

В. В. АБРАМЧЕНКО, Ш. И. ПАЦВЛИШВИЛИ

**ПОДГОТОВКА БЕРЕМЕННЫХ
К РОДАМ И
РЕГУЛЯЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
АДРЕНЕРГИЧЕСКИМИ
СРЕДСТВАМИ**

ТБИЛИСИ
1990

В. В. АБРАМЧЕНКО, Ш. И. НАЦВЛИШВИЛИ

**ПОДГОТОВКА БЕРЕМЕННЫХ
К РОДАМ И
РЕГУЛЯЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬ-
НОСТИ АДРЕНЕРГИЧЕСКИМИ
СРЕДСТВАМИ**

ТБИЛИСИ
1990

ОТЗЫВ

В. В. Абрамченко, Ш. И. Нацвлишвили «Подготовка беременных к родам и регуляция родовой деятельности адренергическими средствами».

Работа посвящена актуальному вопросу современного акушерства, имеющему большое научное и практическое значение.

На основании данных литературы и большого собственного опыта по применению адренергических средств в акушерской практике, освещается современное состояние проблемы и пути дальнейшего изучения ее, при этом подчеркивается приоритет советских авторов в создании и применении высокоэффективных отечественных адренергических средств в клинической практике.

В работе представлены краткие сведения об анатомии и физиологии адренергической системы, общих функциях и структуре, приведены данные о значении катехоламинов в регуляции функций организма, о взаимоотношениях между холинергическими и адренергическими нейронами, о роли адренергической системы в физиологическом и патологическом течении беременности, родов, послеродового периода.

Приведены обстоятельные сведения о клинической фармакологии антиадренергических средств.

В последующих главах рассматриваются очень актуальные вопросы о подготовке беременных к родам различными методами, рассматриваются вопросы классификации и диагностики аномалий родовой деятельности, влиянию адренергических средств на плод и новорожденного ребенка.

Приводятся оригинальные методики лечения аномалий родовой деятельности различными бета-адреномиметиками с учетом формы аномалии родовой деятельности, дозы, способа и деятельности введения бета-адреномиметиков, в частности, таких средств, как ютопар, партусистен, бриканил, алу-пент и альфа-адреноблокаторами и бета-адреноблокаторами (пирроксан, обзидан и др.).

Освещены вопросы современных методов подготовки беременных к родам, в частности, оригинальный метод применения бета-адреномиметиков с целью подготовки беременной к родам у беременных высокого риска и при отсутствии биологической готовности к родам. Приведены данные о влиянии адренергических средств на организм матери, разработаны показания и противопоказания к их применению с учетом акушерской патологии, изучено их влияние на сократительную деятельность матки, состояние внутриутробного плода и новорожденного.

При изложении методик применения адренергических средств, при осложненном течении беременности и родового акта авторы используют свой богатый опыт и выделяют наиболее рациональные методы применения адренергических средств в акушерской практике и дают методические рекомендации. Работа является первой в отечественной литературе, посвященной адренергическим средствам в акушерской практике и, несомненно, заслуживает появления в свет, так как явится ценным руководством в практической деятельности врача акушера-гинеколога, и, наконец, будет всячески содействовать активизации научных исследований по этой тематике, прежде всего в нашей стране.

Рецензент — Доктор медицинских наук

(Д. Ф. Костючек)

Кафедра акушерства и гинекологии санитарно-гигиенического медицинского института,
г. Ленинград.

ВВЕДЕНИЕ

В основу развития научных исследований по проблеме охраны здоровья женщины, матери и детей положены решения XXVII съезда КПСС, Основных направлений экономического и социального развития СССР на 1981—1985 годы и на период до 1990 года, Постановления ЦК КПСС и Совета Министров СССР о мерах по дальнейшему улучшению народного здравоохранения.

Генеральной целью этих исследований является разработка условий для сохранения здоровья и трудоспособности женщины, решение вопросов рациональной тактики ведения беременности, родов, послеродового и неонатального периода, определение путей снижения материнской, перинатальной и детской заболеваемости и смертности (Савельева Г. М., 1981, 1985; Червакова Т. В., 1981; Голубев В. А., 1981).

В патогенезе и клинике многих осложнений беременности нарушения нервной регуляции играют ведущую роль. Изучение кортикальной регуляции висцеральных функций является одной из важнейших проблем современной медицины.

Для воздействия на ряд осложнений в процессе беременности, родов и послеродового периода врач-акушер располагает обширным арсеналом средств, препятствующих действию медиаторов на исполнительный орган, в частности, при применении веществ, способных блокировать адренорецепторы.

Стремительный прогресс в изучении структуры и функции симпато-адреналовой системы, в фармакологической регуляции адренергических процессов обусловлен внедрением многочисленных методических подходов и приемов, в которых использованы новейшие достижения физики и химии (Авакян О. М., 1977). Как известно, последние десятилетия большое внимание уделяется исследованию адренергических структур. Особенно интенсивно изучаются периферические адренергические нейроны и другие адренергические элементы вегетативных ганглиев. В связи с этими достижениями

было синтезировано большое количество адренергических и холиполитических средств, многие из которых нашли широкое применение в отечественной медицине.

Однако следует отметить, что внедрение в медицинскую практику новых фармакологических препаратов все же не решило проблему регуляции гладкомышечного тонуса. В значительной степени это связано с превалированием элементов эмпиризма, особенно в изыскании препаратов миотропного действия и отсутствием в настоящее время достаточно глубокого знания механизмов, формирующих как тонус гладких мышц при осложненном течении беременности и родов, так и особенностей сократительной деятельности матки в процессе родового акта. При этом надо заметить, что в ходе многолетних исследований природы мышечного сокращения были достигнуты существенные успехи в решении центральных проблем биологической подвижности: в выявлении ультраструктуры сократительного аппарата; в изучении физико-химических свойств и механизмов взаимодействия основных сократительных белков-актина и миозина; в поиске путей превращения химической энергии аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в механическую, а также в сравнительном анализе морфо-функциональных свойств сократительных систем разнообразных мышечных клеток. К тому же вопросами регуляции мышечной деятельности стали заниматься только в последнее десятилетие, причем эти исследования сосредоточены главным образом на выяснении пусковых механизмов самого сократительного акта (Пинаев Г. П., 1985). Анализируются биохимические механизмы, обеспечивающие регуляцию энергетики и сократительного аппарата мышечной клетки, обсуждается связь этих биохимических механизмов контроля АТФаз с феноменом мышечного утомления (Дынник З. В., 1985).

В последние годы все большее число исследователей уделяет внимание изучению особенностей регуляции сокращения гладких мышц.

Цель настоящей работы—придать более углубленный характер изложению ряда важных, порой спорных вопросов применения веществ, действующих на симпато-адреналовую систему, при ряде осложнений беременности, родов, послеродового периода, иными словами, воздействия на медиаторную регуляцию деятельности ряда внутренних органов и систем в условиях патологии.

Существенной представляется также разработка наиболее важных в клиническом отношении вопросов: рациональ-

ная методика применения адренергических средств в зависимости от дозы и способа применения при патологическом течении беременности, родов, при наличии сопутствующих экстрагенитальных заболеваний и др. При этом необходимо учитывать и недостатки этих средств, побочные явления, противопоказания к их применению, в частности, свойственную им излишнюю широту активности, являющуюся источником побочных реакций и осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, применение и внедрение новых эффективных средств, а также их комбинаций и знание особенностей их действия, в частности, метаболизма, фармакокинетики и фармакодинамики, может помочь врачу в выборе адренергических средств в условиях патологического течения беременности и родов, когда биохимические и биофизические показатели организма могут быть настолько изменены, что могут препятствовать проявлению действия этих лекарств.

Накопленные нами данные по затронутым вопросам, проведенные специальные исследования по практическому применению новых методик лечения адренергическими веществами ряда осложнений беременности, родов, послеродового периода, а также отсутствие обобщающих данных по этой проблеме послужили основанием для написания данной работы. В ней авторы стремятся познакомить читателя с современным представлением об общей организации и функции адренергических нервных структур, изменениями ее при беременности и в родах, показаниями и противопоказаниями к применению адренергических средств.

Авторы рассчитывают на доброжелательную критику специалистов, замечания которых будут приняты с признательностью.

ГЛАВА I. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АНАТОМИИ И ФИЗИОЛОГИИ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Ограниченный объем не позволяет рассмотреть все аспекты при изучении анатомии и физиологии адренергической системы. Имеется обширная литература о структуре, функции и нейрохимических процессах симпато-адреналовой системы (Л. А. Орбели, 1938, 1962, А. М. Утевский, 1939, 1964, А. В. Кибяков, 1964, А. Я. Росин, 1965, О. Г. Баклаваджян, 1967, В. А. Говырин, 1967, Э. Ш. Матлина, В. В. Меньшиков, 1967, О. М. Авакян, 1977, Дж. Бэрнсток, М. Коста, 1979 и др.).

I. 1. Общая организация и функция адренергических нервных структур

Вегетативная нервная система, являясь составной частью нервной системы, регулирует деятельность внутренних органов. Она состоит из двух отделов: симпатического и парасимпатического. Каждый внутренний орган получает иннервацию из обоих отделов. Оба отдела вегетативной нервной системы имеют центры в спинном и головном мозге. Поэтому нельзя сводить все сложные процессы в организме к реакции только гипофизарно-надпочечниковой системы. Регуляция этих реакций находится под контролем высших отделов центральной нервной системы на уровне целого организма (Е. В. Науменко, 1971). Тем не менее для многих функциональных систем имеются различные уровни нервной и гуморальной регуляции. Одной из таких систем является симпато-адреналовая система. Симпато-адреналовый уровень обеспечивает адаптивные реакции вегетативных процессов организма на воздействие внешней и внутренней среды (Н. Ф. Суворов, В. В. Суворов, 1978). При этом симпато-адреналовая система функционально объединяет в себе симпатический отдел нервной системы и надпочечниковую и внемозговую хромаффинную ткань, т. е. условно делится на три отдела: 1) центральный, 2) периферический и 3) мозговой слой надпочечников и другие скопления хромаффинных клеток (хромаффинная система органов) (О. М. Авакян, 1977). Вырабатываемые симпато-адреналовой системой биологически активные вещества-катехоламины являются, с одной стороны, медиаторами нервной системы, с другой — гормонами мозгового вещества надпочечников. Не менее существенно и другое. Центры вегетативной нервной системы тесно связаны с различными центрами психологического отдела нервной системы, поэтому

происходит изменение функций различных внутренних органов при эмоциях, физической работе, во время сна. По мнению Н. Н. Беллера, В. К. Лондонского, В. Б. Захаржевского, О. Г. Ониско и др. (1980), именно кора больших полушарий осуществляет связь организма с внешней средой, обеспечивает гомеостаз в различных условиях, и, вероятно, имеет наибольшее значение в стрессовых ситуациях. Таковую свою функцию кора реализует множественными механизмами и путями, одним из которых является ее влияние на нижележащие центральные (подкорковые) образования. Это, собственно говоря, и отражает одну из основных форм высшей нервной деятельности—кортикального контроля над нижележащими центральными (подкорковыми) образованиями. Это, собственно говоря, и отражает одну из основных форм высшей нервной деятельности—кортикального контроля над нижележащими подкорковыми центрами. В данном случае можно представить себе это как контроль над вегетативными центрами, в том числе и над гипоталамусом, находящимся, как и иные филогенетически ранние структуры, под регулирующим влиянием коры. Следовательно, по мнению авторов, в определенных случаях нарушения регуляции висцеральных систем могут явиться следствием того, что в силу тех или иных причин нарушается «высшее управление» и вегетативные подкорковые центры выходят из-под его контроля. А это в свою очередь и вызывает отклонения в функциях внутренних органов от нормального процесса. Разумеется, что здесь следует говорить не об избирательной, направленной кортикальной регуляции, преследующей цель управления определенной висцеральной системы, а об интегративной ее функции, имеющей кардинальную задачу—обеспечение гомеостаза.

Вегетативная нервная система отличается от соматической нервной системы строением эфферентной части. Если эфферентные нервы соматической нервной системы, соединяющиеся со скелетными мышцами, не прерываются, то эфферентный путь вегетативной нервной системы прерывается в нервных узлах, называемых ганглиями. Следует учитывать классическое положение Ленгли, который рассматривал вегетативную нервную систему как состоящую из двух основных подсистем — симпатической и парасимпатической. И симпатические, и парасимпатические эфферентные пути представлены цепочкой, образованной по крайней мере двумя нейронами — преганглионарным, расположенным в спинном мозге, и постганглионарным, находящимся в периферическом

ганглии. Преганглионарные нейроны как парасимпатической, так и симпатической системы являются холинергическими. Постганглионарные парасимпатические нейроны в основном холинергические, тогда как постганглионарные симпатические нейроны главным образом адренергические. Большинство постганглионарных (адренергических) симпатических нейронов находится в паравертебральных и превертебральных ганглиях. Особо важное значение приобретает то положение, что адренергические нейроны имеют возбуждающий холинергический вход в виде преганглионарных симпатических нервов, берущих начало в центральной нервной системе, некоторые имеют возбуждающий холинергический вход, тела которых находятся во внутренних органах или в самом симпатическом ганглии. Очевидно, существует и тормозной вход, активируемый внутриганглионарным высвобождением катехоламина (Дж. Бэрнсток, М. Коста, 1979).

Имеются три типа преганглионарных волокон с разными скоростями проведения. Преганглионарные симпатические нейроны получают возбуждающие и тормозящие импульсы из высших центров, а также с периферических афферентов, т. е. с хемо-, баро-, и других висцеральных и соматических рецепторов. Большинство преганглионарных волокон (70—80%) в условиях покоя «молчат». Электрофизиологические и фармакологические эксперименты дают основание предположить, что в симпатических ганглиях существует тормозная система, активируемая высокоинтенсивной стимуляцией преганглионарных волокон и связанная с высвобождением катехоламинов внутриганглионарного происхождения. Преганглионарные нервы симпатической и парасимпатической нервной системы выделяют из своих окончаний ацетилхолин. При этом химическая специфика возникает в постганглионарных нервах. Из окончаний постганглионарных нервов парасимпатической системы выделяется ацетилхолин, который и действует на холинорецепторы клеток внутренних органов. Вследствие этого парасимпатическую систему называют холинергической. Из окончаний постганглионарных нервов симпатической системы выделяется норадреналин и в небольших количествах—адреналин, которые и действуют на адренорецепторы клеток внутренних органов, поэтому симпатическая система носит название адренергической.

Общие функции и структура адренергических нейронов

Адренергические нейроны иннервируют различные ткани, включая гладкие и сердечную мышцу, центральные нервные

структуры, периферические нейроны и чувствительные рецепторы. Как известно, симпато-адреналовая система участвует в поддержании внутренней стабильности организма, т. е. несет гомеостатическую функцию, а также выполняет специфические местные функции в отдельных органах и тканях. При изучении структуры адренергических нейронов выяснилось, что большинство нейронов в симпатических ганглиях адренергические. Существенно учитывать, что адренергические нейроны, снабжающие некоторые внутренние репродуктивные органы, находятся вблизи эффекторных тканей и имеют поэтому короткие аксоны. По сравнению с типичными адренергическими клетками, тела которых расположены в пара- и превертебральных ганглиях, эти нейроны реагируют на некоторые вещества по-иному. Указанные особенности и привели к условному разделению адренергических нейронов на два класса — «коротких» и «длинных». При этом обращает внимание то обстоятельство, что так называемые «короткие» постганглионарные симпатические нервные волокна, которые берут начало от клеток, образующих ганглии непосредственно у органов малого таза: семявыносящего протока, мочевого пузыря и матки. В телах адренергических нейронов при применении особых методов фиксации установлено наличие адренергических пузырьков, что дает возможность отличать тела адренергических от других вегетативных нейронов. Постганглионарные адренергические нервные волокна, подойдя к органу, разветвляются и образуют синцитий со множеством варикозных расширений, наполненных специальными катехоламиносодержащими органеллами — везикулами. Аналогичные образования в клетках мозгового слоя надпочечников получили название хромафинных гранул.

Периферические адренергические нейроны различны во многих отношениях. По размерам и количеству отростков описан целый ряд типов нейронов. Длина их аксонов различная, и на этом основании их и подразделили на короткие и длинные нейроны. При этом характер ветвления терминальных аксонов варьирует в разных тканях — от густой, равномерно распределенной сети до асимметрично расположенных волокон. Здесь уместно отметить, что минимальное расстояние между адренергическим терминальным аксоном и эффекторной тканью колеблется от десятков до нескольких сотен нанометров. Представляется необходимым обратить особое внимание на то, что характеристика ответа на активацию адренергических аксонов различается в различных органах: в одних тканях реакция быстрая и резко выраженная.

в других — замедленная и слабая. Следует заметить, что и количество преганглионарных волокон, и картина преганглионарной иннервации неодинакова в симпатических ганглиях. Неодинакова и нервная активность различных адренергических нейронов: они «молчат» в отсутствие рефлекторной активации, а другие тонически активны, поэтому в симпатических ганглиях существуют функционально различные нервные пути. И, наконец, добавим ко всему сказанному, что в этих ганглиях имеются также группы адренергических нейронов, различающиеся по своей чувствительности к гангиоблокаторам и стимуляторам. Так, флуоресцентно-гистохимическим методом определения катехоламинов обнаружены различия в интенсивности флуоресценции в телах клеток, что свидетельствует о различиях в содержании норадреналина. Таким образом, адренергические нейроны являются конечным звеном различных нервных путей с самостоятельными функциями. По-видимому, существует хорошая корреляция между физиологической ролью адренергических нейронов и их структурными, биохимическими и функциональными свойствами, а также связями с эффекторными тканями.

Обе системы—симпатическая и мозгового слоя надпочечников—сходны в том, что их эффекты опосредуются катехоламином, действующим в качестве химического сигнала к появлению реакции эффекторного органа. Интеграция симпато-адреналовых функций происходит на различных уровнях от периферии до высших центров центральной нервной системы.

1. 2. Значение катехоламинов в регуляции функций организма

Как известно, деятельность симпато-адреналовой системы совместно с другими регуляторными системами направлена на адаптацию организма к условиям окружающей среды, выполняя тем самым свою адаптационно-трофическую роль, что было убедительно доказано исследованиями отечественных авторов (Л. А. Орбели, 1938, 1962, А. В. Тонких, 1976 и др.). При стрессовых состояниях, требующих напряжения адаптационных систем организма, рефлекторно увеличивается секреция адреналина из мозгового вещества надпочечников. Поступающий в кровь адреналин вызывает образование в гипоталамусе АКТГ-релизинг-фактора, который освобождает АКТГ в гипофизе. АКТГ усиливает выделение глюкокортикоидов из коры надпочечников, что повышает общую сопро-

тивляемость организма. Как известно, термин «стресс» введен Селье (1950) для обозначения неспецифического состояния напряжения, развивающегося в организме при действии самых разнообразных факторов повреждающего характера. Автор выделил 3 стадии общего адаптационного синдрома (реакция тревоги, или мобилизации, стадия устойчивости и стадия истощения), основную роль в развитии которых отвел реакции гипофизадреналовой системы. Несмотря на то, что в исходном варианте концепции Селье (1950) рассматривались только гормональные механизмы стресса, вскоре в понятие стресса стали включаться и эффекты сильных нервных и эмоциональных потрясений (Н. Н. Беллер с соавт., 1980). Поэтому в последней обзорной монографии Селье (1976) роли нервного фактора уделено большое внимание. К числу стрессоров нервно-психологического характера автор относит боль и печаль, тревогу, ожидание, страх, публичное выступление, выпущенную бессонницу, мотивации, обучение или другие аспекты познавательной деятельности, гнев, ненависть, сенсорную депривацию, скуку, монотонный образ жизни, насаждение и др. Таким образом, понятие эмоциональный, или психогенный стресс охватывает состояния, развивающиеся в организме при действии широкого класса весьма разнообразных факторов. Кроме рефлекторного влияния, катехоламины оказывают непосредственное действие на организм, которое направлено на обеспечение интенсивной мышечной работы, стимуляцию деятельности сердца, возбуждение нервной системы и органов чувств, усиление обменных процессов.

К катехоламинам, кроме адреналина и норадреналина, относятся дофамин и изопрропилнорадреналин. Катехоламины являются одновременно гормонами мозгового вещества надпочечников и медиаторами симпатической нервной системы (А. В. Кибяков, 1964). В мозговом веществе надпочечников, в специфических гранулах содержится около 19% катехоламинов (Краузе с соавт., 1975). При этом содержание адреналина и норадреналина в мозговом веществе надпочечников в 6 раз выше, чем в корковом, а концентрация адреналина в мозговом веществе надпочечников в 5 раз выше, чем норадреналина (Маршалл с соавт., 1975). Катехоламины в нервных волокнах симпатических ганглиев и спинном мозге представлены в основном норадреналином и частично дофамином (З. К. Мацкевич, 1975 и др.).

В головном мозгу имеются системы нейронов, способные синтезировать пирокатехиновые вещества, которые располагаются в области продолговатого мозга, ствольных структу-

рах, варолиевом мосту, ретикулярной формации, в переднем и латеральном гипоталамусе (В. Г. Шаляпина, 1976). В этих образованиях, а также в коре головного мозга определяется наиболее высокий уровень норадреналина (Н. И. Гращенко, 1959, Р. Ю. Ильченюк, 1965, Л. А. Степанян, 1972). Нервным центром, регулирующим секреторную функцию хромоаффинной ткани, является задний гипоталамус. При раздражении гипоталамуса увеличивается содержание катехоламинов в крови (Е. Б. Бабский с соавт., 1972). Гипоталамическая регуляция соматических и вегетативных функций организма осуществляется гипофизарно через систему надпочечниковую. Возбуждение гипоталамуса вызывает адrenomодулярную секрецию адреналина и норадреналина (А. В. Тонких, 1968, 1976, Е. В. Науменко, 1971).

Схема биосинтеза катехоламинов состоит в следующем: из тирозина под действием тирозингидроксилазы образуется дофа который под влиянием декарбоксилазы превращается в дофамин. Из дофамина при помощи В-оксидазы образуется норадреналин, из которого путем метилирования получается адреналин. Ферменты, вовлеченные в синтез норадреналина, образуются в теле нейрона и транспортируются к нервным окончаниям по аксонам.

Выработанные хромоаффинными клетками катехоламины поступают в кровяное русло, где связываются с тромбоцитами, белками плазмы, а затем током крови переносятся к органам и тканям (Вранко с соавт., 1974). В тканях катехоламины содержатся в связанном виде с белками и нуклеопротеидами. Эта связь носит функциональный характер и ограничивает биологическую активность катехоламинов (Э. Ш. Матлина, В. В. Меньшиков, 1967). Синтезированный в нервных клетках норадреналин содержится в нервном окончании в гранулах в двух формах связи с белком—прочной и лабильной. Нервный импульс изменяет проницаемость гранул, в которых находятся катехоламины, и высвобождает норадреналин из лабильно связанной формы. После высвобождения медиатор диффундирует к эффекторной клетке и вступает в реакцию с адренорецепторами. Воспроизводимый эффект зависит от типа рецепторов: альфа-адренорецепторы возбуждают функцию гладкомышечных органов (кроме гладкой мускулатуры кишечника), а бета-адренорецепторы угнетают деятельность гладкой мускулатуры и возбуждают частоту и силу сердечных сокращений. После взаимодействия с реактивной системой клетки медиатор подвергается различным процессам превращения. Вследствие высокой биологической ак-

тивности катехоламинов физиологическая инактивация происходит быстро и осуществляется тремя основными путями: оксиметилирование, и окислительное дезаминирование и хиноидное окисление. В неизменном виде с мочой выделяется только 1—4% катехоламинов (Сапира, Брон, 1971).

По мнению А. В. Тонких (1976), нейрогуморальная реакция организма на стрессовый раздражитель протекает в виде следующей цепи процессов: возбуждение гипоталамуса—секреция катехоламинов надпочечниками—возбуждение нейро-секреторных областей гипоталамуса—активация передней и задней доли гипофиза—активация коры надпочечников и секреция кортикостероидов. В состоянии тревоги количество адреналина и норадреналина в крови повышается (В. К. Мягер, А. И. Гошев, 1964). Адреналин и норадреналин не проходят через гемато-энцефалический барьер за исключением гипоталамуса.

Исходя из этих данных, фармакологами было установлено несколько принципов воздействия фармакологических веществ на адренергическую передачу возбуждения в периферических синапсах (по В. В. Закусову, 1973):

а) ускорение выделения и истощение запаса катехоламинов в окончаниях симпатических нервов, т. е. симпатолитический эффект; его вызывают, например, резерпин, октадин;

б) блокада адренергических рецепторов, т. е. адrenoли- тический эффект; возникающий, например, при действии фентоламина, пропанолаола;

в) вмешательство в метаболизм катехоламинов, таким свойством обладают, например, α -метилдофа, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО);

г) влияние на обратное поступление катехоламинов, таким свойством обладают, например, кокаин за счет влияния на поступление катехоламинов в терминали из синаптической щели

В настоящее время огромное значение придается кортикализации вегетативной функции, которая является одним из основных принципов кортико-висцеральной теории, в частности, кортикализации всех вегетативных функций и процессов, протекающих в организме, функциональное подчинение вегетативной нервной системы и желез внутренней секреции коре головного мозга. Во-вторых, интероцептивная связь внутренних органов с корой головного мозга по принципу условного рефлекса. В-третьих, участие афферентной сигнализации всех функций в организме, в формировании высшей нервной деятельности и корковой интеграции всех функций в организме при действии внешних и внутренних раздражений.

1. 3. ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ АДРЕНЕРГИЧЕСКИМИ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКИМИ НЕЙРОНАМИ

1. 3. 1. Холинергические влияния на адренергические нейроны

Адренергические нейроны находятся под возбуждающим контролем преганглионарных холинергических симпатических нейронов, в некоторых ганглиях — периферических холинергических волокон. Возбуждающее влияние опосредуется рецепторами на телах и дендритах адренергических нейронов, преимущественно никотиновыми. Показано, что холинергические и адренергические волокна проходят в одном и том же нервном пучке и могут быть тесно связаны в эффекторных органах и нередко находятся в одной и той же оболочке пиващовской клетки. На адренергических аксонных окончаниях имеются как мускариновые, так и никотиновые рецепторы холиновые. В регуляции физиологических функций организма большая роль принадлежит гипоталамо-гипофизарной области. Известно, что роды являются стрессовым фактором, когда организм женщины под влиянием самых разнообразных воздействий, чаще в необычных, экстремальных состояниях происходит возбуждение симпато-адреналовой системы. При этом наблюдается повышенное выделение адреналина (А. П. Николаев, 1930, 1966). Существенно подчеркнуть, что защитные и адаптационные ресурсы организма не безграничны. Так, по мнению А. В. Тонких (1968), даже при умеренных (не экстремальных), но длительных воздействиях на организм они могут истощаться через тот или иной срок в зависимости от общей характеристики (типа) нервной системы. Это положение важно для акушерской практики, так как родовой процесс — это своего рода стресс различной силы и продолжительности. Важно и другое положение о том, что в целостном организме адаптационно-трофическое влияние осуществляется через гипоталамус, ретикулярную формацию. Главное место принадлежит гипоталамусу, его центральным симпатическим образованиям. Кроме того, в настоящее время появляется все больше данных о большом распространении в центральной нервной системе центральных холинергических систем. И не случайно поэтому, что вместо терминов «парасимпатический» и «симпатический» все чаще начинают употреблять термины «холинергический» и «адренергический» (А. В. Тонких). Считается установленным, что холинергическая передача нервных импульсов играет весьма существенную роль в регуляторных процессах нервной

системы. При этом роль холинореактивных систем в регуляторных процессах всего организма не ограничивается участием в передаче нервного возбуждения к исполнительным органам и в центральную нервную систему. При этом, по мнению П. П. Денисенко (1970), следует различать специфические и неспецифические холинореактивные системы. Следует признать, что специфические холинореактивные системы играют важную роль в регуляторных процессах на всех уровнях регуляции жизнедеятельности организма: химическом, эндокринном, нервно-вегетативном и нервно-соматическом. Тем более, если учесть, что на современном этапе развития биологии представления о трофической функции нервной системы являются общепризнанными и сводятся в общем к признанию ее регулирующего влияния на процессы обмена веществ в клетке. Известно, что фармакологические агенты, возбуждающие или тормозящие холинореактивные структуры вместе с тем влияют на состояние метаболизма в клетке (В. Б. Долго-Сабуров, 1982, П. П. Денисенко, 1980) полагают, что медиатор не только изменяет функциональное состояние системы, но и включает механизмы, ответственные за адекватные изменения обмена веществ эффекторного органа, в частности, его энергообеспечение. Это очень важное современное положение, так как эффект возбуждения (торможения) холинорецепторов реализуется и в изменениях специфической функции клеток-мишеней, и в переходе обмена веществ, их обеспечивающего, на новый функциональный уровень. Совершенно очевидно, что в реализации второго аспекта этого воздействия важную роль играет генетический аппарат (В. Б. Долго-Сабуров, 1982). Вместе с тем, А. Н. Кудрин (1970) полагает, что холинорецепторы в эволюции живых структур возникли позже, чем адренорецепторы.

Применение в родах н-холинолитиков, т. е. веществ, блокирующих холинореактивные биохимические структуры (системы) путем преимущественного центрального или периферического действия, представляется весьма перспективным. Благодаря применению тех или иных холинолитиков, врач имеет возможность избирательно влиять на передачу холинергических импульсов в различных отделах головного мозга или на периферии—в ганглиях (А. Н. Поскаленко, Л. Н. Гранат, В. В. Абрамченко, 1971). Если же учесть, что во время родов особенно сильно тонизированы технологические механизмы, которые участвуют в регуляции родового акта (М. Я. Михельсон, 1957, З. А. Дроздова, 1957), то становится понятной опасность перевозбуждения в родах этой высокочувств-

вительной системы. Углубленная разработка фармакологии этих вопросов показала, что центральный эффект некоторых холинолитиков ведет к ограничению потока центральных импульсов и, следовательно, способствует нормализации отношений между высшими центрами нервной системы и внутренними органами. Это обеспечивает последним необходимый физиологический покой и способствует восстановлению нарушенных функций (С. В. Аничков, 1957, 1958, Н. Н. Носов, 1960, А. И. Черкес с соавт., 1963 и др.).

В плане нашего изложения существенно, что в настоящее время доказана тесная связь симпато-адреновальной системы с состоянием эмоциональной сферы, а также выяснение роли адренергических механизмов в фармакологическом контроле ряда патологических состояний, эмоционального поведения (А. М. Бару, 1970). Необходимость теоретического освещения этих вопросов сейчас вовсе не уменьшилась, они сохраняют свой актуальный смысл. При этом не следует упускать из виду, что активация ретикулярной формации среднего мозга у беременных животных, как показывают исследования (А. В. Пасынкова, 1967), ведет к усилению нисходящих активирующих влияний на дыхательный центр продолговатого мозга, вследствие чего возбудимость последнего повышается и происходит вдох. Автор полагает, что снижение активности ретикулярной формации среднего мозга ведет к повышению порога чувствительности животного к гиперкапнии. В этой связи интересные данные были получены в Институте акушерства и гинекологии АМН СССР В. А. Лопатыным (1970). В экспериментах на беременных крольчихах было показано, что во всех наблюдениях изменения электрической активности были наибольшими в ретикулярной формации среднего мозга и наименьшими — в коре. Это соответствует представлению о ведущей роли ретикулярной формации в проведении интерорецептивных импульсов. Далее автор, при изучении некоторых взаимосвязанных реакций материнского организма и плода, называемого раздражением ретикулярной формации среднего мозга, в подавляющем большинстве случаев выявил статистически достоверное уменьшение объемной скорости кровотока в маточно-плацентарной артерии. Это явление можно объяснить тем, что уменьшение скорости кровотока в маточно-плацентарной артерии обусловлено ее спазмом под влиянием катехоламинов и других вазопрессорных веществ, появляющихся в крови при локальном раздражении ретикулярной формации среднего мозга (Чжан-Чунь, 1965). Таким образом, эти исследования показывают, что информа-

ция об изменении плацентарного кровообращения воспринимается структурами лимбико-ретикулярной системы головного мозга беременного животного; воздействием же на эти структуры можно добиться изменения плацентарного кровообращения и состояния плода.

Пристальное внимание к этим проблемам понятно, так как вегетативная нервная система представляет те разделы центральной и эфферентной нервной системы, которые регулируют все физиологические процессы внутренней жизни человеческого организма, и их деятельность направлена на обеспечение необходимого функционального состояния для адекватной реакции физиологических систем организма на воздействие внешней среды (Я. А. Росин, 1965). В равной степени, при электростимуляции ретикулярной формации в организме матери происходит комплексная вегетативная реакция в виде изменения сердцебиения и дыхания, сократительной деятельности матки и объемной скорости кровотока в маточно-плацентарной артерии. Изменения же вегетативных процессов в материнском организме, вызванные этим раздражением, приводят к изменениям двигательной активности и ритма сердцебиения плодов. При этом ведущим звеном в цепи этих вегетативных реакций являются изменения маточно-плацентарного и сопряженного с ним пупочно-плацентарного кровообращения (В. А. Лопатин, 1970).

