных родах эпидуральная анестезия с применением лигнокаина в дозе 240—300 мг повышала маточный кровоток. В 1982 г. Jourpiila и соавт. установили, что применение эпидуральной анальгезии при тяжелых формах токсикоза (преэклампсия) улучшает кровоток в межворсинковом пространстве. С другой стороны, Husemeyer, Crawley (1979) при использовании 0,375% раствора бупивакаина (37,5 мг) не отметили изменений в межворсинковом кровотоке, несмотря на небольшое, но существенное снижение артериального давления у матери. Использование метода доплерометрии для определения объема кровотока в нисходящей аорте и пупочной вене плода у 6-и беременных показало отсутствие его изменений под влиянием эпидуральной анестезии [Lindblad et al., 1984]. О существенном улучшении состояния матери и плода при применении эпидуральной анальгезии за

счет профилактики чрезмерного повышения катехоламинов в крови указано в работе Karovits и соавт. (1987). Признавая важную роль состояния дыхательной функции у новорожденных, необходимо упомянуть работу Fisher и соавт. (1983), в которой исследован ряд показателей (общий объем и вентиляция легких, диффузия газов и др.) в двух группах беременных, которым производилась операция кесарева сечения в плановом порядке в условиях эпидуральной аналгезии (лидокаином) и общей анестезии (66% кислорода, закись азота, 0,5 об.% фторотана). Детальное изучение функции дыхания у новорожденных показало, что эти параметры не различаются в этих группах. Следует также сказать о влиянии парацервикальной блокады на состояние плода и новорожденного. Как указывает Д. Пекорари (1987), для проведения блокады соответствующий объем раствора местноанестезирующего препарата (5—10 мл) вводят с помощью шприца с каждой стороны через свод влагалища сбоку от шейки матки. При выполнении этой процедуры могут возникнуть следующие нежелательные эффекты:

- некоторое количество местноанестезирующего препарата может быть введено непосредственно в маточную артерию и попасть в межворсинковое пространство без предварительного разведения в системе кровообращения матери; в случае низко расположенной плаценты перенос некоторого количества препарата может, вероятно, произойти и через стенку матки;

- может произойти продолжительное сужение маточных артерий, вызванное местноанестезирующим препаратом, даже если его вводили без добавления адреналина; это, в свою очередь, приведет к снижению кровоснабжения межворсинкового пространства и развитию асфиксии у плода.

Следствием этих изменений, наблюдаемых в различных сочетаниях, является появление брадикардии у плода, которая развивается через несколько минут после введения анестетика и может продолжаться до получаса. Было также описано несколько отдельных случаев гибели плода. Следует однако подчеркнуть, что при условии тщательного выполнения некоторых технических деталей при осуществлении парацервикальной блокады (поверхностная инъекция непосредственно под слизистую оболочку влагалища,

использование слабых разведений растворов препарата, предпочтительно бупивакаина или хлорпрокаина), частоту появления и степень тяжести побочных эффектов для плода можно снизить до минимума, а возникновение самых серьезных осложнений устранить полностью [Chestnut, 1987]. Однако следует отметить, что брадикардия остается главной угрозой для плода, при этом ее частота после применения парацервикальной блокады колеблется в пределах 0—70%. Обычно брадикардия развивается на протяжении первых 2—10-й мин после введения анестетика и в большинстве случаев длится от 1-й до 15-й минуты. Однако приемлемого объяснения развития у плода брадикардии нет. Существует несколько теорий:

- проникновение местных анестетиков через плаценту с последующим угнетением ЦНС и миокарда и/или за счет спазма сосудов пуповины;
- повышение маточной активности с последующим снижением маточно-плацентарной перфузии;
- спазм сосудов маточной артерии как вторичное проявление действия местных анестетиков, с последующим снижением перфузии маточно-плацентарного кровообращения.

После парацервикальной блокады некоторые авторы [Baxi et al., 1979] отметили снижение транкутанного P_{O_2} при введении 20 мл 1% раствора лидокаина, а по данным Jacobs и соавт. (1982), этот процесс наблюдается лишь в 1 случае из 13 при введении 10 мл 0,25% раствора бупивакаина. Puolakka и соавт. (1984) не обнаружили снижения кровотока в межворсинковом пространстве после парацервикальной блокады с использованием 0,25% раствора бупивакаина (10 рожениц). Умеренное снижение кровотока выявлено лишь у одного плода из трех, у которых отмечалась брадикардия. Однако следует отметить, что авторы измеряли кровоток ограниченное время (10 мин) после проведения блокады у всех рожениц. Несмотря на противоречивость данных, надо отметить, что тяжесть и длительность брадикардии плода коррелирует с частотой появления у него ацидоза и последующим развитием угнетения дыхания новорожденного ребенка. В более ранних работах [Freeman et al., 1972] отмечено значительное снижение pH и других показателей кислотно-основного состояния крови плода в случаях,

когда постоянная брадикардия сохранялась свыше 10 минут. В работе Jensen и соавт. (1984) приведены данные о 117 роженицах, которым вводили бупивакаин (0,25% раствор, 12 мл) парацервикально, и группе контроля — им назначали промедол (меперидин). Установлено, что лишь в двух случаях с парацервикальной блокадой и в одном — с промедолом имела место брадикардия у плода. Однако дистресс-синдром плода, определяемый как снижение рН в пупочной артерии до 7,15 (и ниже) и/или оценка состояния новорожденного по шкале Апгар 7 баллов (и ниже) были более частыми в группе матерей, получавших меперидин (16 новорожденных): в 1-й группе отмечено 6 случаев. При передозировке местных анестетиков некоторые авторы отмечают у новорожденных брадикардию, апноэ или гиповентиляцию с характерными признаками неонатальной интоксикации. Этот синдром авторы рекомендуют дифференцировать от асфиксии при рождении. При этом судорожная активность, которая является результатом асфиксии, по мнению Hillman и соавт. (1979), проявляется не ранее 12—18-и часов после рождения ребенка. Авторы диагностировали, наблюдали и лечили 7 новорожденных с выраженной интоксикацией детей мепивакаином после парацервикальной или пудендальной блокады в родах и в дальнейшем продолжали наблюдение в течение 4 лет. Авторы полагают, что интоксикация плода и новорожденного возникает в тех случаях, когда не соблюдаются рекомендуемые дозы. У всех 7-и детей доза мепивакаина составила 250—600 мг.

Таким образом, при применении местных анестетиков необходимо овладеть методикой введения, соблюдать рекомендуемые дозы с учетом вида анестезии и вести постоянное наблюдение за состоянием плода у рожениц высокого риска.

ГЛАВА 12.

Простагландины

Изучению роли ПГ в системе мать — плацента — плод исследователи уделяют все большее внимание, и интерес к этому вопросу постоянно растет.

Простагландины в системе мать — плацента — плод

Известно, что плацентарный переход веществ зависит от многих факторов, в частности, от растворимости липидов, молекулярной массы, степени ионизации и состояния самой плаценты — метаболизма, степени развития ее сосудов. Исследование Persaud (1978) выявило, что $\text{ПГФ}_{2\alpha}$, введенный интраамниально, в последующем приводит к трансформации вещества на три метаболита: 15-кето- $\text{ПГФ}_{2\alpha}$, 15-кето-13,14-дигидро- $\text{ПГФ}_{2\alpha}$, 13,14-дигидро- $\text{ПГФ}_{2\alpha}$. Нельзя обойти вниманием тот факт, что эти метаболиты обнаруживались не только в амниотической жидкости, но определялись также в тканях плаценты и плода. Следовательно, плод и плацента также имеют отношение к метаболизму $\text{ПГФ}_{2\alpha}$. Persaud также показал, что относительно высокие дозы $\text{ПГФ}_{2\alpha}$, E_2 (300 мкг), введенного интраперитонеально, прерывают беременность в сроки от 12-го до 15-го дня. В то же время применение $\text{ПГЕ}_{2\alpha}$ в той же дозе между 9—12 днями беременности приводит к рассасыванию плодов и у 18,2% плодов отмечаются отек и геморагии. Интраамниальное введение 100 мкг ПГЕ_2 на 15 день беременности в 100% дает так называемые «поздние» плодовые резорбции.

В связи с вышеизложенным, необходимо выяснить репродукцию и тератологическое воздействие ПГ. Так, в работе Szczech, Purmalis, Harris (1978) применялся 15-метил- $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ у крыс и кроликов. Выявлено, что введение препарата подкожно в дозе 0,25; 0,50 и 1 мг/кг в течение от 3 до 6 дней как особям мужского, так и женского пола не оказывало влияния на репродукцию. При этом надо заметить, что кролики были более чувствительны, чем крысы, и введение 15-метил- $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ в дозах от 0,25 до 0,05 мг/кг в течение 3-х дней во время органогенеза приводило у них к большему числу аномалий висцеральных органов. К этому следует добавить, что в эксперименте изучалось также и тератогенное действие ПГЕ_2 . Опыты были проведены на хомяках [Hilbelink, Persaud, 1980], которым на 8-й день беременности однократно подкожно вводили 50—400 мкг ПГЕ_2 , разведенного изотоническим раствором натрия хлорида. Плоды исследовались на 15-й день беременности. Выявлено, что при введении 100 мкг препарата аномалии отмечены у 25% плодов, 200 мкг — у 17%, в

частности: задержка роста, гидроцефалия, гипоплазия почек, отсутствие конечностей, хвоста, truncus arteriosus communis, отеки и кровоизлияния. Средняя масса плодов также уменьшилась при дозе 100—200 мкг. Токсичность для беременных особей не обнаружена. Hilbelink, Chen и соавт. (1982) также на 8-й день беременности вводили хомякам ПГФ_{2α}, внутривенно (100—400 мкг) или подкожно (50—800 мкг); было обнаружено, что значительное увеличение пренатальной гибели наблюдалось при введении ПГФ_{2α}, внутривенно (400 мкг) или подкожно (800 мкг). При внутривенном введении 100 или 200 мкг препарата масса плодов была ниже, чем в контроле. Особо нужно отметить, что висцеральных и скелетных аномалий у плодов ни в одной группе не обнаружено. При этом родившееся потомство было жизнеспособным.

Биосинтез и метаболизм простагландинов у плода и новорожденного

Крайне важно дифференцированно подходить к исследованию роли ПГ в системе мать — плацента — плод, что обусловлено множеством причин, из которых мы назовем здесь лишь некоторые. Так, было замечено, что в ряде исследований по-разному освещался вопрос о роли ПГ у плода. В частности, было показано, что ПГ могут быть вовлечены в контроль за развитием и состоянием плода [Novy et al., 1974], плаценты [Rankin et al., 1976] и регуляцию плацентарного стероидогенеза [Satuh et al., 1972; Alsat et al., 1973]. Имеющийся ряд серьезных методологических трудностей обусловил отсутствие информации о содержании ПГ в сосудистой системе, их изменений при экзогенном введении и др. Следует отметить работу Challis, Hart и соавт. (1978), в которой изучалось содержание ПГ в сосудах пуповины, амниотической жидкости. Исследования показали, что уровень ПГ в них отчетливо выше, чем в материнской венозной крови. Использование метода хронической катетеризации сосудов у плода овцы выявило, что концентрация ПГ в плазме крови плода выше, чем в плазме периферической крови матери. Однако существенно отметить, что метаболизм ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} у плода ограничен или от-

сутствует вовсе. При неосложненном течении беременности средняя концентрация ПГЕ в плазме крови плода была выше, чем ПГФ. При этом содержание ПГЕ у плода отчетливо повышается к моменту родов. В жидкости, взятой из трахеи у плода, выявлено, что концентрация ПГЕ, хотя была и ниже, но все же превышала концентрацию ПГФ в амниотической жидкости. В маточно-яичниковой плазме крови в конце беременности концентрация ПГФ была выше, чем ПГЕ. Образование ПГ беременной маткой не совсем ясно. Liggins и соавт. (1978) показали, что после лечения беременной овцы эстрогенами концентрация ПГФ повышается главным образом в материнских котиледонах, а после родов отмечается быстрое снижение ПГ в плазме новорожденных овец. Пока имеется мало данных о влиянии гипоксии или гиперкапнии на концентрацию ПГ у плода. Так, Challis и соавт. (1979) установили, что изменения кислотно-основного состояния у плода не вызывают отчетливых изменений в их содержании. В то же время нельзя не отметить, что гипоксия уменьшает, а гиперкапния повышает дыхательные движения плода, что находит отражение и на фонокардиограмме. Таким образом, во-первых, использование метода хронической катетеризации бедренной артерии плодов овцы при нормальном течении беременности показало, что концентрация ПГЕ в плазме крови плода постоянно выше, чем ПГФ, и содержание ПГ повышается за 12—24 ч до срока предполагаемых родов, а после родов — снижается. Во-вторых, эти изменения с отчетливым повышением ПГФ, и незначительным — ПГЕ наблюдаются в материнской маточно-яичниковой вене до родов. В-третьих, изменения содержания ПГ в плазме крови плодов в конце беременности лишь в незначительной степени можно связать с изменениями концентрации ПГЕ и ПГФ в жидкости, находящейся в трахеи плода. В амниотической жидкости содержание ПГ увеличивается в течение последних 4-х дней до родов. При рождении концентрация ПГЕ и ПГФ в моче плода сходны с таковой ПГ в амниотической жидкости. В-четвертых, концентрация ПГЕ в плазме крови плода и в жидкости трахеи отчетливо повышается за 3 дня до родов или после хирургического вмешательства у матери. ПГФ отчетливо повышается в плазме крови плода и в жидкости трахеи за 24 часа до родов и пос-

ле оперативного вмешательства. В-пятых, у некоторых плодов с хронической гипоксией имело место повышение концентрации ПГЕ в плазме крови (in utero). В то же время острая гипоксия в течение 1 часа или гиперкапния вызывают лишь преждевременные дыхательные движения у плода, но не изменения в концентрации ПГ. Введение ПГЕ₂ не оказывало влияния на оксигенацию у плода по данным P_{O_2} , P_{CO_2} , pH, показателя гематокрита, на артериальное давление и сердцебиение у плода. Инфузия ПГЕ₂ также не влияла на концентрацию гормона роста и пролактина в плазме крови плода. Необходимо, однако, заметить, что в течение первых 30 минут введение ПГЕ₂ вызывает отчетливое повышение содержания кортизола в плазме крови плода. Нужно отметить, что этот эффект проявляется более четко во время беременности, когда надпочечники плода еще очень слабо отвечают на экзогенный и эндогенный АКТГ. Подобных исследований, однако, крайне мало. Наиболее обстоятельным является исследование Sun, McGuire (1978), которые изучали метаболизм ПГ, в частности, 15-гидрокси-ПГ-дегидрогеназы (15-ПГДГ) и III-эндопероксидазы в органах крольчих в конце беременности. Детальное изучение показало, что у взрослых крольчих уровень этих метаболитов повышается через 6 дней после спаривания, в родах быстро достигает максимума и быстро снижается в послеродовом периоде. При этом в легких плода содержание 15-ПГДГ достигает уровня взрослых за несколько дней до рождения. Синтез тромбоксана остается неизменным на протяжении всей беременности. В то же время на 28-й день в легких плода активность синтеза тромбоксана отчетливо меньше, чем у взрослых в контрольной группе, но потом быстро повышается.

Ряд ученых на протяжении последних лет систематически изучали метаболизм и катаболизм, т. е. совокупность ферментативных реакций распада сложных или высокомолекулярных соединений в организме, в результате которых образуются более простые продукты обмена веществ. Pace-Asciak (1978) полагает, что развитие легких и почек связано с повышением активности ПГ у плода, что коррелирует с усилением кровотока. Среди других факторов, содействующих развитию органов у плода (по данным Powell и соавт., 1978), при изучении гомогенатов легких, артерий, ductus arteriosus было

обнаружено, что концентрация ПГЕ₂ в легких у плода такая же, как и у взрослых животных (крыс) в конце беременности. Однако плод синтезирует очень мало тромбксана. Представляет интерес также тот факт, что гомогенат легких плода очень активно синтезирует ПГЕ₂ из арахидоновой кислоты, особенно между 26-м и 28-м днями беременности, а затем их синтез уменьшается.

В современных исследованиях нужно отметить работы, в которых сделана попытка выяснить роль ПГ в физиологических отношениях мать — плод. Lewis, Cefalo и соавт. (1978) в экспериментах на беременных овцах изучали уровни ПГ в условиях острой гипоксии у матери, используя методику катетеризации бедренной артерии матери, беременного рога матки, пупочной артерии, а также периферических сосудов плода. Заборы крови производились также из маточной артерии и вены пуповины. Наиболее характерным является то, что в процессе острой препаровки тканей и в течение периода экспериментально вызванной гипоксией у матери, авторами не выявлено существенных изменений в кровотоке матери и плода и изменений артериального давления. Так, у 77% матерей снижается P_{O_2} и, как результат, в 73% P_{O_2} снижается у плода. В отличие от данных, приводимых в работах Challis, Dilley, Robin (1976), Challis, Harb, Louis (1978), исследованиями Lewis и соавт. показано, что концентрация ПГЕ и F у плода выше, чем у матери. Так, уровень ПГF_{2α} у матери составил 321 ± 50 , ПГЕ₂ — 411 ± 77 пг/мл ($p < 0,001$), у плодов — соответственно 1526 ± 319 и 1839 ± 341 пг/мл.

Существуют разногласия о влиянии острой гипоксии у матери на уровень ПГ у нее и плода. Так, Challis и соавт. не выявили изменений концентрации ПГ при острой гипоксии (только в опытах с наличием хронической гипоксии у 3-х плодов отмечено повышение ПГЕ in utero). Lewis и соавт. отметили, что в процессе гипоксии у матери ПГ повышаются в ее крови, у плода уровень ПГ выше, но это различие было статистически недостоверно ($p > 0,05$). Так, у матери концентрация ПГF_{2α} была 103 ± 7 , а ПГЕ — 114 ± 12 мг/мл; у плода соответственно — 174 ± 40 и 124 ± 23 пг/мл. Трудность заключается в недостаточной проясненности факта отчетливого различия уровней ПГ у ма-

тери и плода. Это различие нельзя приписать исключительно снижению маточно-плацентарной перфузии, так как маточный и пупочный кровоток и газы крови имели (в период стабильной фазы эксперимента и в течение острой гипоксии) нормальные параметры. Следует отметить, что циркуляция ПГ через легкие плода составляет только 7% против 100% у матери. Аккумуляция ПГ может быть результатом снижения активности метаболитических энзимов у плода. При наличии же гипоксии у плода кровоток в легких может быть даже уменьшен с последующей большей аккумуляцией этих соединений. Эти соображения в равной мере относятся и к влиянию ПГ на другие органы и системы, особенно на мышечный тонус ductus arteriosus (артериальный проток, Botalli, PNA, RNA). Как известно, кровеносный сосуд, соединяющий легочный ствол плода с аортой, после рождения быстро запустевает и редуцируется в фиброзный тяж; незаращение его является врожденным пороком сердца. Некоторые данные об этих процессах имеются в работах Cocceani, Olley, Bishai и соавт. (1978), Noah (1978), которые в экспериментах на плодах овец установили, что ПГЕ и ПГЕ₂ поддерживают мышечный тонус d. arteriosus. В экспериментах in vitro было показано, что ПГF_{2α} вызывает сужение, а ПГЕ — расширение этого протока по данным Starling, Neutze и соавт. (1978). Авторы объясняют это изменением соотношения циклических нуклеотидов (цАМФ) в стенке d.arteriosus. На основании ангиографических исследований выявлено, что ПГ Е и А вызывают расширение протока. Поэтому некоторые авторы предлагают использовать эти данные при лечении врожденных заболеваний сердца у детей, а также с целью предоперационной подготовки больных с врожденными пороками сердца [Starling et al., 1978, Olley et al., 1978]. Разумеется, в этой области предстоит еще очень многое сделать, и при объединении научных сил многих стран такие исследования возможны. Позднее на их основе может быть разработано дифференцированное применение ПГ и его дериватов с учетом различных аспектов акушерско-гинекологической и педиатрической патологии.

Простагландины и сердечно-сосудистая система плода и новорожденного. При рассмотрении этой общей большой проблемы необходимо учитывать данные, полу-

ченные о влиянии ПГ на сосуды плаценты, пуповины, артериальное давление, метаболизм ПГ в ряде органов и систем плода, роль ренин-ангиотензиновой системы и многое другое.

Простагландины и артериальное давление у плода. В настоящее время влияние ренин-ангиотензиновой системы на артериальное давление (АД) представляется следующим образом: ренин, секретируемый почками, активирует образование в печени ангиотензина I, который затем, под влиянием специфических ферментов в легких, превращается в активный октапептид — ангиотензин II, который повышает артериальное давление непосредственно путем вазоконстрикции периферических сосудов и опосредованно — через активацию секреции альдостерона, приводящего к реабсорбции натрия и воды в почках и повышению объема плазмы. Повышение АД является сигналом для прекращения выброса ренина и стабилизации давления [Laragh, Bühler, 1976]. Добавим к этому, что, по данным Sealey, Levitt, Larach (1980), ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует в поддержании баланса натрия и калия и сохранении гомеостаза. Данная система играет активную роль в возникновении реноваскулярной и адренокортикальной форм гипертензии, а в недавно проведенных исследованиях было показано ее значение у большинства больных эссенциальной гипертензией. Как указывает известный американский ученый Роберт И. Леви (1980), причина повышения АД более чем у 90% американцев все еще неизвестна, поэтому эту гипертензию называют эссенциальной, чтобы отчасти скрыть свое невежество. Исключительный интерес представляют работы, в которых исследовано взаимодействие между вазопрессинном и ПГ в секреции ренина и альдостерона у плода человека. Так, Taramato, Yamaguchi и соавт. (1982) показали, что эта система играет большую роль в развитии плода. При физиологическом течении беременности взаимодействие систем аргинин-вазопрессин-ПГ и 6-кето-ПГF₁ у плода были значительно выше, чем у матери. При осложненном течении беременности, в частности, при позднем токсикозе, они значительно снижаются, а 6-кето-ПГ у плода повышается. Приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что у плода ренин и ренин-альдостероновая система могут находиться под контролем ар-

гинин-вазопрессина и ПГ могут влиять на электролитный баланс плода. Другое исследование принадлежит Matsuura, Sagawa и соавт. (1982). Речь идет об интересном сопоставлении факторов, влияющих на рефрактерность изолированных артерий у беременных кроликов и свиней к ангиотензину II. Исследователи пришли к выводу, что действие ПГ играет важную роль в сосудистой рефрактерности на инфузию ангиотензина II при физиологическом течении беременности. И этот процесс не зависит от действия кальция на гладкомышечные клетки сосудистой стенки (брались полоски из маточной артерии).

Лишь недавно исследователи стали проявлять растущий интерес к изучению в эксперименте на беременных животных (козах) ответов сосудов легких на ПГ и ингибиторы их синтеза [Cassin, Tyler, Leffler, 1978]. Прежде всего заметим, что небольшие дозы гистамина, ацетилхолина, изопротеренола [Cassin et al., 1964] и брадикинина [Campbell et al., 1968] вызывают отчетливую вазодилатацию в легких плода. Необходимо сказать о влиянии ПГ E_1 и E_2 на циркуляцию в легких плода (вазодилатация). Однако ПГЕ₁ оказывает более высокий сосудорасширяющий эффект в процессе гормонакации и гипоксии плода. Cassin и соавт. (1978) показали, что ПГЕ вначале влияет на капилляры, хотя может действовать и на посткапиллярную активность. Исходя из этих данных, ПГЕ₁ может быть использован как лечебное средство у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией и вентилицией. В работе Cassin и соавт. (1978) отмечается, что после введения индометацина имеется чистое вазодилатирующее действие ПГЕ₁ на сосуды легких плодов. Особую ценность представляют данные о том, что ПГЕ₁ наиболее эффективен при введении с целью уменьшения пресорного эффекта гипоксии. Авторы указывают, что ингибиторы синтеза ПГ (индометацин, аспирин, меклофенамат), наряду с эффективным лечением угрозы прерывания беременности или пролонгирования родов, могут оказывать неблагоприятный эффект — преждевременное закрытие артериального протока и вредное влияние на плод; возможно, эти вещества могут вызывать повышение сосудистой резистентности в легких, так же, как и повышение внутрилегочного давления в ответ на гипоксию.

Простагландины и гемодинамика у плода. Попытаемся определить место этой проблемы в общем комплексе исследований по ПГ. Первые шаги в этом новом направлении свидетельствуют о том, что ткани плода и маточно-плацентарная циркуляция высокочувствительны к ПГ. Как известно, ПГЕ у половозрелых животных оказывают вазодилатирующий эффект. Этот феномен отмечен и у плодов, но в то же время этот сосудорасширяющий эффект при снижении пупочно-плацентарного кровотока становится не вполне понятным. По данным Tröpp и соавт. (1978), при изучении эффектов ПГЕ₁ в экспериментах на овцах *in utero* обнаружено, что сравнение гемодинамических показателей при гипоксии плодов выявили как качественные, так и количественные различия — что является или прямым эффектом ПГЕ₁ или опосредованным рефлекторным действием на пупочно-плацентарный кровоток. В этой связи важное значение приобретает и вопрос о гемодинамических изменениях при применении средств, блокирующих синтез ПГ у плодов экспериментальных животных. Rudolph, Heymann, Olley (1978) в эксперименте на плодах овец *in utero* при введении ацетилсалициловой кислоты не выявили изменений показателей кислотно-основного состояния и частоты сердечных сокращений. Так, до назначения препарата: рН — 7,34, Р_{CO₂} — 46, Р_{O₂} — 18 мм рт. ст.; после введения: рН — 7,33, Р_{CO₂} — 46 и Р_{O₂} — 17 мм рт. ст. Гораздо сложнее оказалось действие ацетилсалициловой кислоты на легочное и системное АД у плода, которое после ее введения повышалось. АД максимально увеличилось с 40 до 70 мм рт. ст., в среднем — 58 мм рт. ст. После введения препарата маточно-плацентарная циркуляция повышалась на 27%, циркуляция в миокарде — на 85%, надпочечниках — на 58% и в легких — на 196%. В то же время, после применения ацетилсалициловой кислоты не выявлено уменьшения кровотока ни к одному внутреннему органу. Индометацин в дозе 0,3—1,0 мг/кг массы тела не оказывал влияния на сердечный выброс или кровоток в различных органах. Таким образом, во время беременности ПГ участвуют в адаптации системы кровообращения матери и плода к новым условиям существования. В тканях грудного протока и пупочных сосудов плода выделены ПГЕ₂, ПГФ_{2α}, 6-кето-ПГФ_{1α}. Кровеносные сосуды плода, как

и взрослой особи, синтезируют большее количество ПГІ₂, который оказывает влияние на васкуляризацию, улучшает реологические свойства крови, приводит к увеличению сердечного выброса, снижению общего периферического сопротивления и повышению коронарного кровотока.

Иную точку зрения высказывают Terragno и соавт. (1975), сообщив о том, что ацетилсалициловая кислота, являясь ингибитором ПГ, вызывает ухудшение маточно-плацентарного кровообращения. Хотя работы эти немногочисленны, их качество не вызывает сомнения. Необходимо дальнейшее и всестороннее расширение этих исследований.

Простагландины и кровоток в пуповине. Как было показано в более ранних работах, нестабильность распределения вентиляционно-перфузионных отношений в легких связана с обменом респираторных газов. Меньшее внимание к аналогичному феномену уделяется в плаценте, которая является так же, как и легкие, органом обмена [Rankin, 1978]. Cohn и соавт. (1974) показали, что материнская гипоксия приводит к пупочной вазоконстрикции, что аналогично ответу альвеолярной гипоксии в местном сужении легочных сосудов. В исследованиях Noby и соавт. (1975) показано, что частичная окклюзия артериальных сосудов матки взаимосвязана с повышением резистенции сосудов пуповины. Это эквивалентно бронхоспазму после легочной эмболии. Rankin и соавт. (1971, 1975) строго разграничивают пупочный и маточный кровоток и считают, что их взаимоотношения очень сложны, так как имеется очень неравномерное распределение кровотока, даже если плацента имеет строение в виде котиледонов. Эти перфузионные отношения в плаценте млекопитающих могут быть регулируемы (схема 2).

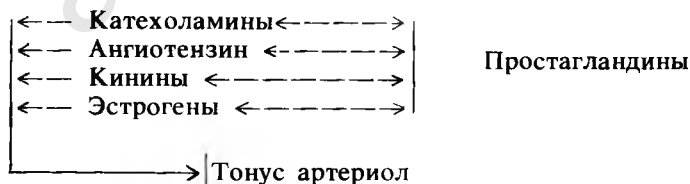


Схема 2. Регуляция кровотока в плаценте

Так, например, преэклампсия, которая характеризуется как первичная маточная сосудистая недостаточность, в настоящее время, согласно концепции Rankin (1978), является результатом неадекватного снабжения эндогенным ПГЕ₂. К этому следует добавить, что при тяжелых формах позднего токсикоза (эклампсии) отмечено снижение ПГЕ [Alam et al., 1973]. Плаценты у матерей, страдающих поздним токсикозом, *гиперчувствительны* к нормальному уровню циркулирующих в крови норадреналина и ангиотензина II [Talledo et al., 1968]. Поэтому особую ценность представляет применение ПГЕ₂ в поддержании кровотока в плаценте, как *новый метод* при лечении позднего токсикоза, особенно его тяжелых форм. В этом плане развитие фетоскопии может в ближайшее время дать значительные сведения о циркуляции ПГ у плода, особенно в ранние сроки беременности, однако до сих пор основное внимание уделяется циркуляции ПГ в сосудах пуповины. Установлено, что концентрации ПГЕ, ПГФ и 13,14-дигидро-ПГФ в плазме крови сосудов пуповины выше, чем в материнской плазме крови [Turnbull, Anderson, Bibby, 1980]. Высокие концентрации этих 3-х ПГ были обнаружены в плазме крови пуповины после самопроизвольных родов через естественные родовые пути, по сравнению с операцией планового кесарева сечения [Bibby, Brunt, Hongson et al., 1979]. Так, концентрация ПГЕ при плановой операции кесарева сечения (10 наблюдений) в артерии пуповины составила 74 ± 20 , в вене пуповины — 138 ± 21 пг/мл; при спонтанных родах (12 наблюдений) соответственно 199 ± 27 и 242 ± 25 пг/мл. ПГФ в этих же группах в артерии 47 ± 5 и в вене 52 ± 6 пг/мл, а в группе спонтанных родов соответственно 86 ± 10 и 88 ± 11 пг/мл. Концентрация ПГФ М в артерии пуповины была 172 ± 16 , в вене — 193 ± 18 мг/мл, а при спонтанных родах соответственно 640 ± 180 и 631 ± 107 пг/мл.

Существует артерио-венозная разница с повышением концентрации ПГЕ в пупочной вене как после спонтанных родов, так и после операции кесарева сечения. Это указывает на то обстоятельство, что плацента является важным источником образования ПГЕ в плодовой циркуляции в поздние сроки беременности [Mitchell, Aynsley-Green, Lucas et al., 1980]. Изучение стабильных метаболитов ПГ₁₂, тромбксана А₂, Б₂, 6-кето-

ПГF_{1α} не выявило существенной артерио-венозной разницы [Mitchell et al., 1978, 1980]. При этом концентрации этих веществ были выше в плазме крови сосудов пуповины по сравнению с плазмой крови матери. Однако способ родоразрешения не оказывал влияния на их уровень. Следует отметить, что сосуды пуповины обладают способностью образовывать ПГ, и при этом 6-кето-ПГF₁ и ПGE являются основными в количественном отношении метаболитами [Mitchell, Sellers, Jamieson et al., 1980]. Karim (1967) первым указал на наличие ПГ в сосудах пуповины. Надо заметить, что исследование Tuvemo (1978), которое посвящено действию ПГ и ингибиторов их синтеза на изолированную пупочную артерию человека, выявило, что ПGE₂ и ПГF_{2α} являются потенциально умеренными констрикторами изолированной пупочной артерии человека.