Существенно при этом подчеркнуть, что экспериментально доказана связь периферических механизмов взаимодействия между различными отделами вегетативной нервной системы и саморегуляции медиаторного процесса. Так, Т. Г. Путинцева (1970), изучая вопрос о взаимных влияниях медиаторов при осуществлении их действия на эффекторный орган, показала влияние гистамина на холинергический и адренергический медиаторные процессы. При этом, гистамин вызывал выделение ацетилхолина из сердечной мышцы, повышая одновременно с этим чувствительность как сердца, так и кровеносных сосудов к ацетилхолину и снижая их чувствительность к адреналину, что позволяет заключить, что действие гистамина направлено на усиление парасимпатического процесса. Особое значение приобретает влияние гистамина на чувствительность рецепторов к медиаторам при различных патологических состояниях. Гистамин, как физиологически активное вещество, находится в сложных взаимоотношениях с медиаторами холинергической и адренергической систем. Эти данные важно учитывать врачу в акушерской практике, так как в отношении системы гистамин-гиста-

миназа имеются данные, указывающие, что гистамин является конечным продуктом, который осуществляет передачу нервного импульса с нервного волокна на мышцу матки. Поэтому в начале родовой деятельности он является медиатором, который способствует усилению родовой деятельности. Однако с развитием родовой деятельности в связи с его накоплением в организме роженицы, он проявляет свое действие как болевой фактор. Проведенные нами (В. В. Абрамченко, 1973, 1977, 1981) исследования показали, что имеется корреляция между содержанием гистамина в сыворотке крови и характером родовой деятельности. При повышенном количестве гистамина отмечается бурная родовая деятельность. После применения фармакологических средств фенотиазинового ряда с выраженным антигистаминным эффектом (пипольфен, аминазин, пропазин) отмечено снижение гистамина в крови в 2,5 раза, со средней его концентрацией, равной $0,026 \pm 0,0074$ мкг/мл. При изучении активности гистаминазы нами не отмечено статистически достоверных различий в ее активности как до, так и после применения указанных средств. Таким образом, определение состояния холинергических и адренергических процессов у рожениц, состояния системы гистамин-гистаминаза и ее зависимость от указанных систем особенно при осложненном течении родового акта в условиях применения различных адренергических и холинолитических средств показывает, что удается добиться предохранения этих систем в родах, что в конечном счете эти тонкие биохимические сдвиги приводят к стабилизации в родах жизненно-важных функций органов и систем (дыхательной, сердечно-сосудистой), улучшению в состоянии внутриутробного плода и новорожденного, коррекции родовой деятельности. Подтверждением приведенных данных являются физиологические исследования, проведенные О. Г. Баклаваджян (1967) при нейро-фармакологическом анализе гипоталамической регуляции активности афферентных систем мозга. Автор выявил, что применение ганглера в дозе 4—6 мг/кг внутривенно оказывало более выраженный эффект в отношении заднего гипоталамуса, еще сильнее препарат подавлял восходящие влияния переднего гипоталамуса. При электрофизиологическом анализе влияния некоторых вегетатропных фармакологических веществ на электрокортикограмму автор показал, что, например, ганглерон избирательно блокирует никотиночувствительные холинореактивные синапсы центральной нервной системы, атропин и арценал блокируют полностью восходящий активирующий эффект гипоталамуса.

Имеются также экспериментальные данные Т. С. Татевосяна (1966, 1969), что холинолитики одновременно с усилением сократительной деятельности матки (ганглерон, кватерон), способствуют снижению холинэстеразной активности тканей и повышению содержания уровня ацетилхолина. В этой связи холинолитики находят более широкое применение в клинической практике при лечении травматического шока (В. И. Петухов, 1970). В исследованиях В. Е. Рыженкова с соавт. (1966, 1968) было убедительно показано, что при применении центрального н-холинолитика — метамиза в дозе 3 мг/кг препарат несколько затормозил активацию коры надпочечников по данным концентрации 17-оксикортикостероидов в плазме крови. Введение центрального н-холинолитика-спазмолитина в дозе 5—20 мг/кг не вызывало изменений в реакции коры надпочечников.

Однако при совместном применении м- и н-холинолитиков с малоэффективной дозой фенobarбитала (25 мг) наблюдалось отчетливое угнетение реакции гипофизарно-надпочечниковой системы. Повышенный интерес к применению ганглиоблокирующих средств (пентамина, нейроаллергических средств) по данным Е. А. Шляхова с соавт. (1967) особенно при операционной травме обусловлен тем, что отмечается улучшение окислительно-восстановительных процессов в организме. Значительное усиление метаболических процессов в тканях в этих условиях, по-видимому, связано с тем, что под влиянием ганглиоблокирующих средств устраняются рефлекторные колебания артериального давления, уменьшается ударный и минутный объем сердца и наступает так называемая стабилизация циркуляции. Кроме того, блокада вегетативных ганглиев вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления и тем самым обеспечивает широкий доступ к тканям, улучшая тканевой газообмен. Пентамин блокирует вагусные и симпатические ганглии сердца, уменьшает его реакцию на экстрокардиальные воздействия. Идентичные закономерности при использовании пентамина выявили как в эксперименте, так и в клинических условиях и другие авторы (А. Г. Баранов, 1963, Н. И. Ершова, Г. Л. Заветная, 1970, С. М. Полюхов, 1970, В. М. Самвелян, С. В. Атриян, 1970, С. М. Рысс, 1971).

Применение ганглиоблокирующих средств (пентамина и др.) находит широкое применение для терапии шока, а также для лечения поздних токсикозов беременности (А. С. Слепых, Э. Л. Костин, М. А. Репина, 1970). При этом отмечено, что после введения пентамина на фоне восполненной крово-

потери, резкого падения артериального давления не происходит, при этом систолическое и диастолическое давление снижаются в среднем на 15—30 мм рт. ст. Одновременно со снижением артериального давления исчезает периферический цианоз, уменьшается бледность кожных покровов, увеличивается диурез. Кроме того, существенно то, что после применения пентамина А. С. Слепых с соавт. не наблюдали острой почечной недостаточности в послеродовом периоде, вероятно, за счет торможения адренергических реакций артериол и капилляров почек. В результате происходит ускорение кровотока, уменьшение аноксии почечной ткани, снижается опасность микротромбоза сосудов почки и последующей острой почечной недостаточности вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (А. С. Слепых, М. А. Репина, Е. В. Гладун, 1979).

В акушерской практике, при осложненном течении беременности, родов, зачастую имеет место нарушение маточно-плацентарного кровообращения. В этой связи чрезвычайно ценными следует считать те эффекты комбинаций спазмолитических, сосудорасширяющих средств с ганглиолитиками на тонус различных сосудов, улучшающие кровоток и оксигенацию крови. (Р. Н. Абдуллина, 1968, В. В. Занусов, 1970). Так, в работе Л. И. Згода (1967) имеются данные о высокой эффективности н-холинолитак-пирилена в сочетании с папаверином в соотношении 1 : 3 вызывало наибольший гипотензивный эффект, и потещирование действия пирилена обусловлено спазмолитическими свойствами дибазола без увеличения токсичности.

1. 3. 2. Адренергические влияния на холинергические нейроны

Постганглионарные адренергические симпатические нейроны оказывают тормозное влияние на некоторые холинергические нервные клетки в парасимпатических и энтеральных ганглиях. Большинство прямых взаимодействий между адренергическими и холинергическими нейронами является антагонистическим. Таким образом, все периферические адренергические нейроны являются симпатическими постганглионарными клетками. Все адренергические нейроны имеют холинергические возбуждающие входы из центральной нервной системы. Адренергические нейроны могут проводить серии преганглионарных импульсов без их существенного преобразования.

Чрезвычайно интенсивно протекает теоретическая и практическая разработка лекарственных средств с целью улучшения кровообращения, влияющих на адренергические процессы. В. В. Закусова (1970), Н. В. Каверина (1971) рекомендуют применять симпатолитики, т. е. вещества, влияющие на выделение медиаторов в окончаниях аксонов адренергических нейронов (резерпин, октадин). Во-вторых, адренолитики, т. е. вещества, блокирующие адренореактивные структуры (тропафен и др.), и, в-третьих, вещества, вмешивающиеся в процессы биосинтеза адренергических медиаторов. Вторая группа — спазмолитики миотропного действия (папаверин, но-шпа, дибазол, эуфиллин). Третья группа — ганглиоблокаторы. Так, Е. И. Чазов, В. М. Боголюбов (1972) рекомендуют более широко использовать адренолитики при лечении ряда нарушений ритма сердца, возбудимости, проводимости, сократимости и тоничности сердца. При этом препараты первого типа блокируют только миокардиальные рецепторы и не действуют на сосудистые (B_2) рецепторы. Медикаменты второго типа приводят к блокированию сосудистых рецепторов и не действуют на миокардиальные. Препараты третьего типа (индерал, анаприлин и др.) блокируют оба типа рецепторов, что устраняет эффекты катехоламинов на сердце. При этом возбуждение α -рецепторов положительно отражается на инотропной и хронотропной функции сердца и вызывает тормозные эффекты симпатической нервной системы в виде расширения сосудов, релаксации миомерия, что находит все более широкое применение в акушерской практике. Кроме того, при блокаде α -рецепторов установлено снижение концентрации адреналина в надпочечниках при применении внутрь 50 мг индерала (Ю. В. Аншелевич, В. Н. Савицкий, 1969). Интересные данные приводят в работе Н. Н. Савицкий, Т. А. Блинова (1970) при изучении измерения работоспособности миокарда и фазовой структуры сердечного цикла при воздействии симпато- и вагомиметиков. Авторы подчеркивают то обстоятельство, что нарушения гемодинамики определяются не понижением сократительной активности миокарда, а сосудистым фактором — депонированием значительного количества крови в сосудах малого круга кровообращения. Подтверждением этому служит то, что после введения холинолитика кровообращение очень быстро восстанавливается. Ряд авторов отметили также благотворное влияние адреналитиков, которые оказывают воздействие на постсинаптическом уровне, влияя на адренорецепторы, вызывая их нечувствительность к медиатору. Поэтому с целью лечения заболеваний с нарушением

периферического кровообращения применяют α -адреноблокаторы (Е. Н. Стадникова, 1963. Г. О. Лурье с соавт., 1970, И. С. Чекман 1970 и др.). Поэтому применение адренергических веществ в современной медицине имеет большое будущее. Аниадренергические средства способны тем или иным путем уменьшить влияние симпатической нервной системы на эффектор и одной из главных сторон фармакодинамики данных веществ является понижение артериального давления. Эти вещества должны найти более широкое применение у беременных и рожениц при гипертензивных формах токсикоза, где имеет место гиперсимпатикотония и нарушение сосудистого тонуса. Вопрос о влиянии ганглиоблокаторов на снабжение организма кислородом в литературе освещен недостаточно. Наиболее систематические исследования в этом направлении принадлежат А. И. Бекетову (1967, 1969, А. И. Бекетов, Н. А. Скоромный, 1970). Авторы исследовали влияние ганглерона, пахикарпина и гексония на содержание кислорода в крови и тканях (мозг и мышцы), опыты проведены на собаках с учетом гемодинамики и внешнего дыхания.

Показано, что при введении ганглерона в дозе 2—5 мг/кг отмечается довольно значительное увеличение (20—70%) к исходному уровню содержания кислорода в венозной и артериальной крови. В. А. Крауз (1968, 1971) доказал в эксперименте о прямом влиянии центральных холинолитиков на различные структуры головного мозга (ганглерона, метилдифацила). При этом эти лекарства вызывали снижение возбудимости ретикулярной формации среднего мозга в 1,5 раза. При изучении центральной регуляции гипофизарно-надпочечникового комплекса Е. В. Науменко (1971) показал, что имеет большое значение роль хемореактивных структур головного мозга в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса. Если учесть, что в настоящее время медиаторная природа передачи нервного импульса с преганглионарного волокна на ганглий и с ностанглионарного волокна на эффекторный орган не вызывает сомнений, то достаточно хорошо изучены и основные медиаторы для периферических нервов—ацетилхолин и норадреналин.

Во-первых, все три биологически активных вещества—ацетилхолин, норадреналин, серотонин содержатся в нейронах головного мозга, и очень существенно то, что они локализируются в области синаптических окончаний. Во-вторых, в центральной нервной системе имеются ферментные системы для синтеза и инактивации ацетилхолина, катехоламинов, серотонина. В-третьих, при действии веществ, меняющих функ-

циональное состояние центральной нервной системы, изменяется содержание и активность ацетилхолина, катехоламинов и серотонина. В-четвертых, важный факт стимулирующего влияния адреналина на гипофизарно-надпочечниковую систему получен многими авторами. Позднее многим исследователям после введения адреналина не удавалось найти повышения уровня кортикостероидов в периферической крови, хотя адреналин и вызывал эозинопению и гипергликемию. Это, по мнению, Е. В. Науменко, можно объяснить тем, что адреналин далеко не при всех условиях стимулирует гипофизарно-адреналовую систему, и он не является единственным или обязательным стимулятором функции гипоталамо-гипофизарной системы. В подтверждение автор в своей монографии приводит данные ряда исследователей с введением адренолитиков. Эти опыты также не подтверждают гипотезу о решающем значении катехоламинов в регуляции гипофизарно-надпочечниковой функции. Вероятно, это связано с тем, что зависимость между психическими и соматическими явлениями осуществляется через посредство симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Но механизмы этой взаимосвязи, в которых участвует и гуморальная система, изучены недостаточно. В этой связи представляет интерес работа В. К. Мягер и А. И. Гошева (1964) о соотношении адренергических и холинергических веществ при некоторых невротических состояниях. Авторы установили значительное повышение содержания адреналина при неизменном или слегка уменьшенном уровне норадреналина при страхе, ещё более высокое содержание адреналина с одновременным увеличением норадреналина при гневе. При плаче резко снижалось содержание адреналина и норадреналина, а при тревожном ожидании отмечалось параллельное увеличение адреналина и норадреналина в крови. Активность истинной холинэстеразы увеличивалась вместе с увеличением адреналина. При этом различную секрецию адреналина и норадреналина при разных эмоциях связывают с отдельным представительством центров, стимулирующих их выработку, т. е. различные эмоции активируют разные области гипоталамуса, которые вызывают преимущественное выделение адреналина или норадреналина.

В свете подобных данных, это необходимо учитывать в акушерской практике, так как исследования В. В. Абрамченко (1963, 1973, 1980, 1981), А. Б. Кречетова, В. В. Абрамченко (1967), М. А. Петрова-Маслакова, В. В. Абрамченко (1977) показали, что при анализе нервно-психических данных (реак-

ций) у беременных и рожениц изменения психического состояния отмечены у 70% женщин с отрицательным отношением к беременности (1,7%), наличие страха перед родами (34,2%), плаксивость (27,4%), раздражительность (32,1%), апатию (10,5%), частую смену настроения в течение дня (17,7%). У 23% беременных в течение беременности отмечался плохой сон. Во время родов тоскливое настроение отмечено у 14,2% рожениц, тревога со страхом у 21,4%, апатия и депрессия у 12,6%. Многословность с предъявлением массы жалоб отмечена у 40,8% рожениц и выраженное психомоторное возбуждение отмечено у 44,5% рожениц. Тумова Чепелак (1967) также отметили у 1/3 беременных нарушение сна с сокращением общей продолжительности сна менее, чем 8 часов. Для лечения авторы рекомендуют применять парасимпатические средства, а достаточный сон необходим для поддержания вегетативного равновесия. А. С. Лявинец, В. Ф. Бандик, П. А. Коваленко, Б. Каган, Абдуль Амир Хади, А. А. Шевнюк (1981) обращают пристальное внимание на вопросы прогнозирования поведенческих реакций и болевых ощущений женщины в родах. Исследования этих авторов показали, что определение накануне родов порога болевой чувствительности и степени эмоционального напряжения по шкале Тейлора позволяет предсказать поведенческую реакцию женщины в родах в 75% случаев. Вероятность предсказания еще более увеличивается, по мнению авторов, если определяются уровни подвижности нервных процессов по методике Н. В. Макаренко, В. В. Сиротского и В. А. Трошина.

Современные исследования показывают, что количество вегетативных ганглиев (экстра- и интрамуральных) в организме человека огромно. И через них проходят все пути центральной регуляции вегетативных функций, а также и периферические рефлекторные дуги, обеспечивающие координированную автоматическую деятельность многих органов тела. При этом отсутствие барьера, подобного гематоэнцефалическому, по мнению В. И. Скок (1970), делает нейроны ганглиев намного более доступными для различных веществ, введенных в кровь, чем нейроны центральной нервной системы. Известно, что вегетативные ганглии представляют собой скопления нервных клеток, их отростков и окружающих их глиальных и соединительнотканых структур, расположенных либо в виде отдельных образований, связанных нервными стволами (экстрамуральные) ганглии, либо в толще стенок внутренних органов (интрамуральные) ганглии. Все ганглии

соединены, с одной стороны, с центральной нервной системой; с другой — с эффекторными органами (гладкие мышцы, железы), к этим образованиям они посылают постганглионарные волокна. Как известно, выделение ацетилхолина в ганглии является нормальным физиологическим процессом. Преганглионарные симпатические волокна содержат большое количество ацетилхолина. Все исследования о физиологической роли ацетилхолина показывают, что именно он является передатчиком возбуждения в синапсах, выделяясь пресинаптическими окончаниями, вызывая возбуждение нейронов ганглия. Синаптическая передача в ганглиях находится под влиянием катехоламинов крови. При этом ганглии в естественных условиях оказывают влияние на катехоламины, как содержащиеся в крови, так и выделяющиеся в самом ганглии (В. И. Скок). Отсюда, вещества, которые наиболее сильно и избирательно блокируют передачу возбуждения в ганглиях, получили название ганглиоблокаторов. Важно подчеркнуть, что данные В. И. Скока, полученные в остром опыте, доказывают, что нейронам вегетативных ганглиев свойственна еще одна особенность, отличающая их от центральных нейронов — доступность для катехоламинов крови, и они влияют на синаптическую передачу в ганглиях. Далее, в ганглиях отсутствуют процессы торможения. О роли же самих вегетативных ганглиев в формировании импульсов и импульсации постганглионарных волокон известно еще немного. Эти данные важны при изучении физиологических механизмов регуляции сократительной деятельности матки, а также при изучении различных ганглиоблокирующих средств на сократительную активность матки. В. Г. Филимонов (1970) подчеркивает, что афферентному звену нейро-гуморальной регуляции матки придается в настоящее время важное значение, так как интегративная афферентация является носителем информации о деятельности органа в центральные отделы нервной системы. Л. С. Персианов (1971) подчеркивает важность изыскания новых средств и методов, позволяющих активно воздействовать на сократительную функцию матки. При этом к первому типу активирующих механизмов автор относит нервные стимулы, возникающие из ганглиев периферической нервной системы, расположенных между маткой и ЦНС и связанных с миометрием через симпатические и парасимпатические нервы, при этом мышечная клетка активируется медиатором. Второй тип — это гуморальные факторы. На важность некоторых нейро-гуморальных факторов указывает также Н. М. Побединский (1970). Интересны наблюдения В. А. Левтона

(1967), который отметил, что при изменении вегетативного равновесия изменяется и химическая регуляция местного кровообращения, и тем самым отмечается увеличение или уменьшение местного кровотока, которое в свою очередь способно изменить сосудистый тонус, это также коррелируется с изменениями органичного обмена веществ.

Эти современные данные подтверждают то положение, что в ганглиях происходят не чисто эфферентные передачи нервного импульса, идущего из центра к элементам рабочих тканей, а имеются также в ганглиях чувствительные элементы в виде окончаний различной формы и даже собственных чувствительных нейронов, которые принимают участие в т. н. вегетативных рефлексах (Н. Г. Колосов, 1971 и др.). В связи с этим применение холинолитических средств может оказывать влияние на адреналовую и серотониновую медиаторные системы (С. С. Крылов, 1958, С. С. Крылов, Е. А. Снегирев, 1970). Эти авторы при изучении амизила, глипина, дифацила (тразентина) и тропацина выявили после введения амизила снижение уровня норадреналина в тканях головного мозга, а при применении дифацила и тропацина наблюдалось лишь угнетение двигательной активности, а содержание норадреналина в мозговой ткани было у них повышенным. Эти данные показывают, что соединения типа амизила и глипина помимо блокады холинорецепторов, обладают свойствами оказывать непосредственное воздействие на адренергическую медиаторную систему.

1. 4. Адренергическая система при физиологическом и патологическом течении беременности родов, послеродового периода

Настала пора обратиться к вопросу об участии катехоламинов при беременности, специфических функциях женского организма.

В этой связи нелишне напомнить, что, как показано новейшими исследованиями, в эксперименте выявлены очень интересные закономерности, касающиеся динамики изменений адренергической системы в процессе беременности. Так, в пустом роге при унилатеральной беременности имеется мало функционирующих адренергических нервов, но не их дегенерации. Другой очень важный выявлен факт — уменьшение концентрации норадреналина в шейке матки в конце беременности, что указывает на усиление, очевидно, нейрональной активности. К концу беременности имеется почти

полное исчезновение адренергических нервов матки. Вероятно, беременность вызывает снижение в матке уровня норадреналина как результат нейробиологического процесса с дегенерацией терминальных нервов. В то же время вне беременности, во время менструального цикла происходят также изменения катехоламинов в матке, крови, моче. Эти изменения зависят от гормональных влияний. В матке человека, так же, как и у животных, имеются два типа адренорецепторов: альфа- и бета-адренорецепторы. При эстрогенной насыщенности в эндотермии преимущественно определяется повышенная активность альфа-рецепторов, а при прогестероновой насыщенности — бета-рецепторов. Стимуляция альфа-адренорецепторов приводит к увеличению двигательной активности матки. Возбуждение бета-адренорецепторов, наоборот, угнетает сократительную активность миометрия (Виллемс, Шэп-дривер, 1966). При этом адреналин находится в матке в связанном состоянии, и его содержание не зависит от изменения уровня гормонов в плазме. Норадреналин содержится в матке в свободном состоянии, и его количество изменяется соответственно уровню циркуляции в крови (Буртман, Ахельрод, 1964). Это подтверждается тем, что во время овуляции уровень норадреналина в плазме резко возрастает, при этом определяется высокая концентрация его в тканях матки, маточных труб (Роше с соавт., 1976 и др.). Возможно это связано с тем, что прогестерон угнетает ферменты метаболизма катехоламинов — моноаминоксидазу и катехол-оксиметил-трансферазу (Шарвец с соавт., 1976 и др.). По данным Вуртмана и Аксельрода, уровень ферментов метаболизма катехоламинов в миометрии вне беременности различен: активность моноаминоксидазы в ткани матки в 100 раз выше, чем активность катехолоксиметилтрансферазы. С. И. Трегуб (1970) показал, что в начале менструального цикла выделяется преимущественно норадреналин, а во время овуляции — адреналин. Существенное влияние на содержание катехоламинов и активность ферментов их метаболизма оказывают кортикостероиды. Повышение уровня кортикостероидов в крови сенсibiliзирует альфа-адренорецепторы сосудистой стенки к норадреналину (Эулер, 1972). Снижение уровня глюкокортикоидов, циркулирующих в крови, увеличивает активность ферментов метаболизма катехоламинов и, таким образом, приводит к понижению уровня адреналина и норадреналина в плазме и тканях (А. М. Утевский, М. С. Расин, 1972).

Показано, что угнетение адреналина стимуляцией простагландинового биосинтеза пропранололом показывает, что сти-

муляция бета-рецепторов включает в активацию простагландин E_2 синтез адреналином. Очень схожа система простагландин-синтетаза с катехоламином чувствительной аденил-циклазой, которая играет роль в контроле маточной активности. Выявлено, что адреналин обладает стимулирующим действием на биосинтез простагландинов, увеличивая образование эндопероксидов из предшественника—арахидоновой кислоты—за счет индукции циклооксигеназной системы (Г. Фалькаи, Л. Ковач, И. Херцег, 1978). При изучении действия адренергических веществ и простагландинов на сосуды яичников человека «in vitro» Б. Жолнай, А. Бернард, Б. Варга, В. Вист (1978) выявили, что стимуляция бета-адренорецепторов «in vivo» положительно воздействует на кровоснабжение и тем самым на улучшение функции яичников. Это подтверждается результатами исследования таких бета-адреномиметических средств как прогестерон, который способствует секреции изолированных клеток желтого тела. Исследования авторов подтверждают тот факт, что ПГЕ₂ повышает перфузионное давление точно так же, как и норадреналин. По-видимому, равновесие между стимуляторами альфа-адренорецепторов, простагландинами и стимуляторами бета-адренорецепторов играет значительную роль в регуляции кровоснабжения яичника. Поскольку стимуляторы бета-адренорецепторов помимо действия «in vivo», направленного на нормализацию тонуса мышцы матки, улучшают кровоснабжение яичников и матки, способствуя при этом секреции прогестерона, это может быть показанием для их применения при недостаточности желтого тела и при нарушениях его развития. Обратимся прежде всего к вопросу о том, что адренергические нервы в матке человека подвергаются фундаментальным изменениям в течение беременности. Эти рефлексы полностью дифференцируют условия для симпатического влияния на миометрий в процессе последних двух триместров беременности по сравнению с небеременными женщинами.

Матка человека имеет адренергические нервы, которые локализуются вокруг сосудов и имеют близкую связь с гладкомышечными пучками миометрия. При этом, наивысшая плотность адренергических нервов имеет место в шейке матки. Электрическая стимуляция адренергических нервов в комбинации с фармакологическим изучением рецепторов показала, что они влияют на функцию миометрия. Однако физиологическая роль адренергической иннервации как в эксперименте так и у человека в регуляции миометрия еще не ясна. Так, в процессе беременности, маточный норадре-

налин прогрессивно уменьшается. Однако, несмотря на то, что адренергические нервы максимально дегенерируют к концу беременности, реактивность миометрия, как известно, в конце беременности возрастает до 60 единиц (в начале 2—5 единиц). Однако эта активность не ведет к сокращению шейки матки и ее раскрытию. Это, вероятно, происходит под влиянием гуморальных адренергических факторов. Как известно, матка также получает холинергическую иннервацию, при этом энзим холин-ацетилтрансфераза, как специфический признак для холинергических нейронов, показывает отчетливую активацию этого энзима в холинергических нервах человеческой матки. Однако, несмотря на этот очевидный и неоспоримый факт, существенно заметить, что количество холин-ацетилтрансферазной активности не изменяется в конце беременности в противоположность адренергическим энзимам. При этом шейка матки содержит большее количество адренергических нервов, чем дно или тело матки. Это находит свое подтверждение в том, что концентрация норадреналина приблизительно в три раза выше в шейке матки, чем в других частях тела матки. При этом адренергические нейроны играют существенную роль в моторной функции матки.

Приводимые в литературе данные относительно содержания катехоламинов во время беременности крайне разноречивы. Так, при нормально развивающейся беременности одни авторы отмечают повышенную экскрецию адреналина и пониженную норадреналина, по сравнению с небеременными женщинами (Р. М. Гланц, С. И. Трегуб, 1969; Л. Г. Сотникова с соавт., 1968, 1975; М. А. Петров-Маслаков, Л. Г. Сотникова, 1971; Л. П. Гроховский, 1972). Другие исследователи нашли обратные соотношения между двумя основными катехоламинами в моче: выделение норадреналина было значительно выше, чем адреналина (А. Я. Братушик, М. С. Повжиткова, 1969; Л. В. Тимошенко, К. Л. Тарановский, 1969; Л. В. Тимошенко, Я. Д. Селепей, 1972; Н. С. Бакшеев, В. М. Чендей, 1973; К. А. Курышева, Ю. В. Раскуратов, 1975). Ряд авторов вообще не обнаружил достоверной разницы между выделением адреналина и норадреналина у беременных и небеременных женщин (Е. Л. Лернер, М. М. Эйдельман, 1966; Ж. И. Сысоева, 1978; Зуснан с соавт., 1972). Идентичные закономерности выявили и другие исследователи (Стоун с соавт., 1960; Логарас с соавт., 1975; Овман с соавт., 1975; Баргиель с соавт., 1976; Ниговска, 1978).

В отечественной литературе имеются отдельные сообще-

ния, в которых описывается увеличение содержания адреналина и норадреналина в крови с увеличением срока беременности (Л. В. Тимошенко с соавт., 1977). Я. Л. Селепей (1975) отметил увеличение уровня только адреналина в крови беременных женщин без повышения содержания норадреналина. В экспериментальных работах на животных показано, что во время беременности содержание катехоламинов (адреналина и норадреналина), а также активность ферментов их биосинтеза в надпочечниках снижается (Первез с соавт., 1976. Бухари с соавт., 1976).

Общее содержание адреналина и норадреналина в тканях матки возрастает во время беременности в 7 раз, тем не менее концентрация этих катехоламинов в пересчете на грамм массы снижается почти вдвое, так как во время беременности масса матки возрастает в 13 раз (Вуртман, Аксельрод, 1964). Эти данные о сравнительно низком содержании адреналина и норадреналина в беременной матке нашли подтверждение и в клинических исследованиях (В. В. Меньшиков, Т. А. Старостина, Т. И. Лукичева, 1973). В отношении ферментов распада катехоламинов в опытах на животных было отмечено, что во время беременности активность моноаминоксилазы в матке практически не изменяется, а активность катехолоксиметилтрансферазы значительно возрастает (Вуртман, Аксельрод, Поттер, 1964).

При изучении активности моноаминоксилазы в крови беременных женщин было обнаружено достоверное ее повышение при доношенной беременности (В. С. Ракуть, 1976).

В конце беременности содержание адреналина и норадреналина в плазме возрастает (Парьез с соавт., 1974). Л. П. Гроховский (1972) перед родами отмечает снижение выделения адреналина и повышение выделения норадреналина с мочой у беременных женщин. Повышение экскреции катехоламинов с преобладанием норадреналина наблюдается и при клинически выраженном подготовительном периоде к родам (К. А. Курышева, Ю. В. Раскуратов, 1975).

Саваилле (1975) полагает, что уменьшение количества адреналина и увеличение норадреналина в матке беременных животных перед родами является одним из основных звеньев и механизмов, играющих роль в возникновении родовой деятельности.

Все большее внимание уделяется исследователями характеру влияния катехоламинов на сократительную деятельность матки. В работах (А. Т. Кетмина, 1969, Эулера, 1946, Веста, 1947, Израэля с соавт., 1959) было показано, что адре-

налин тормозит спонтанную родовую деятельность, тогда как норадреналин стимулирует ее. При этом, эти данные представляют интерес еще и потому, что в современных условиях показано, что изолированный миометрий животных и женщин, как правило, обладает спонтанной сократительной и электрической активностью, характер и количественные показатели которых зависят от видовой принадлежности миометрия и от функции сократительного аппарата матки как вне беременности, так и при беременности и в родах (С. Л. Сашенков, 1981).

Это свидетельствует в пользу того, что катехоламины участвуют в развязывании родовой деятельности. В современных иностранных руководствах по акушерству, например, Барри Г. Врена (1981, Лондон), подчеркивается, что есть все основания считать, что начало родов, развязывание родовой деятельности начинается сложным процессом, который начинается у плода. Это проявляется прежде всего зрелостью тканей надпочечника плода, продуцирующих кортизон, который воздействует на плаценту таким образом, что начинает изменяться эстроген (прогестероновое соотношение, а также одновременно проявляется в повышении продукции количества простагландинов. Простагландины в свою очередь вызывают не только повышение амплитуды маточных сокращений, но также и повышение силы и продолжительности сокращений. Эти сокращения, воздействуя на нижний сегмент матки за счет передачи напряжения мышцы, вызывают за счет рефлекса Фергюсона продукцию окситоцина из задней доли гипофиза.

Так как роды являются очень сильным стрессом для женщины, требуют напряжения всех органов и систем, в том числе и адренергической, в основном, за счет ее активации, поэтому большинство исследователей находят повышенное содержание катехоламинов в крови и моче во время нормальных родов (Л. П. Бажанова, 1968, Л. В. Тимошенко, 1972, В. В. Меньшиков, 1973, Я. Л. Селепей, 1975, Е. М. Вихляева с соавт., 1977, Уоппила с соавт., 1974).

Изменение содержания катехоламинов в крови связано с выделением половых гормонов и кортикостероидов. Кортикостероиды активируют синтез фенилэтанола-метилтрансферазы и тормозят активность MAO и КОМТ. сенсibiliзируют адренорецепторы к норадреналину (М. Шехтман с соавт., 1976, Варгиель с соавт., 1976). Повышение содержания кортикостероидов в крови и плода во время родов отмечают многие авторы (Л. М. Кондратович, 1977, Гольдранд с соавт.,

1976 и др.). Во время родов значительно возрастает уровень адреналина в надпочечниках, что обеспечивает высокий выброс катехоламинов из них и активацию симпато-адреналовой системы (Ралвез с соавт., 1974). Аналогичных суждений придерживается и Куробе с соавт. (1975), который обнаружил, что эмоциональный и физиологический стресс в родах сопровождается выбросом норадреналина и увеличением активности допамин-В-гидроксилазы из симпатических нервных окончаний. Повышенное содержание адреналина в плазме было обнаружено в случаях, когда имелся страх в родах, повышенная болевая чувствительность (Сарсиа с соавт., 1955). Косвенным подтверждением повышения содержания катехоламинов является наличие сосудосуживающих реакций в ответ на болевые ощущения при нормальных родах (Г. Г. Хечинашвили, 1964). Тем не менее, Т. П. Бархатова (1974) в обзоре литературы, касающийся эндокрипной регуляции беременности у человека, высказывает мнение о незначительной роли катехоламинов во время родов. Действительно, ряд авторов обнаружил отсутствие изменений уровня катехоламинов и их метаболитов во время родов (К. Т. Драган, 1975, Израэль с соавт., 1959, Нохули, 1961, Кноблех с соавт., 1972). Однако в одних работах исследования проводились недостаточно чувствительными методами (хроматографическим, методом конденсации), в других — исследовали только выделенные метаболиты катехоламинов с мочой. О. М. Авакян (1977) в монографии по методам исследования высвобождения, рецепции и захвата катехоламинов также подчеркивает, что стремительный прогресс в изучении структуры и функции симпато-адреналовой системы, в фармакологической регуляции адренергических процессов обусловлен внедрением многочисленных методических подходов и приемов, в которых использованы новейшие достижения физики и химии. Почтение большого числа новых методов имеет, однако, и свою теневую сторону, так как создает реальную опасность дезориентации. Нередко встречаются работы, выполненные не лучшими и, что более опасно, неадекватными методами исследования. Это одна из причин возникновения противоречий между фактами и суждениями и появления неаргументированных гипотез.