Исключительный интерес приобретает широко изучаемая в настоящее время физиологическая роль антиагрегирующего эффекта ПГ в экстрактах ткани плаценты и в крови сосудов пуповины. Неочищенные экстракты этих тканей, как показали предварительные исследования [Hutton et al., 1980], снижали активность простаглицина и АДФ. Снижение активности АДФ было показано и при использовании метода радиохроматографии [Leiberman et al., 1979]. В работе Craft, Chow и соавт. (1980) показано угнетение агрегации тромбоцитов в тканях плаценты и крови из вены пуповины при температуре 37°C. Так, в тканях плаценты через 30 сек АДФ уменьшалась — 55 ± 12 ед, АМФ — 40 ± 11 и аденозин составил $3,1 \pm 1,2$. Через 10 мин эти цифры были соответственно $2,0 \pm 1,2$; $0,71 \pm 0,24$ и $92 \pm 4,0$. В вене пуповины — соответственно 26; 65; 0,86. Эти данные указывают на то, что в крови сосудов пуповины и миометрии (обе ткани обладают как АДФ активностью, так и тем, что содержат ПGI₂, который понижается в процессе нахождения в инкубационной среде) эти формы являются преобладающими при проведении эксперимента в условиях *in vitro*. При этом снижающаяся активность АДФ была выражена более слабо в крови сосудов пуповины, чем в экстрактах тканей плаценты. Эти особенности, согласно наблюдениям Craft и соавт. (1980), указывают на то, что в крови сосудов пуповины и в миометрии главным ингибитором агрегации тромбоцитов является простаглицин, а АДФ и его сни-

жающаяся активность проявляются преимущественно в экстрактах плаценты. Главным продуктом этой активности является аденозин, который, подобно простаглицлину,— потенциалный ингибитор агрегации тромбоцитов, а также одновременно является и вазодилатирующим соединением. Эти экспериментальные данные могут указывать на то, что понижающаяся активность АДФ может иметь важное физиологическое значение как антиагрегирующий механизм плаценты человека.

Наши клиничко-физиологические исследования [Аб-рамченко В. В. и др., 1978, 1980, 1982] показали, что при различных способах введения ПГ беременной женщине (внутривенно, внутрь, интравагинально) ПГF_{2α} и E₂ не оказывают отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного. Из данных литературы известно [Оладипо О. 1984], что при лечении слабости половой деятельности ПГF_{2α} обладает более низкой частотой и тяжестью осложнений в родах для матери и новорожденного по сравнению с окситоцином. Более того, ПГF_{2α}, по сравнению с внутривенным введением окситоцина, является более эффективным родостимулирующим препаратом. Наряду с усилением схваток, он *снижает* тонус матки и поэтому показан для лечения слабости родовой деятельности с ярко выраженным гипертонусом матки и дискоординацией маточных сокращений. Нужно отметить, что при лечении слабости родовой деятельности ПГF_{2α}, метаболический ацидоз принимает компенсированный характер.

Наши данные с детальным анализом состояния новорожденного по шкале Апгар показали, что при интравагинальном введении ПГ матери у 102 новорожденных оценка по шкале Апгар была 8—10 баллов, у 66—6—7 баллов и 6 у 4-х, что соответствует 91,07%, 5,36% и 3,57%. В контрольной группе это распределение было соответственно 85 (80,19%), 12 (11,32%) и 9 (8,49%). Эти показатели, как и данные О. Оладипо (1984), указывают, что состояние детей было даже лучше, чем в контрольной группе. Это, по-видимому, связано с тем, что длительность родов и частота оперативного родоразрешения были ниже в группе с применением ПГ. Не исключено и положительное влияние ПGE₂ и ПГF_{2α} на маточно-плацентарное кровообращение. Перинатальная смертность составила 1,78%. При этом 2 плода погибли антенатально до

подготовки беременных к родам с помощью ПГ. В контрольной группе перинатальная смертность составила 3,77%.

При определении состояния плода методами кардиотокографии и амниоскопии нами не выявлено отрицательного влияния ПГ-гелей на него. Большинство авторов считает применение этих лекарственных веществ с целью родовозбуждения и родостимуляции при практически доношенной беременности безопасным способом, однако некоторые исследования по изучению сердечной деятельности плода методом фонокардиографии показали, что (по данным кардиотокографии) при внутривенном капельном использовании ПГ нередко наблюдается брадикардия у плода и замедление его сердцебиений по типу дип-I и дип-II [Персианинов Л. С. и др., 1978; Чернуха Е. А. и др., 1980]. Наряду с этим, имеются единичные работы, в которых указывается, что применение ПГ-гелей по данным КТГ и кислотно-основного состояния плода [Thiery et al., 1978 и др.] не оказывает отрицательного влияния на плод и новорожденного. Нами при использовании ПГ-гелей до и после их введения изучалась у 76 женщин сердечная деятельность и двигательная активность плода методом КТГ и амниоскопии. При анализе полученных данных определялись следующие показатели: средняя частота сердцебиения плода; колебания частоты сердцебиения плода за каждые 5 сек (внутриминутные колебания); средняя частота шевелений плода за каждые 10 мин; учащение сердечных сокращений плода при его шевелениях (так называемый миокардиальный рефлекс). Установлено, что средняя ЧСС плода составила $134 \pm 1,5$ уд/мин., ее колебания — $4,8 \pm 0,5$, средняя частота шевеления плода за 10 мин — $2,5 \pm 0,2$ и средняя величина учащения ЧСС — $16,2 \pm 1,6$. При этом нарушение жизнедеятельности плода в этой группе женщин до введения ПГ по данным КТГ имелось у 5 плодов, в 2 наблюдениях были снижены внутриминутные колебания ЧСС плода, у 3-х плодов была уменьшена двигательная активность. После введения ПГ не выявлено изменений средней частоты сердечных сокращений и шевелений плода. У 3-х плодов после введения ПГ-гелей отмечалось нарушение жизнедеятельности, при этом в одном наблюдении отмечено

снижение внутриминутных колебаний ЧСС плода, в 2-х — замедление сердечных сокращений до 110 и 105 уд/мин по типу дип-II.

Таким образом, наши клинические и клинико-физиологические исследования не выявили отрицательного влияния ПГ-гелей в применявшихся нами дозировках на состояние плода и новорожденного.

Простагландины в периоде новорожденности. Остановим наше внимание на некоторых аспектах концентрации ПГ при неосложненном течении периода новорожденности. Количество циркулирующего ПГЕ у доношенных новорожденных детей отчетливо уменьшается к 6-му дню жизни по сравнению с их уровнем при рождении [Mitchell, Lucas et al., 1978]. Средняя концентрация ПГФ и ПГФМ также была ниже, хотя это различие не было статистически значимым. Эти результаты следует рассматривать как подтверждение того, что плацента снабжает плод большей частью ПГЕ, рождение ребенка и удаление плаценты приводит к быстрому снижению уровня ПГЕ. Совершенно другие уровни 6-кето-ПГФ_{1α} и тромбксана В₂ наблюдаются в периоде новорожденности. Так, спустя 6 дней после спонтанных родов через естественные родовые пути у доношенных новорожденных имеются более высокие уровни циркулирующих в крови 6-кето-ПГФ_{1α} и тромбксана В₂, чем в момент рождения. У соматически здоровых недоношенных младенцев концентрации ПГ серии Е, F и ПГФМ в плазме крови на шестой день жизни были сходными с таковыми у доношенных [Mitchell et al., 1978]. Таким образом, досрочное родоразрешение не сопровождается обязательным различием в метаболизме и синтезе ПГ в неонатальном периоде. Интересен и тот факт, что изучение концентрации ПГ в плазме крови у недоношенных новорожденных в течение первых 60 дней жизни показывает, что ПГЕ имеет такую же динамику снижения концентрации, как и у зрелых младенцев в этот период. ПГФ и ПГФМ также отчетливо снижаются, однако их уровни остаются приблизительно в 3—4 раза выше, чем у доношенных новорожденных даже через 2 месяца после рождения. Более быстрое снижение уровня ПГЕ может играть роль фактора, способствующего закрытию ductus arteriosus [Coceani, Olley, Bodach, 1976].

ПГ в периоде новорожденности играют большую роль. Так, открытый артериальный проток является серьезным заболеванием неонатального периода. Выявлено, что у младенцев, которые при рождении имели открытый артериальный проток, отмечены чрезвычайно высокие концентрации циркулирующих ПГФ и ПГФМ, особенно — ПГЕ. Более того, снижение в плазме крови уровня ПГФ с повышением содержания ПГЕ наблюдается вскоре после рождения, до клинического проявления симптомов данной патологии [Friedman, Demers, 1978, Lucas et al., 1978]. Нельзя сказать, что применение с лечебной целью ингибитора синтеза ПГ (например, индометацина) до появления их стойких низких концентраций в плазме крови, не всегда дает эффект в плане закрытия артериального протока. С другой стороны, перевязка артериального протока хирургическим путем не приводит к немедленному уменьшению уровней циркулирующих ПГ в плазме крови. Так, по данным Mitchell и соавт. (1980), концентрации ПГЕ за 24 ч до и через 6—36 ч после операции у 5 детей колебались в пределах 4—130 пг/мл. Концентрация ПГФ была соответственно до — 36—139 и после операции — 52—124 пг/мл; содержание ПГФМ — 123—360 и 112—386 пг/мл соответственно. Таким образом, не выявлено простой инверсии во взаимосвязи между уровнем ПГЕ и закрытием артериального протока. Очевидно, дальнейшие исследования о чувствительности тканей протока к различным ПГ и P_{O_2} позволят внести ясность в этот вопрос.

Пороки сердца, зависящие от проходимости протока. При некоторых врожденных пороках сердца дети имеют шанс выжить только в том случае, если артериальный проток остается открытым. К ним относятся тяжелая тетрада Фалло с выраженной гипоплазией путей оттока крови в легкие; атрезия или резко выраженный стеноз клапана легочной артерии и грубая аномалия (синдром Эпштейна). Как полагают некоторые ученые, хотя проток и сужается под влиянием повышения концентрации кислорода в артериальной крови, его сужение после рождения может наступить и у детей с гипоксией, причем иногда внезапно [Scott, 1983]. Их оксигенацию можно резко улучшить введением ПГЕ₁. Вначале его вводили в аорту напротив артериального протока [Sharpe et al., 1976], но он

оказался эффективен и при внутривенном введении [Olley, 1975]. При непроходимости аорты или ее тяжелой коарктации через открытый артериальный проток кровь может поступать в нисходящую аорту и нижнюю половину тела. Если проток закрывается, системное кровообращение уменьшается, что приводит к гипоксии и метаболическому ацидозу. В этом случае опять же ПГ расширяют проток и улучшают состояние ребенка перед операцией. ПГЕ₁ обычно вводят в дозе 0,1 мкг/кг/мин. Недавно показана эффективность препаратов ПГЕ, назначаемых внутрь [Silove et al., 1979], даже в течение нескольких недель. Токсическое действие ПГ выражено незначительно, но при этом необходимо следить за артериальным давлением, так как они вызывают расширение сосудов и артериальную гипотонию. Важным вопросом, который также относится к неонатальному периоду, является проблема синдрома дыхательных расстройств (СДР). Американские исследователи Friedman, Demers (1978) показали, что у новорожденных с СДР имеются повышенные уровни ПГЕ и ПГФ. При этом более важным является повышение ПГФ, и происходит полное изменение соотношения от ПГЕ к ПГФ. При наличии синдрома гиалиновых мембран уровень ПГЕ был нормальным, а отчетливо отмечалось повышенное количество ПГФ [Mitchell et. al., 1978]. Концентрация метаболита ПГФМ превышала контрольные уровни в несколько раз. Исследованиями Friedman, Mitchell и соавт. показано, что как СДР, так и синдром гиалиновых мембран связаны в основном с повышением уровней ПГФ, который, как известно, является вазоконстриктором. Исходя из этого, можно заключить, что применение ингибиторов синтеза ПГ может оказать лечебный эффект при указанных заболеваниях.

В связи с вышеизложенным все настоятельнее ощущается необходимость в изучении механизмов, лежащих в основе запустевания пупочной вены. Хорошо известно, что после родов запустеванию пупочных сосудов предшествует исчезновение крови из сосудов пуповины. Этот процесс развивается быстро, и повышение тонуса гладкой мускулатуры пупочных сосудов, которое не обусловлено нейрональным механизмом, остается долго [Roach, 1976], так как нервы не обнаруживаются в экстра-абдоминальной части пупочного

канатика [Spivack, Mary, 1943]. Однако весьма обстоятельные морфологические исследования В. Т. Каминской (1954, 1955) показали обильную иннервацию стенок пуповинных сосудов, особенно артерий. Наиболее сильное развитие иннервации наблюдалось, начиная от пупочного кольца, в дистальном направлении на 2—3 см. В пуповинной вене отмечена некоторая бедность нервных окончаний по сравнению с артериями. В ряде случаев на продольных срезах пупочного канатика, импрегнированных серебра нитратом, выявляется проникновение в стенку пуповинной артерии большого количества нервных волокон, которые проникают в толщу ее стенки на различных уровнях (до 60 мм от пупочного кольца). Они образуют ряд разветвлений свободных нервных окончаний, расположенных также на различных уровнях и образующих сложную систему послойных рецепторных полей. На основании морфологической картины можно полагать и о моторных окончаниях. Выявлены три типа таких окончаний. Характерным признаком, по мнению автора, является весьма тесный контакт терминалей нервного окончания с мышечными клетками. Роль различных веществ и биогенных аминов — гистамина [Gokhale et al., 1966], кининов [Melmon et al., 1968], 5-гидрокситриптамина [Par et al., 1972], ПГ [Hillier, Karim, 1967, 1968], тромбксана [Tuvemo et al., 1976] в плазме крови сосудов пуповины не ясна. Сразу после родов пуповина подвергается натяжению, травме, охлаждению [Roach, 1972]. Одновременно отмечаются изменения в пупочном кровотоке, газовом составе крови, рН и повышение уровня брадикинина [Melmon, Cline et al., 1968].

Большинство исследований, посвященных изучению механизмов, ведущих к закрытию сосудов пуповины, проведено на пупочной артерии человека, и лишь несколько — на пупочной вене [Roach, 1976]. В исследовании Sandford, Walters, Boura (1980) выявлено, что ни снижение температуры в пуповине, ни повышение уровня брадикинина (как результат охлаждения пуповины) не являются достаточным стимулом для сужения циркулярных мышц пупочной вены человека. И хотя охлаждение, которое активирует калликреин-кининовую систему [Melmon et al., 1968], и брадикинин являются лишь началом для сокращения сосудов,

но все же не в состоянии поддержать этот спазм. Венозный спазм, который связан с этим процессом, проявляет свое действие посредством спазмогенного эффекта ПГ. Однако эти положения нуждаются в дальнейших исследованиях.

Простагландины и плацента

Как известно, сравнительная анатомия показывает, что у различных млекопитающих плацента различается по форме и расположению, а также отношением ворсин хориона к слизистой оболочке матки. В соответствии с классификацией Гроссера, различают 4 типа: эпителиохориальную, соединительнотканно-ворсинчатую, эндотелиохориальную, гемохориальную. Б. Карлсон (1983) указывает, что у многих млекопитающих хорион сливается со слизистой оболочкой матки. У большинства млекопитающих, в том числе у человека, плацента более специализирована: ее плодная (от хориона) и материнская (от слизистой оболочки матки) части срастаются, так что нельзя отделить одну от другой, не вызвав кровотечения.

Развитие учения о роли плаценты в биосинтезе ПГ становится особенно заметным в последние годы, когда направления исследований становятся все более разнообразными. Так, всего лишь в 1979 г. Bagdany, Tana, Jecsony, Gati, изучая биосинтез ПГ в плаценте, указывают на то, что ее роль в установлении ПГ в процессе беременности и родов не известна. Многие авторы описали продукцию ПГ в децидуа и миометрии человека, но нет исследований об их биосинтезе в плаценте. Bagdany и соавт. (1979), согласно теории Csapo «see-saw» (вверх-вниз), полагают, что должен обнаруживаться баланс прогестерона — ПГ в плаценте, а также подчеркивают необходимость определить, какое количество ПГ не переходит через плаценту. Основываясь на этой теории, авторы полагают, что имеется возможность показать биосинтез ПГ в плаценте, а также ингибирующее действие этой системы в плаценте. Bagdany и соавт. *in vitro* изучали плаценты, полученные после нормальной беременности и родов. Плацентарная ткань препариро-

ровалась по методу Kinoshita в модификации авторов. Исследования показали, что синтез ПГ имеет место в плаценте в значительном количестве. Система синтеза ПГ имеет фракцию, которая трансформирует арахидоновую кислоту в ПГЕ₂ (приблизительно около 13%) в течение часа. Кроме того, нужно отметить, что эту систему синтеза ПГ можно ингибировать применением β -адреномиметиков. Авторы считают, что эти исследования подчеркивают роль плаценты, однако для получения результатов *in vivo* необходимы радиоиммунологические исследования. Как известно, плацента является железой внутренней секреции, в которой осуществляются процессы синтеза, секреции и превращения гормонов. Она содержит различные протеины и стероидные гормоны. Как показали исследования Carminati и соавт. (1975, 1976), Lerner и соавт. (1975, 1977, 1978), Inoue (1981¹⁾), ПГ синтезируются и подвергаются метаболизму в плаценте. Lerner, Lurrani, Soffientini (1978) отмечают, что различные субстанции по-разному действуют на массу плаценты. Так, прогестерон и АКТГ не оказывают на нее влияния, а эстрадиол и дексаметазон снижают массу плаценты. Выявлено, что серотонин в дозе 0,5 мг/кг на 10-й день и утром 11-го дня беременности и ежедневные дозы серотонина 10 мг/кг являются причиной плацентарного кровотечения, дегенерации плаценты и уменьшения ее массы. В работе Lerner и соавт. (1978) при изучении биосинтеза ПГ и их метаболизма, влияния гормонов и лекарств на плаценту у крыс в середине беременности показали, что ПГ могут оказать как прямое, так и не прямое действие. Изменения в системе синтеза ПГ участвуют в гомеостазе при беременности. Роль различных ПГ в различных репродуктивных органах в процессе определенных стадий беременности еще не ясна. Однако уже известно, что синтез и метаболизм ПГЕ₂ и ПГF_{2 α} и их изменение в течении беременности обеспечивает функциональный баланс между различными гормонами. Изучение взаимосвязи между гормонами и ПГ показывает, что они участвуют в обеспечении физиологического течения беременности. Эти данные представляют интерес и потому, что знание роли натуральных и синтетических соединений ПГ, гормонов и других активных соединений, выяснение механизма их действия, позволя-

ет более рационально использовать их в терапии ряда заболеваний.