Следовательно, есть все основания считать, что в процессе родового акта имеется активация симпато-адреналовой системы. При осложненном течении родового акта, например, при слабости родовой деятельности, патологической кровопотери отмечается снижение уровня катехоламинов в крови и

моче, в миометрии (Р. Г. Удиятуллина, 1969, Б. М. Венцовский, 1978 и др.). В послеродовом периоде наблюдается постепенное восстановление измененных функций, организм восстанавливает силы, затраченные во время родов. У здоровых родильниц повышается экскреция катехоламинов (Е. М. Вихляева с соавт., 1969, Годдэл, Диддл, 1971, Баргиель с соавт., 1976, Уоппила с соавт., 1977), особенно норадреналина. Иногда отмечается снижение выделения адреналина (Л. Г. Сотникова, 1968, 1975) при повышенной экскреции норадреналина.

В настоящее время огромное значение придается значению катехоламинов в патогенезе поздних токсикозов. Целый ряд работ показывает, что при отеке беременных отмечается значительное снижение экскреции норадреналина (Р. М. Гланц, С. И. Трегуб, 1969, 1970), тогда как Т. Н. Стронгина с соавт. (1972) не обнаружила достоверных различий в содержании адреналина и норадреналина по сравнению с группой здоровых беременных женщин. Ж. И. Сысоева (1978), А. Я. Братушик, М. С. Повжиткова (1969) обнаружили повышение экскреции катехоламинов при этой форме токсикоза. При гипертонии беременных отмечается значительное повышение выделения норадреналина при нормальном или слегка повышенном выделении адреналина (А. Я. Братушик с соавт., 1969, К. Л. Тарановский, 1969, Л. В. Тимошенко с соавт., 1969, А. С. Бергман, 1977). Эти изменения могут служить дифференциально-диагностическим признаком по отношению к гипертонической болезни, при которой не наблюдается изменений в содержании катехоламинов (В. В. Меньшиков, 1961, Т. Д. Большакова, 1965, Эулер, 1961, Брун, 1953). При нефропатии средней степени имеются данные о повышении экскреции катехоламинов (Зуснан, 1972, Н. С. Бакшеев, В. М. Чеплей, 1973 и др.). При этом ряд авторов указывает на преобладание норадреналина над адреналином (Е. И. Рыкунов, 1960, А. Я. Братушик с соавт., 1969, М. А. Петров-Маслаков, А. Н. Туголуков, 1973). Другие авторы, наоборот, указывают на резкое снижение норадреналина (М. М. Эйдельман, Е. Л. Лернер, 1965) при повышенном выделении адреналина с мочой (Л. Г. Сотникова, 1968, Р. М. Гланц с соавт., 1969, М. А. Петров-Маслаков с соавт., 1971). При тяжелой нефропатии, по данным Л. В. Тимошенко с соавт. (1969), Т. Н. Стронгиной с соавт., (1982), Сессюна (1966), отмечается значительное увеличение выброса катехоламинов с мочой. Другие исследователи говорят об истощении симпато-адреналовой системы и снижении экскреции катехоламинов (А. Я. Братушик с

соавт., 1969, Н. С. Бакшеев с соавт., 1973, Л. П. Гроховский, 1974, А. С. Слепых с соавт., 1976, Ж. И. Сысоева, 1978), К. А. Курышева, Т. А. Малых (1978), при тяжелых формах позднего токсикоза. Однако, имеются и единичные работы, в которых не было обнаружено каких-либо изменений в содержании катехоламинов в крови и моче при нефропатии (Врун, 1953, Хоху, 1960). Однако, применение авторами недостаточно точного биологического метода определения катехоламинов заставляет относиться к таким работам критически. Для исследования механизма изменения уровня катехоловых аминов представляют интерес работы, в которых определяется активность ферментов их метаболизма. Так, снижение активности моноаминоксидазы в крови и плацентарной ткани при поздних токсикозах беременных выявили В. И. Грищенко, Л. В. Дудко (1970), Е. И. Матеша с соавт., (1978). В литературе имеются сведения о том, что при поздних токсикозах беременных адренергические нервные структуры в миометрии выявляются более обильно, чем при неосложненной беременности (Л. В. Александрова).

Повышение уровня циркулирующих катехоламинов неблагоприятно влияет на состояние внутриутробного плода, приводя к сокращению сосудов плаценты, уменьшает плацентарную циркуляцию на 34,5%, вызывает брадикардию у плода, снижает артериальное давление (Розенфельд с соавт., 1976, Андерсен с соавт., 1976).

В родах, при изучении экскреции катехоламинов в моче суммарное выделение катехоламинов значительно ниже, чем у здоровых рожениц. При этом некоторые авторы отмечают преимущественное выделение норадреналина по сравнению с адреналином (Т. И. Лукичева, В. И. Стуклов, 1973, В. И. Стуклов, 1974, Е. М. Вихляева с соавт., 1977). По данным О. Н. Аржановой (1979), выявлено снижение функциональных возможностей катехоламинергических систем во время родов при позднем токсикозе.

Эти данные необходимо учитывать врачу при назначении адренергических веществ с целью лечения ряда осложнений при беременности, регуляции сократительной активности матки в процессе беременности и в родах, при лечении гипоксических состояний у плода и новорожденного.

ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Антиадренергические вещества широко применяются в лечебной практике как сосудорасширяющие, гипотензивные и другие лекарственные средства. В отличие от ганглиоблокирующих веществ антиадренергические вещества прерывают проведение эфферентного нервного возбуждения, действуя по ст ганглионарно, не влияя на передачу возбуждения в ганглиях.

2. 1. Адреноблокирующие вещества

Адреноблокирующие вещества в зависимости от преобладания их влияния на α - или β -адренорецепторы делят на две группы: α -адреноблокаторы и β -адреноблокаторы.

2. 1. 1. Альфа-Адреноблокаторы

Пирроксан (3'-фенилпирролидил-1)-6-пропионилбензо-1,4-диоктан) — новый оригинальный отечественный лекарственный препарат адреноблокирующего действия, который, начиная с дозы 1 мг/кг, блокирует преимущественно α -адренорецепторы независимо от места их локализации. Пирроксан, по данным С. С. Крылова, А. Т. Старых (1973), обладает выраженным и весьма избирательным адреноблокирующим периферическим и центральным действием, особенно в отношении структур (ядер) заднего гипоталамуса. Пирроксан является высокоэффективным лекарственным препаратом для лечения и профилактики заболеваний и состояний, основу которых составляет чрезмерное повышение симпатического тонуса—гиперсимпатикотония, сопровождающихся психическим перенапряжением (эмоциональный стресс), головными болями и чувством тревоги, при которых наблюдается бессонница, утомление и резкое падение работоспособности.

При психическом перенапряжении пирроксан в обычной разовой дозе (1—2 таблетки) усиливает внимание и умственную работоспособность у людей, снимает головные боли и устраняет чувство тревоги, напряженности. Прием пирроксана перед сном способствует быстрому засыпанию, а пробуждение протекает легко и является приятным, при этом возникает состояние полноценного отдыха, полноты сил и здоровья.

Пирроксан является высокоэффективным, быстродействующим средством для купирования, предупреждения и лечения диэнцефальных и гипертонических кризов симпати-

кóтонического характера и гипертензий гормонального происхождения. Лечебный эффект наступает в течение 30—40 минут, при этом нормализуется артериальное давление, снимается тахикардия, устраняется состояние эмоциональной напряженности, в частности, чувства страха, тревоги. Через 1—1,5 часа приступ полностью купируется.

Пирроксан показан также при лечении депрессивных состояний. Высокая лечебная эффективность пирроксана при разнообразных заболеваниях (аллергодерматозах, хронической крапивнице, экземе, при зуде, при климаксе) и патологических состояниях объясняется способностью пирроксана нормализовать патологическое возбуждение заднего отдела гипоталамуса, которые имеют место при названных заболеваниях и, вероятно, при других патологических состояниях, в основе которых лежит гиперсимпатикотония.

Способ применения и дозы. Внутрь (в таблетках), подкожно и внутримышечно. Рекомендуются дозы: внутрь — 0,015 в таблетке, 1—2 таблетки 1—3 раза в сутки. 1—3 мл 1% раствора 1—3 раза в сутки, подкожно, внутримышечно.

У большинства однократное применение обеспечивает хороший эффект. При купировании гипертонических кризов и дизцефальных симпато-адреналового типа подкожное или внутримышечное введение 15—30 мг (1,5—3,0 мл% раствора). Для профилактики проявлений болезней движения и других вестибулярных нарушений за 30—40 минут внутрь 30 мг (2 таблетки по 15 мг). При психическом перенапряжении — 15—30 мг (1—2 таблетки) в любое время суток и при бессоннице — принимать ежедневно. Таблетки и ампулы хранят в защищенном от света месте. При применении препарата возможны понижение артериального давления, брадикардия, усиление у больных стенокардией болей в области сердца. Препарат пирроксан, по мнению С. С. Крылова, Н. Т. Старых (1973), основывающихся на 7-летнем опыте его применения, не выявил противопоказаний. М. Л. Машковский (1977) указывает, что препарат противопоказан при тяжелых формах атеросклероза с выраженной стенокардией, нарушении мозгового кровообращения, выраженная сердечная недостаточность.

Фармакологическая характеристика пирроксана (С. С. Крылов, Н. Т. Старых). В действии адреналина на артериальное давление обычно наблюдается двухфазность. Внутривенное введение адреналина вначале вызывает кратковременный подъем артериального давления, вслед за тем происходит его снижение ниже исходного уровня. Подъем арте-

риального давления после введения катехоламинов связан с возбуждением альфа-адренорецепторов, а депрессорная реакция с возбуждением в-адренорецепторов. Под влиянием активных а-адреноблокирующих веществ развитие депрессорного эффекта адреналина вместо прессорного связано с блокадой а-адренорецепторов и с сохранением функции в-рецепторов (Алквист, 1948, 1962).

Мышцы мигательной перепонки, содержащие в основном а-адренорецепторы, после внутривенного введения пирроксана в дозе 1 мг/кг прессорный эффект адреналина не только устранялся, но и превращался в депрессорный: устранение прессорного эффекта адреналина и превращение его в депрессорный можно поставить в связь с блокадой а-адренорецепторов и сохранением функции в-адренорецепторов. Прессорное действие норадреналина тормозилось препаратом слабее по сравнению с адреналином, при этом эффект норадреналина уменьшался на 50%, но не извращался. При сравнении с известным периферическим а-адреноблокатором пипероксаном, пирроксан ослабляет эффект возбуждения симпатического нерва при введении тех же доз, которые оказывают адренолитическое действие.

Важной особенностью действия пирроксана является его способность защищать животных от смертельной дозы адреналина—в дозе 2 мг/кг.

В опытах на изолированных гладкомышечных органах пирроксан оказывал адреноблокирующее действие. Это действие распространялось на а- и в-адренергические рецепторы, заложенные в гладкой мускулатуре различных органов, например, в роге матки у морских свинок и др. Следует подчеркнуть, что пирроксан преимущественно блокировал альфа-адренорецепторы, независимо от места их локализации. В опытах на изолированном роге матки кролика препарат в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ блокировал реакцию на мезатон и ослаблял сократительный эффект норадреналина от 62 до 29%.

Пирроксан, по сравнению с другими соединениями (пипероксан, аминазин, галоперидол), является наиболее активным периферическим адреноблокатором. Он оказывает адреноблокирующий эффект в относительно малых дозах (0,1 мг/кг), когда еще не проявляется нейроплегическое действие. Пирроксан активнее галоперидола и аминазина в отношении торможения а-адренорецепторов изолированных органов—изолированного рога матки, полоски аорты примерно в 1,5—2 раза. Препарат, наряду с периферическим адреноблокирующим действием, обладает сильным и продолжи-

тельным действием как гипотензивное средство. При этом гипотензивный эффект продолжается более 4-х часов. В дозе 1 мг/кг снижал артериальное давление на 57,5%, дибазол в дозе 0,5 мг/кг только на 4—6%, а восстановление артериального давления наступало через 2—6 минут. Аминазин уступает по гипотензивному действию пирроксану. В опытах на собаках внутримышечное введение пирроксана вызывало снижение артериального давления на 50% с 70 мм до 35 мм рт. ст. и не отмечено изменений электрокардиограммы; при приеме внутрь препарат в дозе 1 мг/кг вызывал снижение артериального давления через 20—30 минут и снижение его было меньше, чем при внутримышечном введении препарата. Кроме того, пирроксан оказывал отчетливый коронарорасширяющий эффект. При этом, блокада адренорецепторов пирроксаном носит обратимый характер. При выяснении механизма действия пирроксана на кровяное давление у кроликов было показано, что препарат оказывает слабое центральное сосудорасширяющее действие. Для суждения о влиянии препарата на ганглионарную передачу использовали С. С. Крылов и Н. Т. Старых различные ганглии симпатической и парасимпатической нервной системы. При этом было выяснено, что пирроксан нарушает передачу нервного импульса с постганглионарных окончаний симпатического нерва на адренореактивные структуры, т. е. обладает адреноблокирующим действием, т. е. пирроксан—вещество, обладающее гипотензивным эффектом, в основе которого лежит адреноблокирующее действие.

Известно, что в целомом организме адреноблокирующие свойства вещества проявляются, в первую очередь, в виде выраженной и длительной гипотензии. Предварительное введение атропина в дозе, полностью блокирующей хонореактивные биохимические структуры сосудов, то оказалось, что степень гипотензивной реакции при введении пирроксана на фоне атропина существенно не меняется, не влияет также и на гистаминные структуры.

Наиболее вероятный механизм гипотензивного действия пирроксана состоит в его способности блокировать адренореактивные системы, находящиеся в стенках сосудов. Доказательством является то, что происходит уменьшение или извращение прессорного действия адреналина и ослабление эффекта норадреналина и изадрина на фоне предварительного введения пирроксана. Пирроксан вызывал незначительное уменьшение прессорного эффекта никотина, что можно рассматривать как результат слабого угнетающего влияния

препарата на н-холинорецепторы симпатических ганглиев и мозговой слой надпочечников, т. е. препарат оказывает слабое влияние на н-холинорецепторы периферической нервной системы. Чувствительность м-холинорецепторов заметно не изменяется под влиянием пирроксана. Препарат обладает слабым папавериноподобным действием, не угнетает рецепторы серотонина. Препарат обладает сравнительно низкой токсичностью (ЛД₅₀), у мышей при внутривенном введении составляет 150 мг/кг.

Пирроксан оказывает влияние на центральную нервную систему в виде блокирующего воздействия на адренореактивные структуры задне-патерального гипоталамуса и оказывает также блокирующее влияние на адренореактивные структуры ретикулярной формации. Препарат, в отличие от других средств, обладающих адреноблокирующим действием (аминазин, галоперидол, оказывает более мягкое влияние на центральную нервную систему и обладает более узким спектром фармакологического действия, т. е. он является более чистым адреноблокирующим. Среди экспериментальных предпосылок к лечебной эффективности препарата, необходимо учитывать опыты на обезьянах (павианах-гамадрилах) в устранении гипертензивных состояний. Так, внутримышечное введение пирроксана в дозе 0,5 мг/кг вызывало снижение максимального артериального давления на 29% и минимального на 45%. При увеличении дозы до 0,75—1,0 мг/кг падение артериального давления наступало в первые 6—15 минут и примерно через 1 час оно достигало своего максимума и в последующие 2 часа оставалось на низком уровне: максимальное в среднем на 27% и минимальное на 46%. Восстановление артериального давления происходило медленно в течение 3—4 дней, при этом обезьяны становились более спокойны и более общительны с медицинским персоналом. Одновременно, учитывая одну из особенностей действия адреноблокирующих веществ усиливать эффект наркотиков и снотворных, было показано, что препарат потенцирует действие хлоралгидрата как представителя корковых снотворных и барбитала как стволового наркотического средства. Пирроксан, таким образом, блокируя эффекты преимущественно α-адренорецепторов, в то же время не нарушает условнорефлекторной деятельности и не влияет на биологическую активность мозга.

2. 1. 2. Бета а-Адреноблокаторы

Анаприлин. Синонимы: пропранолол гидрохлорид, индераз, обзидан и др. Анаприлин является специфическим в-адреноблокатором. Применяют анаприлин для лечения стенокардии, нарушений сердечного ритма, а также некоторых форм гипертонической болезни в гипертензивных состояниях при беременности. Адреноблокаторы являются антагонистами изадрина, который относится к типичным стимуляторам в-адреноблокаторов. В эксперименте установлено, что после введения в-адреноблокаторов адреналин не вызывает падения артериального давления, не расширяет бронхов, не изменяет ритм и силу сердечных сокращений. Под влиянием в-адреноблокаторов уменьшается частота сердечных сокращений, при этом ударный объем и периферическое сопротивление несколько снижается, оказывают отрицательное инотропное действие. Анаприлин снижает артериальное давление с параллельным уменьшением поглощения миокардом кислорода. Так, в острых опытах на кошках С. П. Трофименко, М. Д. Гасвой, А. А. Зайцев и др. (1978) показали, что аминазин в дозе 2 мг/кг практически выключает или извращает вазопрессорное действие адреналина и эфедрина. При этом системное давление снижалось. Аминазин, блокируя преимущественно а-адренорецепторы сосудов, оставляет интактными в-адренорецепторы. Поэтому адреналин в дозе 5 мкг/кг и эфедрин в дозе 2 мг/кг вызывают в обычных условиях повышение системного давления и тонуса внутри- и внечерепных сосудов. На фоне же аминазина (2 мг/кг) вазопрессорный эффект адреналина и эфедрина резко ослабляется или извращается. Установлено, что пропранолол влияет на центры регуляции кровообращения. В малых дозах он повышает симпатический тонус и усиливает вазомоторные рефлексы, в больших дозах он снижает тоническую и рефлекторную активность симпатических нервов, приводя к угнетению вазомоторных рефлексов (Э. А. Бендигов, Р. С. Мирзоян, 1971). В то же время данные о влиянии в-адреноблокаторов на мозговое кровообращение крайне противоречивы. Так, по данным Агуади с соавт., (1976), уменьшается мозговое кровообращение, на увеличение церебрального кровотока указывают В. Г. Мальцев и М. Д. Гасвой (1977). Р. С. Мирзоян (1977) показал, что обзидан вызывает двухфазное изменение мозгового кровотока. Л. Н. Дорохова (1982) при изучении влияния обзидана в дозах 0,2 мг/кг и 1 мг/кг, внутривенно на мозговой кровоток в условиях острой церебральной

ишемии показала, что влияние обзидана на регуляцию мозгового кровообращения зависит от условий церебрального кровообращения, так обзидан в дозе 0,2 мг/кг существенно не изменял артериального давления и вызывал более чем на 90 минут снижение мозгового локального кровотока. В то же время известно, что введение изадрина увеличивает мозговой кровоток (Овман, 1979). При изучении концентрации норадреналина в плазме при эссенциальной гипертензии в условиях длительного применения блокаторов в-адренорецепторов с помощью окспренолола Джонсоном, Даниелем, Намильтоном, Рейдом (1980) было показано, что длительное применение вещества ведет к повышению уровня норадреналина, снижению артериального давления и частоты пульса. При этом концентрация норадреналина в плазме не зависит от частоты и способа введения вещества. Работа представляет интерес еще и потому, что показано: уровни концентрации норадреналина в плазме крови не коррелируются с концентрацией вещества в плазме. Изменения в концентрации норадреналина в плазме подчеркивают быстрее периферический, чем центральный механизм действия блокаторов в-адренорецепторов. Показано повышение устойчивости миокарда к ишемии при использовании блокады в-адренергических рецепторов (В. Ф. Портной, А. В. Мачулин и др., 1979). При этом механизм действия в-адренергических блокаторов основан на том, что, будучи близкими по структуре к симпатомиметикам, они конкурентно связывают в-рецепторы, вызывают угнетение аденилциклазы, вследствие чего уменьшается образование стимулятора обменных процессов в клетке — циклического аденозинмонофосфата. Вследствие уменьшения силы и частоты сердечных сокращений снижается потребность миокарда в кислороде. Некоторые центральные а-адреноструктуры, которые блокируются предварительно, предусматривают истощение запасов тканевого норадреналина в сердечной мышце (Н. А. Новикова, В. Б. Исаченко, Н. И. Кудряшова, 1978). Особенно следует отметить существенный вклад в развитие этой проблемы работы В. Кюблер, Ф. Каден, Б. Кремер, В. Мойрер, А. Шемиг (1981), которые выявили у пациентов с ограниченной функцией сердца пропорционально тяжести заболевания нарастающие симпато-нейрональную активности, измеряемой по увеличению норадреналина с мочой. Повышено также и выделение адреналина, в отличие от имеющих в литературе сообщений, — у пациентов с тяжелой недостаточностью сердца. В плазме крови было отмечено повышение содержания нор-

адреналина и менее резко повышение уровня адреналина, в то время как концентрация допамина в плазме изменялась лишь незначительно. Авторы полагают, что повышенная симпатическая стимуляция сердца за счет увеличения симпатонейрональной и симпато-адреналовой активности является целесообразным компенсаторным механизмом при снижении недостаточности сердца сократимости миокарда. Ныне общепризнано мнение о конкурентном торможении блокаторами бета-рецепторов возбуждения бета-рецепторов, индуцированного катехоламинами. Не выяснен при этом вопрос, оказывают ли блокаторы бета-рецепторов непосредственное влияние на обмен катехоламинов, помимо своего конкурентного влияния на действие катехоламинов. В повышении концентрации катехоламина в плазме крови у пациентов с недостаточностью сердца может непосредственно участвовать само сердце, т. к. оно, как эндокринный орган, может синтезировать допамин и норадреналин. Определяемое в коронарно-венозной крови содержание катехоламинов по количеству не соответствует концентрации катехоламинов в синаптических промежутках, которая изменяется вследствие влияния различных источников выделения. При изучении влияния на симпатическую активность лечения бета-блокаторами В. Кюблер с соавторами (1981) выявили, что действие блокаторов бета-рецепторов не вызывает ни значительного изменения нейронального или экстранейронального поглощения, ни изменений ферментативного распада вследствие активности катехол-о-метилтрансферазы или активности моноаминоксидазы. Постоянство уровня процессов выделения катехоламинов при действии блокаторов бета-рецепторов позволяет сделать вывод о том, что изменения концентрации катехоламинов в плазме непосредственно связаны с изменениями концентрации катехоламинов на рецепторе, т. е. изменениями симпатических импульсов. Если допустить, что свойства рецепторов остаются постоянными, то путем определения концентрации катехоламинов в плазме можно дать ответ на вопрос об изменениях симпатической активности под влиянием блокаторов бета-рецепторов в состоянии покоя и нагрузки, а также и после прекращения терапии. При даче здоровым сердцем пропранолола по 60 мг 3 раза в сутки отмечается известное снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Под действием блокаторов бета-рецепторов уровень адреналина в плазме в состоянии покоя почти не меняется. После субмаксимальной нагрузки в условиях влияния блокаторов бета-рецепторов, нао-

борот, было установлено резкое повышение уровня адреналина в плазме по сравнению с уровнем его в контрольном периоде (исследования были проведены через 6 ч. и через 3 недели от начала дачи лекарства).

Через 48 ч. и через 3 недели после прекращения приема лекарства уже больше не обнаруживалось повышение уровня адреналина. Аналогичные изменения наблюдаются относительно и уровня норадреналина: во время и после приема лекарства-блокатора бета-рецепторов. Содержание допамина в плазме имело лишь тенденцию к незначительному повышению в условиях нагрузки. Выявленные повышенные уровни адреналина и норадреналина в плазме в условиях субмаксимальной нагрузки можно расценивать как признак повышенной симпатической стимуляции во время блокады бета-рецепторов. Таким образом, положительное действие блокаторов бета-рецепторов при некоторых видах недостаточности сердца базируется на уменьшении работы сердца, а не интерференции с обменом катехоламинов.

Большинство в-адреноблокаторов хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, в связи с чем они вполне пригодны для приема внутрь. Оптимальная концентрация пропранолола в крови после приема препарата внутрь определяется в интервале от 45 до 120 минут. Время полураспада при внутривенном введении 60 мин., при приеме внутрь — 2 ч. Около 90% препарата выделяется с мочой в виде метаболитов — 4 гидрокси-пропранолола и нафтоксимолочной кислоты (Хаушилд, 1972). Интенсивное изучение клинической фармакологии в-блокаторов, проводящееся в последнее время, привело к расширению сферы их применения, так что в настоящее время трудно найти клинику, в которой бы не прибегали к в-адреноблокаторам при самых различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы (С. Н. Голиков, Ю. И. Фишзон-Рысс, 1978 и др.). Наиболее широкое распространение получил анаприлин (индерал) для лечения гипертонической болезни, особенно в начальной стадии.

Назначают анаприлин внутрь за 15—30 минут до еды, начиная с 0,01—0,02 г (10—20 мг) 3—4 раза в день. При необходимости дозу увеличивают каждые 3—4 дня до общей суточной дозы 160 мг. При недостаточном эффекте и отсутствии побочных эффектов доводят суточную дозу до 200—300 мг. Курс лечения 3—4 недели.

Возможны побочные явления в виде общей слабости, головокружения, брадикардии, кожного зуда.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 и 0,04 (10 и 40 мг). В

ГДР препарат производится под названием «Обзидан», в СФРЮ—под названием «Индерал» в таблетках по 10 и 40 мг и в ампулах по 1 и 5 мл 0,1% раствора (1 и 5 мг в ампуле). Обычно вводят сначала 1 мг (1 мл 0,1% раствора), затем дозу повторяют с промежутками 2 мин., до появления эффекта, всего вводят не более 10 мг, медленно (под наркозом вводят дозу не более 5 мг).

Механизм гипотензивного действия в-адреноблокаторов представляется достаточно сложным, может зависеть от их способности повышать чувствительность баррорецепторов, снижать минутный объем сердца, подавлять секрецию ренина, способствовать синтезу метаболитов, обладающих гипотензивным действием, тормозящим влиянием на механизмы центральной регуляции тонуса вегетативной регуляции. Изучен механизм действия пропранолола на моторную стимуляцию, вызванную активацией постсинаптических рецепторов катехоламинов (Халлберг, Алмгрен, Энгель, Джонасон, 1981). В последние годы Бриан, Колс, О'Донелл, Вансталл (1981) выдвигают гипотезу о том, что бета₁-адренорецепторы есть «иннервирующие» рецепторы для нейронального высвобождения норадреналина, а бета₂-адренорецепторы как «гормональные» рецепторы для циркулирующего адреналина и, второе, — экстранейропальные метаболизирующие системы, главным образом, важные для распада циркулирующих катехоламинов, воздействующих на бета₂-адренорецепторы.

Бета-адренорецепторы могут влиять на метаболизм углеводов, при этом наиболее постоянным является угнетение гликогенолиза в сердечной мышце. Механизм гликолитического и липолитического действия в-блокаторов сводится к устранению активирующего влияния катехоламинов на систему аденил-циклазы, что приводит к снижению уровня гликогена в тканях и уменьшению содержания глюкозы в крови, щелочной кислоты и свободных жирных кислот. Некоторые авторы применяют бета-адренергическую блокаду пропранололом (0,15 мг/кг веса тела) с изучением метаболического ответа при оперативных вмешательствах на органах малого таза (Купер, Петерсон, Махитер, Налл, 1980).

Интенсивно изучаются вопросы о возможности лечения шока в эксперименте с использованием кортикостероидов и с одновременным изучением эффектов адренергического нейрона и ганглиоблокаторов на гемодинамику и содержание катехоламинов в плазме (Хаклунд, Хелман, Хэггендэл, Лундберг, 1980). Авторами было показано, что в этих условиях стероидное воздействие осуществляется через механизм с уча-

стием норадреналина и с отчетливым повышением его в плазме концентрации с сопутствующим снижением в плазме концентрации адреналина после альфа-адренергической блокады рецепторов.

Таким образом, анаприлин (проланолол, индерал) обладает выраженным антиаритмическим действием. Отчетливо уменьшает силу сердечных сокращений, в связи с чем снижается потребность миокарда в кислороде, вызывает спазм бронхов и усиление перистальтики кишечника, снижает артериальное давление. В-адреноблокаторы противопоказаны при бронхиальной астме, выраженном замедлении атриовентрикулярной проводимости, сердечной недостаточности, значительней брадикардии, при диабетическом кетоцидозе и ацидозе другого генеза. Недостаточность кровообращения, по мнению С. Н. Голикова с соавт., (1978), не является противопоказанием. если в-адреноблокаторы назначают в сочетании с сердечными гликозидами.

Побочные явления, которые бывают довольно многообразными при использовании в-адреноблокаторов Г. А. Глезер (1974) систематизирует следующим образом: 1) ослабление сократительной способности миокарда с развитием явлений сердечной недостаточности, в связи с чем у больных с выраженным поражением миокарда рекомендуется совместное применение в-блокаторов с препаратами наперстянки; 2) брадикардия (чаще при применении пропранолола), компенсируемая препаратами группы атропина, а в случае неэффективности последних—алупентом и изадрином; 3) замедление внутрисердечной проводимости; 4) снижение артериального давления, чаще систолического; 5) бронхоспазм, купируемый ингаляциями алулента и приемом внутрь теофедрина или введением в вену эуфилина; 6) поносы, устраняемые препаратами белладонны или атропином; 7) иногда отмечаются тошнота, бессонница.

2. 1. 3. Вещества, нарушающие образование адренергического медиатора Метилдофа (метидопум, допегит, альдомет)

А-метилдофа является антиадренергическим веществом, действие которого связано с образованием «ложных» адренергических медиаторов. По современным представлениям, а-метилдофа превращается в а-метилдофамин, затем а-метилнорадреналин. Последний взаимодействует с адренергическими рецепторами, но менее активно, чем медиатор норадре-

налин. (М. Д. Машковский, 1977). Введение метилдофа в организм приводит к ослаблению адренергических процессов. Применяют препарат как гипотензивное средство, уменьшающее периферическое сопротивление сосудов и эффективное при гипертонической болезни, хорошо переносится больными и меньше вызывает побочных эффектов, чем симпатолитики, оказывает также и седативный эффект.

Назначают метилдофа внутрь в виде таблеток по 0,25 г. Начальная доза — 0,25—0,5 г, в день, затем дозу увеличивают до 0,75—1,0 г, а при недостаточном эффекте до 1,5—2,0 г. в сутки.

2. 1. 4. Производные имидазола имидазолина Клофелин (клондин, гемитон, катепресан)

Клофелин является производным имидазолина, влияет на адренергические системы, но имеет особый характер действия — специфическим является его гипотензивный эффект. Непосредственно после парантерального введения препарата наблюдается кратковременное повышение артериального давления, связанное с возбуждением периферических α -адренорецепторов, затем развивается стойкое понижение артериального давления. Механизм гипотензивного действия связан с возбуждением α -адренорецепторов центральных адренергических нейронов, оказывающих тормозное влияние на сосудодвигательный центр продолговатого мозга. На синтез катехоламинов и их содержание в организме препарат не влияет. Клофелин оказывает также гипотензивный эффект, связанный с влиянием его на ретикулярную формацию ствола мозга.

Гипотензивный эффект сопровождается уменьшением периферического сопротивления сосудов, в том числе сосудов почек. Применяют клофелин в терапевтической практике при лечении гипертонической болезни, в том числе при лечении гипертонической болезни, обусловленной хронической почечной недостаточностью.

Так, при позднем токсикозе беременных имеется повышение уровня катехоламинов в крови, перенапряжение возбудимости нервных центров, целесообразно с целью восстановления катехоламинергических систем применять гемитон. Так как препарат обладает гипотензивным, седативным и небольшим диуретическим эффектом, то он и оказывает выраженный гипотензивный эффект. По механизму своего действия гемитон залеживает высвобождение био-

генных аминов из депо и тормозит выделение норадреналина из симпатических нервных окончаний. Препарат эффективен в весьма малых дозах. При приеме внутрь назначают с 0,75 мг до 2—4 раз в сутки. Если гипотензивный эффект недостаточен, увеличивают разовую дозу через каждые 1—2 дня на 0,0375 мг (1/2 таблетки), содержащей 0,075 мг, до 0,15—0,3 мг на прием 2—4 раза в сутки. Суточная доза 0,3—0,45 мг. Внутримышечно или подкожно или внутривенно целесообразно назначать при высоком артериальном давлении или с целью удобства в процессе родового акта или для получения быстрого снижения артериального давления. Вводят 0,5—1 мл 0,01% раствора (0,05—0,1 мг). При внутривенном применении 0,5—1 мл 0,01% раствора клофелина разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят медленно в течение 3—5 минут.

2. 2. Бета-Адреномиметики

За последние годы, в результате разнообразных исследований, было показано, что возбуждение тормозных в-адренорецепторов приводит к релаксации матки, прекращению ее сокращений. Релаксация матки происходит вследствие прямого тормозящего влияния возбужденных в-адренорецепторов на мифбриллы матки и одновременного торможения системы мембранных рецепторов, стимулирующих матку (А. Н. Кудрин, 1977).

Партусистен (фенотерол, 1165а) фирмы Бернгер-Ингельхайм.

По современным представлениям, принципиальной основой действия нейротропных веществ является их влияние на синаптическую передачу (В. В. Закусов, 1968). Под влиянием первого импульса, распространяющегося по аксону нервной клетки, из нервного окончания в синаптическую щель выделяется специфический нейромедиатор, который воздействует на постсинаптическую мембрану последующего в цепи нейрона, где расположены специфические для данного нейромедиатора постсинаптические рецепторы (Т. Т. Бондаренко, 1979). В последнее время получены данные о том, что нервные окончания наряду с уже известными функциями—синтеза, хранения, освобождения и нейронального захвата нейромедиаторов—обладают еще одной функцией: они способны регулировать высвобождение нейромедиатора в синаптическую щель, что осуществляется, видимо, за счет локализованных на нервных окончаниях специфических рецепторов, которые

были названы пресинаптическими или ауторецепторами. Была выдвинута гипотеза, согласно которой норадренергические нервные окончания несут на своей наружной поверхности α -адренорецепторы, способные регулировать вызванное нервной стимуляцией освобождение норадреналина. Эти рецепторы получили название пресинаптических или ауторецепторов. Согласно выдвинутой гипотезе, пресинаптические α -адренорецепторы нервных окончаний включаются в регуляцию освобождения нейромедиатора через механизм отрицательной обратной связи. Освобождающийся из нервных окончаний нейромедиатор, достигая пороговой концентрации в синаптической щели, воздействует не только на адренорецепторы эффекторной клетки, но и на пресинаптические α -адренорецепторы, включая механизм отрицательной обратной связи, который тормозит дальнейшее освобождение медиатора. Известно, что освобождение медиатора из нервных окончаний при их стимуляции зависит от экстранейрональной концентрации ионов кальция. Сделан также важный вывод о том, что пре- и постсинаптические α -адренорецепторы неидентичны по своей природе, структуре и их различным средством к одному и тому же веществу (Дубокович, Лангер, 1974).

Несколько позднее было выдвинуто положение, что, кроме пресинаптических механизмов отрицательной обратной связи, в норадренергических нервных окончаниях функционирует механизм положительной обратной связи, который запускается через активацию пресинаптических β -адренорецепторов (Лангер с соавт., 1974, 1975). Оказалось, что освобождение медиатора в смысле его облегчения «запускаемой» активацией пресинаптических β -адренорецепторов зависит от уровня циклического 3', 5'-аденозин-монофосфата (цАМФ) в норадренергических нервных окончаниях (Лангер, 1974). В 1977 году Лангер выдвинул в результате обобщения всех полученных данных рабочую гипотезу относительно регуляции освобождения медиатора из норадренергических нервных окончаний. Согласно этой гипотезе, авторегуляция вызванного нервной стимуляцией освобождения норадреналина осуществляется двумя пресинаптическими механизмами. Первый, опосредуемый пресинаптическими β -адренорецепторами, может активироваться низкими концентрациями норадреналина в синаптической щели (начальный этап выделения медиатора), что ведет к увеличению освобождения медиатора (положительная обратная связь). Второй механизм, опосредуемый через пресинаптические α -адренорецепторы, запускается,

когда в синаптической щели достигаются более высокие порогенные концентрации медиатора, что ведет к торможению дальнейшего освобождения медиатора (отрицательная обратная связь). При этом в нервных окончаниях присутствуют оба пресинаптических механизма обратной связи, независимо от того, опосредуется ли ответ эффективным органа или в-типом адренорецепторов. В адренергических нервных окончаниях, кроме α - и β -пресинаптических адренорецепторов, описаны дофаминовые рецепторы, которые, как и норадреналиновые, тормозят освобождение норадреналина. Здесь же имеются пресинаптические мускариновые рецепторы, тормозящие освобождение норадреналина, и пикотиновые, облегчающие освобождение норадреналина. Показано тормозное действие простагландинов E на освобождение медиатора из норадренергических нервных окончаний (Хедквист, 1970). Есть указания на существование пресинаптических опиатных рецепторов, которые активируются морфином, а также мет- и лей-энкефалинами, что приводит к угнетению освобождения норадреналина. Эти положения получают значительное развитие в настоящее время. Изучаются вопросы об эффектах катехоламинов и других симпатомиметических аминов на вазоконстрикцию в условиях адренергической стимуляции (Су, 1980), содержание циклических нуклеотидов в ганглиях (Квензер с соавт., 1980), о взаимоотношениях в центральных структурах серотонина и норадреналина (Херокс с соавт., 1980), влияние на сердечно-сосудистую систему, как в норме, так и при гипертензивных состояниях в условиях эксперимента и клиники (Коллиер с соавт., 1980, Патрик с соавт., 1980, Тирер, 1980, Феурстайн с соавт., 1981, Фостер с соавт., 1980, Гарсиа с соавт., 1980, Стелла с соавт., 1980, Гиагони с соавт., 1980).

Каково может быть практическое значение знания о наличии пресинаптических рецепторов? Т. Т. Бондаренко (1979) полагает, что 1) пресинаптические рецепторы могут быть местом дисрегуляции, так же как и регуляции в норме, т. е. местом, где возникают нарушения, 2) эти рецепторы могут быть местом действия нейрофармакологических веществ.

Определенные пресинаптические α -адренорецепторы могут активизироваться или блокироваться независимо от постсинаптических α -адренорецепторов. Кроме того, пресинаптические рецепторы могут опосредовать не только терапевтические, но и побочные эффекты веществ.

Партусистен является чрезвычайно эффективным при лечении угрожающих преждевременных родов, аномалий родовой деятельности, при лечении нарушений маточно-плацент-

тарного кровообращения. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови достигает уже через 2 часа после перорального применения. Отмечен весьма низкий трансплацентарный переход препарата. Партусистен, являясь бета-адреномиметическим средством, обладает выраженным бронхолитическим и токолитическим действием. Препарат обладает в 3—10 раз более сильным расслабляющим действием по сравнению с алунопентом. Как правило, высокий токолитический эффект отмечается при длительной внутривенной инфузии препарата. Дозировка должна быть индивидуальная, принимаемая во внимание действие и переносимость препарата. В большинстве клинических наблюдений рекомендуется оптимальная парентеральная доза партусистена от 1 до 3 мкг/минуту с колебаниями при необходимости от 0,5 до 4 мкг/минуту.

Рекомендуется 1 ампулу партусистена (10 мл) развести в 250 мл инфузионной жидкости, например, в растворе 5% глюкозы, где 20 капель соответствует 1 мл, что равняется в свою очередь 2 мкг партусистена. Таким образом, 10 капель содержит 1 мкг партусистена.

После окончания инфузии партусистена необходимо лечение продолжить путем перорального применения препарата для профилактики возникновения маточных сокращений, особенно при угрожающих преждевременных родах.

Дозировка при приеме препарата внутрь равняется 1 таблетка = мг, прием необходимо продолжать каждые 3—4 часа, ежедневно 6—8 таблеток. Во время применения партусистена следует регулярно следить за частотой сердцебиения плода, пульса матери и величинами артериального давления. Это обусловлено тем, что возбуждение в-адренорецепторов сердца приводит к учащению сердечных сокращений и их усилению, вследствие чего темп сокращений сердца у матери может учащаться до 100—120 ударов в мин. При сильных сокращениях левого желудочка отмечаются заметная пульсация сонных артерий и ощущение толчков в голове. Возбуждение в-адренорецепторов артериальных сосудов приводит к их расширению и, как следствие этого, к падению артериального давления и возможному развитию ортостатического коллапса, поэтому стимуляторы в-адренорецепторов вводят в вену осторожно и под наблюдением медицинского персонала. Для устранения или уменьшения указанных отрицательных действий стимуляторов в-адренорецепторов на сердечно-сосудистую систему применяют изоптин. Он, устраняя отрицательные влияния партусистена, не уменьшает положительного

влияния их на матку. Изоприн вводят в таблетках перед введением стимуляторов в-адренорецепторов или одновременно с ними, так как изоптин (верапамил) за счет антагонизма по отношению к ионам кальция, уменьшает тахикардию, при этом не влияет на величину артериального давления.

У беременных и рожениц с сахарным диабетом необходимо тщательно следить за углеводным обменом, так как вещество может привести к повышению сахара в крови. При внутривенном введении партусистена эффект наступает через 10 минут, при оральном применении (внутри) действие препарата начинается через 30 минут и прекращается через 3—4 часа.

Противопоказания. Партусистен нельзя применять при наличии тиреотоксикоза, при заболеваниях сердца, особенно при наличии тахикардии, нарушениях ритма сердца, при стенозе аорты, при глаукоме, при внутриматочной инфекции.

Бриканин (тербуталин) влияет так же, как и партусистен на бета₂-адренорецепторы, по классификации Лэндса с соавт. (1987), который подразделил в-рецепторы на два подтипа— В₁ и В₂-адренорецепторы. При этом В₂-адренорецепторы имеют высокую избирательность, например, для миометрия, гладкой мускулатуры бронхов, в то время как стимулирующие бета₁-рецепторы незначительно. Длительность лечебного эффекта бриканила продолжается 6—8 часов. Препарат обладает слабой токсичностью. Тератологические исследования, проведенные на животных, не выявили признаков, указывающих на поражение эмбрионов, препарат не обладает также канцерогенным действием. Бронхоспазмолитическое действие препарата в 2 раза превышает таковое орципреналина (алупента). Тербуталин обладает антианафилактическим действием, препарат блокирует выработку гистамина, вызванную антигеном. Так как гладкие мышцы бронхов и миометрия содержат рецепторы типа бета₂. Их стимуляция приводит к релаксации органов.

В эксперименте тербуталин блокирует контрактильность изолированной матки человека. Избирательный блокатор бета₁-рецепторов (практолол) не предотвращает этот эффект тербуталина, что дало основание для его применения в клинической практике врача-акушера.

При введении препарата внутривенно со скоростью 5—20 мкг/минуту бриканил эффективно снижал активность матки, вызванную окситоцином или простагландином Ф_{2а}. Эффект проявляется немедленно.

Дозировка. В одной ампуле содержится 0,5 мг сульфата тербуталина в 1 мг водного раствора. В одной таблетке содержится 2,5 мг сульфата тербуталина. Оптимальная разовая доза 2 таблетки.

Ютопар (ритодрин) фирмы Филипс-Дупхар, Амстердам, Голландия. Химическая структура ритодрина: эритро-п-гидрокси-а-(1-) п-гидроксифенетил)-амино(этил) бензил алкоголь-гидрохлорид. Ритодрин, активный компонент есть ютопар, состоит в основном из гидрохлорида. Ютопар является маточным релаксантом, который и активен как при приеме внутрь, внутримышечно или внутривенно. В основном угнетает маточные сокращения как по частоте, так и по интенсивности. Показаниями для его применения являются угрожающие преждевременные роды после 20 недельного срока беременности, профилактика преждевременных родов после оперативных вмешательств, например, наложения циркулярного шва по Широдкару, острый плодовый дистресс плода в родах, особенно в случаях гиперактивности матки или сдавлении пупочного канатика.

При лечении преждевременных родов при внутривенной инфузии начало терапии должно проводиться при малейших симптомах угрозы прерывания беременности. Начальная доза препарата составляет 0,05 мг/минуту с постепенным повышением дозы по 0,05 мг/минуту каждые 10 минут до тех пор пока не будет получен отчетливый клинический эффект. Эффективные лечебные дозы обычно находятся в пределах между 0,15 и 0,3 мг/минуту. Обычно длительность инфузии ютопара должна быть на протяжении от 12 до 48 часов с момента появления маточных сокращений.

При внутримышечном применении препарата вводится 10 мг. Если не получен клинический эффект, то вновь вводится 10 мг препарата на протяжении одного часа с начала лечения. В последующем вводится 10—20 мг препарата каждые 2—6 часов, на протяжении также не менее 12—48 часов. Дозы препарата могут повышаться или понижаться соответственно терапевтическому эффекту или появлению побочных эффектов.

Прием ютопара внутрь обычно применяется в виде таблеток после парентерального лечения препаратом: одну таблетку (10 мг) каждые 2—6 часов, доза также может повышаться или понижаться в соответствии с лечебным эффектом или появлением побочных эффектов.

При назначении препарата после оперативных вмешательств при беременности проводится так же, как при лечении

самых начальных признаков угрожающих преждевременных родов.

При лечении симптомов нарушения жизнедеятельности плода в родах, дистрессе, симптомах угрожающей или начавшейся асфиксии плода, особенно обусловленной гиперактивностью матки или сдавлением сосудов пуповины препарат должен применяться в начальной дозе 0,05 мг/минуту внутривенно и постепенно, каждые 15 минут доза должна быть повышена до того уровня, когда снижается маточная активность или уменьшаются или исчезают симптомы дистресса плода. Наиболее эффективной дозой следует считать дозы в пределах 0,15—0,3 мг/минуту. В случаях, когда отмечается значительная тахикардия плода (свыше 25 ударов по сравнению с нормой или симптомы тяжелого метаболического ацидоза с рН меньше, 7,10 из головки подлежащей части плода по методу Залинга), то в этих случаях нецелесообразно лечение ютопаром. Противопоказания: сердечно-сосудистые заболевания у матери, тяжелые, массивные кровотечения из половых путей, любые условия, способствующие пролонгированию беременности у матери, представляющие опасность для плода. Побочные эффекты: обычно, в терапевтических дозах побочные эффекты не имеют места, и беременные хорошо переносят препарат. Изредка, как и при приеме партусистена, бриканила, особенно при внутривенном введении отмечается умеренная тахикардия, для чего необходимо снизить или прекратить инфузию препарата или применить изоптин, при этом необходимо избегать того обстоятельства, когда у здоровых соматически беременных женщин частота пульса не должна превышать 135 ударов в минуту. Изредка наблюдается тремор, тошнота, рвота. Не рекомендуется применение препарата в течение 12 недель беременности, когда закладываются все жизненно-важные органы и системы у плода. Меньший эффект отмечается при наличии преждевременного излития околоплодных вод или при раскрытии маточного зева более 4 см. Дозировка: таблетка содержит 10 мг ритодрина HCl, в упаковке 20 таблеток. Ампула содержит 10 мг/мл ритодрина HO1, в каждой упаковке по 6 ампул по 1 мл и ампулы по 5 мл. (50 мг ритодрина). При этом необходимо учитывать, что 20 капель = 1 мл инфузионной жидкости.

Приводим рекомендуемые дозы ритодрина.

мг/минуту ритодрина	Аампула с 5 мл в 500 мл	Ч/кап/мл
0,05	1	10
0,1	1	20
0,15	1	30
0,2	2	20
0,3	2	30
0,3	3	20
0,45	3	30

Рекомендуется в качестве инфузионной жидкости использовать 5% раствор глюкозы. При этом каждые 15 минут при введении ютонара необходимо увеличивать дозу так, как приведено в таблице как в мг/минуту (слева), так и в частоте капель в минуту справа. Необходимо учитывать, что если используется 1 ампула, вторая = 5 мл, то в ней содержится 50 мг ритодрина.

Изадрин — рекомендуется применять при невыраженной степени угрозы прерывания беременности по 0,005 3 раза в сутки внутрь. При начавшихся преждевременных родах изадрин эффекта не оказывает.

Орципреналин сульфат (алупент) — рекомендуется применять при угрожающих преждевременных родах по следующей методике: алупент начинают вводить внутривенно капельно по 20—40 мкг/мин. После прекращения введения препарата внутривенно лечение продолжается таблетками или лучше внутримышечно по 0,5 мг 4 раза в сутки. Можно использовать алупент в виде ингаляций по 0,75 мг препарата.

Дозы: ампула содержит 1 мл 0,05% раствора (0,5 мг), таблетки по 0,2 г. Аэрозольные ингаляторы, содержащие 400 разовых доз (по 0,75 мг) препарата. Некоторые авторы применяют в акушерской практике **беротек**, близкий к орципреналину по структуре и действию препарат (синоним фенотерол). Показания такие же к применению, как и у алупента.

2. 3. Ганглиоблокирующие вещества. Обладают способностью блокировать н-холинореактивные системы вегетативных ганглиев и тормозить передачу нервного возбуждения с преганглионарных на постганглионарные волокна вегетативных нервов. Ганглиоблокаторы оказывают также угнетающее влияние на хромаффинную ткань надпочечников. Эти эффекты позволяют изменять функцию всех органов, снабженных вегетативной иннервацией.

Пентамин. Наиболее характерной особенностью пентамина является его способность блокировать передачу импуль-

сов в вегетативных ганглиях. Особую актуальность эти вещества приобрели для полноценного обезболивания. Полная ганглионарная блокада достигается при применении пентамина в дозе 2 мг/кг (С. М. Полухов с соавт., 1969 1970). Пентамин снижает секрецию катехоламинов надпочечниками. Препарат способствует стабилизации гемодинамики, предупреждает развитие травматического шока, отека легких, снижает периферический сосудистый тонус, способствует улучшению окислительно-восстановительных процессов в сердечной мышце.

Пентамин за последние годы нашел широкое применение в акушерской практике, особенно при лечении гипертензивных форм позднего токсикоза, с целью получения гипотензивного эффекта в родах, как протившоковое средство при массивных кровопотерях, как компонент комбинированной анальгезии в родах (М. А. Петров-Маслаков, В. В. Абрамченко, 1977). В ряде исследований показано отсутствие отрицательного влияния пентамина на организм роженицы, состояние внутриутробного плода и новорожденного, протекание действия пентамина на сократительную деятельность матки как при спонтанном развитии родовой деятельности, так и на фоне применения родостимулирующих средств (И. И. Фрейдлин, 1966, 1970, 1971, Л. А. Говоров, 1968, 1970, А. С. Слепых, Э. Л. Костин, М. А. Репина, 1970, 1979).

Ганглерон. Стойкое вещество, медленно гидролизующееся в организме. Препарат обладает ганглиоблокирующим, центральным холинолитическим, спазмолитическим и анестезирующим действием. Ганглерон расширяет сосуды, вызывая гипотензивный эффект (В. В. Закусов, 1963, С. А. Мирзоян, Э. С. Габриелян, 1966, С. А. Мирзоян с соавт., 1970). При патологии сердечно-сосудистой системы применение ганглерона в дозе 1/3 мг/кг массы тела значительно подавляет рефлексы сердца, нормализует патологические сдвиги электрокардиограммы, улучшает питание миокарда, уменьшает поток сосудосуживающих импульсов к коронарным сосудам (Э. С. Габриелян, 1963). Весьма эффективно также применение ганглерона при гипертонической болезни.

В серии исследований о влиянии ганглерона на снабжение организма кислородом, проведенных А. И. Бекетовым (1966, 1967, 1969(Н), А. А. Скоромным (1970), было показано, что в дозе 0,5—1 мг/кг он обеспечивает постепенное увеличение содержания кислорода в артериальной крови к 20—30-й минуте, достигающей на $7,1 \pm 1,8\%$. Одновременно наблюдается резкое, но кратковременное увеличение содержания

кислорода в венозной крови ($9,4 \pm 1,6\%$), при дозах 2—3 мг/кг и увеличение также объемной скорости венозного кровотока на $9,4 \pm 3,1\%$. Артериальное давление снижалось постепенно, уменьшаясь на $18,0 \pm 7,4\%$ через 60 минут после введения ганглерона в дозе 2—3 мг/кг. При введении ганглерона в дозе 2—5 мг/кг отмечено довольно значительное увеличение содержания кислорода в крови, что составляет 20—70% к исходному уровню. Таким образом, применение ганглерона приводило к значительному увеличению оксигенации артериальной крови, уменьшалась одышка и увеличивалось потребление тканями кислорода. Это, вероятно, и обуславливает его благоприятное влияние при лечении стенокардии и других заболеваний (Л. И. Фишер, 1969). В экспериментах, проведенных С. А. Мирзоян, Т. С. Татевосян, С. В. Довлатян (1959) и использовавших методику Николаева-Субботина для регистрации сокращений матки, установлено, что ганглерон оказывает на матку стимулирующее действие. Ганглерон избирательно блокирует проведение импульсов в парасимпатических ганглиях. Для акушерской практики представляет интерес работа Р. А. Атексаяна (1968, 1969, 1970) о холинопозитивном свойстве ганглерона. Автор выявил у ганглерона ацетилхолиноподобный эффект. Таким образом, препарат, наряду с ганглиоблокирующей активностью, обладает и холинергическим действием, и этот эффект проявляется на уровне постганглионарных холинергических синапсов.

Ганглерон применяют по 2 мл (30 мг) 1,5% раствора внутримышечно или внутривенно. Однократная доза 30—90 мг.

Диколин — также применяют при гипертонической болезни, диколин, как и другие ганглиоблокирующие препараты, вызывает повышение тонуса и усиление сокращений матки—как родоускоряющее и спазмолитическое средство в акушерской практике может найти применение, особенно у женщин при гипертензивных формах позднего токсикоза.

Препарат применяется внутрь, подкожно и внутримышечно. Внутрь применяется в дозах по 0,05 г на прием, затем дозу можно увеличить до 0,1—0,2 г, 2—3 раза в день. Внутримышечно или подкожно вводится 0,01 г (1 мг 1% раствора) 1—2—3 раза в день. Для стимуляции родовой деятельности применяют диколин по 1,5—2 мл 1% раствора (0,015—0,02 г) однократно или повторно с интервалом 1—1,5 часа, при этом диколин может применяться и с другими средствами, которые усиливают родовую деятельность. При позднем токсикозе беременных применяют диколин по 1 мл 1% раст-

вора 2—3 раза в день в течение 4—7 дней (М. Д. Машковский, 1977). Высшая разовая доза для взрослых 0,3 г, суточная 1 г. Подкожно или внутримышечно: разовая 0,03 г, суточная 0,1 г.

Димеколин — сходен с диколином, но в 2 раза превышает активность диколина, что позволяет его применять в меньших дозах. Показания те же, что и для диколина.

Дозы: таблетки по 0,025 и 0,05 г (25 и 50 мг); ампулы по 1 мл 1% раствора.

akusher-lib.ru

ГЛАВА III. ФАРМАКОКИНЕТИКА АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ И АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ

С целью выявления, определяющих наибольшую эффективность препаратов, в последние годы ряд исследователей изучают содержание адренергических и антиадренергических средств в сыворотке крови во время терапии этими препаратами. Так, Smit и соавт. (1984) изучали в частности содержание в сыворотке крови ритодрина после орального или внутривенного его введения. Оказалось, что после внутривенного введения 200 мкг/мин оно колебалось в пределах 91 — 123 нг/мл, а при поддерживающей терапии в дозе 120 мг составило 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) исследовали влияние ритодрина при его внутривенном введении на содержание глюкозы, инсулина и электролитов крови, в частности уровень калия в крови и эритроцитах, величины рН. При внутривенном введении ритодрина отмечено значительное увеличение концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови. Не отмечено существенного изменения уровня натрия, хлоридов, кальция, фосфора и магнезии и изменения рН. Эти данные имеют существенное значение, так как до настоящего времени имеются противоречивые сведения об изменениях электролитов при введении адреномиметиков. Gandar и соавт. (1980) с помощью чувствительного радиоиммунного метода определяли уровень ритодрина в сыворотке крови и его метаболитов в моче и нашли, что сульфаты и глюкорониды этого вещества экскретируются лишь в малом количестве.

У здоровых испытуемых при внутривенном введении 0,9 мг в течение 1 ч. пик ритодрина в сыворотке достигал 45 нг/мл, а при внутримышечном введении 10 мг препарата составлял 20 нг/мл, а при приеме внутрь 10 мг составлял 10 нг/мл. При этом во всех случаях высокий уровень в крови сохранялся в течение 25 ч. с момента введения препарата. Кроме того, авторы показали, что при введении беременным ритодрина путем внутривенной инфузии отмечен переход его к плоду.

Имеются единичные сообщения о переходе бета-адреномиметиков в молоко матери. Так, Lönnerholm, Lindström

(1982 при наблюдении за двумя беременными женщинами, которые страдали бронхиальной астмой и получали тербуталин по 5 мг три раза в день длительно, показали, что очень небольшие количества могут переходить в грудное молоко матери и не аккумулируются плодом и новорожденным. Вероятно, это обусловлено тем, как указывают Kirksey, Gloziak (1984), что концентрация лекарственных средств в молоке зависит от их дозы, а также выраженности связывания этих веществ в плазме крови матери, молекулярной массы, растворимости в жирах, степени ионизации. Необходимо помнить, что некоторые лекарства, назначаемые матери в терапевтической дозе, могут быть токсичными для ребенка в связи с незрелостью у него дезинтоксикационных систем печени и почек.

Применение б-блокаторов типа атенолола также показало, что его применение у беременных с гипертензивными формами позднего токсикоза в дозе 100 мг в сутки дает пик в грудном молоке в 3,6 раза выше, чем в плазме крови матери. Через 5 недель у детей, матери которых получали атенолол не было ни респираторной депрессии, гипогликемии, брадикардии. Таким образом, доза, равная 25 мг в день у матери приведет к тому, что новорожденный получит 0,05 мг препарата, при приеме 50 мг соответственно 0,09 мг и в том случае, если мать получает 100 мг, то новорожденный ребенок потребляет 0,13 мг вещества (White et al., 1984).

3. 1. Изменение метаболических показателей при приеме адренергических и антиадренергических препаратов

В последние годы прилагались определенные усилия, чтобы изучить водно-электролитное равновесие при использовании бета-адреномиметиков. Cotton и соавт. (1981) при инфузии тербуталина, которая ведет к падению калия в плазме, ионизированного кальция и общего кальция, рекомендуют при применении в-адреномиметиков вести постоянное наблюдение за водно-электролитным состоянием. Необходимо заметить, что экспериментальные исследования по определению сывороточного уровня калия во время и после введения ритодрина собакам по данным Hurlbert и соавт. (1982) показали, что при введении внутривенно ритодрина в дозе 0,0028 мг/кг мин в течение 3-х ч. приводило к снижению уровня калия в первые 90 мин, а затем в последующие 30 мин показатели стабилизировались, однако даже спустя 24 ч. после отмены препарата концентрация калия была ниже контрольных цифр. Поэтому авторы считают нецелесообразным при введении

в-адреномиметиков одновременно назначать препараты калия. Это предлагают и Каурпила и соавт. (1978), Peters и соавт. (1984). Peters и соавт., которые показали, что одновременное назначение бета-адреномиметиков и препаратов калия предохраняет организм от гипокалиемии.

В ряде исследований (Schreyer et al., 1979, 1980, 1981) было показано, что внутривенное введение ритодрина вызывает значительное повышение концентрации глюкозы, инсулина и свободных жирных кислот. Эти данные находят свое подтверждение в экспериментальных исследованиях, проведенных на собаках, в которых одновременно определялся сывороточный уровень калия, глюкозы и инсулина, а также газовый состав артериальной крови и экскреция калия с мочой при введении ритодрина в дозе 0,0028 мг/кг мин. в течение трех ч. (Hurlbert et al., 1982).

Представляют также интерес экспериментальные данные о метаболических эффектах сальбутамола у матери и эмбрионов при различных схемах его введения беременным крысам. Как показали исследования Hauguel и соавт. (1982), сальбутамол в дозе 600 мкг/кг при его внутривенном введении самкам крыс породы Вистар на 21 день беременности вызывало на протяжении 30 мин. увеличение содержания глюкозы в крови матери в 1,7 раза. На протяжении того же срока содержание в плазме инсулина возрастало в среднем в 16 раз. Максимальное увеличение содержания глюкозы и инсулина у эмбрионов было отмечено на протяжении 15 мин. после введения сальбутамола. При ежедневном введении препарата беременным животным, начиная с 16 дн беременности на протяжении пяти дней в дозе 6 мкг/кг в мин., на протяжении двух часов изменения содержания глюкозы у матери и эмбрионов отмечено не было. Содержание инсулина в плазме у эмбрионов после прекращения курса введения сальбутамола было снижено с 320 до 220 мкЕД/мл, а у матерей — с 100 до 50 мкЕД/мл. Продолжительное введение препарата вызывало существенно меньшее повышение содержания инсулина в плазме эмбрионов и матери.

При постоянном измерении содержания глюкозы у матери и концентрации глюкозы и инсулина у плода после введения тербуталина во время срочных родов Westgren и соавт. (1982) показали, что при внутривенном введении 16 женщинам с доношенной беременностью 250 мкг тербуталина отмечается повышением содержания глюкозы в крови через 15 мин. после введения ритодрина и сохраняется в течение 1 ч. Изменения содержания глюкозы у плода были параллельны ее

содержанию у матери, но на более низком уровне. Достоверных изменений концентрации инсулина в плазме крови плода не отмечено. Авторы приходят к выводу, что введение тербуталина вызывает повышенный выброс глюкозы, при этом неблагоприятного влияния препарата на метаболизм глюкозы у плодов не отмечено. Однако этот вопрос нуждается в дальнейших исследованиях, ибо, как показывают наши исследования (Абрамченко В. В., Комаров Е. К., Купцов Г. Д., Шлессингер Я. Л., 1980), необходимо прежде всего определять содержание глюкозы и имунореактивного инсулина в крови женщин в динамике физиологических родов и выяснить их взаимосвязь с состоянием плода и новорожденного при различных уровнях содержания глюкозы и инсулина. Для выяснения функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы у 39 здоровых рожениц в I, II и III периодах физиологических родов нами изучено содержание в крови глюкозы методом Сомоджи-Нельсона, а также имунореактивного инсулина (ИРИ), плацентарного лактогена (ПЛГ), гормона роста (ГР), АКТГ и кортизона радиоиммунологическим методом.

Содержание глюкозы в I периоде родов ($4,45 \pm 0,17$ ммоль/л) достоверно превышало уровень его в конце беременности ($3,27 \pm 0,12$ ммоль/л), а к концу III периода ($5,75 \pm 0,20$ ммоль/л) достоверно превышало уровень в начале родов.

Содержание ИРИ в I периоде родов ($11,8 \pm 1,3$ мкед/мл) достоверно снижено по сравнению с уровнем в конце беременности ($30,0 \pm 3,3$ мкед/мл), но достоверно повышалось к концу родов ($21,4 \pm ,8$ мкед/мл). В родах было достоверно повышено содержание АКТГ и кортизона в крови по сравнению с III триместром беременности. Достоверных изменений ГР в крови во время родов не установлено.

Достоверное понижение содержания ПЛГ в крови по сравнению с уровнем в конце беременности ($7,8 \pm 0,6$ мкг/мл) начиналось лишь во II периоде родов ($5,8 \pm 0,5$ мкг/мл) и продолжалось к концу родов ($1,6 \pm 0,7$ мкг/л). В акушерской клинике ИАГ АМН СССР Я. Л. Шлессингер (1986) было установлено, что уровень содержания глюкозы в крови во время родов влияет на частоту слабости родовой деятельности и асфиксии новорожденных. При уровне глюкозы в крови ниже 5,0 ммоль/л отмечается наибольшая частота слабости родовой деятельности (54,4%) и асфиксии новорожденных (68,1%) у рожениц при сахарном диабете. При уровне глюкозы в крови от 5 ммоль/л до 8,8 ммоль/л отмечается наименьшая частота асфиксии новорожденного (6,2%) и умень-

шение частоты слабости родовой деятельности (21,8%).

При уровне глюкозы в крови свыше 8,8 ммоль/л возрастает частота асфиксии новорожденного (33,3%) и происходит снижение частоты слабости родовой деятельности (11,1%).

Сопоставление полученных нами данных с данными литературы позволяет считать, что подавление секреции инсулина во время родов является компенсаторной реакцией со стороны матери, направленной на использование глюкозы плодом, а липидов материнским организмом. Это обеспечивает энергетические потребности матери и плода во время родов.

Небезинтересно ознакомиться с трудами Schryer и соавт. (1981), Smythe и соавт. (1981), Wager и соавт. (1981), Cotton и соавт. (1981), Peters и соавт. (1984), которые показали, что в-адреномиметики до 80 мг в сутки при внутримышечном или оральном применении не влияют на кислотно-основное равновесие. При этом, триглицериды существенно снижаются после внутримышечного применения и поэтому делается вывод, что в-адреномиметики безопасны у женщин, у которых не имеется сахарного диабета.

Лишь единичные работы посвящены влиянию в-адреномиметиков на кислотно-основное состояние у матери, плода и новорожденного. Так, в работе Cotton и соавт. (1981) было отмечено, что применение тербуталина у беременных с преждевременными родами приводит к гипергликемии, гиперинсулинемии, падению в сыворотке крови коллоидного осмотического давления и pH, увеличению частоты сердцебиения у матери и снижению артериального давления. Эти изменения приводят к гипергликемии, как результат повышения в сыворотке крови инсулина и лактата, которые, в свою очередь, ведут к падению в сыворотке крови уровня кальция, ионизированного кальция и pH. Падение коллоидного осмотического давления может содействовать уменьшению уровней ионизированного и общего кальция. Поэтому авторы предлагают тщательно наблюдать при применении в-адреналитиков за электролитами и водным обменом. Hurlbert и соавт. (1982) в эксперименте на собаках при введении ритодрина изучали газовый состав артериальной крови и не выявили существенных изменений при применении препарата в дозе 0,0028 мг/кг/мин внутривенно в течение 3 ч. Наиболее обстоятельной работой следует считать работу болгарских ученых Б. Атанасова, Ив. Смилова, Л. Митева (1982) об изменениях кислотно-основного состояния беременных

считают, что партусистен оказывает влияние на материнский и фетоплацентарный метаболизм с характерным отражением кислотно-основного состояния беременных (КОС), леченных партусистеном и тромэталом. Авторы считают, что партусистен оказывает влияние на материнский и фетоплацентарный метаболизм с характерным отражением в кислотно-основном состоянии у матери. При внутривенном введении препарата уже в первые часы у матери наступают изменения в КОС с четко выраженным обменным ацидозом. Параллельное применение партусистена с тромэталом предупредило обменный ацидоз, вызываемый в-адреномиметиком, и стабилизировало кислотно-основное состояние у матери. Исходя из данных о неблагоприятном влиянии обменного ацидоза матери на гомеостаз плода, авторы рекомендуют применять партусистен вместе с тромэталом как рутинным средством при лечении в-адреномиметиками. Эти находки подтверждают и данные Conrath с соавт. (1975), которые партусистен применяли в дозе 3—5 мкг/мин (около 20 капель в мл.), а тромэтал по 40 кап. в мл.