Среди исследователей, внесших вклад в развитие этой проблемы, следует назвать Okazaki, Casey и соавт. (1981), которые затрагивают вопросы биосинтеза и метаболизма ПГ в плодовой мембране и децидуальной оболочке у человека с использованием арахидоновой кислоты. Показано — в амнионе, chorion laeve и тканях decidua vera после спонтанных родов средняя специфическая активность синтеза ПГ была соответственно $1,47; 0,53$ и $0,39$ нмоль $\times$ час $^{-1}$ $\times$ грамм $^{-1}$ ткани. В тех же тканях, но при производстве операции кесарева сечения в плановом порядке (до начала родовой деятельности) эта активность была соответственно $0,61; 0,33$ и $0,28$. Авторы выявили, что специфическая активность синтеза ПГ в амнионе (но не децидуа и chorion laeve) после родов была существенно выше, чем до них ($p < 0,02$). При этом ПГЕ $_2$ образуется в амнионе и гладком хорионе (chorion laeve), а ПГF $_{2a}$ образуется в decidua vera. Синтез ПГ в упомянутых тканях угнетается ацетилсалициловой кислотой и индометацином. Авторы обнаружили, что плодовая мембрана (амнион и chorion laeve) богата арахидоновой кислотой. Существует ряд других статей, посвященных образованию ПГ в плаценте. Особо следует отметить существенный вклад в развитие этого вопроса Makimura, Kato, Nugata (1982). В плацентах, полученных при производстве операции кесарева сечения в плановом порядке до начала регулярной родовой деятельности, выявлено: в контрольной группе образование ПГ отчетливо не менялось, добавление арахидоновой кислоты градуально повышало образование ПГ (1-я группа). При этом максимальные уровни ПГ отмечены на 50—60-й минутах в условиях суперперфузии фракции. В течение эксперимента образование ПГ достигает наивысшей активности. При добавлении окситоцина повышается также продукция ПГ, главным образом ПГЕ $_2$ и ПГF $_{2a}$. Вторую группу составили плаценты, полученные при операции кесарева сечения в процессе родов. Также было показано, что в контроле образование ПГ существенно не менялось. Добавление арахидоновой кислоты повышало образование ПГЕ $_2$ и ПГF $_{2a}$, но все же их продукция была ниже, чем в первой $_{2a}$ группе без родовой деятель-

ности. Концентрация ПГЕ₁ не изменялась. Окситоцин не оказывал эффекта на образование ПГЕ₁ и ПГЕ₂, а продукция ПГФ_{2α} достигала максимальных уровней на 50—60-й минуте. В третью группу вошли плаценты, полученные после родов. В контроле не выявлено отчетливых изменений в образовании ПГ. Применение арахидоновой кислоты повышало их образование. Окситоцин не оказывал эффекта. На основании этих исследований можно сделать вывод, что энзим, который обладает высокой способностью образовывать ПГ, имеется в плаценте до начала родовой деятельности, а энзим, сохраняющий остаточное положение, сам имеет какой-то фактор, угнетающий образование ПГ. В родах образование ПГ плацентой снижается. Это, очевидно, результат того, что высокая способность образования ПГ в этот период не нужна. Согласно концепции Kato (1970), ПГЕ — тот первичный фактор, вызывающий начало родовой деятельности, и поэтому способность образовывать ПГ плацентой целесообразна только до начала родовой деятельности. Существенно отметить, что применение окситоцина повышает образование ПГФ_{2α}, и действие сходно с веществами, необходимыми для сократительной активности матки.

Особенное внимание уделяется вопросам локализации и факторам, регулирующим плацентарные ПГ, в частности, дегидрогеназы. Так как метаболизм ПГ в плаценте играет важную роль в развитии плода и сохранении беременности, то определение дегидрогеназы [Mori, Iwasa, 1979], одной из самых многочисленных подгрупп ферментов, катализирующих реакции биологического окисления и восстановления, служит диагностическим тестом.

Плацентарные простагландины в динамике беременности. Другим важным аспектом изучения ПГ в плаценте признано изучение их изменений в динамике беременности, что также находится в поле зрения исследователей.

Подтверждением тому являются исследования Wilson и Freinkel (1982). В работе представлена картина изменений ПГЕ и F в плаценте и матке беременных крыс с учетом срока беременности. Наряду с увеличением концентрации ПГФ и ПГЕ в матке с 19-го дня беременности, как *in vivo*, так и *in vitro*, не выявлено различий в концентрации ПГ в плаценте

с учетом срока прогрессирования беременности *in vivo*, и их концентрации на протяжении поздних сроков беременности оставались в пределах, характерных для ПГ в матке на 15-й день беременности. Наиболее показательны эксперименты и результаты, полученные с тканью плаценты, где было показано, что в условиях *in vitro* потенциально образование ПГ плацентой может также повышаться в поздние сроки беременности и, таким образом, способствует увеличению имеющихся в матке ПГ.

Особое значение имеют данные Wilson, Diamant, Freikel (1977) о том, что *in vitro* чистая продукция ПГЕ и ПГФ бывает наибольшей у крыс на 20-й день беременности (роды — на 21-й день), что весьма важно для понимания роли плацентарных ПГ для обеспечения физиологического течения родов. Следует отметить, что в работе Wilson, Freinkel (1982) мы находим интересные данные о том, что высокие уровни плацентарных ПГ по мере прогрессирования беременности отмечены после инкубации *in vitro*, но не после определения *in vivo*. Во-первых, плацента может продуцировать большое количество ПГ по мере прогрессирования беременности, которые сразу выделяются в системную циркуляцию в условиях *in vivo*, но остаются *in situ* в условиях *in vitro*. Подтверждения этому можно ожидать при определении артерио-венозной разницы уровней ПГ в плазме крови, проходящей через беременный рог матки с одновременной их оценкой в венозном кровотоке матки. Во-вторых, плацентарные ПГ могут катаболизироваться с повышением их эффективности по мере увеличения срока беременности в условиях *in vivo*. В работе Wilson и соавт. не были выявлены метаболиты ПГ в плаценте. Однако Carminati, Luzzani и соавт. (1975) сообщили, что метаболизм *in vitro* лабильных ПГ (в расчете на мг белка плаценты) не увеличивался в течение последней трети беременности у крыс. В то же время маловероятно, что изменения в катаболизме можно объяснить явным различием результатов определения ПГ *in vitro*, *in vivo*. В-третьих, возможно, что анаболизм ПГ в плаценте в условиях *in vivo* блокируется эндогенным ингибитором, который отсутствует *in vitro*. Отметим, что анаболизм — это ферментативный синтез из более простых соединений

крупномолекулярных клеточных компонентов, таких, как полисахариды, нуклеиновые кислоты, белки, липиды, а также некоторых их предшественников. Анаболические процессы протекают с потреблением энергии. Кatabолизм и анаболизм происходят в клетках одновременно и неразрывно связаны друг с другом. По существу, их следует рассматривать не как два отдельных процесса, а как две стороны метаболизма, в котором превращение веществ теснейшим образом переплетено с превращением энергии. На наличие в плазме крови и децидуальной оболочке ингибиторов имеются указания в современной литературе. Однако эта проблема еще ждет своего решения в последующих исследованиях. Наконец, сама по себе техника инкубации может увеличивать чистую продукцию плацентарных ПГ в условиях *in vitro*.

Различие в содержании ПГ в плаценте и ткани матки некоторые авторы объясняют способностью матки удерживать ПГ [Bazer et al., 1977; Ellinwood et al., 1979].

Таким образом, плацентарные ПГ могут играть важную роль в возникновении родовой деятельности и/или изменений в маточно-плацентарном кровотоке. Отчетливое различие в их продукции до и после инкубации плацентарной ткани по сравнению с тканью матки подтверждает необходимость более тщательного изучения уровней ПГ как *in vivo*, так и *in vitro* выявлении физиологической роли ПГ. В этой связи нельзя не заметить, что, хотя уровни плацентарных ПГ намного ниже концентраций в матке, однако плацента может продуцировать высокие уровни ПГ, которые могут выделяться в системное кровообращение. Чрезвычайно важно также определить скорость секреции ПГ плацентой. Этот объем и изменение их концентрации может быть результатом перехода ПГ из матки в плаценту. Однако ряд данных показывает, что обнаруживаемые ПГ есть истинно плацентарные и не зависят от привходящих моментов. Более того, эксперименты с инкубацией тканей [Wilson et al., 1982] показали отчетливое различие в образовании ПГ плацентой и тканями матки. Что же касается физиологической функции ПГ, образуемых плацентой, то она неизвестна [Wilson, Stanise, Dawood et al., 1982]. Возможно, в данном случае речь идет о том, что вазоконстрик-

торы (ПГF, тромбоксан A_2) могут повышать, а вазодилататоры (ПГЕ, ПГ I_2) снижать в родах кровотока, имеющий отношение к маточно-плацентарному кровотоку, и тем самым обеспечивают профилактику патологических кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периодах. Однако такие расхождения в образовании ПГ еще не определены ни в эксперименте, ни в клинике. Поэтому необходимо более глубокое изучение для выяснения их окончательной роли в возникновении и поддержании родовой деятельности.

Физиологическая роль плацентарных простагландинов при беременности. В этой связи небезинтересно ознакомиться с исследованием Evans, Kennedy, Challis (1982), которые изучили изменение концентрации ПГ в тканях матки, околоплодной жидкости и в котиледонах плаценты у беременных овец (в динамике беременности). Показано, что в котиледонах и хорион-аллантоисе ПГЕ были существенно ниже на 50-й и 100-й день беременности, чем в более поздние сроки. Сходные результаты о содержании метаболитов ПГ в условиях *in vitro* были получены в эти же сроки беременности из котиледона и на 50-й день из хорион-аллантоиса и амниона. Так, в амнионе ПГЕ был ведущим, в то время как для других тканей выделение 6-кето-ПГF $_{1\alpha}$, ПГЕ и ПГ было сходным.

В аллантоисной и амниотической жидкости 6-кето-ПГF $_{1\alpha}$ был ведущим; концентрации всех ПГ были существенно выше на 145-й день беременности, чем в более ранние стадии беременности. Концентрация ПГF и тромбоксана B_2 , но не других ПГ, была существенно ниже на 100-й день беременности, чем в другие сроки беременности в этих жидкостях. Evans и соавт. показали, что образование ПГ плодовой и материнской маточной тканью в общей сложности было ниже на 50-й день беременности. Повышение в тканях концентрации ПГ и выделение их *in vitro* отчетливо выявляется в последний триместр беременности. При этом наивысшие концентрации ПГ были выявлены в хорион-аллантоисе и котиледонах. Изолированные клетки этих тканей также продуцируют наивысшие концентрации ПГ *in vitro*. Здесь уместно отметить, что образование ПГ в матке у овец повышается непосредственно перед родами. При этом концентрации

ПГФ были повышенными в амниотической жидкости, а ПГЕ и 6-кето-ПГФ_{1α} — в аллантоисной жидкости на 145-й день беременности по сравнению с 130-м днем. Другие исследователи отметили повышение концентрации ПГФ в амниотической жидкости в родах у овец [Mitchell et al., 1977, Challis et al., 1978], возможно, за счет рефлекторного повышения образования ПГ в плодовой мембране. Однако при объяснении этих данных следует соблюдать осторожность, когда интерпретируются результаты о содержании ПГ в жидкости амниона аллантоиса, так как почки плода могут быть источником образования их больших количеств в этих биологических жидкостях [Walker, Mitchell, 1978], а ПГ в амнионе могут быть следствием их метаболизма в легких плода [Clyman et al., 1981]. Evans и соавт. (1982) также показывают, что чистая продукция ПГ была ниже в изолированных клетках котиледона, хорион-аллантоиса и амниона в ранние сроки беременности. Таким образом, в их продукции четко выделены два момента: с одной стороны, подчеркивается, что концентрация ПГ в этих тканях была ниже в ранние сроки беременности, а с другой — их уровень повышается после 100-го или 130-го дня беременности. Эти факты подтверждают утверждение Evans и соавт. (1981) о том, что концентрация ПГ в тканях дает весьма полную информацию о способности тканей образовывать чистый ПГ, в противоположность утверждениям Liggins и соавт. (1980). Одновременно с развитием этих положений выявлена взаимосвязь между образованием ПГ в плаценте после 100-го дня беременности, с увеличением стероидных гормонов [Thorburn et al., 1977]. Работа Evans и соавт. представляет интерес тем, что содержит данные о 10-кратном повышении концентрации ПГ в хорион-аллантоисе между 50-м и 100-м днями беременности при проведении эксперимента в условиях *in vitro*. Хотя и нельзя исключить, что ПГ, образуемые в хорион-аллантоисе, могут достигать миометрия и влиять на маточную активность в этот период, все же возможно и то, что повышение концентрации стероидов или рецепторов ПГ и/или напряжение миометрия также могут способствовать повышению амплитуды маточных сокращений.

Существует ряд статей и работ, посвященных

проблеме возможного действия ПГЕ₂ на сосуды (расширение) и маточно-плацентарное кровообращение. Показано, что введение ПГЕ₂ плоду овцы приводит к сужению пупочных сосудов [Novy et al., 1974, Rankin, Phernetton, 1976] и расширению сосудов плаценты, т. е. материнской части [Rankin, Phernetton, 1976]; ПГЕ₂ может иметь значение в регуляции плацентарного кровообращения. Установлено, что до 50-го дня беременности у овец приблизительно 50% маточного кровотока идет на обеспечение эндометрия и только 27% — на обеспечение области имплантации, затем происходит быстрое изменение кровотока к плаценте, он достигает почти 82% от всей циркуляции крови в матке после 100-го дня беременности [Rosenfeld et al., 1974]. В результате разнообразных исследований Evans и соавт. показали, что образование ПГ in vitro клетками (тканями) плаценты повышается в 8 раз между 50-м и 100-м днями беременности с последующим 10-кратным увеличением ПГЕ в плаценте на 130-й день. Эти результаты показывают, что повышение образования ПГ плацентой может способствовать шунтированию маточного кровотока и обеспечивать регуляцию плацентарного кровотока. В ряде более ранних исследований было показано изменение электролитного баланса в разные сроки беременности в амниотической и аллантоисной жидкости у овец [Mellor, 1970, Mellor, Slater, 1971, 1972 и др.]. Между 50-м и 100-м днями беременности содержание Mg и Ca повышается, а хлоридов — снижается в жидкости аллантоиса [McDougall, 1949]. Сходные результаты были получены в отношении повышения концентрации калия [Alexander, 1958, Mellor, 1970 и др.]. Механизм, благодаря которому осуществляется регуляция ионного состава в амниотической жидкости, остается неизвестным. Подчеркивается, однако, что механизмы, работающие по типу насоса между жидкостью аллантоиса и кровью плода, имеют место в хорион-аллантоисе [Mellor, Slater, 1971, 1972]. Было показано, что ПГ могут обеспечивать регуляцию сходных электролитных изменений в желудочно-кишечном тракте [Robert, 1976]. Evans и соавт. особо подчеркивают, что между 50-м и 100-м днями беременности имеется повышение образования ПГ хорион-аллантоисом и клетками амниона in vitro. Эти результаты наводят на мысль,

что изменение состава жидкости аллантаоиса в этот период беременности может быть связано с повышением образования простаноидов плодовой мембраной. Известно, что арахидонат выделяется в кальций-зависимом процессе в надпочечниковой и щитовидной железах [Laychock et al., 1977, Hays et al., 1977]. Отсюда возможно, что повышение продукции ПГ в хорион-аллантаоисе может быть результатом стимуляции высвобождения арахидоната путем повышения концентрации кальция и/или магния [McDougall, 1949].

Простагландины и кровообращение в плаценте. Значительную роль в развитии простагландинологии сыграли работы о значении ПГ в сохранении плацентарного кровообращения. Rankin (1971, 1975, 1978) пришел к важному выводу, что перфузионно-инфузионные отношения могут регулироваться ПГ. Автор подчеркивает важное положение о том, что применение ПГЕ₂ способствует поддержанию кровотока в плаценте, что дает основание для разработки нового метода лечения ряда осложнений беременности, например, позднего токсикоза, особенно его тяжелых форм, при которых синтез ПГФ снижен.

Одновременно в последние годы наблюдается тенденция к расширению исследований об изменении уровня ПГ в плаценте в условиях острой гипоксии у матери и у плода. Так, в экспериментах, проведенных на беременных овцах Lewis, Gefalo, Naulty и соавт. (1978), производилась катетеризация бедренной артерии матери, беременного рога матки, пупочной артерии и периферического котиледона плаценты. Выявлено, что во время острой гипоксии у матери отмечается тенденция к повышению уровней ПГ в материнской и плодовой циркуляции.

Разрабатывается также проблема антиагрегирующей способности плаценты у человека, которая может играть роль, необходимую для физиологического течения беременности за счет уменьшения активности АДФ [Hutton et al., 1980, Craft et al., 1980]. При этом уменьшение активности является преобладающим в экстрактах плаценты, по сравнению с экстрактами миометрия, сосудов пуповины, где главным антиагрегирующим свойством обладает простагландин.

Ингибиторы и стимуляторы ПГ в плаценте. Неменьшее внимание уделяется исследователями выяс-

нению стимулирующих факторов биосинтеза ПГ в плаценте и влиянию различных (экзогенных и эндогенных) ПГ на ее ткань, сосуды и гемодинамику. В этом плане интерес представляет работа Saeed, Mitchell (1982), которые осуществляли модуляцию биосинтеза ПГ фракциями цитозоля, полученными из гомогенатов человеческого амниона, chorion laeve, decidua vera и плаценты. Отмечено, что цитозоли из decidua vera и плаценты были наиболее эффективными в стимуляции биосинтеза ПГЕ₂. В то же время, уменьшение глутатиона приводит к повышению биосинтеза ПГЕ₂ при потере других ПГ, как при наличии, так и при отсутствии различных цитозолей. Это служит доказательством того, что способ воздействия фракциями цитозоля на стимуляцию биосинтеза ПГ не похож на действие глутатиона. Индометацин и ацетилсалициловая кислота, ингибиторы активности циклооксигеназы жирной кислоты, сильно ингибируют вызванную цитозолем стимуляцию семенных пузырьков у барана. К этому надо добавить, что ПГ вовлечены, как важные факторы, в различные физиологические процессы, которые имеют место при беременности [Novy, Liggins, 1980]. Полагают, что ПГ, продуцируемые тканями матки, прямо влияют на миометрий, приводя к возникновению маточных сокращений [McDonald, Porter, 1978, Keirse et al., 1978]. Удалось также уточнить, что высокие концентрации ПГЕ₂, ПГF_{2α} были обнаружены в амнионе, амниотической жидкости, decidua vera и плазме крови во время родов. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что ПГ играют важную роль в возникновении родов на молекулярном уровне [Okazaki et al., 1981]. Однако механизмы, которые осуществляют регуляцию образования ПГ при беременности и в родах, остаются недостаточно изученными. Не исключено, что внутриматочный синтез ПГ во время беременности может постоянно угнетаться [Thorburn et al., 1979]. И действительно, эндогенный ингибитор синтеза ПГ был выделен в предварительных исследованиях в плазме, сыворотке крови, в некоторых образцах тканей [Saeed et al., 1977, Collier et al., 1980] и обнаружен в амниотической жидкости и в плазме крови у беременных женщин [Saeed et al., 1982]. Не приходится сомневаться, что ингибиторы биосинтеза ПГ и продукции тромбоксана В₂ имеются

в плацентах крыс и человека, в то время как ингибитор и стимулятор семенных пузырьков барана (ПГ-циклооксигеназа) обнаружен в гомогенатах желудка крыс и человека [Saeed et al., 1981]. Многие исследователи пытались определить регуляцию образования ПГ цитозольными фракциями. Takeguchi и соавт. (1971) показали, что цитозоль после центрифугирования гомогената из семенных пузырьков угнетал биосинтез ПГ везикулярными микросомами. В 1974 г. Rose, Collins сообщили о сравнимом эффекте цитозоля из почки кролика (мозгового слоя) на мозговые микросомы. Наличие белковых ингибиторов или стимуляторов синтеза ПГ было выявлено в экстрактах из почки [Terragno et al., 1978] и желудка крыс и человека [Saeed et al., 1981]. Более того, было подтверждено наличие избирательного стимулятора образования простагличина в сыворотке крови человека [McIatyre et al., 1978]. Также важную роль играют работы, в которых показано, что цитозольный фактор в плаценте крыс угнетает метаболизм арахидоновой кислоты в матке [Harrowing, Williams, 1979], а в плаценте человека угнетает синтез тромбосана B_2 циклооксигеназой [Dembele-Duchesne, Thaler-Dao, 1981]. Saeed и соавт. (1982) показали, что цитозоли различных тканей матки отчетливо стимулируют продукцию ПГ, особенно таких, как $PGF_{2\alpha}$ и 6-кето- $PGF_{1\alpha}$. Однако среди различных тканей, подвергнутых исследованию, только плодовая мембрана имеет специфический стимулирующий эффект на синтез $PGF_{2\alpha}$ и 6-кето- $PGF_{1\alpha}$. Маточная decidua vera и плацента оказывают общую стимулирующую способность на формирование трех изученных ПГ (отношение PGE_2 к $PGF_{2\alpha}$ и 6-кето- $PGF_{1\alpha}$ было следующим: для децидуа 1,3 и 1,76; для плаценты 0,7 и 1,1 соответственно). При этом Saeed и соавт. показали, что цитозольные факторы, которые стимулируют образование $PGF_{2\alpha}$, имели большую отн. молекулярную массу (14000) в экспериментах с амнионом, chorion laeve, d. vera. Parkes, Eling (1974) показали, что цитозоль из легких морских свинок содержит субстанцию, которая стимулирует синтез $PGF_{2\alpha}$ из арахидоновой кислоты, Wlodawer и соавт. (1976) также выявили наличие субстанции в микросомах из препаратов ткани матки коров и морских свинок, которая образует, предпочтительно,

ПГФ_{2α}. Эти наблюдения показывают наличие эндогенных стимуляторов биосинтеза ПГ в тканях матки человека. Наличие таких субстанций представляет исключительный интерес, так как ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} играют важную роль в развитии и сохранении родовой деятельности у женщины [McDonald et al., 1978, Keirse, 1979], в то время как стимуляция синтеза простагличина может вызывать изменение чувствительности матки во время беременности, обеспечивать сохранение состояния ее расширенных сосудов и, таким образом, осуществлять адекватный кровоток к плаценте. Изоляция и идентификация этих эндогенных факторов позволят окончательно выяснить их механизм действия.

Влияние экзогенных и эндогенных простагличидинов на плацентарное кровообращение. Особый раздел составляют исследования, посвященные эффектам различных экзогенных ПГ на выделение эндогенных ПГ, их метаболитов, гормонов, на кровообращение в плаценте и матке, плацентарным сосудам, состоянию плода и др. К сожалению, работы такого плана еще редки.

Плацента и ПГФ_{2α}. В этой связи нельзя не назвать экспериментальную работу, проведенную на крысах и кроликах, по изучению реакции организма беременных и их плодов в норме и при патологических состояниях на введение ПГФ_{2α} [Филимонов В. Ф., Стрельченко Н. В., 1979]. Авторы выявили, что ПГФ_{2α} вызывал различные изменения артериального давления, возникала брадикардия у матери и плода. Одновременно наблюдалось увеличение интенсивности моторики матки. Следует упомянуть работу болгарских исследователей Ж. Андреева, Б. Кютукчиева (1981), в которой на беременных крысах серии Вистар по методу Judah в модификации Cecil с введением синьки определяли количественные сдвиги крови в матке и плаценте после применения ПГФ_{2α}. Особое практическое значение приобретает вывод авторов о том, что количество крови в матке и плаценте уменьшалось после введения ПГФ_{2α}. В то же время количество крови в печени и почках оставалось без изменений. В серии исследований Jungmannova, Sabota, Zidovsky (1980) было изучено 11 плацент от матерей, дети которых родились с гипотрофией, реактивность плацентарных сосудов была

с более выраженной реакцией на минимальную эффективную дозу. Представляется необходимым обратить особое внимание на то, что при повышении дозы ПГФ_{2α} (10⁻⁴ мг) ответная реакция в дальнейшем не повышалась, в отличие от плацент при неосложненном течении беременности и родов. Следует заметить, что различие в реактивности плацентарных сосудов гипотрофичных плодов авторы объясняют высокой концентрацией эндогенного ПГФ_{2α}, что соответствует исследованиям и других авторов, касающихся содержания ПГ у плодов и в плаценте. В этой связи интересно изучить особенности течения родового акта, его длительность у подобного контингента беременных и рожениц, необходимость применения родостимулирующих средств, реактивность миометрия матки при пробах с окситоцином и простагландиновым тестом.

Плацента и ПГЕ. В работе Jungmannova, Navranek (1980) изучено влияние ПГЕ₂ на плацентарные сосуды в условиях *in vitro*. Посредством метода перфузии клиновидного сектора в области края плаценты (для чего вводили зонд в хориальную артерию) определяли изменения сопротивления сосудистого русла после введения ПГЕ₂. Эксперименты проводились с плацентами от женщин при неосложненном течении беременности и родов, без применения лекарственных средств, кроме профилактического введения эргометрина в момент рождения плечиков плода. ПГЕ₂ в дозах от 10⁻⁴ до 180 пг был введен в 13 плацент, в 11 случаях — в дозе 100 пг—100 мкг. Выявлено, что на минимально введенную дозу все плаценты отвечали *сужением* сосудов. В отличие от ПГФ_{2α}, не была выявлена положительная корреляция между величиной дозы и ответом сосудов плаценты. Это положение авторы объясняют высокой концентрацией эндогенного ПГЕ в плаценте при физиологически доношенной беременности. Свой вклад в установление эффектов и взаимодействие ПГЕ₁ и Е₂ на хориальную пластинку у человека внесли Kitsun, Pipkin (1979). Они исследовали полоски спиральных артерий из хориона человека в условиях *in vitro* в физиологическом растворе, изучали их изотонические сокращения и измеряли их параметры до и после воздействия ПГЕ₁ и Е₂. Отметим в первую очередь, что ПГЕ₁ имел дозозависимый, *релаксирующий* эффект в низкой кон-

центрации, а в высокой — вызывал их сокращение. ПГЕ₂ вызывал только *сокращение* полосок спиральных артерий. Не менее очевидно, что добавление низких концентраций ПГЕ₂ угнетало релаксирующий эффект ПГЕ₁ почти у половины полос спиральных артерий, а контрактильный ответ увеличивался во всех полосках. Напротив, низкие концентрации ПГЕ₁ без присущего ему эффекта отчетливо *уменьшал* контрактильный ответ ПГЕ₂. Авторы полагают, что в плаценте человека в конце беременности ПГЕ₁ и Е₂ могут осуществлять роль частичного регуляторного механизма в плодово-плацентарном кровотоке. В более ранних работах [Hillier, Karim, 1968, Park et al., 1972] был установлен вазоактивный эффект ПГ на сосуды пуповины и плаценты. Необходимо констатировать, что существует различие в чувствительности артерий хориона по сравнению с артериями пуповины к вазоактивным соединениям. Например, артерии пуповины не реагируют или реагируют незначительно на ангиотензин II, а сосуды хориона и артериолы ворсинок отличаются повышенной чувствительностью к нему [Tulenko, 1979]. Как известно из работ Karim (1967, 1970), ПГЕ₁ и Е₂ обнаруживаются в амниотической жидкости при различных сроках беременности. ПГЕ₂ в высокой концентрации находится в спиральных артериях хориальной пластинки [Hillier et al., 1968; Tulenko et al., 1977]. Релаксирующий эффект ПГЕ на артерии хориальной пластинки был показан в работе Park и соавт. (1972). Не менее очевидно, что ПГ могут осуществлять контроль регуляции плацентарного и маточного кровообращения. Показано, что накопление циклического гуанозин монофосфата (цГМФ) в пупочной артерии может быть причиной контрактильного ответа [Clyman, 1978]. Важно и другое: ПГЕ₁ вызывает аккумуляцию цМФ в сегментах пупочной артерии человека [Clyman et al., 1975]. Если учесть, что ПГЕ₂ может вызывать повышение цГМФ как контрактильного агента, то вполне возможно, что ПГ могут осуществлять частичный контроль кровообращения в плацентарной ткани. С другой стороны, нельзя не отметить, что высокие концентрации ПГЕ₁, которые вызывают сокращение спиральных артерий хориальной пластинки, могут оказывать свое действие путем стимуляции продукции цГМФ. Эта гипотеза может объяс-

нить двухфазный характер эффекта ПГЕ₂, а именно то, что он повышает маточный кровоток на фоне сокращенных пупочных артерий [Rankin, 1978]. Кроме того, присутствие в амниотической жидкости двух ПГ может обеспечивать установленную связь контроля плацентарной перфузии в родах и при родоразрешении различными способами. Мы считаем нужным обратить внимание на роль ПГ во влиянии их сосудосуживающих эффектов на плацентарное кровообращение в экспериментальных условиях. В исследовании Laughlin, Brennan, Chez (1978), проведенном на 13 овцах в поздние сроки беременности, изучались изменения маточной и пуповинной циркуляции после внутриартериальной инъекции ПГЕ₂ или ПГФ_{2α}, а также при их введении плоду или матери. Следует подчеркнуть, что когда ПГЕ₂ вводили плоду, то в ответ отмечен сосудорасширяющий эффект в маточном кровообращении с одновременным сужением сосудов пуповины и уменьшением ее кровотока. Введение ПГЕ₂ матери приводило к сокращениям матки со специфическими гемодинамическими эффектами. Laughlin и соавт. считают, что экзогенные ПГ вызывают острые нарушения в плацентарном кровообращении.