3. 2. Влияние адренергических средств на сердечно-сосудистую систему при беременности

В настоящее время при гипертензивных состояниях во время беременности, родов, после родов все шире применяют адренергические и антиадренергические средства. В исследованиях Laher, Triggle (1983) отчетливо была показана взаимосвязь между повышением артериального давления у крыс со спонтанной гипертензией и химической чувствительностью гладкой мускулатуры к адренергическим средствам. При этом сократительная способность гладкой мускулатуры сосудов оказывает значительное влияние на величину артериального давления и регулирует органнй кровоток, детально изучаются механизмы сокращения гладкой мускулатуры сосудов на величину артериального давления (Bohg, Webb. 1984). В экспериментах на крысах изучена реакция сердечно-сосудистой системы в ответ на введение изопротеренола и тирамина после длительного введения изопротеренола. При этом изопротеренол вызывал десенситизацию в-адренорецепторов и изменял реакцию сердечно-сосудистой системы на дофамин и тирамин (Hayes et al., 1984). В экспериментах на собаках изучались гемодинамические эффекты аротинолола и его влияние на а- и в-адренорецепторы. Показано, что аротинолол вызывает, в зависимости от дозы,

снижение среднего артериального давления, частоту сердечных сокращений, сердечного выброса и повышает общее периферическое сопротивление, а пропранолол в тех же дозах вызывает лишь незначительные изменения гемодинамики. Эти данные показывают, что препарат обладает способностью одновременно блокировать α - и β -адренорецепторы (Hashimoto et al., 1984). В условиях клиники изучены также гемодинамические эффекты β -блокаторов (пиндолола и мепиндолола) у нормальных, здоровых испытуемых. Мепиндолол более эффективен в плане более выраженного хронотропного, чем инотропного действия и их применение в связи с незначительными гемодинамическими эффектами безопасно в отношении возможности возникновения сердечной недостаточности (Wink, 1984).

Гипертензия во время беременности является наиболее частым осложнением, появились возможности выявить латентно протекающую эссенциальную гипертензию задолго до ее клинических проявлений. При физиологически протекающей беременности во II триместре наблюдается снижение артериального давления, при этом диастолическое давление более 30 мм рт. ст. может считаться повышенным (Зуспан Ф. П., О'Шаугнесси Р., 1981). Важно отметить, что повышение систолического и диастолического артериального давления коррелирует с нарастанием показателей перинатальной смертности. Вероятно, наибольшая роль, по мнению Ф. П. Зуспан и соавт., принадлежит среднему артериальному давлению, воздействию которого подвергаются кровеносные сосуды, внутренние органы и плацента.

При этом гипотензивную терапию надо вводить сразу при повышении диастолического артериального давления до 90 мм и выше и не начинать с применения диуретических средств, поскольку последние усугубляют состояние матери и плода. Ф. П. Зуспан и соавт. (1981) считают, что гипотензивным препаратом выбора является α -метилдофа (альдомет) в ежедневной дозе 500—2000 мг, и можно дополнительно назначать пропранолол по 10 мг четыре раза в день и увеличивать до 40 мг также четыре раза в день. К сожалению, влияние гипотензивного лечения на состояние маточно-плацентарного кровообращения изучено мало.

В настоящее время рядом авторов (Марусов А. П., Александровская Р. Н., 1984 и др.) применяются ганглиоблокаторы при ведении родов, осложненных тяжелыми формами позднего токсикоза беременных. Особенно широкое распространение получил при этом пентамин в дозах от 40 до 180 мг

внутривенно, капельно, на протяжении от 20 мин. до 2 ч. в процессе родового акта. Среди современных работ последних лет, некоторые авторы при выборе лекарственных средств для лечения гипертензивных состояний во время беременности, особенно в случаях выраженной гипертензии, считают универсальным средством α -адреноблокатор-лабетолол Liedholm, Melander, 1984). Авторы также среди эффективных средств предлагают антагонисты кальция, такие как верапамил и нифедипин, что ограничивает сферу их применения. В. И. Метелица (1980) указывает, что лабетолол в 2—7 раз менее активен, чем фентоламин как α -адреноблокатор и в 5—18 раз менее активен, чем пропранолол как β -адреноблокатор. В дозе 400 мг в сутки лабетолол значительно снижает артериальное давление и поддерживает его на этом уровне. Отмечена хорошая корреляция между концентрацией лабетолола в плазме крови и фармакологическим эффектом при приеме 400 мг препарата.

Препарат снижает периферическое сосудистое сопротивление, вызывает снижение активности ренина плазмы и снижение уровня альдостерона в плазме, но только при высоком исходном уровне ангиотензина II.

Абсолютных противопоказаний к его использованию не установлено, хотя препарат не рекомендуется назначать в первые 3 месяца беременности (Метелица В. И., 1980).

Lardoux (цит. по Арабидзе Г. Г., 1985) посвятил свое исследование вопросу о целесообразности лечения β -блокаторами гипертензивных состояний при беременности. Автор за двухлетний период диагностировал артериальную гипертонию у 65 (5,1%) из 1266 родовых женщин, при этом 58 беременных имели давление 140/90 мм рт. ст. и лечились лабетололом в дозах $606,9 \pm 270$ мг в сутки. Препарат, по мнению автора, в достаточной степени снижал артериальное давление, при этом гипотензивный эффект удавалось поддерживать у 91% беременных. Автор полагает, что лабетолол может успешно применяться для лечения артериальной гипертонии у беременных, но эффективность его не абсолютна, т. к. у 7 беременных развилась преэклампсия и наблюдались два случая внутриутробной смерти плода. В более ранней работе Lardoux и соавт. (1983) была проведена сравнительная оценка лечения гипертонии во время беременности двумя β -адреноблокаторами-атенолами и лабетололом. Препараты применялись длительно, в течение 7 месяцев у 56 беременных с артериальным давлением до начала лечения выше 140/90 мм рт. ст. Средняя доза атенолола составляла в

сутки 144,6 мг и лабетолола в среднем 614 мг в сутки. Оба препарата в 82% вызывали одинаковый гипотензивный эффект и снижение частоты сердечных сокращений с 93,8 до 75,4 удара в мин. без побочных эффектов у матери и новорожденных. Авторы считают, что при артериальной гипертензии предпочтение должно быть отдано лабеталолу, т. к. атенолол может влиять на рост и развитие плода. Атенолол по данным В. И. Метелицы, (1980) являясь новым в-адреноблокатором, лишен мембранно-стабилизирующих свойств и собственно симпатомиметической активности. Он уменьшает частоту сердечных сокращений в среднем на 14% независимо от дозы, снижается сердечный выброс независимо от частоты сердечных сокращений, а так как ударный объем также снижает среднее аортальное давление, давление в легочной артерии, и конечное диастолическое давление в левом желудочке существенно не изменяется. Потребление миокардом кислорода уменьшается, системное сосудистое сопротивление увеличивается, как и сопротивление в системе легочной артерии. Rubin и соавт. (1984) применили атенолол у 120 беременных с артериальной гипертензией. Отмечено падение плацентарного лактогена при лечении атенололом, но этот факт авторы не рассматривают как показатель дистресса (страдания) плода. Авторы также считают, что атенолол может применяться при лечении артериальной гипертензии во время беременности, особенно эффективно при систолическом давлении между 140 и 170 мм рт. ст. и диастолическим между 90 и 110 мм рт. ст. Wieniars и соавт. (1981) считают более эффективным применение 1-ДОРА в дозе 500—1000 мг. При этом авторы изучили чувствительность сосудов к ангиотензину II и считают, что препарат, особенно в дозе 1000 мг, угнетает симпатическую нервную активность, а результатом прямого действия его является влияние на общую периферическую сосудистую резистентность.

3. 3. Бета-адреномиметики и сердечно-сосудистая система

Исключительный интерес в связи с широким применением в-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 инфузии ритодрина увеличивается сердечный выброс 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 давление повышалось в течение 30 мин. инфузии препарата, при этом повышение сердечного выброса превышал контроль на 56% в течение 40 мин. Незначительное снижение сердечного выброса на 35% выявлено в течение 60 мин. инфузии препарата, т. к. уменьшается венозный возврат, обусловленный угнетением маточной активности. Steyer и соавт. (1979), Ст. Иванов, (1980) изучали возможную опасность воздействия партусистеном на миокард. Авторами не выявлено ни в начале, ни в конце лечения какой-либо опасности от применения этого препарата.

По данным Ст. Иванова и соавт., в единичных случаях лечения партусистеном можно отметить нарушения электрокардиограммы, поэтому авторы отдают предпочтение другим препаратам.

Chimuga и соавт. (1981) изучали влияние длительного применения в-адреномиметиков на состоящие сердечно-сосудистой системы и метаболические процессы. После введения 800 мкг тербуталина некроза миокарда авторы не выявили. У женщин, получавших во время беременности тербуталин в больших дозах и в течение длительного времени у 15 из них проведен анализ с точки зрения прогноза в отношении состояния детей. Дозы тербуталина составили 20,6 мг. при внутривенном применении, а также и при внутримышечном применении и 1276 мг при приеме внутрь. У новорожденных детей не отмечено отрицательного влияния препарата.

В экспериментах на крысах авторы установили, что доза 800 мкг при сроке беременности 4 и 8 дней 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 исследований при применении в-адреномиметиков. обстоятельной работой является исследование Von Oddoy и соавт. (1982), когда авторы применили две дозы фенотерола (партусистена) при внутривенном введении, длительно, свыше 90 мин, 20 беременным с целью лечения угрожающих преждевременных родов, при этом 10 беременных не имели повышенного арте-

риального давления, а 10— были с повышенным артериальным давлением. 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 кардиотокографии в виде повышения его и более раннего начала изменений на кардиотокограмме отмечено в группе с нормальным артериальным давлением, при этом имелась тенденция к угнетению его двигательной активности. Таким образом, инфузия фенотерола в дозе 0,021 мкг/мин. с нормальным артериальным давлением и 0,042 мкг/мин. с повышенным артериальным давлением является наиболее эффективной при лечении угрожающих преждевременных родов и не оказывает существенного влияния на функцию сердечно-сосудистой системы. По данным Retzke (1983), применение тербуталина при лечении угрожающих преждевременных родов показывает, что тербуталин оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему в виде умеренного повышения систолического артериального давления и легкого снижения диастолического и, как следствие этого, повышения пульсового давления. Умеренное повышение частоты сердечных сокращений отмечается у всех беременных при применении тербуталина. 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 явления дискомфорта в самочувствии беременной. Noseprud и соавт. (1983) также показали, что при внутривенном введении ритодрина в сроки беременности 12—30 недель у 11 беременных в дозе 100 мкг/мин. с увеличением дозы на 50 мкг/мин. каждые 15—20 мин. до прекращения родовой деятельности вызывало у беременных увеличение частоты сердечных сокращений с 85 до 119 уд/мин., снижение диастолического и среднего артериального давления было незначительным, увеличивался ударный объем и минутный объем кровообращения. Авторы рекомендуют осторожно его применять у беременных с ишемической болезнью сердца. Почти идентичные закономерности выявлены при применении в-адреномиметика кленбутерола у 12 соматически здоровых беременных в сроки беременности 35—38 недель беременности. Применение препарата в дозе 100 мкг внутривенно давало максимальное увеличение частоты сердечных сокращений у матери и плода на 13% и 7% соответ-

ственно. У матери систолическое артериальное давление повышалось на 6%, в то время как диастолическое на 8%. Как показывают исследования Ron-EI и соавт. (1983), которые на протяжении двух лет у 190 беременных применяли в-адреномиметики, у ряда из них отмечали появление тяжелой и длительной тошноты, загрудных болей, изменений на электрокардиограмме в виде снижения зубца Т, суправентрикулярной тахикардией, что потенциально опасно для здоровья матери. Авторы считают, что введение в-адреномиметиков беременным связано с различными метаболическими и кардиоваскулярными побочными эффектами, сопровождается тахикардией, снижением артериального давления и даже более грозными осложнениями, такими как отек легких, тяжелый ацидоз или стенокардия (Bagden et al., 1980; Tye et al., 1980 и др.).

В. В. Абрамченко, В. Н. Моисеевым, П. Б. Мипиным (1986) была проведена сравнительная оценка состояния центральной гемодинамики при различных способах введения в-адреномиметика алупента при лечении дискоординированной родовой деятельности. Были изучены изменения центральной 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 алупент для лечения дискоординации родовой деятельности. Первородящих было 97, повторнородящих — 53. У плода регистрировались прямая электрокардиография с фиксацией электродов на его головке.

Первой группе, включающей 120 женщин внутримышечно вводили 0,5 мг алупента и регистрировали показатели центральной гемодинамики на протяжении 4—6 ч., 2-я группа (30 женщин) после исходного обследования при помощи микроперфузора фирмы «Вгип» начинали вводить алупент с таким расчетом, чтобы частота сердечных сокращений не превышала 100 уд/мин. В среднем инфузия алупента продолжалась 60 мин. при скорости введения 0,06 мк/ч. Основные показатели центральной гемодинамики определяли методом интегральной реографии тела (реограф РГ-1-01) в течение часа после введения алупента или начала его микроперфузии. Были изучены следующие показатели центральной гемодинамики: ударный индекс (УИ) сердца, 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).

У рожениц при одномоментном внутримышечном введении алулпента было отмечено, что в среднем через 12 ± 3 мин. родовая деятельность прекращалась. Происходило некоторое снижение базального тонуса матки, увеличивалась средняя частота сердцебиения 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 алулпента в среднем через 7 ± 1 мин. родовая деятельность прекращалась, а через 27 мин. ± 4 мин. после начала введения препарата отмечалось снижение базального тонуса матки в два раза. Через 50 ± 5 мин. на фоне сниженного базального тонуса возникали слабые регулярные схватки с тенденцией к постепенному усилению.

При обоих способах введения алулпента происходило выраженное уменьшение КДИ, что может свидетельствовать об улучшении условий механики дыхания на фоне воздействия в-адренормиметика.

При внутримышечном введении 0,5 мг алулпента у рожениц наблюдались резкие изменения основных показателей гемодинамики. Возникла выраженная артериальная гипердинамия уже через 15 мин. после введения препарата. Максимальные изменения отмечались со стороны объемных показателей центральной гемодинамики. Ударный индекс сердца к 15-й мин. наблюдений возрастал в среднем на 17% и статистически достоверно превышал свои исходные значения на протяжении 60 мин. исследований. Основной показатель объемной производительности сердца — сердечный индекс — через 15 мин. после введения алулпента увеличивался на 90%, а к 30-й мин-те на 97% по сравнению с исходными значениями.

Такое значительное изменение объемной производительности сердца возникало не за счет увеличения его ударного индекса сердца, который, как говорилось, увеличивался всего на 17%, а в результате появления выраженной тахикардии, сохраняющейся на протяжении всего исследования. Так, частота сердечных сокращений превосходила исходные значения на 15-й и 30-й минутах исследования соответственно на 63 и 57%. Нормализация объемных показателей цент-

ральной гемодинамики отмечалась лишь через 60 мин. после введения алулента.

Характерно также резкое изменение коэффициента интегральной тоничности, отражающего системный артериальный тонус; к 15-й и 30-й минутам наблюдений он увеличился в среднем на 6,7 и 5,9 ед. соответственно.

Значения коэффициента интегральной тоничности, зарегистрированные в течение всего периода исследований, достигли уровня, характерного для гипертонических состояний, и выраженного нарушения периферической микроциркуляции (Моисеев В. Н., 1980).

При использовании метода внутривенной микроперфузии алулента изменения основных показателей центральной гемодинамики были менее выраженными. Так, увеличение сердечного индекса на 15-й и 30-й минутах исследования составляло соответственно 39 и 27%, причем уровень сердечного индекса в этих случаях был значительно и статистически достоверно меньшим, чем при внутримышечном назначении препарата. Некоторое возрастание сердечного индекса было целиком связано с повышением частоты сердечных сокращений, которая увеличивалась на этих этапах соответственно на 30 и 16%, в то время как ударная производительность сердца оставалась неизменной. Тем не менее частота сердечных сокращений 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 алулента отмечалось повышение системного артериального тонуса, так называемого коэффициента интегральной тоничности, но оно было незначительным и составляло 3,1 и 1,6 ед. на рассматриваемых этапах, т. е. уровень коэффициента интегральной тоничности во 2-й группе наблюдений был значительно меньшим, чем в 1-й группе. Не отмечалось во 2-й группе и статистически достоверных изменений по сравнению с исходным средне-динамического артериального давления.

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

3. 4. 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 и биологической активности веществ во время применения адренергических веществ.

О. И. Винницким (1980) подробно изучено влияние партусистена на обмен серотонина у женщин с угрозой невынашивания беременности. Автор определял содержание серотонина в крови флуорометрическим методом, а также активность моноаминоксидазы и экскрецию 5-оксиндолуксусной в мочеколоримическим методом. Исследования проведены у 100 женщин с угрозой прерывания в сроки беременности 20—36 недель. Установлено, что угроза прерывания беременности сопровождается увеличением содержания серотонина в крови, активности MAO и в меньшей степени экскреции 5-ОИУК. В случаях успешной терапии угрозы прерывания беременности партусистеном отмечается стойкая нормализация обмена серотонина, выражающаяся в уменьшении серотонина в крови, увеличении активности MAO и экскреции 5-ОИУК, при безуспешной терапии эти показатели остаются измененными, что позволяет считать эти показатели как могущими служить объективными критериями эффективности терапии угрозы прерывания беременности партусистеном.

Некоторые авторы указывают, что гормональный анализ очень важен до 12 недель терапии угрозы прерывания гонадотропина (Gerhard et al., 1979). Ashihara и соавт. (1980) также считают, что определение хорионического гонадотропина, пролактина, эстрадиол-17-в, эстриола, прогестерона и прегнандиола является обязательным при лечении угрожающих преждевременных родов в-адреномиметиками, в частности, тербуталином в сроки беременности от 15 до 37 недель беременности. Schreyer и соавт. (1981) выявили при длительном применении инфузии ритодрина в дозе 200 мкг/мин. в течение 3 ч. существенное повышение плацентарного лактогена. Некоторые исследователи выявили гиперлактацидемию при инфузии ритодрина в течение 6 ч. (Richards et al., 1983), в то же время сочетанное применение его с гидрокортизоном не давало отчетливого повышения лактата.

Особо следует отметить работу Gallo и соавт. (1983), которые в условиях *in vivo* и *in vitro* изучили эффекты бро-

мокриптина на связывание эстрадиола-17-в его специфическими рецепторами матки как у половозрелых, так и неполовозрелых крыс. Инъекции бромокриптина, как было показано, уменьшали специфическое взаимодействие эстрадиола с рецепторами у взрослых крыс, в то время как в препубертатном периоде оно было неэффективным. Эффект бромокриптина был только у половозрелых крыс и зависел от дозы препарата, будучи наиболее выраженным при дозе его 0,70 мг/кг. В экспериментах *in vitro* также отмечено, что у половозрелых крыс бромокриптин оказывает эффективное влияние на связь эстрадиола с рецепторами, снижая его, что хорошо коррелируется 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 то положение, что имеется две формы эстрогеновых рецепторов, одна из которых наиболее активна в препубертатном и пубертатном периодах, а другие присутствуют только у половозрелых животных. По всей вероятности, рецепторы, чувствительные как к бромокриптину, так и дофамину, развиваются под влиянием гормональных факторов, которые имеют место только в пубертатном периоде.

Ряд исследований посвящен изучению содержания эстриола и эстрадиола при применении в-адреномиметиков. В работе Wisser и соавт. (1979) при определении общего и неконъюгированного эстриола с 1 ч. интервалом у 11 беременных в среки беременности 26—40 недель не было выявлено статистических достоверных различий и лишь в отношении кортизона были получены отчетливые колебания в его содержании.

Идентичные закономерности при определении общего и неконъюгированного эстриола были получены в работе Вгете, Епеготт (1981). Авторы при применении изоксуприна и тербуталина в III триместре беременности ни у одной беременной 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 ч. на уровне в плазме крови эстрадиола, эстриола, эстетрола, прогестерона и человеческого плацентарного лактогена у 10 беременных. По сравнению с предыдущими исследованиями, авторы показали, что содержание эстрадиола, эстриола и прогестерона снижается под влиянием инфузии ритодрина, в то время как

эстетрол и плацентарный лактоген существенно повышался под влиянием внутривенно введенного ритодрина. В отношении эстриола описано его повышение (Crang 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 в-адренергических средств.

Выявлено существенное снижение содержания прогестерона при применении сальбутамола (Bibby et al., 1978; Carlstrom et al., 1978), а также изоксуприна и ритодрина (Glikorkola et al., 1978).

При применении ритодрина, изоксуприна плацентарный гормон по данным Spellacy и соавт. (1978) и Glikorkola и соавт. (1978) не изменялся, а так же, как и при применении сальбутамола (Bibby et al., 1978). Вероятно, это связано с особенностями маточно-плацентарного кровотока. Хотя такого рода исследования весьма противоречивы. Повышение маточно-плацентарного кровотока при применении инфузии ритодрина было выявлено Bieniarz и соавт. (1972), Brettes и соавт. (1976), снижение маточно-плацентарного кровотока в экспериментах на обезьянах было установлено Ehrenkrantz и соавт. (1976), в то время как Renaud и соавт. (1977) не выявили изменений ни в плацентарном, ни в миометрии, ни в шейке матки при введении внутривенно ритодрина 26 беременным при сроках беременности 28 — 36 недель Schreyer и соавт. (1981) считают, что в механизме действия ритодрина на маточный кровоток в первичном механизме 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. Raaij et al. (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. Наиккатаа и соавт. (1982) при применении у 28 беременных с преждевременными родами тексопреналина или сальбутамола показали, что среднее содержание гормона во время введения в-миметических 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 измерении в плазме крови неконъюгированного эстрадиола 17-в, прогестерона и общего эстриола при преждевременных родах выявлено, что при введении ритодрина в течение свыше 24 ч. средние уровни эстрадиола-17-в были существенно более низкими во время инфузии препарата. Изменения уровня прогестерона остаются в пределах флюктуации, которые характерны для неосложненного течения беременности на поздних сроках. Средний уровень эстриола также существенно снижается, но эти изменения не выходят за пределы нормальных колебаний. Авторы считают, что, хотя изменения концентрации гормонов в периферической крови и могут быть результатом прямого действия в-адреномиметических средств, остается неясным механизм, играющий ведущую роль в угнетении маточной активности.

В наших исследованиях (Абрамченко В. В. и соавт., 1984; Гуськова Н. А., 1984) была исследована закономерность изменения экскреции эстрогенов и прегнандиола у беременных, получавших в-адреномиметик партусистен. Определение гормонального баланса проведено у 20 беременных при внутривенной инфузии 0,5 мг партусистена в 500 мл раствора глюкозы 5% со скоростью введения 10—20 кап. в 1 мин. Поддерживающая терапия проводилась приемом партусистена внутрь по 5 мг четыре раза в сутки. Эстрогены в моче определяли по методу Браун в модификации О. Н. Савченко, прегнандиол по методу Клоппер-Браун. Исследование проводилось в первые сутки лечения и через неделю после лечения. В группе беременных, у которых в результате токолитической терапии в-адреномиметиками беременность удалось сохранить исходный уровень эстронов был 1150% 162,8 нмоль/сутки, эстрадиола — $453,6 \pm 187,2$ нмоль/сутки, эстриола — $136408 \pm 622,2$ нмоль/сутки. Через неделю после начала лечения уровень экскреции эстронов, эстрадиола и эстриола повысился соответственно до $1694,6 \pm 314,5$ нмоль/сутки, $849,6 \pm 187,2$ нмоль/сутки, $215968 \pm 221,6$ нмоль/сутки, т. е. соответственно на 47,2%, 71,3% и 58,5%.

Экскреция прегнандиола до лечения была $39,2 \pm 6,82$ мкмоль/сутки, после лечения повысилась до $195,3 \pm 40,3$ мкмоль/сутки, т. е. почти в два раза.

В группе беременных, у которых терапия была не эффективной, экскреция эстрогенов была гораздо ниже: эстрон — $980,5 \pm 111,0$ нмоль/сутки; эстрадиол — $316,8 \pm 26,2$ нмоль/сут; Эстриол — $12262,4 \pm 262,0$ нмоль/сутки. Уровень прегнандиола меньше отличался и составлял $93,0 \pm 5,6$

мкмоль/сут Заключение. Использование веществ, действующих на функцию симпато-адреналовой системы, базируется пока на крайне разноречивых данных и проводится путем эмпирического подбора их дозировок и способов введения. Однако, сведения об их эффективности накапливаются очень быстро и убеждают нас в необходимости дальнейшего анализа вопросов, связанных с применением этой группы средств в акушерской практике.

Как это следует из литературных данных и собственного опыта авторов, адренергические механизмы регуляции имеют большое значение в механизмах управления сократительной функцией матки. Это относится не только к местным, сугубо автономным влияниям симпатического отдела вегетативной нервной системы на этот орган, но и общим, гуморальным эффектом катехоламинов, циркулирующих в кровяном русле. Нельзя в этом случае сбрасывать со счетов и центральные влияния, опосредованные катехоламинергическими структурами мозга, что во многом определяет родовую деятельность и влияет как на состояние матери, так и плода. Вот почему мысли врача акушера-гинеколога не должны ограничиваться арсеналом лечебных средств лишь с миотропным эффектом, а должны охватывать и возможность воздействия на весь организм с помощью симпатомиметических и симпатолитических средств. Накопленный нами опыт и литературные сведения, приведенные нами в настоящей главе, подтверждают такого рода подход, особенно в том случае, если у женщины во время беременности и родов развиваются геврологические симптомы, либо, как это чаще бывает, имеет место повышение артериального давления. Эти симптомы как это было показано выше, хорошо купируются с использованием адренергических средств.

Естественно, что при нарушении сократительной функции матки задача состоит в том, чтобы нормализовать ее и добиться хорошо координированной деятельности этого органа. Как уже говорилось, при этом надо исходить из того, что катехоламинам в регуляции родового акта пока не придается большого значения и они не считаются основными факторами в развитии родового действия. Следует к тому же полагать, что действие катехоламинов на матку зависит, как от соотношения в каждый отдельный момент гормонального и медиаторного звеньев симпато-адреналовой системы, а также и от предварительной подготовленности миометрия к восприятию химических сигналов, следующих через а- и в-рецепторы. Ясно, по крайней мере, одно, а именно то, что кате-

холамины путем воздействия на в-адренорецепторы тормозят сократительную деятельность матки, и что именно поэтому при угрожающих родах эффективными являются в-адренорецепторные агонисты. Однако, следует подчеркнуть, что не смотря на огромную важность клинических наблюдений и терапий преждевременных родов агонистами в-адренорецепторами, механизмы, за счет которых реализуется их влияние, остаются в значительной мере неизвестными. Пока еще неизвестными являются и механизмы развязывания самого родового акта, в котором катехоламинам также может принадлежать, не самая главная роль, и они могут лишь модулировать действие тех или иных, более важных пусковых факторов. Ряд фундаментальных исследований, полученных как в экспериментах на животных, так и в наблюдениях на людях открывает значительный прогресс в области наших знаний в отношении большой роли гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в механизме начала родов. Крайне важными как теперь хорошо известно, являются и половые стероиды и особенно эстрогены, преобладающее влияние которых в период снижения уровня прогестерона может оказаться решающим за счет усиления синтеза простагландинов. Одновременно эстрогены могут повышать чувствительность миометрия и к окситоцину вследствие увеличения числа окситоциновых рецепторов.

Все эти данные следует учитывать, когда речь идет не о прямом, а опосредованном эффекте адренергических средств, на что было обращено наше внимание в последнем разделе настоящей главы. Кроме того, при использовании этих препаратов изменяются и метаболические показатели, а также функциональное состояние ряда жизненно важных систем.

Вопросы эти изучены пока слишком мало и требуют к себе большего внимания исследователей, так же как и сопряженные с ними аспекты, касающиеся фармакокинетики симпатомиметических и симпатолитических средств в организме беременных. Однако уже и накопленный опыт говорит о том, что катехоламины с успехом могут быть использованы в акушерской практике, хотя они и являются лишь составной частью целостной регуляторной цепи в управлении сокращением матки. Эти вопросы далее будут рассмотрены более обстоятельно.

ГЛАВА IV. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОРГАНИЗМА ЖЕНЩИНЫ К РОДАМ

4. 1. Современные представления о причинах возникновения родовой деятельности

В современной литературе довольно часто можно встретить выражения: «готовность женщины к родам», а в последнее время — «биологическая готовность женщины к родам». Авторы, прибегающие к таким выражениям, описывают те или иные признаки, указывающие на возможность наступления родов в ближайшее время или позволяющие рассчитывать на положительный эффект при досрочном родоразрешении женщины с помощью медикаментозных или других родовозбуждающих средств.

В физиологических условиях все изменения, наступающие в организме во время беременности, направлены сначала на выпавивание плода, а затем на осуществление родового акта. Подобная направленность жизненно важных функций организма во время беременности и родов объясняется формированием в организме соответствующих доминирующих установок по А. А. Ухтомскому. Согласно ему, любая функция осуществляется после образования в центральной нервной системе (ЦНС) доминирующего очага возбуждения.

А. Н. Николаев (1966), И. И. Яковлев (1969), Г. Г. Хечиншвили (1974), В. В. Абрамченко (1981), Ю. И. Новиков (1976) и др. считают, что основная роль в подготовке организма женщины к родам принадлежит ЦНС. С ее помощью направляются и поддерживаются на соответствующем уровне все физиологические процессы, совершающиеся в организме беременной, в том числе и процесс родов.

По данным Л. Л. Левинсона (1961), Л. И. Лебедевой (1966), Ю. И. Новикова (1969) о наличии хорошо сформированной родовой доминанты в ЦНС свидетельствует ряд характерных особенностей на энцефалограммах.

Однако, изменения, связанные с формированием родовой доминанты, наступают не только в ЦНС. Изменения в связи с беременностью и родами касаются всего организма, поэтому понятие «родовая доминанта» объединяет в единую динамическую систему как высшие нервные центры, так и исполнительные органы.

Перед наступлением родов в органах половой сферы обнаруживаются наиболее ярко выраженные изменения, указывающие на предродовую подготовку. Иначе говоря, по изме-

нениям, наступающим в половом аппарате, можно довольно точно судить о формировании у женщин так называемого «периферического звена» родовой доминанты. Что касается сдвигов со стороны ЦНС, происходящих перед родами, то они отображают состояние так называемого «центрального звена» родовой доминанты. В наступлении и разворачивании родового акта основную роль играют внутренние раздражители — импульсы, исходящие от плодного яйца и самой беременной матки. Чтобы матка могла регулярно сокращаться, должна быть ее «готовность», с одной стороны, а с другой, — обеспеченность соответствующей регуляцией со стороны ЦНС.

Во время беременности и родов происходит перестройка деятельности всех эндокринных желез женщины. Наряду с этим отмечается возрастающая активность и желез внутренней секреции растущего плода. Огромную роль играет и специфическая железа беременных — плацента. Данные современной литературы указывают на то, что наиболее важное значение среди гормонов, участвующих в изменениях гормональных взаимоотношений в организме беременных, принадлежит эстрогенам, прогестерону, кортикостероидам и простагландинам, которые во многом определяют особенности течения беременности и родов.

Многие авторы (Персианинов Л. С., 1972, Тохпяп А. А., 1979, Кацулов А. Т., 1978, Quilligan, 1973, Turnbull, 1974, Naukkama, Lahtenmaki, 1979) обнаружили в клинических и экспериментальных работах антиконтрактильное действие прогестерона на беременную матку и уменьшение его содержания в плазме крови перед родами. У овец и коз перед родами устанавливается наименьшая концентрация прогестерона в плазме крови и повышается уровень эстрогенов (Liggins и соавт., 1973).

Ohrlander и соавт. (1977) показали, что у человека отношение эстрадиолпрогестерон перед родами повышается и это имеет прямое этиологическое отношение к началу родов. Эта мысль может быть убедительно подкреплена результатами Turnbull и соавт. (1974), который показал, что концентрация прогестерона в крови у беременной женщины достигает максимума при сроке 36—37 недель беременности (134—156 нг/мл) и резко снижается перед родами (89—105 нг/мл).

Персианинов и соавт. (1972) установили, что даже во время родов концентрация прогестерона в крови резко падает: I период — 134 нг/мл, II — 77 нг/мл и III — 59 нг/мл.

Также была установлена зависимость между концентрацией прогестерона в крови и продолжительностью родов, при

высокой концентрации прогестерона в крови часто наблюдается слабость родовой деятельности.

Под действием прогестерона, по мнению Н. С. Бакшеева (1976), повышается мембранный потенциал выше критических величин, обеспечивающих выход потенциалов действия и развитие механической активности маточной клетки. Мышечная клетка находится в состоянии своеобразного физиологического покоя, становясь малочувствительной к механическим, физическим и фармакологическим стимуляторам. На основании этих данных можно сказать, что прогестерон является одним из факторов, который влияет на наступление родов.

Почти общепринятым является мнение о том, что самой важной предпосылкой для начала родов является высокая концентрация эстрогенов в крови (Лничкова З. Я., 1963; Петров-Маслаков М. А., 1963; Николаев А. П., 1963; Мануилова И. А., 1971; Казанская Н. И., 1972). У беременных с высокой экскрецией эстрогенов с мочой роды начинаются своевременно. При гипоэстрогении различной этиологии беременность нередко бывает переношенной (Девизорова А. С., 1966; Левинсон Л. Л., 1969). При хронологически, и, особенно, при биологически переношенной беременности экскреция эстрогенов с мочой в два раза ниже, чем при нормально доношенной беременности (Капулов А. с соавт., 1978).

Cleagy, Yong (1974) установили, что концентрация эстрогенов в крови беременных женщин постоянно повышается до начала родов. Аналогичные результаты получил Turnbull с сотр. (1967, 1974). По его данным, концентрация эстрадиола в плазме крови при сроке беременности 36 недель составляет 10,3 нг/мл, а ко времени начала родов повышается до 17—18 нг/мл. В заключение этой работы Turnbull с сотр. указывают, что перед родовым актом у женщины происходят резкие изменения соотношения эстрогенов и прогестерона, что играет важную роль в начале родов. Сходные данные приводит А. А. Тохиян (1979).