Плацентарные простагландины и гормоны. Мы считаем нужным обратить внимание на значение эндокринного ответа плацентарной ткани на выделение лютеинизирующего гормона, дибутирил цАМФ (abc AMP) и выявление потенциальных эффектов стимулирующих и ингибирующих и ингибирующих субстанций с одновременным определением продукции ПГФ_{2α}, 13, 14-дигидро-15-кето-ПГФ_{2α} (ПГFM), прогестерона, 17-β-эстрадиола и человеческого хорионического гонадотропина, (hcG), которые определялись в ткани плаценты в течение 4-х часов инкубации [Haning, Choi, Kiggins, Kuzma, 1982]. Авторами выявлено, что продукция hcG была наивысшей в плацентах 12-недельного срока беременности, промежуточные концентрации отмечены при 16-недельном сроке и наименьшая — в конце беременности. Продукция 17-β-эстрадиола в плаценте в 12- и 16-недельные сроки беременности в присутствии 30 ммоль дегидроэпиадростерона сульфата (ДГАС) была выше, чем в конце беременности. Продукция прогестерона, по-видимому, не зависела от срока беременности, хотя некоторые вариации его образования плацентой

были отмечены при 12-недельном сроке. Продукция ПГФ_{2α} была ниже в 12 и 16 недель, чем при доношенной беременности, а ПГФМ в плаценте ниже в 12 недель, чем в конце. Лютеинизирующий гормон (100 ммоль) вызывает стимуляцию выработки ПГФ_{2α} ($p < 0,05$) и имеет прогрессирующую тенденцию к угнетению выработки прогестерона, которая падает до статистически значимых величин, но воздействие ЛГ не стимулирует hCG. Стимуляция выработки hCG ($p < 0,005$) и ПГФ_{2α} ($p < 0,001$) и угнетение прогестерона ($p < 0,05$) вызывается абс АМР (20 ммоль), ДГАС угнетает выработку прогестерона ($p < 0,01$) и ПГФ_{2α} ($p < 0,1$). Не выявлено эффекта на образование калия, эстрогенов, прогестерона или ПГ. Как известно, во время беременности концентрация человеческого хорионического гонадотропина повышается экспоненциально в сыворотке крови, взятой из периферических вен женщин, достигает максимума при 8-недельном сроке [Braunstein et al., 1976] и затем снижается до низких уровней в течение остального срока беременности. Сходные закономерности были обнаружены и в концентрации hCG в плацентарной ткани [Diczfalusy, 1953, Vaitukaitis, 1974]. При этом концентрация hCG была выше у женщин, ранее рожавших детей женского пола (при определении гонадотропина в последний месяц беременности) [Borochtsky, 1975, Spellacy et al., 1975, Danzer et al., 1980], и снижение его концентрации в третьем триместре связано с повышением в материнской плазме крови концентрации как прогестерона, так и 17-β-эстрадиола. Хотя факторы, ответственные за описанные изменения в секреции hCG, остаются неизвестными, но возможно, что его снижение в поздние сроки и различие в его продукции в зависимости от пола в последний месяц беременности, может быть обусловлено угнетением гонадотропина одним или большим количеством факторов, имеющих плодовое происхождение [Braunstein et al., 1980; Wilson et al., 1980]. Продукция hCG [Gaspard et al., 1980], прогестерона [Chard, 1976] и эстрогенов [Chard, 1976] локализируются в клетках синцитиотрофобласта. Плацентарная стимуляция секреции hCG тканью трофобласта была показана для дериватов цАМФ и ингибиторов фосфодиэстераз [Hussa, 1980]. Эффект лютеинизирующего гормона на секрецию

hCG может быть осуществлен через посредство цАМФ [Hussa, 1980]. Прогестерон и его предшественники, и прегненолон угнетаются *in vitro* секрецией гонадотропина, продуцируемого клетками трофобласта и плацентой. В работе Haning и соавт. (1982) были исследованы плаценты, полученные в различные сроки беременности, а также при производстве операции кесарева сечения при доношенной беременности. Авторы отметили снижение содержания и секреции hCG из ткани плаценты с учетом срока беременности, с последующим повышением от 12-й до 40-й недели. Имелось сходное, но менее отчетливое влияние срока беременности на секрецию эстрадиола. Секреция ПГF_{2a} и ПГFM была ниже при инкубации плаценты на 12-й неделе, чем при доношенной беременности. Высокие уровни концентраций ПГF_{2a} и ПГFM в контроле без инкубации плаценты показывают, что больший метаболизм обоих ПГ и неизмеренных продуктов (метаболитов) может проявить себя именно в период инкубации. Исследования, проведенные в ИАГ РАМН по изучению уровня hCG и плацентарного лактогена (ПЛ), в целом не выявили их отклонений от нормы у женщин с недонашиванием беременности поздних сроков [Степанова Н. А., Кошелева Н. Г., 1974, Стрельцова И. А., 1977]. Лишь при некоторых причинах невынашивания наблюдается изменение продукции этих гормонов: так, при тяжелом позднем токсикозе беременных обнаружено снижение ПЛ и повышение hCG. Концентрация последнего в крови и моче также выше и при иммунологическом конфликте между тканями матери и плода [Савченко О. Н., Кошелева Н. Г., Голумб С. Б., 1980]. При изучении гормональных показателей при недонашивании беременности поздних сроков авторами был проведен корреляционный анализ между уровнями стероидных гормонов (эстриола, метаболита прогестерона — прегнандиола, 17-оксикортикостероидов (17-ОКС)) в моче и белковых плацентарных гормонов (hCG в моче и ПЛ в крови). Уровень 17-ОКС в моче не коррелировал ни с hCG, ни с ПЛ. Обнаружена слабая корреляция между прегнандиолом и hCG ($p < 0,05$). Достоверная связь выявлена между эстриолом и ПЛ ($p < 0,001$). Полученные данные не позволяют присоединиться к мнению некоторых исследователей [Карзулаева Е. Н., 1973,

Louritzon, 1975] о том, что hCG стимулирует стероидогенез в надпочечниках плода.

Выявлено стимулирующее действие abc АМР на секрецию hCG [Hussa, 1980] в экспериментальных условиях. Haning и соавт. выявили угнетающий эффект abc АМР на секрецию прогестерона, что, вероятно, можно объяснить большими дозами (20 ммоль) АМФ, утилизируемыми тканями. Одновременно показан *стимулирующий* эффект abc АМР на образование ПГF_{2α}, что также наблюдалось и в опытах с культурой тканей плаценты [Haning et al., 1982]. Следует подчеркнуть и стимулирующий эффект лютеинизирующего гормона на выработку ПГF_{2α}. Тенденция угнетающего эффекта ЛГ на выработку прогестерона была отмечена в работе Haning и соавт., когда снижение прогестерона достигало статистически значимых величин, однако более отчетливый угнетающий эффект ЛГ в высоких дозах отмечен в плацентарной ткани [Wilson, Jawad, 1980]. Добавление ДГАС в инкубационную среду повышало секрецию 17-β-эстрадиола, действуя как на субстрат, так и на секрецию прогестерона. В то же время сам по себе 17-β-эстрадиол не может вызвать угнетение выработки прогестерона, что свидетельствует о том, что угнетающий эффект ДГАС был обусловлен как прямым его действием, так и через дегидроэпиандростерон или андростендиол [Townasley et al., 1975], который также образуется из субстрата ЛГАС. В заключение следует отметить, что изучению роли ПГ в системе мать—плацента—плод необходимо уделять постоянное внимание как в теории, так и в практике, так как выявление ряда закономерностей позволит найти новые пути лечения беременной женщины, плода, новорожденного, улучшения плацентарного кровообращения современными ПГ, а также ингибиторами ПГ-синтетазы. Только с учетом всех достижений теоретической мысли мы сможем продолжить наши исследования на современном уровне в соответствии с практическими запросами здравоохранения.

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция представляют собой гетерогенную группу лекарственных средств, различных в химическом и фармакологическом отношении. Среди них можно выделить 3 основных препарата, которые по своей химической структуре явились прототипами для создания многочисленных аналогов: нифедипин, относящийся к дигидропиридиновому ряду; верапамил, являющийся производным папаверина; дилтиаземдевиват бензотиазепина. Все эти препараты легко абсорбируются в желудочно-кишечном тракте, подвергаются микросомальному окислению в печени и выводятся почками в виде метаболитов.

Комитет экспертов ВОЗ в 1985 г. предложил следующие классификации антагонистов кальция (АК, этому термину было отдано предпочтение перед другими: блокаторы входа Ca^{2+} , блокаторы кальциевых каналов и др.). Фармакологическая классификация подразделяет известные АК на 6 групп: А. Селективно действующие на медленные кальциевые каналы: 1) верапамилподобные; 2) нифедипиноподобные; 3) дилтиазем. Б. Неизбирательно действующие на медленные кальциевые каналы: 4) флунаризиноподобные; 5) прениламиноподобные; 6) другие (кароверин, пергекселлин). Клиническая классификация предусматривает подразделение АК разных фармакологических групп по эффективности при различных заболеваниях: сердечно-сосудистых — стенокардия напряжения (1, 2, 3, 4), нестабильная стенокардия (1, 2, 3), стенокардия Принцметала — массуми (1, 2, 3), пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии, фибрилляция и трепетания предсердий (1, 3), артериальная гипертензия (1, 2, 3); неврологические — мигрень (2, 4), головокружения (4) и так далее [Vanhoutte, Paoletti, 1987].

Антагонисты кальция начинают получать все большее распространение в акушерской практике при лечении преждевременных родов и гипертензивных состояниях у беременных [Абрамченко В. В. и др., 1985, 1987; Омелянюк Е. В. и др., 1989, 1990 и др.]. В исследованиях В. В. Абрамченко, В. Е. Полумискова (1985),

Е. В. Омелянюк и соавт. (1989, 1990), проведенных в экспериментах и в клинике, было показано, что антагонист кальция финоптин не влияет на аденилатциклазу миометрия у беременных, но стимулирует ее при слабости родовой деятельности. Терапия патологического прелиминарного периода коринфаром в дозе 30 мг внутрь приводила к уменьшению частоты развития слабости родовой деятельности с 33 до 12% и достоверному снижению родоразрешающих операций с 9 до 5%. Инфузия финоптина при аномалиях родовой деятельности обеспечивает токолиз в течение 30—40 мин. При этом происходит нормализация амплитудно-временных параметров сократительной деятельности матки: снижение базального тонуса, внутриматочного давления, комплексов дискоординированных сокращений, укорочение систолы и удлинение диастолы схватки, снижение коэффициента асимметрии. Следствием нормализации сократительной деятельности матки является прогрессирование раскрытия маточного зева и снижение патологических децелераций плода. При анализе кардиотокограмм беременных при патологическом прелиминарном периоде, получавших нифедипин в дозе 30 мг (по 10 мг каждые 15—20 мин) на протяжении одного часа внутрь, было выявлено уменьшение частоты симптомов нарушения жизнедеятельности плода по сравнению с контрольной группой с $36 \pm 4,8\%$ до $16,4 \pm 4,7\%$ ($p < 0,05$). Базальная частота сердечных сокращений и шевелений плода за 30 мин, сердечные осцилляции, миокардиальный рефлекс не изменялись при применении коринфара. Оценка новорожденных по шкале Апгар в этой группе составила $8,5 \pm 0,08$ балла против $8,17 \pm 0,09$ балла в контроле.

В то же время в литературе имеются противоречивые данные о влиянии АК на системную и регионарную гемодинамику. Наши познания о маточноплацентарном кровообращении недостаточны. Как указывает Dawes (1968), «...о регуляции маточного кровообращения мы знаем не намного больше того утверждения, что кровоток повышается по мере повышения артериального давления». По данным экспериментов на животных, около 90% крови, поступающей в матку, попадает в межворсинковое пространство, и маточный кровоток в перерасчете на единицу мас-

сы едва превышает кровоток в мышечной ткани, находящейся в состоянии покоя. Доказано, что давление в межворсинковом пространстве значительно ниже, чем в маточной артерии, и выше, чем давление в околоплодных водах. Это различие величин давления способствует нормальному кровообращению из маточной артерии в маточную вену через миометрий и плаценту. Сокращения миометрия в значительной мере изменяют маточный и плацентарный кровоток. Описанные Braxton-Hicks (1871) отмечающиеся на протяжении всей беременности сокращения Л. Лампэ (1979) рассматривает как один из наиболее важных механизмов регуляции маточного кровообращения. Было высказано также предположение, что большее сопротивление току крови через плаценту на материнской ее стороне имеет место в межворсинковом пространстве. Основное падение величины артериального давления происходит при прохождении крови через межворсинковое пространство, и это требует наличия высокого давления в терминальной части спиральной артерии. У приматов маточно-плацентарное кровообращение активно реагирует на введение различных фармакологических средств, которые изменяют скорость кровотока и ведут к изменению степени оксигенации плода [Adamson, Myers, 1975].

При нормальном протекании беременности маточные спиральные артерии, снабжающие кровью плаценту, претерпевают обширные структурные изменения, позволяющие обеспечить возрастающий приток крови к плодно-плацентарному комплексу. Когда происходит ишемический инфаркт плаценты, ее проницаемость снижается [Сома Х., 1987].

Поддержание постоянной концентрации кальция во внеклеточной жидкости является сложным процессом, причем в неонатальном периоде происходит быстрая смена лежащих в его основе механизмов: от полной зависимости от плацентарного транспорта кальция до активной его ассимиляции из пищи [Хилмэн Л. С., Хаддад Дж. Дж., 1985]. Перенос кальция через плаценту от матери к плоду обеспечивает общее его содержание в организме доношенного ребенка, равное 20—30 г. У многих видов, в том числе и у человека, концентрация кальция (общего и ионизированного), а также магния и неорганического фосфора в крови

плода выше, чем в крови матери [Garel, Barlet, 1978]. Однако недостаточное питание матери может привести к снижению плотности костной ткани плода; добавки кальция в пищу таких женщин во время беременности повышают плотность костей ребенка [Krishnamachari et al., 1975; Raman et al., 1978], а также способствуют профилактике позднего токсикоза беременных в дозе до 1,5 г кальция в сутки, начиная с 32-й недели беременности [Villar et al., 1987]. В. В. Абрамченко и соавт. (1988, 1989) были проведены лабораторные исследования по определению стероидных гормонов и ионов Ca^{2+} радиоиммунологическим методом у 60 беременных при нормальной беременности и патологическом прелиминарном периоде, и не было выявлено существенных изменений в его концентрации в третьем триместре. В. В. Абрамченко и соавт. (1988) была разработана новая концепция о том, что при позднем токсикозе имеет место гипокальциемия, и одним из наиболее вероятных ее механизмов является увеличение щавелевой кислоты в результате сдвига окислительно-восстановительного гомеостаза на фоне резкого снижения активности тиоловых ферментов и угнетения естественного механизма оксалирования. Наиболее обстоятельный обзор по метаболизму кальция при беременности и в перинатальном периоде принадлежит Pitkin (1985). Ф. З. Меерсон (1990) выдвинул предположение о том, что адаптация может повышать активность кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума, а, возможно, и его устойчивость к естественным повреждающим факторам — протеазам, фосфолипазам, свободнорадикальному окислению, что имеет важное значение при беременности.

В ряде экспериментальных исследований было показано в условиях *in vitro*, *in vivo*, что антагонисты кальция (нифедипин, нитрендипин, никардипин) оказывают выраженный токолитический эффект. В частности, Svend и соавт. (1986) показали ингибирующее влияние нитрендипина (10^{-7} моль) на гладкую мускулатуру миометрия и сосудов беременной матки и плаценты человека. Препарат блокировал спонтанную сократительную активность и угнетал сокращения изолированных полосок миометрия, вызванные калием, окситоцином и ПГФ_{2α}. При этом угнетение сокращений

миометрия было более эффективным, чем сокращений изолированных артерий миометрия и плаценты. В то же время, предварительная инкубация в безкальциевой среде предотвращала сократительный ответ полосок миометрия на эти препараты, но лишь ослабляла сокращение сосудов миометрия и плаценты, вызванное норадреналином и ПГФ_{2α}. Можно предположить, что сократительная активность миометрия, по сравнению с сосудами, в большей степени определяется концентрацией внеклеточного Ca²⁺. Авторы полагают, что в поздние сроки беременности антагонисты кальция могут вызывать расслабление миометрия, а также расширение сосудов матки и плаценты. Suresh и соавт. (1985) при изучении воздействия верапамила на артерии матки человека при беременности показали, что изолированные кольцевые сегменты артерий матки беременных и небеременных женщин (выделение препаратов из матки осуществляли после гистерэктомии) давали сходную максимальную сократительную реакцию на норадреналин (0,3—30 мкмоль) и обладали сходной чувствительностью к адреналину. В то же время верапамил (0,3 и 3 мкмоль) уменьшал сократительную реакцию изолированных сегментов артерий матки на норадреналин. При этом эффект верапамила у беременных был более существенным, чем у небеременных. Препарат вызывал сдвиг кривых концентрация — эффект норадреналина на сегменты артерий как у беременных, так и небеременных, но более выраженный при использовании сегментов артерий беременных. Так, в концентрации 0,3 мкмоль верапамил уменьшал сократительную реакцию сегментов артерий матки беременных и небеременных женщин на норадреналин; в концентрации 10 мкмоль, соответственно, на 48,7 и 10,1%, а в концентрации 3 мкмоль снижал эти реакции на 72,8 и 37,7%. Выявленные различия в действии верапамила на сегменты артерий матки беременных и небеременных женщин авторы объясняют угнетением различных пулов Ca²⁺ в опосредовании спазмогенного эффекта норадреналина (в первом случае — преимущественно внеклеточный Ca²⁺, входящий через потенциал-зависимые кальциевые каналы, во втором — преимущественно внутриклеточный Ca²⁺).

В экспериментах на беременных козах Veille и соавт.