Найкката и сотр. (1979), начиная со второго триместра беременности и до ее окончания, наблюдали увеличение содержания эстрона и эстрадиола в миометрии, причем оно было значительно более выраженным, чем увеличение концентрации прогестерона.

В последнее десятилетие недвусмысленно доказана роль надпочечников плода в перенашивании беременности и начале нормальных родов. Установлено, что в последние 10 дней беременности у свиный адренокортикальная активность плода повышается и достигает максимума в день родов (Dvorak,

1972). То же показали Alexander и соавт., 1969, исследуя содержание кортизона, кортикостерона и альдостерона у плода, в опытах на овцах.

Murphy (1973) установил, что концентрация кортизола в пуповинной крови у женщин, которым производят кесарево сечение без родовой деятельности при сроке 36—41 неделя беременности, в 3—4 раза ниже (23,7 нг/мл), в сравнении с женщинами, которые нормально рожают через естественные родовые пути (76,8 нг/мл). Smith и Sheagman (1974) считают, что кортикостероиды в пупочной артерии достигают максимума (255,6 нг/мл) на 37 неделе беременности, когда плод достигает зрелости. Кортизол и прогестерон являются антагонистами как в плазме крови, так и в матке. Фетальный кортизол оказывает ингибирующее действие на прогестерон и тем самым стимулирует активность мисметрия (Ryan, 1971). Кроме того, кортизол повышает активность эстрогенов и простагландина $F_2\alpha$ в плаценте.

Большую роль надпочечников плода в развитии родовой деятельности признают также Muryu и соавт. (1972, 1975); Talbert и соавт. (1977); Cowson и соавт. (1974); Leong и Murphy (1976), Г. А. Паллади и соавт. (1978).

Pokoly и Sorda (1975) установили, что у женщин, которым производилось кесарево сечение при отсутствии родовой деятельности, содержание простагландинов (ПГ) Е и F в околоплодных водах намного ниже, чем у женщин, рожавших через естественные родовые пути. Keirse и соавт. (1977) показали, что концентрация ПГЕ и ПГF у женщин в околоплодных водах непрерывно повышается в конце беременности и начале родов.

При слабости родовой деятельности концентрация ПГ в полтора раза меньше, чем при нормальных родах. Эти данные свидетельствуют о том, что ПГ необходимы для наступления родовой деятельности.

Установлено, что синтез ПГ происходит в децидуальной оболочке. В последние годы появились сообщения, которые расширили наши представления относительно предварительного звена простагландинового синтеза и предложили новые гипотезы начала родов. В серии последовательных публикаций Macdonald и соавт. (1974); Schults и соавт. (1975); Swars и соавт. (1974, 1976); Gustavii (1975); Beazley (1979) показали, что ПГ синтезируются из насыщенных жирных кислот и неэстерифицированная (свободная) арахидоновая кислота является непосредственным предшественником ПГF $_{2\alpha}$.

Okita и соавт. (1982) отметили резкое увеличение к на-

чалу родов и в начале родов к амнионе арахидоновой кислоты.

В 1975 г. Gustavii предложил следующую теорию начала родов: под воздействием изменения концентрации эстрогенов и прогестерона наступают изменения в децидуальных лизосомах, освобождается элизим фосфолапазы A_2 , которая действует на мембранные фосфолипиды, освобождая арахидоновую кислоту и другие предшественники ПГ. Последние под действием простагландинового синтеза превращаются в ПГ, которые и вызывают появление сокращений матки.

Маточная контракция приводит к децидуальной ишемии, которая стимулирует дальнейший выброс лизосомальных энзимов, после чего цикл простагландинового синтеза входит в стабильную фазу. Widvist и соавт. (1974) также считают, что начальным стимулом для освобождения ПГФ_{2а} является изменение величины отношения эстрогены (прогестерон, которое наступает перед родами. Coast с соавт. (1978) рассматривают секрецию эстрогенов в плаценте как триггер синтеза ПГ.

Sallers с соавт., (1980) выявил повышение в периферической плазме крови уровня 13—14-дигидро-15-кетопростагландина после амниотомии в течение 30 минут и отсутствие изменений концентрации окситоцина. В 1981 г. те же авторы установили, что особенно резко концентрация ПГ увеличилась у женщин, у которых после вскрытия плодного пузыря началась регулярная родовая деятельность.

Идентичные закономерности, но в экспериментах на овцах, были получены Flint (1975), Mitchell с соавт. (1977). Kinosbita с соавт. (1979) исследовал уровень метаболитов ПГФ_{2а} в плазме крови, амниотической жидкости, в моче во время беременности и родов и представил данные, свидетельствующие о значительном увеличении секреции ПГФ_{2а} к концу беременности, во время родов и снижение уровня через 3—12 часов после родов.

Средний уровень ПГФ_{2а}, по данным Тамбугаја и соавт. (1977), значительно ниже в амниотической жидкости при перенесенной беременности, чем при сроке беременности 38—40 недель.

Выявлено медленное и переменное повышение ПГФ_{2а} в плазме крови к концу беременности и повышение маточной активности в это время, что может быть обусловлено повышением уровня ПГФ_{2а} (Green, 1974). По мере прогрессирования родов имеется постоянное повышение содержания в крови ПГФ_{2а} и ПГЕ₂, что подтверждает положение о том, что повы-

шение внутриматочного синтеза ПГ есть причина появления и усиления маточных сокращений, приводящих к благополучному окончанию родов.

Husslejn и соавт. (1982) и Fuchs с соавт. (1982) показали, что причина значительного увеличения продукции ПГЕ и в человеческой децидуальной ткани и миометрии является окситоцин. К началу родов уровень окситоцина, вырабатываемого фетальным нейрогипофизом увеличивается (Kawai, 1981 и др.). Стимул окситоцина как из фетального, так и из материнского организмов (Dawood и соавт. 1979) может быть и источником повышенного синтеза ПГ. Авторы полагают, что окситоцин стимулирует продукцию ПГ в беременной матке, тогда, когда она чувствительна к окситоцину, а они (ПГ), в свою очередь, повышают потенцию окситоцина и вызывают дилатацию шейки матки.

Наиболее интересной и современной теорией развития родовой деятельности является теория, выдвинутая Legat (1978). Автор считает, что основным в развитии родовой деятельности являются гормональные факторы: материнские (окситоцин, простагландины), плацентарные (эстрогены, прогестерон) и плодовые гормоны коры надпочечников и задней доли гипофиза. Гормоны коры надпочечников плода изменяют на уровне плаценты метаболизм стероидных гормонов (снижение продукции прогестерона и повышение уровня эстрогенов). Эти метаболические сдвиги, оказывая местное действие, приводят к появлению ПГ в децидуальной оболочке, которые оказывают лютеолитическое действие, повышают освобождение окситоцина в гипофизе роженицы и увеличивают тонус матки. Выделение окситоцина плодом может вызвать начало родов, которые затем развиваются под влиянием окситоцина матери.

Klaus (1967) выдвинул оригинальную теорию родов. На основании экспериментальных данных высказывается мнение о том, что эстрогены не обладают свойством вызывать родовую деятельность, но способствуют гипертрофии мышечных элементов матки. Процесс длится вплоть до начала родовой деятельности.

Увеличивается масса мышц и связанная с ней сократительная ее функция. Количество гестагенов, фиксированных в мышце матки, становится недостаточным. Родовая деятельность возникает в результате снятия блокирующего влияния плацентарного гестагена. При этом наблюдается падение выделения прегнандиола с мочой (Виккулов А. В. с соавт. 1960). В свете учения об электрофизиологических процессах, возник-

кающих в маточной мускулатуре; высказывается теория, согласно которой схватки возникают в результате повышения электрофизиологической возбудимости, находящейся в прямой зависимости от увеличения размеров мышечных клеток. Схватки возникают самостоятельно в результате гипертрофии мышечных волокон.

Н. С. Бакшеев (1976) показал, что за 2—3 недели до родов наступает значительная денервация мышечных структур тела матки. Матка освобождается от избытка нервных волокон, которые подвергаются фрагментации, вакуолизации и рассасыванию. Автор полагает, что освобождение матки от избытка нервных структур снижает в родах поток болевой и вегетативной информации, а возможно, и является одной из предпосылок повышения возбудимости и сократимости мышечных клеток.

Выше изложены наиболее важные факты и основные теории наступления родов, которые обсуждались в последние годы. Думается, что возникновение родовой деятельности является полиэтиологическим процессом. Все перечисленные причины: эстрогены и другие эндокринные факторы, изменение мышечных клеток, их денервация, соответствующая перестройка ЦНС играют определенную роль в процессе «развязывания» родовой деятельности, хотя не все причины имеют одинаковое значение.

4. 2. Методы диагностики готовности организма женщины к родам

Помимо биологической готовности, следует учитывать и так называемую психологическую готовность женщины к предстоящим родам. Надо полагать, что широкое применение метода физиопсихо-профилактической подготовки беременных женщин благоприятствуют формированию у них психологической готовности к родам.

В свою очередь, от степени выраженности во многом зависят особенности течения и ведения последних и, в частности, определяются условия и показания для применения различных фармакологических средств. Однако, если для уточнения биологической готовности к родам в настоящее время применяется ряд тестов, то методов объективной оценки степени выраженности психологической готовности женщины к родам до сих пор еще не было предложено.

С целью максимальной объективизации оценки психологической готовности к родам нами была разработана специ-

альная методика опроса беременных женщин с последующим анализом полученных данных и определением соответствующего индекса. Для этого была составлена специальная шкала, содержащая 50 пунктов-вопросов. Указанная шкала, созданная с учетом опыта применения анкет-опросников в психиатрической, психологической, общемедицинской практике, состоит из четырех разделов. В первый раздел включены 17 пунктов-вопросов, касающихся особенностей нервно-психического состояния исследуемой женщины. Второй раздел содержит 18 пунктов, характеризующих соматическое состояние опрашиваемой беременной. В третьем разделе приводится 9 пунктов, при помощи которых уточняются данные о взаимоотношениях исследуемой с родственниками. Четвертый раздел состоит из 6 пунктов, указывающих на отношение беременной к будущему ребенку.

Каждый из указанных пунктов опроса изложен на отдельной карточке с отрезанными правым или левым нижними углами. Правые углы отрезаны на тех карточках, в которых предложения сформулированы в утвердительной форме и отражают наличие того или иного расстройства. Левые углы отрезаны на карточках с отрицанием приводимых в них положений. Беременной предлагается внимательно прочесть каждую карточку и отложить ее вправо, если она согласна с тем, что на ней написано, или влево в случае несогласия с приведенным текстом. Вслед за этим врач, проводящий психологическое исследование, извлекает из правой стопки карточки с отрезанным правым углом, а из левой — с отрезанным левым углом и подсчитывает общее их количество. Сумма извлеченных таким образом карточек представляет собой количественный показатель психогенных нарушений у беременной женщины и рассматривается в качестве индекса психологической готовности к родам.

Определение психологической готовности к родам по описанной выше методике было осуществлено у 160 женщин при патологическом ее течении или при отягощенном акушерском анамнезе. Установлено, что при несложненной беременности величина индекса психологической готовности к родам равна 15.0 ± 1.1 , а при осложненном ее течении этот индекс увеличивается вдвое. У женщин с высоким индексом психологической готовности к родам (т. е. когда такая готовность выражена слабо или плохо), чаще, чем у беременных с низким индексом, наблюдаются значительные осложнения в родах и особенно аномалии сократительной деятельности матки.

Ниже приводятся упомянутые пункты-предложения

всего 50), включенные в шкалу психологического опроса беременных женщин.

Раздел первый

1. Я не опасюсь за исход родов (неверно).
2. Во время беременности моя память не ухудшилась (неверно).
3. Лекции по психопрофилактике принесли мне пользу (неверно).
4. Во время сна у меня появились (участились) сновидения с неприятным содержанием (верно).
5. Во время беременности у меня появилась сопливость (верно).
6. Во время беременности у меня появилась апатия к тем делам и занятиям, к которым раньше я испытывала радости (верно).
7. В последние два месяца мой сон стал более беспокойным (верно).
8. Мой сон стал более чутким (верно).
9. После бесед по психопрофилактике у меня не исчезли опасения из-за болей в родах (верно).
10. Во время беременности у меня появилась (усилилась) плаксивость (верно).
11. После бесед по психопрофилактике у меня не исчезли (не уменьшились) плаксивость, раздражительность (верно).
12. Во время беременности у меня снизилось настроение (верно).
13. Я не боюсь боли во время родов (неверно).
14. Во время беременности я стала значительно спокойнее (неверно).
15. После бесед по психопрофилактике у меня улучшилось настроение, исчезла апатия, повысилась работоспособность (неверно).
16. После бесед по психопрофилактике сон мой стал более нормальным, полноценным (неверно).

Раздел второй

17. Состояние моего здоровья меня не беспокоит (неверно).
18. После бесед по психопрофилактике у меня исчезла тяга к соленому, сладкому, кислому, нормализовались вкусовые ощущения, исчезло отвращение к запахам (неверно).

20. Моя работоспособность в первую половину беременности не снизилась (неверно).

21. Во время беременности вкусовые ощущения у меня не изменились (неверно).

2. Во время беременности у меня не появилось влечения к сладкому (неверно).

23. Во время беременности слюноотделение у меня не повысилось (неверно).

24. Моя половая жизнь никогда не вызывала у меня беспокойства (неверно).

25. Я опасалась за исход родов для моего здоровья (верно).

26. Я считаю, что во время беременности у меня появилось извращение вкуса (верно).

28. Во время беременности у меня появилось влечение к соленому (верно).

29. Во время беременности у меня появился аппетит (верно).

30. Во время беременности у меня снизился аппетит (верно).

31. Во время беременности у меня появилась тошнота (верно).

32. Во вторую половину беременности у меня снизилась работоспособность (верно).

33. Во время беременности рвоты у меня не появлялось (неверно).

34. После бесед по психопрофилактике у меня не исчезли опасения за исход родов для здоровья (верно).

35. У меня появилась утомляемость (верно).

Раздел третий

36. Я считаю, что моя жизнь после рождения ребенка будет такой же благополучной, как и была раньше (неверно).

37. Мое материальное положение благополучно (неверно).

38. Я думаю, что после рождения ребенка мои семейные отношения улучшатся (неверно).

39. После рождения ребенка я надеюсь на помощь со стороны родственников (неверно).

40. Данная беременность для меня нежелательна (верно).

41. Во время беременности у меня сложилась трудная психотравмирующая обстановка (верно).

42. До беременности я переживала психотравмирующую ситуацию (верно).

43. Во время беременности отношение к мужу у меня не ухудшилось (неверно).

44. В моей семье есть первые люди (верно).

Раздел четвертый

45. Я не опасюсь за исход родов для моего ребенка (неверно).

46. Меня не пугают трудности, связанные с уходом за ребенком (неверно).

47. Я люблю детей (неверно).

48. Я опасюсь родить неполноценного ребенка (верно).

49. После бесед по психопрофилактике у меня не исчезли опасения за исход родов для ребенка (верно).

50. Я боюсь, что мои болезни и лекарства, которые я принимала, могут оказать отрицательное влияние на ребенка (верно).

Внедрение предлагаемого метода в акушерскую практику, по-видимому, позволит объективно определять психологическую готовность женщины к родам при нормальном и осложненном течении беременности, а также дает возможности повысить эффективность психопрофилактической подготовки и тем самым указать, в каких направлениях должна проводиться психотерапевтическая работа с беременной в плане подготовки к родам.

4. 2. 1. Определение зрелости шейки матки

Состояние готовности к родам наиболее отчетливо выявляется по изменениям, обнаруживаемым в половой системе женщины. Для диагностики изменений, наступающих при формировании готовности к родам в организме женщины, наибольшее распространение получили такие тесты, как: определение «зрелости» шейки матки, изучение физических и химических свойств цервикальной слизи, уточнение параметров сократительной активности матки, ее чувствительности к окситодину, изменение ректальной температуры, цитологическое исследование влагалищных мазков и другие.

Однако, из всех перечисленных тестов, наиболее достоверным и легко выполнимым является способ пальпаторного определения «зрелости» шейки матки. При этом обращается внимание на консистенцию (степень размягчения) шейки

матки, длину влагалищной ее части, степень зияния шеечного канала, положение шейки по отношению к оси таза. При зияющем шеечном канале определяют степень его проходимости, а также его длину и сопоставляют этот показатель с длиной влагалищной части шейки матки; чем меньше разница между отмеченными показателями, тем более выражена «зрелость» шейки матки.

Все указанные признаки положены в основу классификации для определения зрелости шейки матки. Согласно этой классификации, разработанной Г. Г. Хечипашвили, следует рассматривать следующие четыре разновидности состояния шейки матки.

1. «Незрелая» шейка матки — размягчена только по периферии и плотноватая по ходу шеечного канала, а в отдельных случаях плотноватая целиком; влагалищная часть сохранена или слегка укорочена. Наружный зев закрыт или пропускает кончик пальца; влагалищная часть представляется «мысистой», толщина ее стенки около двух сантиметров. Шейка располагается в полости малого таза, в стороне от проводной оси и срединной линии таза, наружный зев ее определяется на уровне, соответствующем среднему расстоянию между верхним и нижним краями лопного сочленения или даже ближе к верхнему его краю.

2. «Созревающая» шейка матки — размягчена не полностью, все еще определяется участок плотноватой ткани по ходу шеечного канала и особенно на уровне внутреннего зева. Влагалищная часть шейки матки слегка укорочена, у первородящих наружный зев пропускает кончик пальца или, реже, шеечный канал проходим для пальца до внутреннего зева, либо с трудом за внутренний зев. Обращает внимание существенная разница (более 1 см) между длиной влагалищной части шейки матки и длиной шеечного канала. Имеется резкий переход шеечного канала на нижний сегмент в области внутреннего зева.

Предлежащая часть пальпируется через своды недостаточно отчетливо. Стенка влагалищной части шейки матки все еще довольно толстая (до 1,5 см), влагалищная часть шейки располагается в стороне от проводной оси таза. Наружный зев определяется на уровне нижнего края симфиза, или несколько выше.

3. Не полностью «созревшая», шейка матки — размягчена почти полностью, лишь в области внутреннего зева еще определяется участок плотноватой ткани, укорочена, канал во всех случаях проходим для одного пальца за внутренний зев.

у первородящих с трудом. Отсутствует плавный переход шейечного канала на нижний сегмент. Предлежащая часть пальпируется через своды довольно отчетливо.

Стенка влагалищной части шейки матки заметно истончена (до 1 см), а сама влагалищная часть располагается ближе к проводной оси таза. Наружный зев определяется на уровне нижнего края симфиза, а иногда и ниже, но не доходит до уровня седалищных остей.

4. «Зрелая» шейка матки — полностью размягчена; укорочена или резко укорочена, шейечный канал свободно пропускает один палец и более, не изогнут, плавно переходит на нижний сегмент матки в области внутреннего зева. Через своды достаточно отчетливо пальпируется предлежащая часть плода.

Стенка влагалищной части шейки матки значительно истончена (до 4—5 мм), влагалищная часть расположена строго по проводной оси таза; наружный зев определяется на уровне седалищных остей.

При обнаружении плохо или недостаточно выраженной «зрелости» матки (особенно при первой и второй ее разновидности) самопроизвольное начало родов в ближайшее время не реально. У женщин, имеющих неосложненное течение беременности, ко времени начала родов плохо или недостаточно выраженная «зрелость» шейки матки обнаруживается лишь в 10⁰ случаев. У всех этих женщин спонтанно начавшиеся роды приобретают патологическое — затяжное течение благодаря развитию дискоординированной родовой деятельности с проявлениями дистоциями шейки матки.

4. 2. 2. Оценка тонуса и сократительной способности матки

С целью регистрации тонуса матки и ее сократительной активности у беременных женщин и рожениц предложено множество способов, известных под названием методов внутренней и наружной гистерографии. Методы внутренней гистерографии позволяют судить о сократительной активности матки по показателям внутриматочного давления, определяемого посредством брюшноматочного амниоцентеза и введения в полость через родовые пути датчиков различной конструкции и др. Из всех существующих способов определения внутриматочного давления самым совершенным следует считать радиотелеметрический метод, детально разработанный и внедренный в акушерскую практику С. Н. Давыдовым (1967). Однако методы внутренней гистерографии и особенно те из них, которые связаны с производством пункции стенки матки, достаточно сложны и небезопасны. При применении раз-

личных методов внутренней гистерографии регистрируется не только внутриматочное, но и внутрибрюшное давление. особенно резкие колебания последнего, обусловленные глубоким дыханием, кашлем, потугами и др.

Менее сложны в применении и совершенно безвредны методы наружной гистерографии, основанные на использовании различных датчиков, прикладываемых к брюшной стенке. Подавляющая часть этих методов не дает точного представления о количественной стороне тонуса и сократительной деятельности матки. Методы наружной гистерографии большей частью позволяют судить лишь о частоте схваток и отчасти об их продолжительности, а при многоканальном отведении — о координированности сокращений различных отделов матки. Указанные недостатки присущи, по сути дела, всем механическим методам наружной гистерографии, предложенным в разное время различными авторами, поэтому данные способы имеют в основном теоретическое значение.

4. 2. 3. Определение чувствительности матки к окситоцину

Известно, что реактивность матки к окситоцину по мере прогрессирования беременности постепенно нарастает и достигает максимума непосредственно перед родами. В 1964 г. Smyth первым использовал это явление, разработав специальную пробу определения реактивности миометрия на внутреннее введение пороговой дозы окситоцина, способного вызвать сокращение матки. Впоследствии эта проба была им названа окситоциновым тестом, или тестом чувствительности матки к окситоцину, методика проведения которого заключается в следующем. Перед применением теста в течение 15 минут исследуемая женщина должна находиться в горизонтальном положении и в состоянии полного эмоционального и физического покоя, чтобы исключить возможность наступления сокращений матки под влиянием различных факторов. Непосредственно перед проведением теста готовится раствор окситоцина из расчета по 0,01 единицы действия (ЕД) препарата на 1 мл 0,85% раствора хлористого натрия. Далее 10 мл такого раствора набирается в шприц и начинается внутривенная инъекция. Автор рекомендует не приступать к введению раствора окситоцина сразу после венопункции, так как производство последней само по себе может явиться причиной сокращений матки. Введение раствора автор рекомендует производить «толчкообразно» по одному миллилитру одномоментно

и с интервалами между каждым введением в одну минуту. В целом можно вводить не более 5 мл раствора. Введение раствора должно быть прекращено с появлением реакции матки (ее сокращения). Тест считается положительным, если индуцированное окситоцином сокращение матки появляется в течение первых 3 минут от начала проведения пробы, т. е. в результате введения 1,8 или 3 мл раствора. Сокращения матки регулируются либо путем пальпации живота, либо с помощью одного из методов гистерографии.

По данным Smyth, положительный окситоциновый тест указывает на возможность спонтанного наступления родов у женщины в течение ближайших одних или двух суток. Автор рекомендует также использовать окситоциновый тест с целью определения готовности женщины к родам перед применением родовозбуждения с целью досрочного родоразрешения по тем или иным показаниям. По данным автора, реактивность матки к окситоцину при использовании указанного теста не зависит от возраста женщины и от того, является ли она перво- или повторнородящей.

Окситоциновый тест нашел довольно широкое применение как в клинической практике, так и при проведении научных исследований. Отдельные авторы несколько видоизменили разработанную Smyth методику проведения окситоцинового теста. Так, Baumgarten и Hofhansl (1961) считают целесообразным производить внутривенное введение раствора окситоцина не «толчкообразно», как это рекомендуется Smyth, а постепенно, по 0,01 ЕД в 1 мл физиологического раствора в 1 мин. С точки зрения указанных авторов, такой способ введения раствора окситоцина более физиологичен и предотвращает возможность наступления тетанического сокращения матки. Klimek (1961), взяв за основу оригинальную методику Smyth, предложил по количеству введенных миллилитров раствора окситоцина (способных вызвать сокращения матки) судить о том, через сколько суток, считая со дня проведения пробы, следует ожидать спонтанного наступления родов. Так, если сокращение матки не наступает после внутривенного введения 2 мл раствора окситоцина (0,02 ЕД), то роды должны наступить через 2 суток.

Таким образом, согласно вышеприведенным исследованиям, окситоциновый тест является ценным диагностическим признаком при определении готовности женщины к родам и условий для проведения родовозбуждения в случае необходимости досрочного прерывания беременности. Вместе с тем Caldeyro-Barcia и соавт. (1957), Järvinen и соавт. (1964) и

некоторые другие считают, что окситоциновый тест не имеет большой ценности.

В своих исследованиях мы использовали тест Smyth в описанной выше модификации Baumgarten и Hofhahsl (с постепенным введением раствора окситоцина). Для регистрации сократительной деятельности матки при проведении окситоциновой пробы был использован разработанный нами метод гистерографии. Так же, как и ряд других авторов, мы считаем пробу с окситоцином положительной, если индуцированное этим веществом сокращение матки наступает в пределах первых 3 минут от начала внутривенного введения его раствора.

4. 2. 4. Цитологическое исследование влагалищных мазков

В настоящее время общепризнано, что метод цитологического исследования влагалищных мазков может быть использован для определения качественных сдвигов в гормональном балансе организма женщины во время беременности и особенно перед наступлением родов. Указанному вопросу посвящена обширная литература.

Для того, чтобы иметь наиболее полное представление о качественных изменениях в составе клеток влагалищного содержимого женщины в динамике беременности, необходимо пользоваться полихромной окраской мазков, позволяющей дифференцировать цианофильные (базофильные) клетки от эозинофильных (ацидофильных) клеток. Принято считать, что обнаружение в мазке преимущественно цианофильных клеток свидетельствует о преобладании активности прогестерона над эстрогенами. И, наоборот, парастание содержания эозинофильных клеток говорит об увеличении активности эстрогенов гормонов. В последнее время нашел применение метод люминесцентного исследования влагалищных мазков (Деражне А. Б., 1957; Лопатченко О. И. и Левинсон Л. Л., 1969). Однако, несмотря на относительную простоту и быстроту выполнения, отрицательной стороной метода люминесцентной микроскопии, также как и метода с использованием обычной (монокромной) окраски мазков, является то, что оба они не позволяют судить об изменении количественного содержания цианофильных и эозинофильных клеток.

Во время беременности, особенно начиная со второго триместа ее, наблюдается пролиферация базального слоя эпителия и разрастание промежуточного слоя при одновременном уменьшении клеток поверхностного слоя. Все эти изменения связываются с возрастающей активностью плацентарных стероидов и особенно прогестерона. К этому времени появляются типичные для беременности ладьевидные (навикулярные)

клетки, происходящие из промежуточного слоя влагалищного эпителия. Характерным для ладьевидных клеток является вакуолизация цитоплазмы вследствие накопления в ней гликогена, а также выраженная цианофилия. Значительное преобладание ладьевидных, цианофильно окрашивающихся и тесно прилегающих друг к другу клеток наблюдается при физиологически протекающей беременности до срока ее 38—39 недель.

Начиная с 38—39 недель беременности (примерно за 10 дней до предстоящих родов), появляются, а затем все более и более нарастают изменения в цитологической картине влагалищного мазка, приписываемые повышению активности эстрогенных гормонов при одновременном уменьшении активности прогестерона. По мере приближения родов количество типичных для прогрессирующей беременности ладьевидных клеток уменьшается при увеличении числа клеток поверхностных слоев, все еще окрашивающихся ацидофильно и содержащих нуклеотические ядра. При приближающемся сроке родов наблюдается также разрежение клеточных элементов. Уменьшение способности эпителиальных клеток воспринимать окраску и появление возрастающего количества лейкоцитов.

Согласно современным представлениям при микроскопировании влагалищных мазков, взятых у беременных женщин, необходимо учитывать и включать в клеточную формулу следующие разновидности клеток многослойного плоского эпителия:

1. Парабазальные клетки, лежащие над базальным слоем клеток, они имеют небольшие размеры (вдвое больше лейкоцитов), круглую или овальную форму при отчетливой цианофильности цитоплазмы, большом и округлом ядре, расположенном центрально. Парабазальные клетки встречаются в мазке у женщин при неосложненном течении беременности очень редко, так как они покрыты сверху многими рядами промежуточных клеток, что препятствует их слущиванию и появлению в содержимом влагалища.

2. Преимущественные клетки, представленные во время беременности в двух разновидностях. Это «собственно» промежуточные клетки, имеющие часто овальную и реже округлую форму, а также большое везикулярное ядро. По размерам они значительно больше парабазальных и базальных клеток, а их цитоплазма обладает исключительно цианофильными свойствами. «Собственно» промежуточные клетки встречаются в большом количестве только в начале беременности, а по мере прогрессирования последней все более и более заме-

щаются типичными для беременных женщин ладевидными (навикулярными) клетками, являющимися второй разновидностью промежуточных клеток. Ладевидные клетки отличаются от «собственно» промежуточных большей вытянутостью в длину, но они также цианофильны, содержат большое количество гликогена, чем обусловлена вакуолизация их цитоплазмы и повышенная способность воспринимать красители. Среди промежуточных клеток нередко обнаруживаются клетки с завернутыми краями, напоминающие внешне конверты, что в свою очередь свидетельствует о преобладании в организме активности прогестерона.

3. Поверхностные клетки, представленные также в виде двух разновидностей: поверхностных ороговевающих и поверхностных ороговевающих. Поверхностные ороговевающие клетки расположены над верхними рядами промежуточных клеток и отличаются от последних большими размерами, полигональностью, меньшей величиной ядра. Цитоплазма этих клеток обычно цианофильна, хотя изредка встречаются эозинофильно окрашивающиеся экземпляры. Поверхностные ороговевающие клетки самих поверхностных слоев — наружных слоев эпителия имеют те же размеры, что и ороговевающие клетки, но отличаются от последних большей полигональностью, пикнозом ядра и значительно чаще окрашиваются эозинофильно. Отличительной чертой этих клеток является также пониженная способность их воспринимать краску, в связи с чем они имеют «грязноватый» или «стертый» вид (Zidovsky, 1964).

Оценка перечисленных выше клеточных элементов дает возможность определять принадлежность каждого изучаемого мазка к одному из четырех цитотипов, приводимых в классификации Жидовского (1964), и судить о степени биологической готовности женщины к родам. В своих исследованиях мы полностью придерживались этой классификации по определению цитотипов влагалищных мазков. Ниже приводится краткое описание данных микроскопии влагалищных мазков, которые типичны для каждого цитотипа; одновременно указываются и предлагаемые сроки наступления родов, характерные для каждого цитотипа.

Цитотип: «поздний срок беременности» или «навикулярный тип мазков» типичен для нормально прогрессирующей беременности, начиная со второго ее триместра. В мазке преобладают ладевидные и промежуточные клетки в соотношении 3:1 в виде характерных скоплений. Цитоплазма таких клеток резко цианофильна. Поверхностных клеток в маз-

ке почти нет. Лейкоциты и слизь, как правило, отсутствуют. Эозинофильные клетки встречаются в среднем в 1%, а клетки с пикнозом ядер — до 3%. Наступление родов при этом цитотипе мазков можно ожидать не ранее чем через 10 дней со дня их взятия.

II цитотип: «незадолго до родов». В мазке такого типа обнаруживается уменьшение количества ладьевидных клеток при одновременном увеличении числа «собственно» промежуточных клеток и их соотношение равно 1:1. Клетки начинают располагаться более изолированно, а не в виде скоплений, как это наблюдается в мазке, типичном для I цитотипа. Увеличивается количество поверхностных клеток, а среди них несколько увеличивается число эозинофильных клеток и клеток с пикнозом ядер (до 2% и до 6% соответственно). Наступление родов при этом цитотипе мазков следует ожидать через 4—8 дней.

III цитотип: «срок родов». В мазке такого типа преобладают «собственно» промежуточные (до 60—80%) и поверхностные (до 25—40%) клетки, имеющие пузырьковидные или пикнотические ядра. Ладьевидные клетки встречаются только в 3—10%. Отсутствуют скопления клеток, и последние располагаются изолированно. Возрастает содержание эозинофильных клеток до 8%, а клеток с пикнозом ядер — 15—20%. Увеличивается также количество слизи и лейкоцитов. Окрашиваемость клеток понижена, и контуры их менее контрастны. Наступление родов при этом цитотипе мазков следует ожидать через 4—5 дней.

IV цитотип: «несомненный срок родов». В мазках обнаруживаются максимально выраженные регрессивные изменения: преобладают поверхностные клетки (до 40—80%), ладьевидные клетки почти полностью отсутствуют, и в небольшом количестве представлены «собственно» промежуточные клетки. Поверхностные эозинофильные клетки иногда теряют свои ядра и имеют вид «красных теней». Цитоплазма в большинстве случаев плохо окрашивается, края клеток мало контрастны, и мазок приобретает вид «стертого» или «грязного». Количество эозинофильных клеток возрастает до 20%, а клеток с пикнозом ядер — до 20—40%. Заметно увеличивается также количество лейкоцитов и слизи в виде скоплений. Роды при таком типе мазков должны наступить в тот же день или, в крайнем случае, в течение ближайших трех дней.

4. 2. 5. Изменение некоторых физических и биохимических свойств секрета желез шейки матки в конце беременности как показатель готовности организма женщины к родам

Оценка степени «зрелости» шейки матки является одним из наиболее часто применяющихся тестов для диагностики готовности организма женщины к родам. В клинических условиях с этой целью прибегают к тщательному пальпаторному исследованию шейки, что не лишено определенного субъективизма. Основные клинические признаки «зрелости» шейки матки (ее размягчение, укорочение, зияние шеечного канала и др.) во многом обусловлены существенными структурными и биохимическими сдвигами в ее тканях. Поэтому трудно себе представить, чтобы указанные сдвиги не сказались на характере секреции желез шеечного канала. Из немногочисленных исследований известно, что у беременных женщин, в отличие от небеременных, наблюдаются некоторые особенности секреции железистого аппарата шейки матки.

К. А. Коган (1976) обследовала 50 практически здоровых женщин в возрасте от 18 до 49 лет при физиологически протекающей беременности сроком от 32—36 недель и до 40—41 недели. Из них 7 женщин при сроке 32—35 недель беременности, 8 при сроке 39 недель и 12 женщин при сроке 40—41 неделе. Обследованию подверглись беременные без признаков воспаления слизистой оболочки влагалища и шеечного канала. Слизь из цервикального канала отсасывалась при помощи модифицированного шприца Брауна. Образцы слизи с примесью крови не исследовались. В извлеченных порциях слизи изучались некоторые физические ее свойства (количество, степень густоты, прозрачность), а также химические и биохимические ее показатели, как симптом кристаллизации и общий белок по методике Lougu (1951). Далее слизь подвергалась обработке с помощью модифицированного К. А. Коган метода Aelle (1968). В полученном супернатанте (недосадочной жидкости) определяется белковый спектр методом электрофореза в полиакриламидном геле по Davis (1964). Идентификация белковых фракций проводилась по Moghissj, Neuhaus (1966). Степень «зрелости» шейки матки оценивалась по классификации Г. Г. Хечиншавили (1971).

В результате проведенных исследований было установлено, что во время беременности 32—36 недель при пальпации «созревающей» шейки матки (т. е. отсутствии ее готовности к родам) слизи в шеечном канале мало — в пределах 0,1 — 0,15 мг («сухая» шейка) и она отсасывается с трудом. Слизь в таких случаях не прозрачная и не кристаллизуется при высыхании, т. е. отсутствует симптом «напоротника». Кроме того,

при этих сроках беременности, по сравнению с более поздними, в слизи содержится сравнительно небольшое количество общего белка — 3.30 ± 0.43 мг/мл ($p=0,05$). Наряду с этим во время беременности 32—36 недель при наличии «созревающей» шейки матки в цервикальной слизи обнаруживаются белковые фракции; альбумин — в 100% случаев, трансферин — в 60% и иммуноглобулин — в 50%.

По мере приближения к предстоящим родам и нарастания степени «зрелости» шейки матки наблюдается отчетливое изменение физических и биохимических свойств слизи. Так, количество отделяемой слизи увеличивается до 1,0 — 9,0 г и парастает ее прозрачность. У 28% женщин за 1—2 дня до родов обнаруживается кристаллизация шеечной слизи. При практически доношенной беременности и при обнаружении «зрелой» шейки матки, начиная с 38—39 недель, содержание общего белка в цервикальной слизи увеличивается до 11.81 ± 0.56 мг/мл ($p=0,05$). Кроме того, при «зрелой» шейке матки в цервикальном секрете обнаруживается богатый белковый спектр. Так, если при беременности 32—36 недель в слизи выявляются 1—3 белковые фракции, то перед родами в ней содержится 8—10 таких фракций (преальбумин, альбумин, 1 — глобулины, включая трансферин, 2 — глобулин, иммуноглобулины).

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что во время «созревания» шейки матки происходят существенные изменения в функции желез цервикального канала, что проявляется значительным увеличением общего количества отделяемой слизи, нарастанием ее прозрачности, появлением симптома кристаллизации, увеличением содержания в ней общего белка и расширением его спектра. Указанные изменения в секреторной функции шеечных желез могут быть, по-видимому, применены в качестве дополнительного теста при оценке готовности организма женщины к родам. (К. А. Когай, 1976).

ГЛАВА V. АНОМАЛИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Аномалии родовой деятельности являются актуальной проблемой современного научного и практического акушерства. Важность данного вопроса обусловлена прежде всего тем, что эта патология родов является одной из основных причин возникновения серьезных осложнений как у матери, так и у ребенка (Персианинов Л. С., Чернуха Е. А., 1979; Старостина Т. А. и др., 1983 и др.).

5. 1. Патология и патогенез слабости родовой деятельности

Среди аномалий деятельности слабость родовых сил является наиболее частой и наиболее изученной.

Как свидетельствует С. Д. Янпольский (1898), изучением слабости родовой деятельности занимались врачи еще в глубокой древности (Герофил, 300 г. д. н. э.; Деметрий, 276 г. д. н. э.; Эфесский С., II в. н. э. и др.). Вопросы диагностики и лечения этой патологии обсуждались в работах русских акушеров-гинекологов: Г. И. Кораблева (1844), А. П. Матвеева (1856), В. А. Петрова (1902) и др.

Большой вклад в развитие учения о слабости родовой деятельности внесли многие советские акушеры-гинекологи, как С. М. Беккер (1947), А. П. Николаев (1956), А. И. Петченко (1956), Л. С. Персианинов (1961), И. И. Яковлев (1964), М. А. Петров-Маслаков (1964), Л. В. Тимошенко (1965), Н. С. Бакшеев (1972), Е. Т. Михайленко (1978) и др.

В настоящее время принято считать, что слабость родовой деятельности — это такое патологическое состояние, при котором схватки развиваются слабо (схватки редкие, короткие, малоинтенсивные), раскрытие шейки матки происходит замедленно, а предлежащая часть плода продвигается медленными темпами (Персианинов Л. С. и др., 1975; Михайленко Е. Т., 1978).

Различают первичную и вторичную слабость родовой деятельности и слабость потуг. Слабость родовой деятельности, которая возникает с самого начала родов и продолжается до окончания их, называется первичной. Когда же слабость родовых сил развивается после периода нормальной родовой деятельности, то такая слабость родовой деятельности называется вторичной (Персианинов Л. С., Чернуха Е. А., 1979).

Частота слабости родовой деятельности в настоящее время имеет тенденцию к увеличению с 7,09% (Бакшеев Н. С., 1972) до 10—12,5% (Михайленко Е. Т., 1981).

Изменился удельный вес первичной слабости родовой деятельности по отношению ко вторичной слабости родовой дея-

тельности. А. И. Петченко (1956) выявил, что первичная слабость родовой деятельности составила 55% к общему числу случаев слабости родовой деятельности. Н. С. Бакшеев (1972) — 91,49%, Е. Т. Михайленко (1978) — 85,6%.

Ряд авторов отмечают большую частоту слабости родовой деятельности у первородящих по сравнению с повторнородящими. Е. Т. Михайленко считает, что слабость родовой деятельности встречается в 4,4 раза чаще, чем у повторнородящих.

В частоте возникновения слабости родовой деятельности немаловажную роль играет и возраст рожениц. Еще в 1902 г. В. А. Петров писал, что слабость родовой деятельности чаще встречается у юных первородящих (16—17 лет) и у женщин старше 25—26 лет. По данным современных авторов слабость родовой деятельности чаще встречается в молодом возрасте, 20—25 лет (Бакшеев Н. С., 1972; Михайленко Е. Т., 1980). По мнению В. П. Карпушина и соавт. (1970), слабость родовой деятельности чаще встречается у юных рожениц и у первородящих старше 30 лет. Существенно отметить, что нарушение сократительной деятельности матки наблюдается у рожениц в возрасте старше 30 лет в 4 раза чаще, чем в более молодом возрасте (Зайдиева З. Н., 1983).

Этиология.

Родовой акт — сложный физиологический многозвеньевой процесс, который возникает и завершается в результате взаимодействия многих систем организма. (Перспанинов Л. С., 1972).

Как указывает А. П. Николаев (1956), наиболее известной классификацией этиологии слабости родовой деятельности является классификация С. М. Беккера (1948), в которой систематизированы причины этой патологии родов (анатомо-функциональная недостаточность нервно-мышечного аппарата женщины, гормональная недостаточность, инфекционные заболевания, хронические экстрагенитальные заболевания и др.).

В последнее время большое значение придается выделению «группы высокого риска» по возникновению той или иной патологии родов, осложнений для матери и плода. В частности, к группе «высокого риска» по возникновению слабости родовой деятельности относят тех беременных, у которых в анамнезе имеются указания на перенесенные в детстве хронические заболевания (особенно в пубертатном периоде), позднее наступление менархе, нарушения менструального цикла (Черменская Т. И., 1969).

Развитию слабости родовой деятельности способствуют общесоматические заболевания, авитаминозы, заболевания нервной системы, нарушения обмена веществ, нервно-психическое напряжение, осложнения течения настоящей беременности: многоводие, многоплодие, поздние токсикозы, недопаивание, перенашивание беременности, осложнения предыдущих родов и беременностей, перенесенные аборт (Персианнов Л. С. и др., 1975, 1979; Михайленко В. Т., 1978).

В связи с тем, что в основе родового акта лежит сложный безусловный рефлекс, а центральной нервной системе принадлежит ведущая роль в развертывании и течении родов, развитие слабости родовой деятельности возникает при дезорганизации функции нервной системы в разных ее отделах, начиная от коры головного мозга до рецепторного аппарата матки включительно (Яковлев И. И., 1957).

В работах ряда авторов (Яковлев И. И., 1961; Хечиняшвили Г. Г., 1974 и др.) показано, что нормальное течение родового акта возможно лишь при наличии сформировавшейся родовой доминанты. Нарушение формирования родовой доминанты является одной из причин развития слабости родовой деятельности (Озерянская А. Л., Лидская А. М., 1976). У женщин со слабостью родовой деятельности искусственные ритмы подчиняют себе собственные ритмы мозга, что свидетельствует об отсутствии системного объединения нейронов и доминирующем ритме. Различия в характере электроэнцефалограмм у рожениц с нормальным течением родов и со слабостью родовой деятельности позволяет предположить, что в основе развития слабости родовой деятельности лежит недостаточность регуляторных механизмов самого мозга (Лебедева Л. И., Орлов Р. С., 1969).

Некоторые генетические аспекты слабости родовой деятельности выявлены А. А. Передерий и соавт. (1976, В. П. Шихайловой и соавт. (1976)). По данным этих авторов, наследование слабости родовой деятельности прослеживается у 25% обследованных. Так, при высоком содержании полового хроматина и медленном его снижении предполагается развитие слабости родовой деятельности.

В развитии слабости родовой деятельности имеет значение локализация плаценты (Самородинова Л. А., 1977, 1980; Аккерман Л. И., 1983). Так, при локализации плаценты в области дна матки слабость родовой деятельности встречается у 58,4% рожениц, при локализации плаценты в области тела матки — у 27,3%, при низком прикреплении плаценты — у

5,7% роженец (Бутылкина М. и др., 1977; Садаускас В. М., и др., 1981).

П а т о г е н е з.

Нарушение сократительной деятельности матки СДМ является одним из центральных вопросов научного акушерства. В патогенезе слабости родовой деятельности ведущая роль принадлежит нарушениям СДМ (Персианинов Л. С., 1971).

Исследования, проведенные многими современными авторами, показали важное значение нарушений метаболических процессов в миомерии в развитии слабости родовой деятельности (Красильникова А. Я. и др., 1971; Железнов Б. И., 1973; Куць А. и др., 1981).

В частности, изучение ферментной активности в миомерии выявило, что угнетение АТФфазы, кислой и щелочной фосфатазы, карбоангидразы, цитохромоксидазы в ядрах клеток миомерии, мембранах и соединительнотканых структурах их приводит к нарушению окислительных энергетических процессов, снижению белкового, углеводного, нуклеинового обмена, усилению малоэффективного анаэробного пути гликолиза. Эта декомпенсация энергетического обмена наступает по прошествии 18 ч. родовой деятельности. К этому времени снижается СДМ и наступает утомление миомерии. В конечном итоге все это приводит к расстройству кислотно-щелочного равновесия в крови матери и плода (Бакшеев Н. С., Степанковская Г. К., 1973; Школьный Г. К., 1975; Митрошниченко В. П., Медведев В. А., 1978; Чернега М. Я., 1980).

За последние годы появилась обширная литература, посвященная значению миофибрилярных белков в СДМ (Библейшвили З. В., 1977 и др.). З. В. Библейшвили (1977) выявил наличие дезориентации молекул фибриллярных белков преимущественно миофиламентов и дезорганизации клеточных органов в сократительном аппарате миоцитов при слабости родовой деятельности. По данным Е. Т. Михайленко и соавт. (1980) при слабости родовой деятельности уменьшается содержание сократительных белков миомерии, в частности, содержание актомиозина снижается в два раза по сравнению с нормальными родами. Кроме того, ряд авторов находят дистрофические изменения в миомерии при слабости родовой деятельности (Красильникова А. Я. и др., 1971; Железнов Б. И., 1973 и др.).

Нервная и гуморальная регуляция СДМ осуществляется путем воздействия биологически активных веществ (медиаторов) на рецепторный аппарат матки и биохимические процес-

сы во всех тканях организма (Грищенко В. И., 1973; Дудко Л. В., 1976; Старостина Т. А., 1977).

Несостоятельность гуморальных механизмов систем, обеспечивающих родовую деятельность, приводит к развитию слабости родовой деятельности. При этом снижается активность холинергической, симпато-адреналовой и кининовой систем, имеется четкое снижение биологически активных веществ: ацетилхолина, норадреналина и адреналина, серотонина, гистамина и кининов (Грищенко В. И., 1973, 1976; Старостина Т. А., 1973, 1977; Мануилова И. А., 1973; Бакшеев Н. С., 1973; Кислица В. В. и др., 1976; и др.). В настоящее время большая роль в регуляции СДМ отводится эндо- и экзогенным простагландинам (Персианинов Л. С., 1971, 1977; Михайленко Е. Т., Чернега М. Я., 1979 и др.). Механизм действия простагландинов на клетки миометрия выражается в увеличении проницаемости протоплазматических мембран для ионов кальция, уменьшении величины мембранного потенциала, развитии спонтанной электрической активности и проявляется в повышении возбудимости мышечного тонуса, усилении СДМ, амплитуды и частоты сокращений. При слабости родовой деятельности концентрация простагландинов в околоплодных водах в 1,5 раза меньше, чем при нормальном течении родов.

В последнее время большое значение в патогенезе слабости родовой деятельности отводится половым стероидным гормонам, в частности, эстрогенам, так как эстрогены влияют на синтез актомиозина, активность АТФ-ацетилхолинэстеразы, активируют холинергическую систему, влияют на содержание РНК, ДНК, гликогена, повышают чувствительность миометрия к окситоцину, обеспечивают формирование нижнего сегмента и созревание шейки матки (Тимошенко Л. В., 1965; Орлова В. Г., 1973; и др.).

В то же время нарушение взаимоотношений между половыми гормонами в организме беременной приводит к недостаточному созреванию перво-мышечного аппарата матки к моменту родов и развитию слабости родовой деятельности (Михайленко Е. Т. и др., 1980). Нормальная родовая деятельность развивается на фоне максимального содержания эстрогенов в организме женщины, а в основе развития слабости родовой деятельности лежит недостаточность эстрогенов фетоплацентарного комплекса (Белоус Л. Н. и др., 1976). В то же время Л. Т. Волкова (1971), И. А. Мануилова и соавт. (1973) отмечают, что одновременно с гипоэстрогемией имеет место увеличение содержания в крови при слабости родовой деятельности прогестерона. Как известно, под действием проге-

стерона уменьшается спонтанная активность миомерия путем снижения потенциала действия клеток (Jung, 1965).

В патогенезе слабости родовой деятельности важная роль принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе матери и плода (Паллади Г. А. и др., 1972 и др.), электролитам и микроэлементам, дыхательной функции плаценты, гормону задней доли гипофиза-окситоцину (Булиенко и др., 1980 и др.).

Таким образом, слабость родовой деятельности можно рассматривать как синдром недостаточности функциональной системы, обеспечивающей интеграцию многочисленных физиологических механизмов для осуществления нормального течения родового акта (Старостина Т. А. и др., 1983).

5. 2. Особенности клинического течения родов при слабости родовой деятельности

Как известно, основным клиническим проявлением слабости родовой деятельности является удлинение продолжительности родов. До настоящего времени в литературе имеются разноречивые данные о продолжительности как нормальных родов, так и родов, осложненных слабостью родовой деятельности.

В частности, по данным Г. И. Кораблева (1841) средняя продолжительность нормальных родов составляет 6 ч., при слабости родовой деятельности роды могут продолжаться от 6 до 24 ч. По сведениям А. П. Матвеева (1856) продолжительность нормальных родов составляет 6—12 ч., у первородящих они могут удлиняться до 24 ч. По наблюдениям В. А. Петрова (1902) продолжительность нормальных родов 16—20 ч. у первородящих и 7—15 ч. у повторнородящих.

По данным современных авторов общая продолжительность нормальных родов составляет у первородящих 16—18 ч., у повторнородящих — 12—14 ч. (Бакшеев Н. С., 1972), по Ю. М. Карели (1982) соответственно 10,7 ч. и 9,79 ч. Продолжительность родов при первичной слабости родовой деятельности составляет 33 ч. 15 мин. у первородящих и 20 ч. 20 мин. у повторнородящих (Петченко А. И., 1956), по данным Ю. М. Каран (1982) соответственно — 20,4 ч. и 16,7 ч.

Продолжительность родов при вторичной слабости родовой деятельности составляет 36 ч. у первородящих и 24 ч. у повторнородящих (Яковлев И. И., 1957).

Т. А. Старостина предложила классификацию (1977) слабости родовой деятельности в зависимости от продолжи-

тельности родов. Автор различает три степени слабости родовой деятельности: I ст. — продолжительность родов до 19 ч.; II ст. — от 19 ч. до 24 ч. и III ст. — свыше 24 ч.

Как известно, клиническая характеристика течения родов дается на основании пальпаторной оценки СДМ (интенсивности и продолжительности схваток, частоты их, продолжительности интервала между схватками), динамика раскрытия маточного зева и продвижения плода по родовому каналу.

Так, по данным В. А. Петрова (1902) в I периоде нормальных родов продолжительность схваток составила 0,5 — 1 мин., а интервала между ними — 5 мин., во II периоде родов соответственно 1,5—3 мин и 1—2 мин. По мнению Н. С. Бакинеева (1972) продолжительность эффективной схватки, определяемой пальпаторно, от начала сокращения до начала расслабления матки, составляет 35—60 с. Одна схватка должна возникать не чаще, чем через 3—4 мин. Схватки более частые и менее продолжительные — малоэффективны.

А. И. Петченко (1956) считает, что при первичной слабости родовой деятельности схватки частые, продолжительные, но слабые; раскрытие маточного зева идет очень медленно. По мнению Л. С. Персианинова и соавт., (1975), наиболее неблагоприятными являются схватки слабые, кратковременные и нерегулярные вплоть до полного прекращения СДМ.

Важным критерием клинического течения родов является темп раскрытия шейки матки. По данным Л. С. Персианинова (1964), если от начала родов прошло 12 ч. у первородящих и 6 ч. у повторнородящих, не наступило раскрытия маточного зева до 3 пальцев, то в этом случае имеет место слабость родовой деятельности. В. П. Мапжуловский, Ш. Ш. Херодинашвили (1981) считают, что при нормальном течении родов раскрытие шейки матки на 8—10 см происходит через 10—12 ч. родовой деятельности, при слабости родовой деятельности за это время маточный зев раскрывается на 2—4 см, редко на 5 см.

Утомление мускулатуры матки, нарушение ее моторной функции при слабости родовой деятельности является одной из главных причин возникновения различных осложнений родов, послеродового периода, а также отрицательного влияния на организм матери, плода и новорожденного.

Так, при слабости родовой деятельности у 27,5—63,01% рожениц наблюдается несвоевременное излитие околоплодных вод (Тимошенко Л. В., 1965; Прищина Б. А., 1972). По данным Е. Т. Михайленко и соавт., (1980), преждевременное

излитие околоплодных вод встречается у 36%, а раннее излитие вод — у 34% рожениц.

При слабости родовой деятельности увеличивается частота оперативных вмешательств. Так, Ю. И. Карам (1982) указывает, что самостоятельно роды закончились у 74,6% рожениц со слабостью родовой деятельности, у 7% были применены акушерские щипцы, у 2,8% — вакуум-экстрактор, у 15,5% роды закончились операцией кесарева сечения. По Е. Т. Михайленко (1978) при слабости родовой деятельности в 18,7% случаев прибегают к вакуум-экстракции плода, в 6,5% — к акушерским щипцам, в 1,9% к кесареву сечению, в 1,5% — к плодоразрушающим операциям.

Нарушение СДМ приводит к изменению маточно-плацентарного кровообращения и нарушению жизнедеятельности плода, в 22,5—46,6% — к асфиксии плода (Малевиц К. И. и соавт., 1972 и др.), что впоследствии может явиться причиной развития у детей олигофрении, эпилепсии, церебральных параличей (Тарасюк О. Г., Щербицкая Л. Л., 1981).

Физическое развитие детей, родившихся при слабости родовой деятельности значительно ниже, чем при физиологических родах.

Мертворождаемость при слабости родовой деятельности составила 7,8% по данным В. А. Петрова (1902), по Е. Т. Михайленко и соавт. (1980) — 10,9%, по И. Н. Медведевой и соавт. (1981) — 5,2%. Перинатальная смертность — 8,1 — 14,5%.

При слабости родовой деятельности имеет место большой процент патологических кровопотерь в послеродовом и раннем послеродовом периодах. Патологическая кровопотеря свыше 400 мл отмечена у 34,7—50,7% рожениц (Бакшеев Н. С., Михайленко Е. Т., 1978).

Слабость родовой деятельности является одной из причин возникновения послеродовых заболеваний. При длительности безводного периода до 6 ч. послеродовые заболевания встречаются в 5,84%, 6—12 ч. в 6,82%, 12—20 ч. — 11,96% и при длительности безводного промежутка более 20 ч. и при длительности безводного промежутка более 20 ч. в 41,4% (Сольский С. Я., 1981).

Дальнейшее изучение клинического течения родов и СДМ при слабости родовой деятельности может оказать существенное влияние на снижение количества осложнений, встречающихся при этой патологии.

5. 3. Методы диагностики нарушения сократительной деятельности матки в родах

Диагностика аномалий родовой деятельности может быть осуществлена путем анализа клинических симптомов или с помощью графического изображения раскрытия маточного зева в родах в виде партограмм. Хечиншвилли Г. Г., (1974 и др.)

Метод внутренней гистерографии основан на регистрации внутриматочного давления (ВМД). Так, еще в 1870 г. отечественный ученый Н. Ф. Толочников предложил манометр, смонтированный в цилиндрическое влагалитное зеркало. Манометр подводился к плодному пузырю и измерял величину ВМД. Трансцервикальный метод регистрации ВМД с помощью полиэтиленового катетера предложили Willjams, Stalworthy (1952). Этот метод получил широкое распространение как в нашей стране, так и за рубежом (Абрамченко В. В., Рыпкина В. А., 1971, Варфоломеев Д. И., 1978 и др.). Одним из вариантов внутренней гистерографии является метод радиотелеметрии, сущность которой состоит в том, что в полость матки вводят миниатюрную радиостанцию, которая регистрирует ВМД, преобразуя его в радиоволны, регистрируемые в виде кривых на специальном аппарате Давыдов С. Н. и соавт., 1967, 1970; Каран Ю. М., 1974, 1982 и др.).

В ИАГ АМН СССР (Абрамченко В. В., Варфоломеев Д. И., 1976) был разработан аппарат и метод двухканальной внутренней гистерографии. Регистрация ВМД по двум каналам стала возможной благодаря обнаружению ранее неизвестной зависимости (закономерности) саморегуляции матки в процессе родов, заключающейся в образовании во время схваток зоны повышенного ВМД в области нижнего сегмента матки за счет образования функциональной гидродинамической полости, ограниченной нижним сегментом матки, головкой и плечиком плода, проявляющейся при нормальных родах увеличением скорости расслабления нижнего сегмента матки по отношению к скорости расслабления дна матки при увеличении силы маточных сокращений (Абрамченко В. В., 1979, 1981).

Представляют интерес исследования СДМ с помощью одновременной регистрации ВМД и наружной гистерографии. По данным В. В. Абрамченко, В. А. Рыпкина (1971), О каюти (1970) сокращения матки начинаются раньше, чем нарастает ВМД. При этом в I периоде родов повышение ВМД происходит позже, чем сокращения всех отделов матки в сред-

нем на $9,4 \pm 1,5$ с. (О katomі, 1970). Сравнительный анализ методов наружной и внутренней гистерографии выявил, что внутренняя гистерография имеет ряд преимуществ, так как позволяет регистрировать «базальный» (основной) тонус матки, что особенно важно в диагностике гипо- и гипердинамических типов слабости родовой деятельности.

Диагноз слабости родовой деятельности возможен лишь при динамическом наблюдении за роженицей в течение 4—6 ч., а с помощью методов гистерографии этот диагноз можно поставить уже через 2—3 ч. (Перспашиннов Л. С., Чернуха Е. А., 1979).

Главная трудность в диагностике слабости родовой деятельности заключается в определении наиболее информативных показателей, которые могли бы быть получены с помощью методов гистерографии и использования их для быстрой и ранней диагностики. Ряд исследователей (Херодпашвили Ш. Ш., 1977; Каран Ю. М., 1982 и др.), рекомендуют проводить анализ ОДМ по 15—20 параметрам. Однако анализ этих показателей требует большой затраты времени и применения ЭВМ.

Наиболее рациональная клинко-физиологическая классификация аномалий родовой деятельности предложена И. И. Яковлевым (1957). Эта классификация основана на состоянии тонуса и возбудимости матки. Автор различает нормотонус, гипо- и гипертонус матки. При наличии нормотонуса у 90% рожениц роды протекают физиологично. При наличии гипотонуса у 66% рожениц отмечена первичная слабость родовой деятельности, а у 2,47% рожениц—вторичная слабость родовой деятельности.

Нарушение СДМ при слабости родовой деятельности по данным телеметрии отмечена В. Н. Манжуловским, Ш. Ш. Херодпашвили (1981). Авторы считают, что схватки по силе, продолжительности и интенсивности гораздо слабее, чем при физиологических родах, одна схватка переходит в другую без фаз расслабления, хотя внешне они не отличаются от нормальных схваток. Ю. М. Каран (1982) отмечает, что при слабости родовой деятельности не характерно снижение частоты схваток и уменьшение тонуса матки, а, наоборот, характерна более высокая интенсивность схваток и незначительно более высокий тонус матки при близких значениях длительности маточного цикла и частоты схваток по сравнению с нормальными родами.

Гипердинамический характер родовой деятельности и

увеличение схваток при слабости родовой деятельности автор объясняет главным образом компенсаторной реакцией матки, направленной на преодоление нарушения функционального состояния шейки матки, а частично — за счет применения окситоических средств. По данным Obolensky, Kamet (1973) при сокращениях матки более 5 за 10 мин., а базальном (основном) тонусе свыше 12 мм рт. сть уменьшается рН у плода, т. е. повышение активности матки ведет к нарушению жизнедеятельности плода. В связи с этим Schwarz, Retzke (1974) полагают, что роды следует вести наименьшими маточными сокращениями, которые могут способствовать продвижению родов.

Основными показателями СДМ являются тонус и возбудимость (Яковлев И. И., 1964). О тонусе матки можно судить путем пальпации матки через брюшную стенку или с помощью тонусометра (Хечинашвили Г. Г., 1974; Хаспи А. З. и др., 1978).

Имеются разноречивые данные о роли нижнего сегмента матки в родах. Н. В. Оноприенко (1968) при слабости родовой деятельности различает 3 степени дискоординации: I — повышение тонуса нижнего сегмента с исчезновением его расслабления. II — нижний сегмент сокращается синхронно с дном и телом матки, но амплитуда его сокращений ниже. III — гипертонус нижнего сегмента матки.

Еще в работах Г. И. Кораблева (1844), А. П. Матвеева (1856), А. А. Китера (1857) и др. отмечено, что наиболее важной особенностью СДМ при нормальном течении родов является наличие регулярных и координированных сокращений матки, которые по мере прогрессирования родов увеличивались бы по силе и продолжительности уменьшались от дна к телу и далее к нижнему сегменту. Позднее в работах Reynolds (1954), Caldeyro, Barsia (1954) было обосновано это положение в виде феномена «тройного нисходящего градиента» и подтверждено в работах многих авторов (Мартышин М. Я., 1961; Исалиев Ж. Ш., 1970; Персанипов Л. С. и др., 1975). Однако, имеющиеся в литературе сведения по этому вопросу неоднозначны. Так, по данным Okatomi (1970), доминанта дна встречается при нормальном течении родов только у 54,5%, доминанта тела матки у 44,5%, а нижнего сегмента у 1% рожениц. При слабости родовой деятельности доминанта дна встречается у 30%, тела у 44,8%, нижнего сегмента у 17,1% рожениц, синхронные сокращения всех отделов встречаются у 8,1% рожениц.

С целью количественной оценки СДМ как по данным

наружной, так и внутренней гистерографии ряд авторов предложил различные методы (математический анализ гистерограмм по Кленецкому Я. С. и соавт., 1967, 1971; эффективность родовой деятельности по импульсному давлению, т. е. произведение среднего значения давления на время его действия по В. А. Струкову и Л. С. Меще (1973); единицы Монтевидео, Александрийская единица, активная планиметрическая единица, общая планиметрическая единица и др.).

Недостатком большинства из этих методов математического анализа гистерограмм является использование не всех параметров СДМ, отсутствие взаимосвязи энергетических и временных значений сокращений различных отделов матки, что не позволяет оценить работу матки в целом (Хасип А. З., 1971). Оригинальный метод математического анализа гистерограмм предложен А. С. Хасипым (1971). Метод основан на определении эффективности СДМ с помощью формулы, а также определения координации маточных сокращений, что позволяет охарактеризовать динамику работы различных отделов матки в их взаимосвязи. Р. А. Киселев (1975) предложил упрощенный способ расчета гистерограмм по методу А. З. Хасипа.

За последние годы разработаны специальные программы для ЭВМ с целью прогнозирования родов. (Персанинов Л. С. и др., 1975; Ильин И. В. и др., 1978).

В заключение следует сказать, что несмотря на наличие разноречивых данных о сократительной деятельности матки при слабости родовой деятельности, дальнейшее изучение качественной и количественной характеристики СДМ поможет выявить такие информативные показатели нарушений СДМ, которые могут быть использованы для диагностики слабости родовой деятельности. Последнее десятилетие ознаменовалось, по мнению Carsten, Miller (1987) тремя новыми открытиями в понимании механизма сокращения миометрия: 1) взаимодействие актин-миозин в миометрии отличается от скелетной мышцы; 2) установлена доминирующая роль внутриклеточного кальция при сокращении гладкой мышцы; был обнаружен новый второй мессенджер — инозитол трифосфат. Появляются и критические статьи в отношении общепринятых единиц для измерения сократительной деятельности матки (Phillips, Calder). В частности, авторы предложили, улучшенную, по их мнению, систему единиц для измерения сократительной активности миометрия. Среднее активное давление (в кПа) обеспечивает, по мнению авторов, наилучший всеобъемлющий способ оценки сократительной активности мат-

ки. Это измерение широко применено в исследованиях, использующих «интеграл маточной активности» в кПа каждые 15 мин., а также может быть применимо к любому другому периоду времени. Авторами предлагаются единицы для измерения амплитуды, частоты и длительности сокращений. Показано, что они являются независимыми переменными, и что среднее активное давление является числовым производным от этих трех компонентов. Как известно, два технических изобретения значительно увеличили наши возможности для изучения характера сокращений миометрия в родах. Во-первых, применены были датчики давления, которые вводятся в виде катетера в полость матки и надежно и точно позволяют измерить давление в маточной полости. Во-вторых, использование микропроцессоров, как части монитора или как отдельных микрокомпьютеров, позволило подвергнуть сигнал давления точному научному анализу. Phillips, Calder (1987) указывает на единицы, применяемые в прошлом. В частности, авторы считают такими единицами — единицы Монтевидео (Caldeyro-Barcia, 1957) — т. е. производная частоты и пикового давления во время схватки. Многие исследователи указывают, что такой подход не принимает во внимание длительность схватки; он также не чувствителен к форме схватки, не делая различия между пиковым давлением, поддерживаемым только на один короткий момент и напряженным, поддерживаемым на более длительный период. Более того, измерение пикового давления никогда не бывает вполне надежным. Оно подвержено погрешностям факторам, таким как, например, кашель, и его определение зависит от ответной частоты измеряющей системы. Возможно, оценка пикового давления должна быть принята только когда она поддерживается в течение двух последовательных секунд.

Александрийская единица (El Sahwi et al., 1967) была попыткой улучшить единицу Монтевидео путем включения измерения длительности схватки. Однако, эта единица измерения маточной активности имеет также ряд дефектов, как и предыдущая единица Монтевидео, поэтому и не нашла широкого применения. Ноп., Paul (1973) установили, что площадь под кривой маточного давления является действенным показателем течения родов. Они ввели в качестве единицы маточной активности 1 мм рт. ст. в мин. Она адекватно принимает во внимание частоту, длительность и интенсивность сокращений, и почти всегда испытывает влияние пикового давления, но она не дифференцирует активное давление и тонус. Единицы сегодняшнего дня.

Steeg (1977) ввел «интеграл маточной активности», иногда называемый «площадью активного давления» или «площадью активного сокращения». Это интеграл активного давления (т. е. внутриматочного давления минус базальное давление) в течение 15 мин. периода времени. Эти единицы являются в виде кПа с. Название, данное единице измерения, должно описывать переменную, которая измеряется, а не физиологические условия, которые могут указывать на этот параметр. Термометр измеряет, например, температуру, а не лихорадку. Если мы измеряем активное давление и интегрируем его через период времени, результат будет называться «интеграл активного давления» (АИ). Можно допустить, что он обеспечивает указание на маточную активность, но мы не вправе называть эту единицу интегралом маточной активности (УАИ). В частности, во II периоде родов, потуги могут значительно повлиять на АИ, но не дополнительную активность со стороны матки. При этом нет необходимости интегрировать маточную активность более 15 мин., и АИ можно получить для каждой схватки, и можно это суммировать, чтобы показать общий объем маточной активности на любом определенном периоде времени или стадии родов. Это измерение также полезно как показатель активности, необходимой для достижения определенной степени раскрытия шейки матки. Это подтверждается исследованиями Steeg и соавт. (1984) показавшими, что при спонтанном родоразрешении АИ составила 2030 кПа с на каждый см раскрытия маточного зева, а при оперативном родоразрешении (акушерские щипцы) уже требовалось 3390 кПа с на 1 см раскрытия маточного зева. Эти цифры дают более значимое сравнение, чем представленные в начале, т. е. 1150 кПа с за 15 мин., 2,26 см/ч по сравнению с 974 кПа с за 15 мин., 1,15 см/ч.