(1986) изучали влияние нифедипина на кровоток в матке. Как известно, этот препарат может вызвать значительное снижение артериального давления и системной сосудистой резистентности, что теоретически может привести к изменению кровотока в матке, и, следовательно, оказать нежелательный эффект на состояние плода. Авторы использовали болюсную дозу нифедипина (2,5—45 мгк/кг). При этом значительных изменений кровотока в матке не отмечено. В 1-ю минуту после введения препарата наблюдалось транзиторное снижение артериального давления, однако оно нормализовалось в последующие 5 мин. Частота сердечных сокращений у экспериментальных животных увеличивалась непосредственно после введения препарата и возвращалась к исходному уровню через 30 мин. Однако в других работах [Golichowski et al., 1985; Lirette et al., 1985, 1987] показано, что нифедипин и никардипин могут вызвать значительные изменения частоты пульса и артериального давления у овец и кроликов, но не было исследовано состояние маточно-плацентарного кровообращения. Поэтому, в частности, Lirette и соавт. (1987) в своей второй работе подтвердили выводы об изменении артериального давления и частоты сердечных сокращений и, кроме того, установили значительное уменьшение кровотока через плаценту на ее материнской стороне. При наличии значительного увеличения работы сердца во время введения никардипина, снижение маточно-плацентарного кровотока может быть вызвано местным сужением сосудов в матке и/или значительным расширением просвета периферических кровеносных сосудов и оттоком крови в другие части организма, так как, по данным Takenака и соавт. (1976), никардипин в 100 раз более сильное средство для расширения сосудов, чем изоксуприн, папаверин или другие антагонисты кальция. Кроме того, известны обширные сведения о том, что ряд сосудистых лож подвергается воздействию антагонистов кальция, включая легочные, коронарные, печеночные, почечные, мозговые, брыжеечные, кожные [Braunwald, 1982]. А. Флекенштейн, Г. Флекенштейн-Грюн (1988) показали, что нифедипин и его производные (нилудипин и нимодипин) преимущественно угнетают сократимость сосудистой стенки, а их влияние на работу водителя сердечного ритма выражено умеренно, по крайней мере

у собак и людей. Благодаря этим особенностям нифедипин и его производные являются сильными вазодилататорами. И, наоборот, действие верапамила особенно эффективно благодаря прямому кардиопротективному влиянию. Он применяется при кардиомиопатиях и в качестве антиаритмического препарата. Дилтиазем также преимущественно влияет на сократительную активность мышечной стенки сосудов, хотя по фармакологическому действию он ближе к верапамилу, чем нифедипину.

Интересно, что сосудорасширяющее действие АК наиболее значительно проявляется в коронарных сосудах и в периферических артериолах большого круга кровообращения. По сравнению с папаверином, нифедипин действует приблизительно в 3000 раз сильнее, за ним следуют Д-600 (галлопамил), верапамил и дилтиазем. Профилактический прием верапамила или дилтиазема может способствовать сохранению целостности структуры миокарда и сосудов. АК снижают также Ca^{2+} -зависимый тонус гладких мышц стенки сосудов и устраняют их спастическое сокращение. Кроме того, они также снижают сопротивление в большом круге кровообращения благодаря дилатации артериол, облегчая, таким образом, работу сердца. Более того, имеются экспериментальные данные, указывающие, что некоторые антагонисты кальция способны защитить стенки артерий от перегрузки ионами Ca^{2+} , устраняя, таким образом, один из наиболее важных факторов атеросклеротического разрушения стенки сосудов. Поэтому необходимо каждый препарат оценивать отдельно по избирательности его влияния на маточно-плацентарное кровообращение, а также воздействия на артерии матки.

Среди антагонистов кальция нифедипин показал большую избирательность к релаксации миометрия и был подвергнут клинической апробации Ulmsten и соавт. (1980) при лечении 10 женщин с преждевременными родами. При применении нифедипина авторы отметили возникновение умеренного покраснения лица матери и проходящей тахикардии, но не наблюдалось изменений артериального давления у матери или базальной частоты сердечных сокращений плода. Поэтому чрезвычайно важно знать эффект снижения артериального давления и расширения просвета сосудов на сосудистую систему матки. Если эти препараты воздей-

ствуют на сосуды плаценты, то должен учитываться потенциальный вред от расширения просвета кровеносных сосудов для плода. Это особенно необходимо при гипоксии плода, когда необходимое распределение кровотока в жизненно важные органы сопровождается сокращением периферических сосудов.

В современных клинических исследованиях, проведенных Fergusson и соавт. (1989), были изучены сердечно-сосудистые реакции (артериальное давление, частота сердечных сокращений у матери и плода), а также метаболические изменения при приеме нифедипина по сравнению с токолизом β -адреномиметиком-ритодрином. Авторы убедительно показали, что сублингвальный и оральный прием нифедипина приводят к минимальным изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы. В то же время ритодрин при дозах, достаточных для проявления токолиза, вызывал более выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Нифедипин также не оказывал влияния на электролиты в сыворотке крови беременной женщины и не вызывал гипергликемии. Таким образом, применение до 40 мг нифедипина на протяжении 1-го часа не вызывает существенных изменений гемодинамики у беременной женщины. Нужно отметить, что при сублингвальном применении препарата частота сердечных сокращений повышалась через 10 мин, при приеме внутрь — через 20 мин, что согласуется с результатами исследований других авторов [Murad et al., 1985; McAllister, 1986] о более быстрой абсорбции и распределении нифедипина в организме после сублингвального применения.

В экспериментах на беременных овцах Murad и соавт. (1985) при введении верапамила в дозе 0,2 мг/кг массы животного внутривенно в течение 3-х мин отметили существенное снижение систолического, диастолического и среднего артериального давления, преходящее повышение центрального венозного и среднего легочного давления в легких. Маточный кровоток снижался на 25% в первые 2 минуты и оставался значительно ниже контрольных цифр (7—18%) в течение 30 мин после введения верапамила. Этот процесс не оказывает отрицательного влияния на здоровый плод, но при симптомах плацентарной недостаточности нет данных о воздействии на плод. В экспериментах на крысах Sandahl

и соавт. (1978) изучили кровоток в матке с помощью введения микросфер и одновременным измерением внутриматочного и артериального давления. Результаты показали, что нифедипин отчетливо повышал кровоток в матке и оказывал лишь минимальное влияние на внутриматочное и артериальное давление. В этой связи существенно отметить, что используя меченые радиоактивными изотопами микросферы, авторы показали, какие поразительные изменения в функции сердечно-сосудистой системы возникают у плодов овцы вследствие острой катетеризации. Эти меченые частицы при введении в сосудистое русло распределяются по органам плода пропорционально сердечному выбросу [Rudolph et al., 1981]. Позднее и другие группы исследователей, используя хронически имплантированные катетеры и мониторы, адаптировали этот метод. Однако А. Сиимес (1984) полагает, что результаты острых опытов (вскоре после введения катетеров) могут иметь лишь ограниченное значение из-за большого числа артефактов, большинство которых устраняется в условиях хронического опыта (проведенного спустя несколько дней или недель после операции).

При сравнении нифедипина и никардипина, проведенном на полосках миометрии небеременных и беременных женщин, установлено, что никардипин оказывает более выраженный релаксирующий эффект на миометрий и артерии матки [Maigaard et al., 1983]. Не исключено, что антагонисты кальция, в частности, верапамил за 6 часов инкубационного периода значительно повышают активность катехол-О-метилтрансферазы, а активность моноаминоксилазы (МАО) за тот же период значительно понижается. Varnea и соавт. (1986) показали, что активность катехол-О-метилтрансферазы подавляется в присутствии высоких концентраций Ca^{2+} . Поэтому верапамил и вызывает повышение активности этого фермента в результате 6- и 24-часовой инкубации. В то же время причины снижения активности МАО в присутствии верапамила неизвестны. Maigaard и соавт. (1983, 1986) показали, что нифедипин повышает кровоток в плаценте путем противодействия эффектам кальция и серотонина, а нитрендипин вызывает не только релаксацию миометрии, но и сосудов матки и плаценты. Нужно отметить, что при гипертензивных состояниях при беременности вера-

памил оказывает благотворное стимулирующее воздействие на плацентарную активность катехол-О-метилтрансферазы, помогая таким образом инактивировать повышенное содержание катехоламинов в матке и в плаценте у беременных с артериальной гипертензией [O'Shaughnessy, Zuspan, 1982]. Кроме того, Bagnea и соавт. (1986) показали, что у человека активность этого фермента на материнской поверхности плаценты в 20 раз выше, чем на плодовой, что указывает на ее роль в инактивации катехоламинов, циркулирующих в крови матери. Основываясь на этих наблюдениях, авторы полагают, что применение препаратов, снижающих артериальное давление при беременности, должно быть избирательным, предпочтительно назначение средств, которые обладают способностью стимулировать активность катехол-О-метилтрансферазы в плаценте. Sakamoto, Huszar (1980, 1986) изучили воздействие нитрендипина на активность актомиозина в небеременной и беременной матке и в плаценте женщин при доношенной беременности. Авторы не выявили отрицательного воздействия препарата на маточно-плацентарное кровообращение при его использовании в целях профилактики преждевременных родов. Показано также, что нитрендипин оказывает релаксирующее воздействие на матку человека и сосуды плаценты через блокаду эффектов ПГЕ₂ [Csapo et al., 1982; Broughton et al., 1985]. Кроме того, авторы считают, что нитрендипин наиболее показан при лечении гипертензивных состояний в случаях, когда имеет место вазоконстрикция как в материнском, так и в плацентарном кровообращении. При введении нитрендипина матери все плоды были живы и развивались нормально [Veille et al., 1986].

Таким образом, в большинстве экспериментальных и клинических данных было показано, что при нормальном состоянии плода антагонисты кальция не оказывают отрицательного действия на организм матери, плода и новорожденного ребенка. В условиях острой или хронической гипоксии, гипотрофии плода, при фетоплацентарной недостаточности необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния различных антагонистов кальция на гемодинамику матери, плода и новорожденного.

Антагонисты кальция и плацентарное кровообращение

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии АК на плацентарное кровообращение, что в известной степени является сдерживающим моментом для применения этих средств в акушерской практике.

Как известно, беременность представляет собой состояние полной зависимости плода от степени адекватности маточно-плацентарного кровообращения и оксигенации тканей. Повышение маточно-плацентарного кровотока при беременности может быть отчасти объяснено увеличением минутного объема сердца и общего объема циркулирующей крови, но, главным образом, это увеличение объясняется низким сопротивлением сосудов в маточно-плацентарном круге кровообращения. Несколько лет назад проводили аналогию между условиями пребывания плода в матке и условиями, наблюдающимися на вершине горы Эверест и характеризующимися низким уровнем содержания кислорода в воздухе. Впоследствии от этой концепции отказались (нормально развивающийся плод не испытывает состояния хронической гипоксии). Тем не менее, эта аналогия действительно передает атмосферу изоляции, зависимости и подверженности всяким случайностям, характерную для пребывания плода в матке.

Регулирование эффективного объема циркулирующей крови и поддержание сосудистого тонуса во время беременности являются достаточно сложными. Повышенное содержание прогестерона во время нормально протекающей беременности способствует расслаблению гладкой мускулатуры сосудистой стенки и притоку крови в периферические сосуды. Кроме того, необходимо принимать во внимание увеличивающееся механическое сопротивление оттоку венозной крови, создаваемое растущей маткой и ее содержимым. В ответ на воздействие гормональных и механических факторов нейрогенный тонус емкостных сосудов (венулы) значительно увеличивается во время беременности и содействует поддержанию адекватного минутного объема сердца и маточно-плацентарной перфузии [Brinkman, Woods, 1982].

Плацентарный кровоток представлен двумя зависимыми друг от друга, но не сообщающимися между собой системами кровообращения — плодового и мате-

ринского. К системе плодовых сосудов в зрелой плаценте относятся: 1) магистральные сосуды, т. е. артерии и вены, проходящие в хориальной пластине и соединяющие две артерии и вену с периферическими сосудами хориона; 2) периферические сосуды хориона, т. е. комплекс артерий и вен, проходящих в основных стволах ворсин, и их разветвления, соединяющие магистральные сосуды плаценты с системой капилляров хориона; 3) система капилляров хориона, дренирующая подэпителиальный слой ворсины.

К системе материнских сосудов в плаценте относятся артериальные и венозные сосуды децидуальной оболочки, а также межворсинчатое пространство. Материнская кровь попадает в межворсинчатое пространство через спиральные артерии, являющиеся продолжением радиальных артерий, снабжающих миометрий кровью [Федорова М. В., Калашникова Е. П., 1986].

Некоторые авторы на основании экспериментальных данных полагают, что антагонисты кальция, в частности, нитрендипин, может наряду с релаксацией миометрия вызывать также расширение сосудов матки и плаценты [Svend et al., 1986]. Murad и соавт. (1985) изучили плацентарный перенос верапамила и его влияние на гемодинамику матери и плода овец. У беременных овец на 130—140-й день беременности регистрировали артериальное давление и частоту сердечных сокращений при внутривенном введении верапамила (0,2 мг/кг). Аналогичную регистрацию осуществляли у плода. Через 5 мин после введения препарата развивалось снижение диастолического и среднего артериального давления у матери, тогда как у плода существенных изменений не возникало. Атриовентрикулярное проведение значительно возрастало в обоих случаях; увеличение составило 41% на 5-й мин после инъекции у матери и 78% на 3-й мин у плода. Уровень верапамила был высоким в плазме матери и низким — плода. Авторы предлагают использовать препарат при лечении тахикардий, возникающих в эмбриональном периоде. Maigaard и соавт. (1984) изучили влияние нифедипина на артерии сосудов плаценты и показали, что он снижает резистентность сосудов плаценты в ее плодовой части. Верапамил уменьшал реакцию сосудов, в частности, артерии пуповины, а нифедипин действует главным образом как вазодилататор артериол [Hof et

al., 1982]. Эти данные представляют огромный интерес для практической медицины, особенно у беременных при позднем токсикозе, у которых, как известно, отмечается снижение маточно-плацентарного кровотока. Lindow и соавт. (1988) изучили маточно-плацентарный кровоток в III триместре у 18 беременных с артериальной гипертензией. Авторами отмечено значительное снижение систолического, диастолического и среднего артериального давления и выраженное учащение пульса через 5—10 мин после сублингвального приема 5 мг нифедипина. Важно отметить, что значительных изменений индекса маточно-плацентарного кровотока под влиянием нифедипина или плацебо не наблюдалось, несмотря на значительное снижение артериального давления. Побочных влияний на плод не отмечено. В заключение авторы отмечают, что нифедипин является эффективным антигипертензивным средством, оказывает незначительное побочное действие (покраснение лица, головная боль) на мать, не снижает маточно-плацентарного кровообращения и не нарушает состояния плода. Это фактически первое сообщение о влиянии нифедипина на маточно-плацентарный кровоток при беременности у человека. Более того, в эксперименте на беременных и небеременных крысах, как с предварительным введением эстрадиола, так и без него, было показано, что нифедипин повышает маточный кровоток [Ahokas et al., 1988].

Как известно, в конце 60-х — начале 70-х годов была показана способность верапамила и нифедипина блокировать вход кальция в сердечные и сосудистые гладкие мышцы, после чего блокаторы кальциевых каналов заняли ведущее положение при лечении стенокардии и сердечных аритмий. В последние годы была доказана эффективность верапамила и нифедипина при длительной терапии гипертензии. Так, сосудорасширяющий эффект верапамила возрастает при увеличении концентрации адреналина в крови, однако полная блокада α -адренорецепторов празозином приводит к меньшей вазодилатации (в 3 раза), чем вызываемая нифедипином. Предполагается, что при гипертензии повышенная активация симпатической системы приводит к сужению сосудов как за счет стимуляции α -адренорецепторов, так и за счет возрастания входа кальция [Bühler, Hulthen, 1982]. Walters, Redman (1984) пока-

зали, что нифедипин является эффективным средством при лечении артериальной гипертензии при беременности и после родов и не оказывает выраженного влияния на организм матери и плода. Greer, Walker (1989 а,б) было показано, что никардипин в дозе 10 мг при лечении тяжелой гипертензии при беременности как отдельно, так и на фоне предварительного введения β -адреноблокатора (лабеталола).

В серии экспериментальных работ Parisi и соавт. (1989 а, б) было показано, что никардипин в дозе 20 мкг/кг/мин при внутривенном введении беременным овцам вызывал преходящую тахикардию у матери, а плоды вначале отвечали преходящей брадикардией с последующим развитием гиперкапнии и ацидоза через 60 мин после инъекции препарата. Авторы выявили снижение плацентарного кровотока, сосудистая резистентность повышалась через 5 мин после введения никардипина и возвращалась к контрольным цифрам через 30 мин. Неожиданными для авторов были наблюдения, в которых отмечена внутриутробная смерть 5 плодов через 65 мин после введения никардипина овцам, с гипертензией за счет существенных изменений в кардиореспираторной системе плода и функций плаценты, что может привести к ацидозу у плода. Ducsay и соавт. (1985), Nagake и соавт. (1987) также показали, что антагонисты кальция могут приводить к снижению маточно-плацентарного кровообращения и развитию гипоксемии. Parisi и соавт. (1989) считают, что никардипин нормализует гипертензию у экспериментальных животных, вызванную ангиотензином II при доношенной беременности у овец. Препарат нормализовал вазоконстрикцию почек и эндометрия у матери, вызванную ангиотензином II в этой экспериментальной модели. Однако материнские сосуды плаценты, суженные у гипертензивных овец, отвечают на введение никардипина отчетливым повышением сосудистой резистентности и снижением плацентарного кровотока, что приводит к изменению состояния плода. Кроме того, установлено, что препарат легко переходит к плоду и достигает значительной концентрации в его циркуляции [Ducsay et al., 1985]. Однако по мнению ряда авторов, влияние антагонистов кальция на состояние плода до настоящего времени недостаточно выяснено. В работе Parisi и соавт. (1989б) был изучен эффект

никардипина на сосуды плаценты у гипертензивных овец при доношенной беременности. Установлено, что препарат при внутривенном введении в дозе 20 мкг/мин снижает плацентарный кровоток с 242 ± 32 до 128 ± 7 мл/мин/кг массы плода, а плацентарная резистентность сосудов оказалась неожиданно повышенной с $0,48 \pm 0,04$ до $0,55 \pm 0,05$ мм рт. ст./мл/кг массы плода.

Таким образом, нифедипин нормализует вызываемую ангиотензином II системную вазоконстрикцию в почках и матке, но не улучшает плацентарную вазоконстрикцию и может существенно изменять кардиореспираторную систему плода. При нормальном течении беременности развитие и поддержание низкой резистентности сосудов, максимально расширенной маточно-плацентарной циркуляции зависит от многих причин, еще плохо изученных [Parisi, Walsh, 1986]. Parisi и соавт. (1987) также отметили снижение маточно-плацентарного кровотока в ответ на инфузию 10 мкг/мин нифедипина у нормотензивных беременных овец. Однако это уменьшение кровотока не сопровождалось повышением маточной сосудистой резистентности и может быть объяснено снижением артериального давления под влиянием нифедипина у матери. В то же время Ahokas и соавт. (1988) показали, что препарат не оказывает неблагоприятного воздействия на маточно-плацентарный кровоток у крыс при наличии гипертензии и доношенной беременности. Установлено, что нифедипин в дозе 200 мкг/кг снижал артериальное давление на 25% (путем уменьшения периферической резистентности на 38%). Минутный объем сердца увеличивался на 15%. Нифедипин повышал кровоток во внутренних органах. Увеличение кровотока в репродуктивных органах являлось следствием улучшения перфузии яичников и матки в результате значительно уменьшения сосудистой резистентности. Плацентарный кровоток значительно не изменялся, но резистентность снижалась. Таким образом, эти исследования показали, что нифедипин, примененный с целью снижения артериального давления при беременности, не уменьшает маточно-плацентарную перфузию.

В ряде работ показано влияние нифедипина и нитроглицерина *in vitro* на сократительную активность коронарных артерий человека и ткани сердца человека [Adachi et al., 1987; Godfraind et al., 1987]. Пока-

зано, что нитрендипин блокирует натриевые каналы в сердечных миоцитах новорожденных крыс. Yatani и соавт. (1985) *in vitro* сопоставляли способность антагонистов кальция (нифедипина, галлопамила, дилтиазема и циннаризина) снижать сократимость миометрия, брыжеечных сосудов, воротной вены, аорты и миокарда правого желудочка. По активности препараты располагались в следующей последовательности: нифедипин — галлопамил — дилтиазем. Эти средства, подобно салбутамолу, обладали определенной избирательностью действия на гладкие мышцы миометрия. Авторы полагают, что они могут быть использованы в клинических условиях при лечении альгодисменореи и преждевременных родов.

В эксперименте также изучено совместное действие фенотерола (партусистена) и верапамила на сердце человека в пренатальном периоде. Установлено, что верапамил, примененный в концентрации, близкой к терапевтической, т. е. уровню плазмы крови человека (20 мкг/л), значительно ослаблял отмеченное авторами действие партусистена на сердце плода. Не исключено, что такое взаимодействие может иметь место и в целостном организме [Resch et al., 1987]. В то же время Holbrook и соавт. (1989) в эксперименте на плодах овцы показали, что после внутривенного введения болюса с никардипином (50 мкг) изменения кардиореспираторного ответа у плода были минимальны и через 60 мин вернулись к исходным цифрам. Никардипин не вызывал существенных изменений в периферической резистентности сосудов плода при его нормальном состоянии. В то же время его применение при хронической гипоксии и гипотрофии плода нуждается в дальнейшем исследовании.

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования показывают, что антагонисты кальция должны найти более широкое применение в акушерской практике при лечении преждевременных родов, позднего токсикоза беременных, патологического прелиминарного периода, аномалий родовой деятельности. Следует отметить, что до настоящего времени имеются противоречивые сведения о влиянии антагонистов кальция на маточно-плацентарное кровообращение, особенно при осложненном течении беременности, при хронической гипоксии плода, гипотрофии плода.

Список рекомендуемой литературы

- Авакян О. М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов.— М.: Медицина, 1988.— 256 с.
- Айламазян Э. К. Влияние эндогенных фосфолипидов на показатели липидного обмена у больных с поздним токсикозом и их новорожденных//Акуш. и гин.— 1983.— № 8.— С. 56—58.
- Айламазян Э. К., Корхов В. В. Некоторые закономерности метаболизма лекарственных средств в фетоплацентарной системе//Акуш. и гин.— 1990.— № 3.— С. 11—13.
- Бендер К. И., Луцевич А. Н., Луцевич Н. Ф. Купчиков В. В. Роль белков плазмы матери и плода в трансплацентарном переносе лекарственных веществ//Фармакол. и токсикол.— 1989.— № 4.— С. 100—110.
- Бенедиктов И. И., Шардин С. А., Бенедиктов Д. И. Акушерская фармакотерапия.— Свердловск: Изд-во Урал. Ун-та, 1988.— 152 с.
- Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения.— М.: Медицина, 1989.— 368 с.
- Братусь В. Д., Шерман Д. М. Геморрагический шок. Патологические и клинические аспекты.— Киев: Наук. думка, 1989.— 304 с.
- Братусь В. Д., Бутылин Ю. П., Дмитриев Ю. Л. Интенсивная терапия в неотложной хирургии.— Киев: Здоровье, 1989.— 278 с.
- Бузников Г. А. Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития.— М.: Наука, 1967.— 265 с.
- Влияние женских половых гормонов на развитие плода и здоровье ребенка//Доклад Научной группы ВОЗ: Серия тех. докл. 657.— Женева, ВОЗ, 1984.— 83 с.
- Гусель В. А. Интерпретация результатов фармакокинетических исследований в педиатрии//Материалы VI Всесоюзного съезда фармакологов: Фармакология и научно-технический прогресс. Ташкент, 1988.— С. 106.
- Гусель В. А., Маркова И. В. Справочник педиатра по клинической фармакологии.— Л.: Медицина, 1989.— 320 с.
- Караш Ю. М., Стрелков Р. Б., Чижев А. Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации.— М.: Медицина, 1988.— 352 с.
- Кирющенко А. П. Влияние вредных факторов на плод.— М.: Медицина, 1978.— 216 с.
- Кирющенко А. П., Тараховский М. Л. Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод.— М.: Медицина, 1990.— 272 с.
- Корхов В. В., Кошелева Н. Г. Некоторые аспекты клинической фармакологии при беременности//Здравоохранение (Кишинев), 1986.— № 3.— С. 8—11.
- Мазур Н. А. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии.— М.: Медицина, 1988.— 304 с.
- Маркова И. В., Шабалов Н. П. Клиническая фармакология новорожденных.— Л.: Медицина, 1984.— 288 с.
- Маркова И. В., Калиничева В. И. Педиатрическая фармакология:

- Руководство для врачей.— 2-е изд., перераб. и доп.— Л.: Медицина, 1987.— 496 с.
- Меерсон Ф. З., Пшенинкова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.— М.: Медицина, 1988.— 256 с.
- Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: Руководство для врачей. В 2-х т./Под ред. Т. Е. Ивановской, Л. В. Леоновой.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1989.— 383 с.
- Профилактическая фармакология в кардиологии/Под ред. В. И. Метелицы, Р. Г. Оганова.— М.: Медицина, 1988.— 384 с.
- Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний.— М.: Медицина, 1988.— 288 с.
- Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ.— М.: Медицина, 1987.— 400 с.
- Старкова А. Т. Фармакотерапия в эндокринологии.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1989.— 288 с.
- Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии/Под ред. М. Л. Тараховского, Е. Т. Михайленко.— Киев: Здоровье, 1985.— 216 с.
- Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика.— М.: Медицина, 1985.— 464 с.
- Шток В. Н. Лекарственные средства в ангионеврологии.— М.: Медицина, 1984.— 308 с.
- (Albert A.). Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии: Пер. с англ. В 2-х т.— М.: Медицина, 1989.— 400 с.
- Arzneimittelanwendungen in Schwangerschaft und Stillperiode./Hrsg. von H. Hüller, K. Jährig, G. Göretzlehner, A. Traeger.— Berlin: VEB, 1987.— 240 S.
- (Bally M. W., Bösterling B., Brailsford J. D. et al.). Текучесть мембраны в биологии: Концепции мембранных структур 3. Под ред. М. Б. Балли, М. Б. Бестерлинга, Дж. Д. Брейсфолда и др.— Киев: Наук. думка, 1989.— 312 с.
- Drugs and Pregnancy/Ed. by D. F. Hawkins.— Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.— 349 p.
- (Greenhalgh R. M.). Гормоны и сосудистые заболевания: Пер. с англ./Под ред. Р. М. Гринхардга.— М.: Медицина: 1988.— 344 с.
- (Hochachka P. W., Somero G. N.). Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1988.— 568 с.
- (Kuemmerle H. P., Brendel K.). Клиническая фармакология при беременности: Пер. с англ./Под ред. Х. П. Кьюмерле, К. Брендела. В 2-х т.— М.: Медицина, 1987.— 328 с.
- Langanke D., Warm R. Anästhesie und Intensivtherapie.— VEB, Leipzig: Georg Thieme, 1988.— 554 S.
- Ledward R. S., Hawkins D. F. Drug treatment in obstetrics.— London, 1983.— 262 p.
- (Levy J. H.). Леви Дж. Н. Анафилактические реакции при анестезии и интенсивной терапии: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1990.— 176 с.
- Onnis A., Grella O. The biochemical effects of drugs in pregnancy. 2 vol.— New-York, John Wiley, Sons, 1984.— 396 p.
- (Orkin F. K., Cooperman L. H.). Осложнения при анестезии: Пер. с англ./Под ред. Ф. К. Оркина, Л. Х. Купермана: В 2-х т.— М.: Медицина, 1985.— 376 с.
- (Satoskar R. S., Bhandarkar S. D.). Сатоскар Р. С., Бандаркар С. Д.

Фармакология и фармакотерапия: Пер. с англ. В 2-х т.— М.: Медицина, 1986.— 528 с.

(Schambach H., Knappe G., Carol W.). **Гормонотерапия:** Пер. с нем. /Под ред. Х. Шамбаха, Г. Кнаппе, В. Карола.— М.: Медицина, 1988.— 416 с.

(Straub R. W., Bolis L.). **Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов: междисциплинарный подход:** Пер. с англ./Под ред. Р. У. Штрауба, Л. Болис.— М.: Медицина, 1983.— 368 с.

(Victor Y. N. Yu.). **Виктор В. Х. Респираторные расстройства у новорожденных:** Пер. с англ.— М.: Медицина, 1989.— 176 с.

(Ярьков Л., Крушков И., Ламбев И.). **Фармакотерапия и беременность:** Под ред. Ярькова.— София, Медицина и физкультура, 1981.— 223 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Список условных сокращений	6
ГЛАВА 1. <i>Общие представления о перинатальной фармакологии</i> /проф. В. В. Корхов/	7
Фармакодинамика и фармакокинетика	9
Фармакокинетика лекарств в организме плода и беременной женщины	14
Переход лекарств через плаценту	15
Фармакокинетические модели	18
Метаболизм лекарств в организме плода и их рас- пределение	20
Фармакодинамика лекарств во время беременности	22
Специфическое токсическое влияние лекарства на плод	24
Принципы отбора лекарственных препаратов в аку- шерстве	31
ГЛАВА 2. <i>Лекарственные средства и беременность</i>	36
Частота применения лекарств при беременности	36
Риск для плода и новорожденного ребенка приема лекарств, назначаемых матери во время беремен- ности	41
Тератогенность	48
Общие принципы фармакокинетики при медикамен- тозной терапии	60
ГЛАВА 3. <i>Адренергические средства</i>	65
Фармакокинетика партусистена	70
Адренергические средства и нервная система	73
Адренергические средства и простагландины	85
Адреномиметики и сердечно-сосудистая система	91
Биосинтез и секреция гормонов при применении адренергических средств	97
Беременность и метаболизм адренергических средств	105
ГЛАВА 4. <i>Влияние женских половых гормонов на развитие плода и здоровье ребенка</i>	110
Кинетика гормонального обмена	116
Эстрогены	117
Оценка фетоплацентарного синтеза эстриола	118
Эстрадиол	123
Плацентарные нагрузочные пробы	134
Сигетин	135
Антиэстрогены	139
Диэтилстильбестрол	143
ГЛАВА 5. <i>Гестагены</i>	143
Прогестиновые рецепторы	144
Гестагены в первой половине беременности	147
Гестагены во второй половине беременности	151
Антигестагены	156
Влияние эндогенных и экзогенных гестагенов на те- чение беременности, плод и новорожденного ре- бенка	162
ГЛАВА 6. <i>Глюкокортикоиды</i>	176
Рецепторы глюкокортикоидов	176
Стероидные гормоны	178

Респираторный дистресс-синдром	180
Глюкокортикоиды, плод и новорожденный	186
Применение глюкокортикоидов в клинике	203
ГЛАВА 7. Регуляция углеводного обмена во время беременности и при нарушениях состояния плода	207
Регуляция утилизации глюкозы и ее транспорт	207
Гипоксия и углеводный обмен	209
Углеводный обмен в системе мать—плацента—плод	214
Адаптация углеводного обмена в системе мать—плод	225
Углеводный обмен в системе мать—плацента—плод при гипоксии	237
Применение растворов глюкозы для профилактики и лечения гипоксии плода	240
ГЛАВА 8. Антиоксиданты	256
Антиоксидантная система. Механизмы действия экзогенных антиоксидантов	256
Антиоксиданты и функция сердечно-сосудистой системы	271
Антиоксиданты и патология печени, почек и реологических свойств крови	276
Лечение антиоксидантами некоторых осложнений беременности и родов	284
Концепция антиоксидантной недостаточности в патогенезе позднего токсикоза	291
Показания к применению антиоксидантов в акушерской практике	301
ГЛАВА 9. Обоснование к применению антигипоксантов в акушерской практике	304
Реанимация плода сочетанным применением антигипоксантов и β -адреномиметиков в родах и при подготовке к операции кесарева сечения	322
ГЛАВА 10. Психотропные препараты	324
Транквилизаторы	327
Противосудорожные и антигистаминные средства	337
Снотворные средства	342
ГЛАВА 11. Анестезирующие и анальгезирующие средства	345
Ингаляционные анестетики	346
Анальгезирующие средства	356
Спазмолитики	377
Эндогенные лиганды опиатных рецепторов и антагонисты опиатов	380
Местные анестетики	390
ГЛАВА 12. Простагландины	406
Простагландины в системе мать—плацента—плод	407
Биосинтез и метаболизм простагландинов у плода и новорожденного	408
Простагландины и плацента	425
ГЛАВА 13. Антагонисты кальция	444
Антагонисты кальция и плацентарное кровообращение	454
Список рекомендуемой литературы	460