Непостоянство в использовании УАИ состоит в том, что его использовали и как измерение интеграла, и как измерение скорости. Разница этих измерений аналогична разнице между числом сокращений (интеграл) и частотой сокращений (скорость). Как тот, так и другой могут быть уместны в определенном исследовании, но выбор необходимо обосновывать. Phillips, Calder (1987) предлагают ввести среднее значение активного давления и его следует называть — «средним активным давлением» (МАР), преимущество этого измерения состоит в том, что оно абсолютно независимо от длительности интеграционного периода. Важно учитывать три компонента сократительной активности матки. МАР обеспечивает адекватную индикацию активности матки для многих целей, Тем

не менее единичное измерение представляет собой переплетение из 3-х независимых переменных, а именно силы, частоты и длительности схваток. Иногда полезно исследовать эти факторы отдельно.

Длительность сокращений следует измерять в с. Ее можно усреднить для какого-то периода времени, чтобы получить среднюю величину. Частота сокращений традиционно измерялась числом сокращений за 10 мин., что может удовлетворить обычному клиническому наблюдению, но для исследовательских целей можно использовать единицу СИ. Г. А. Савицкий и В. В. Абрамченко (1988) разработали методику анализа гистерограмм на новой основе, чтобы дать возможность дифференцировать нормальную родовую деятельность и аномалии родовой деятельности.

Итак, вопросы анализа характера сократительной деятельности матки требуют критического рассмотрения старых методов и внедрения новых, наиболее информативных для пачного и практического акушерства.

ГЛАВА VI. ПОДГОТОВКА БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРЕЛИМИНАРНОМ ПЕРИОДЕ

Дискуссии о роли и значении прелиминарного периода ведутся в нашей печати давно. Большое внимание к этой проблеме обусловлено серьезным значением ее для профилактики ряда осложнений в родах как для матери, так и для плода. Развитие науки постоянно выдвигало и выдвигает новые вопросы, относящиеся к этой проблеме. Необходимость их изучения сейчас вовсе не исчезла и не уменьшилась. Каждому акушеру хорошо известны случаи поступления беременных женщин на роды со схваткообразными болями внизу живота и пояснице, но без характерных для первого периода родов структурных изменений шейки матки. По мнению В. С. Груздева (1922), в этом периоде нередко маточные сокращения бывают малобользненными, у некоторых же женщины, напротив, при слабых сокращениях наблюдается чрезмерная их болезненность, зависящая от повышенной чувствительности маточной мышцы («маточный ревматизм»), которому старые авторы придавали большое значение в патологии родового акта. И. И. Яковлев (1955), Гусарова Т. А. (1969) считают, что физиологическое течение родов возможно лишь в тех случаях, когда к началу родов имеется сформировавшаяся за 2—3 недели до родов в подготовительном периоде к родам «доминанта родов». В тех случаях, когда доминанта родов не успевает сформироваться к началу родов, ее недостаточность проявляется уже в подготовительном периоде, что сказывается на характере сократительности матки. Е. Т. Михайленко (1975) указывает, что периоду раскрытия шейки матки предшествует период предвестников в прелиминарный период. По данным Г. Г. Хечинашвили (1973), Ю. В. Раскуратова (1975), продолжительность его колеблется от 6 часов до 8 суток. Были высказаны разные гипотезы о причинах возникновения прелиминарного периода. Одной из наиболее убедительных как нам представляется интерпретация его с точки зрения отсутствия биологической готовности к родам.

Так, Г. Г. Хечинашвили, оценивая состояние шейки матки у беременных в прелиминарном периоде указывает на наличие в 44% «зрелой» шейки матки, в остальных 56% шейка матки оказалась плохо или недостаточно подготовленной. По данным Ю. В. Раскуратова, производившего помимо пальпаторной оценки шейки матки функциональный шеечно-маточный тест, «зрелую» шейку матки имели 68,6% беременных с клинически выраженным подготовительным периодом. Ру-

уипен (1975) указывает на более часто встречающееся патологическое состояние шейки матки у беременных с подготовительными схватками в конце беременности. К. Н. Жмакин (1958), Г. Я. Либерман (1967), Я. С. Кленшцкий (1970) и др. рассматривают случаи клинически выраженного подготовительного периода как проявление первичной слабости родовой деятельности и, исходя из этой оценки, предлагают как можно раньше применять родостимулирующую терапию. Для уточнения диагноза К. Н. Жмакин предлагает наблюдение за сократительной активностью матки в течение 5—6 часов. Ю. А. Виноградова (1957) 3—4 часов, С. А. Немировская (1960) до 10 часов включительно. В. А. Струков (1959) считает даже допустимым применение профилактической стимуляции, а диагностика первичной слабости должна быть осуществлена, по его мнению, на протяжении 12 часов с момента появления схваток. Однако следует подчеркнуть, что применение родостимуляции далеко не во всех наблюдениях дает положительный эффект. Так, по данным П. А. Белошапко, С. А. Арзыкулова (1961), выявлено, что методы родостимуляции оказываются эффективными не более, чем в 75% случаев. До настоящего времени нет единой тактики ведения беременных с прелиминарным периодом.

При этом одни исследователи утверждают, что при наличии прелиминарного периода показано применение транквилизаторов, спазмолитических средств, эстрогенов. А. Б. Гиллерсон (1966) полагает, что несвоевременное назначение родовозбуждающих средств не дает должного эффекта, а нередко оказывает неблагоприятное влияние на последующее течение родов, ведет к дискоординации и слабости родовой деятельности. Такого же мнения придерживаются и другие авторы (Баргельс А. В., 1938, Петров-Маслаков М. А., Шимап А. И., Мигаловская Г. Н., 1967 Carret (1960), Medynski. 1964 и др.).

Ю. В. Раскуратов также предлагает проводить коррекцию непродуктивной сократительной активности матки в прелиминарном периоде назначением эстрогенов, центральных холинолитиков и аналгезирующих средств, преаратов калия, транквилизаторов. Это целесообразно проводить исходя из того, что, по данным Г. М. Лисовской, Г. Я. Либерман, Г. М. Проиной (1966), частота аномалий родовых сил при родах, начавшихся с прелиминарных схваток, в 10,6 раза превышала этот показатель в группе родов, начавшихся без предвестников. Г. Г. Хечинашвили также указывает на то, что среди женщин, рожавших после атинического подготовительного пе-

риода, такие осложнения, как первичная и вторичная слабость родовой деятельности, дистония и разрыв шейки матки, наступали значительно чаще, чем у исследуемых, имевших неосложненное течение родов. Так, у женщин с физиологически развивающейся беременностью первичная слабость родовой деятельности наблюдалась в 3%, а у исследуемых, перенесших клинически выраженный подготовительный период — в 58%. Существенно подчеркнуть, что патологически протекающий прелиминарный период увеличивает число неблагоприятных исходов у детей в родах.

Так, по данным Ю. В. Раскуратова, у данного контингента женщин в 13,4% плод испытывает гипоксию, являющуюся результатом, по автору, нейро-эндокринных нарушений в конце беременности и патологической сократительной активности матки.

Нами обследовано 435 беременных женщин с прелиминарным периодом, которые были прослежены в родах. Первородящих было 316, повторнородящих — 119. По возрасту беременные распределялись следующим образом: первородящие до 25 лет — 177 (56,3%), от 25 лет до 30 лет — 90 (28,2%), старше 30 лет — 49 (15,5%). Повторнородящие: до 25 лет — 48 (40,3%), 25—30 лет — 42 (35,2%), старше 30 лет — 29 (24,5%). У 23,2% обследованных беременных женщин имелись нарушения менструального цикла, что указывает, вероятно, на наличие у части женщин при прелиминарном периоде гормональных нарушений. У первородящих наблюдались также осложнения беременности и сопутствующие экстрагенитальные заболевания: нефропатия I ст. у 33 (10,4%), нефропатия II степени у 3 (0,9%) и отек беременных у 39 (12,3%), гипертоническая болезнь, анемия беременных, гипертония в родах и др. осложнения у 85 беременных. Среди повторнородящих наблюдались: нефропатия I ст. у 8 (6,7%), отек беременных у 19 (15,9%), гипертония беременных у 4 (3,3%) и др. осложнения. Таким образом, в группе первородящих общий процент осложнений беременности и соматических заболеваний составил 46,7%, в группе повторнородящих — 54,3%.

Изучая вопросы частоты возникновения прелиминарных схваток, особенностей клинического проявления их с помощью специально разработанной карты опросника, мы считаем целесообразно разделять прелиминарный период на два вида: нормальный и патологический.

Клиническими признаками неосложненного (нормального) течения прелиминарного периода являются редкие, сла-

бые схваткообразные боли внизу живота и пояснице, не превышающие 6—8 часов, возникающие на фоне нормального тонуса матки. У 11% обследованных нами женщин наблюдается ослабление схваток и их полное прекращение с последующим возникновением через сутки и более. У 89% обследованных женщин происходит усиление прелиминарных схваток и переход их в родовые.

Патологический прелиминарный период характеризуется следующими клиническими признаками: перемещающиеся по силе и ощущениям схватки, болезненные, нарушающие суточный ритм сна и бодрствования. Схватки возникают на фоне повышенного тонуса матки, зачастую носят регулярный характер (в 4%), по частоте и силе подобны истинным родовым, но не приводят к структурным изменениям шейки матки. Продолжительность прелиминарного периода различна — от 7 часов до 24—48 часов и более.

При изучении частоты возникновения прелиминарного периода у беременных, нами на архивном материале изучено течение родов у 5000 женщин. На основании полученных результатов установлено, что прелиминарный период имеет место у 33% беременных при сроке беременности 38—40 недель.

6. 1. Прелиминарные схватки в сопоставлении с готовностью организма к родам

Психосоматические соотношения при нормальном и патологическом течении прелиминарного периода и методы его коррекции. Одной из причин патологического течения прелиминарного периода являются различные неврогенные нарушения, эмоциональный стресс (Гусарова Т. А., 1971, Персианов Л. С., 1975, Раскуратов Ю. В., 1975 и др.).

Дальнейшее изучение психосоматических взаимоотношений при нормальном и патологическом течении прелиминарного периода поможет восполнить этот пробел и, кроме того, определить реальные пути исследования патогенеза и лечения патологического прелиминарного периода на ранних этапах. С этой целью и были проведены корреляции при нормальном и патологическом прелиминарном периоде у беременных женщины в последнем триместре беременности. С целью обеспечения целенаправленного изучения особенностей состояния беременной нами была использована шкала психосоматической оценки состояния беременной (Абрамченко В. В., Немчин Т. А., 1976). Исследования показали, что при неосложненном течении прелиминарного периода величина индекса,

отражающего в количественном выражении суммарную оценку отрицательных переживаний беременной женщины, равняется $18,0 \pm 1,2$. При патологическом прелиминарном периоде величина индекса возрастает до $22,0 \pm 1,1$ ($P < 0,05$). Данные психоматического состояния беременных при нормальном и патологическом течении прелиминарного периода показали, что имеется статистически достоверное различие между количественным индексом шкалы у беременных с нормальным и патологическим прелиминарным периодом. Отмечается также возрастание показателей качественных индексов психо-психического состояния до $13,2 \pm 0,2$ и соматического состояния до $8,2 \pm 0,4$. Результаты проведенных исследований показывают, что при патологическом течении прелиминарного периода индекс психоматического состояния выше, чем при неосложненном течении прелиминарного периода (Абрамченко В. В., Омельнюк Е. В., 1977). Эти данные, очевидно, указывают на то, что у беременных с патологическим прелиминарным периодом имеются нарушения функционального состояния нервной системы, лимбического комплекса, определяющего качество эмоционального состояния. Э. Ш. Айрапетянц и Е. Ф. Крыжановская (1947), Н. Л. Гармашева (1951) и др. экспериментально доказали наличие в матке высокодифференцированных нервных рецепторов, благодаря которым осуществляется прямая рефлекторная связь полового аппарата с центральной нервной системой. Установленная таким образом корковая регуляция сократительной активности матки имеет большое практическое значение, так как знание этой связи позволяет коррегировать некоторые нарушения сократительной активности матки.

6. 2. Состояние шейки матки с одновременными кольпоцитологическими исследованиями беременных с прелиминарными схватками

В последние годы научное и практическое акушерство проявляет активный интерес к работам, изучающим вопросы формирования биологической готовности к родам. В то же время в литературе имеются единичные сообщения об особенностях формирования готовности к родам у беременных при патологическом течении прелиминарного периода (Хечинашвили Г. Г., 1973). При этом существенным является тот факт, что роды после патологического прелиминарного периода часто осложняются аномалиями родовой деятельности. Дальнейшее изучение этого вопроса позволит определить ре-

альные пути исследования патогенеза и лечения патологического прелиминарного периода на ранних этапах. С этой целью и были проведены комплексные клинико-физиологические исследования у беременных в сочетании с окситоциновым тестом и люминисцентными кольцитопатологическими исследованиями, оценкой состояния «зрелости» шейки матки по классификации Г. Г. Хечиашвили (1973). Как показали исследования Г. Г. Хечиашвили (1974), по мере приближения срока родов в организме женщины резко возрастает уровень и активность эстрогенных гормонов, что совпадает с данными других авторов (Калганова Р. И., Орлова В. Г., Тохиян А. А., 1974). Важно подчеркнуть, что в работах Н. Д. Ариста (1960), И. А. Фридмана (1975) и др. было доказано, что данные кольцитологической картины объективно отражают уровень половых гормонов в организме женщины, и, следовательно, могут служить критерием гормональной готовности организма к родам.

Данные о состоянии шейки матки у беременных с нормальным и патологическим течением прелиминарного периода выявили, что при патологическом прелиминарном периоде «зрелая» шейка матки имела место лишь у 42,8% беременных, тогда как «созревающая» и «незрелая» шейка соответствовала у 48,3% и 8,8%. Таким образом, формирование биологической готовности к родам по состоянию шейки матки у беременных с патологическим прелиминарным периодом запаздывает, несмотря на имеющуюся у них сократительную активность матки. 53 женщины с патологическим прелиминарным периодом (41 первородящая и 12 повторнородящих) в зависимости от кольцитологической картины были разделены на 2 подгруппы: а) с наличием эстрогенной готовности («срок родов» и «несомненный срок родов») — 26 беременных; б) с отсутствием эстрогенной готовности к родам («незадолго до родов» и «поздний срок родов») — 27 беременных. При наличии гормональной готовности клинические тесты указывают на готовность к родам (подгруппа «а») «зрелая» шейка была в 15 случаях из 26 (58%), а в подгруппе «б» «зрелая» шейка матки имела место только в 11,1% ($\bar{x} = 6,0$). Окситоциновый тест был зарегистрирован в среднем у равного количества женщин в подгруппах «а» и «б», а в подгруппе с эстрогенной готовностью к родам несколько выше, чем в подгруппе с отсутствием готовности (13 против 8). При этом важно отметить, что при наличии эстрогенной готовности к родам схватки чаще принимали регулярный характер, а при отсутствии эстрогенной готовности к родам прелими-

нарные схватки чаще прекращались и вновь возникали через сутки и более. Этот промежуток времени, вероятно, был необходим для биологической подготовки к родам.

С целью подготовки к родам при отсутствии биологической готовности организма беременной к ним, под контролем гистерографических и кольпоцитологических исследований у 23 беременных (первородящих) применялся фолликулин по 10.000 ед. внутримышечно на эфире 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов на протяжении 3—5 суток. После 2 суток отмечена по данным люминисцентной кольпоцитологии четкая «эстрогенизация» влагалищного мазка.

Одновременно нами применялись центральные и периферические холинолитики: спазмолитин в дозе 100 мг внутрь 2 раза в сутки и раствор ганглерона 1,5%—2 мл (30 мг) внутримышечно на 20 мл 40% раствора глюкозы. Результаты проведенных исследований показывают, что при наличии цитотипов «срок родов» и «зрелой» шейки матки прелиминарного периода протекает более благоприятно и переходит в регулярную родовую деятельность. В этой группе беременных назначение эстрогенов целесообразно. При выявлении же цитотипа «поздний срок беременности» и «незадолго до родов» и «созревающей» или «незрелой» шейки матки целесообразно применение эстрогенов и спазмолитиков для ускорения биологической подготовки организма беременной к родам. Метод люминисцентной кольпоцитологии в сочетании с оценкой «зрелости» шейки матки позволяет быстро и надежно выявить степень эстрогенной готовности организма женщины к родам, а также может быть объективным тестом при назначении эстрогенов, спазмолитиков с целью подготовки к родам у беременных с патологическим течением прелиминарного периода.

6. 3. Сократительная деятельность матки у беременных с прелиминарным периодом по данным наружной пятиканальной гистерографии

Имеющиеся в литературе данные о сократительной деятельности матки в прелиминарном периоде немногочисленны и разноречивы (Оноприенко Н. В., 1977, Гусарова Т. А., 1969, Reynolds, 1965 и др.). Учитывая, что сократительная деятельность матки в прелиминарном периоде изучена недостаточно, нами использован метод пятиканальной наружной гистерографии для определения амплитуды, продолжительности маточных сокращений, частоты схваток, формы маточных

сокращений, а также выявления степени координации маточных сокращений в различных ее отделах (дно, тело, нижний сегмент матки). Гистерографические исследования были проведены в динамике у 133 беременных женщин. Проводилась количественная обработка гистерограмм с помощью специально разработанной линейки. (Абрамченко В. В., 1971). Проведенные гистерографические исследования в дальнейшем сопоставлялись со степенью зрелости шейки матки и особенностями течения родового акта. Математическая обработка данных гистерограмм производилась с помощью электронно-вычислительной машины «Минск-2» с выборочным контролем за правильностью вычислений ручным методом.

При нормальном прелиминарном периоде было обследовано 38 женщин. У 37 из них последующие роды протекали без осложнений, у 1 — имела место первичная слабость родовой деятельности. Данные о сократительной деятельности матки при нормальном прелиминарном периоде показали, что при нормальном прелиминарном периоде количество схваток в области дна, тела и нижнего сегмента матки колеблется у первородящих от 8 до 5 и от 7 до 3 у повторнородящих. Амплитуда маточных сокращений также имеет тенденцию колебаться с уменьшением ее от дна к телу и нижнему сегменту матки (различие статистически недостоверно). Форма маточного сокращения (коэффициент по Хечиншвили Г. Г. и Гусаровой Т. А.) бывает не меньше 0,45 и колеблется в пределах 0,47 — 0,49 у первородящих и 0,45 — 0,46 у повторнородящих. Эти данные совпадают с исследованиями Т. А. Гусаровой как характерные для конца физиологически протекающей беременности и неосложненных родов. Отмечено уменьшение продолжительности маточных сокращений от дна к телу и далее к нижнему сегменту матки у первородящих в пределах 163—142—131 с., у повторнородящих соответственно 151—147—107 с. Длительность пауз между сокращениями возрастает от дна к нижнему сегменту матки как у перво-, так и повторнородящих соответственно со 168 до 362 и со 182 до 374 с.

6. 3. 1. Сократительная деятельность матки при патологическом прелиминарном периоде

При патологическом прелиминарном периоде было обследовано 95 беременных женщин. Исследования проводились при длительности прелиминарного периода от 9 до 24 часов и свыше суток с обязательным контрольным вагинальным ис-

следованием к моменту начала записи гистерограммы. Выявлены следующие характерные особенности: возрастание в два раза количества схваток в области нижнего сегмента матки как у первородящих, так и повторнородящих; возрастание амплитуды маточных сокращений в два раза во всех отделах матки (дно, тело, нижний сегмент матки), особенно выраженное у первородящих и имеющее тенденции к возрастанию у повторнородящих; форма сокращения не превышает 0,5; в области нижнего сегмента матки отмечено возрастание в 1,5 раза продолжительности маточного сокращения и уменьшение в области дна и тела матки, а паузы между маточными сокращениями соответственно больше в области дна и тела матки и меньше в 2 раза в области нижнего сегмента матки. В исследовании Н. В. Оноприенко, Г. И. Хрипуновой, В. К. Канушиковой, Н. Н. Наумовой, Т. И. Мельниковой (1977) также изучался вопрос о характере нарушений сократительной функции матки в прелиминарном периоде и методах ее регуляции у 703 беременных. Авторы установили, что прелиминарный период возникает вследствие развития дискоординированных сокращений матки, при этом сигналом о возникновении прелиминарных схваток, по мнению авторов, необходимо считать схваткообразные или ноющие боли внизу живота. Однако интенсивность и характер болей, их продолжительность зависят от стадии дискоординации и скорости их развития. Так, при начальных стадиях сокращения продольных мышц преобладают над циркуляторными и поэтому боли носят умеренный, терпимый характер. Если не нормализовать сократительную функцию матки на начальных стадиях, развивается последовательно II стадия, при которой уже преобладает тонус циркуляторных мышц и болевые ощущения усиливаются, вызывая чувство беспокойства, плохой сон, повышение артериального давления и другие явления. На этих стадиях дискоординации в родильный дом поступает только 40,7% беременных. При развитии последующих стадий дискоординации, то есть во II, III и IV стадиях (гипертонус, тетанус, гипотонус), болевые ощущения исчезают, и врачи расценивают это явление как отсутствие родовой деятельности или ее слабость. Авторы полагают, что причиной развития дискоординированных сокращений в конце беременности и перед родами являются нарушения нейрогуморальной регуляции в сочетании с патологическим плодным пузырем (определяются плотные плодные оболочки, натянутые на подлежащей части). Н. В. Оноприенко с соавт. разработали систему подготовки и ведения родов при наличии

прелиминарного периода; при этом учитываются клиническое течение, стадия дискоординации, вид дистопии шейки матки, размеры таза, плода, характер предлежания и др. По предлагаемой системе были подготовлены и родоразрешены 447 рожениц и для контроля изучен исход родов у 256 рожениц, у которых допускались методические ошибки при подготовке и ведении родов. В основной группе по сравнению с контрольной перипатальная смертность снижена в 10 раз, кесарево сечение у 2,2% и у 1,9%, патологическая кровопотеря в третьем и раннем послеродовом периодах имела место у 0,2% и у 9,4% рожениц. Затяжное (свыше 18 часов) течение родов имело место у 28,9% женщин основной группы. Авторы рекомендуют в целях профилактики дискоординированных сокращений матки выявлять на протяжении беременности и перед родами в женских консультациях группы женщин повышенного риска, изучать характер сократительной функции матки, проводить психофизическую, фармакологическую и другие виды подготовки. При диагностике дискоординированных сокращений матки беременных следует направлять в стационар.

Наши исследования дают основания полагать, что следует различать показатели сократительной активности матки при нормальном и патологическом прелиминарном периоде, ибо от этого зависит тактика ведения беременных с обоснованным назначением соответствующей терапии. Для нормального прелиминарного периода характерно четкое уменьшение количества схваток и их продолжительности от дна к телу и нижнему сегменту как у первородящих, так и у повторнородящих, в среднем от 8 до 5 схваток за один час у первородящих и от 7 до 3 у повторнородящих с колебанием ± 1 маточное сокращение. Во-вторых, при патологическом прелиминарном периоде отличительной чертой является возрастание количества схваток в 2 раза лишь в области нижнего сегмента матки у первородящих и в 3 раза у повторнородящих.

6.4. Определение возбудимости миометрия при прелиминарном периоде

Для определения готовности организма женщины к родам, срока предстоящих родов и изучения возможности прогноза родов в акушерской практике получил распространение окситоциновый тест. Целью наших исследований явилось изучение возможности окситоцинового теста в сочетании с другими методами исследования для определения чувствительно-

сти матки к окситоцину у беременных в прелиминарном периоде и для диагностики изменений, наступающих при формировании готовности организма женщины к родам. Окситоциновый тест проводился у 212 беременных с нормальным и патологическим течением прелиминарного периода, из них у 146 первородящих и у 66 повторнородящих, что составляет 48,7% от общего числа обследованных. Окситоцин вводился внутривенно в разведении 5 ед. на 500 мл физиологического раствора по 1 мл в течение 1 мин.

У 77,3% первородящих и повторнородящих при различной продолжительности прелиминарного периода окситоциновый тест был положительный на 1—2 минуте и лишь у 19,3% — на 3 минуте. С точки зрения этого разграничения выявлено, что с уменьшением продолжительности прелиминарного периода уменьшается количество беременных с положительным окситоциновым тестом на 1—2 минуте и увеличивается количество беременных с положительным окситоциновым тестом на 3 минуте и более. Так, если при длительности прелиминарного периода до 12 часов высокий окситоциновый тест (на 1—2 минуте) отмечен нами у $94,4 \pm 3,8\%$, то при продолжительности прелиминарного периода свыше 24 часов окситоциновый тест был положительным на 1—2 минуте у $69,5 \pm 4,5\%$ ($P < 0,001$). Таким образом, эти данные коррелируются с клиническим течением прелиминарного периода: при нормальном прелиминарном периоде отмечаетсяряду с нормальным течением родов и высокий окситоциновый тест. В то же время при длительном патологическом прелиминарном периоде отмечается менее высокий окситоциновый тест. В то же время при длительном патологическом прелиминарном периоде отмечается менее высокий окситоциновый тест и параллельно с этим возрастание частоты первичной слабости родовой деятельности до 22,5%.

6. 5. Течение родов при различном характере и длительности предшествующих им прелиминарных схваток

Для решения этого вопроса весь клинический материал (435 беременных) был подразделен на 5 групп: прелиминарный период — до 6 часов; от 7 до 12 часов; от 13 до 18 часов; от 19 до 24 часов; свыше 24 часов.

Следует отметить, что из всего числа обследованных первородящие составили 72,4%, при этом наибольшую группу обследованных составили беременные с продолжительностью прелиминарного периода свыше 24 часов, что составляет

42,9%. Для практического акушерства важное значение имеют особенности последующего течения родов в зависимости от длительности предшествующего им прелиминарного периода. В литературе по этому поводу имеются разноречивые мнения. Если по данным Ю. В. Раскуратова (1975) первичная слабость родовой деятельности у женщин с предшествующим родам прелиминарным периодом встречается в 23%, то по данным Г. Г. Хечипашвили (1973) в 58%. Н. В. Оноприенко с соавт. (1977) на основании анализа течения родов у 703 беременных с прелиминарным периодом считают, что прелиминарный период возникает вследствие развития дискоординированных сокращений матки. В известной степени разноречивость этих данных связана, с нашей точки зрения, с тем, что не производилось распределения длительности прелиминарного периода по временным группам. После этих предварительных замечаний переходим к изучению продолжительности родов от длительности прелиминарного периода. Имеется статистически достоверное различие между продолжительностью прелиминарного периода у перво- и повторнородящих и длительностью родового акта. При этом с возрастанием длительности прелиминарных схваток, особенно свыше 12 часов, отмечается увеличение продолжительности родов. Более постепенно, но прогрессивно нарастающее удлинение родов в связи с длительностью прелиминарных схваток наблюдается особенно у первородящих, и менее заметно оно у повторнородящих. При затяжном течении прелиминарных схваток свыше 24 часов продолжительность родов как у первородящих, так и повторнородящих увеличивается почти в два раза (Абрамченко В. В., Омельянюк Е. В., 1976). Так, если средняя продолжительность родов при прелиминарном периоде до 6 часов составляет 11,6 часа у первородящих и 7,2 часа у повторнородящих, то при прелиминарном периоде свыше 24 часов средняя продолжительность родов у первородящих составила 19,6 часа и у повторнородящих — 14,2 часа ($P < 0,05$). Нами проведен детальный анализ частоты развития слабости родовой деятельности у первородящих в 24 часа. Известное значение в развитии патологического прелиминарного периода: при продолжительности прелиминарного периода до 12 часов, слабость родовой деятельности у первородящих имела место у 5,08%, а при возрастании его продолжительности свыше 24 часов, частота развития слабости родовой деятельности возросла до 12,3% ($P < 0,001$). Общий процент развития слабости родовой деятельности у первородящих отмечен у 23,07% женщин. Анализ получен-

ных данных у повторнородящих показывает, что из 120 обследованных лишь только у 16 имелась слабость родовой деятельности (13,3%). При этом следует подчеркнуть, что при продолжительности прелиминарного периода до 13 часов, слабость родовой деятельности была у 2 женщин и лишь только при длительности прелиминарного периода 19—24 часа и свыше 24 часов отмечается увеличение случаев слабости родовой деятельности до 14. Из этого следует, что развитие слабости родовой деятельности у повторнородящих наблюдается чаще всего при длительности прелиминарного периода свыше 24 часов. Известное значение в развитии патологического прелиминарного периода имеет наличие крупного плода. Так, из 435 обследованных у 75 отмечено рождение крупных плодов массой более 4000,0, что составляет 17,2%. Нами изучена частота преждевременного и раннего отхождения вод в родах с прелиминарным периодом. Контрольной группой явились 100 женщин, поступивших на роды без признаков предлиминарного периода. Наибольшая частота преждевременного излития околоплодных вод встречается при длительности предшествующего родам прелиминарного периода свыше 13 часов (у 12,3%), с длительностью прелиминарного периода 19—24 часа — у 15,5% и свыше 24 часов — у 11,07%. Общий процент преждевременного излития околоплодных вод составил $11,1 \pm 1,6\%$, в контрольной же группе — $2,4 \pm 1,5\%$ ($P < 0,001$). Процент раннего излития околоплодных вод возрос при длительности прелиминарных схваток свыше 7 часов — $32,9 \pm 5,01\%$ и оставался высоким во всех последующих временных группах, в контрольной группе — $4,7 \pm 2,12\%$ ($P < 0,0001$). Общий процент несвоевременного отхождения околоплодных вод в родах с предшествующим прелиминарным периодом составил $36,8 \pm 2,3\%$, в контрольной группе — $7,1 \pm 2,6\%$ ($P < 0,001$).

Нами проведен клинический анализ частоты и характера оперативных вмешательств в родах в зависимости от длительности прелиминарного периода. Оперативные вмешательства в родах с предшествующим прелиминарным периодом отмечены у 62 женщин, что составляет 14,2%. Наибольший процент частоты оперативных вмешательств по всем видам встретился в группе, где родам предшествовал прелиминарный период длительности свыше 24 часов. Так, кесарево сечение в этой группе произведено у 9 (56,2%), акушерские щипцы применены у 5 (45,4%), вакуум-экстрактор у 5 (41,6%). Всего операцией кесарева сечения родоразрешены 16 женщин (3,6%). Операция ручного обследования полости

матки и ручного отделения и выделения последа произведена в 13 случаях (3,2%). Средняя величина кровопотери составила 187±19 мл. При этом, из числа женщин, имевших кровопотерю более 400 мл, 52,2% составляют роженицы с длительностью прелиминарного периода свыше 24 часов. Общий процент патологических кровотечений свыше 400 мл составил 11,1%. При этом следует учесть, что в эту цифру вошли все случаи родоразрешения путем операции кесарева сечения, имеющие кровопотерю свыше физиологической. При исключении оперативного способа родоразрешения (кесарево сечение) общий процент кровопотерь свыше 400 мл составил 6,4%.

В контрольной группе частота патологических кровопотерь составила 3%. Изучение течения послеродового периода у 435 родильниц показало, что осложненное течение послеродового периода наблюдалось у 23 родильниц, что составляет 5,28%. Этими осложнениями явились: инфицированная субинволюция матки, метроэндометриит, метротромбофлебит, инфильтраты в швах промежности, угрожающий мастит, вторичная анемия.

6. 6. Тактика ведения беременных при прелиминарных схватках

Происходившие в разное время обсуждения тактики ведения беременных с прелиминарными схватками и в настоящее время сохраняют свой актуальный смысл, так как постоянно выдвигаются новые вопросы и открываются новые стороны в обширном кругу относящихся сюда тем. Трудность заключается в том, что и до настоящего времени нет единой тактики ведения беременных с прелиминарными схватками. Так, А. В. Бартельс (1938), Ю. А. Виноградова (1957), О. А. Немпровская (1960), Medunski (1964) считают, что в прелиминарном периоде показано применение транквилизаторов, спазмолитиков, эстрогенов. Л. С. Персианиновым, Э. М. Гаструбиным (1975, 1977) разработан новый метод лечения длительных прелиминарных схваток электроанальгезией. При этом у части беременных женщины схватки полностью прекращались и через 3—7 дней устанавливалась регулярная родовая деятельность, а у большинства в период проведения электроанальгезии сразу начиналась регулярная родовая деятельность, завершившаяся самопроизвольными родами, что, вероятно, по мнению авторов, обусловлено нормализацией процессов саморегуляции в центральной нервной

системе, а также нормализацией вегетативного равновесия. Более того, Э. М. Каструблин (1977) подчеркивает, что в акушерских стационарах электроанальгезия позволяет получить важные сведения о клинических особенностях процесса родов, провести центральную регуляцию сократительной деятельности матки. Проведение электроанальгезии при наличии схваток и отсутствии структурных изменений со стороны шейки матки позволяет провести диагностику между прелиминарным периодом и первичной слабостью родовой деятельности, определить заинтересованность центральной нервной системы в возникновении аномалий родовой деятельности. В этих наблюдениях прекращение прелиминарных схваток, переход латентной фазы в активную указывает на создание оптимальных условий для самопроизвольного родоразрешения.

В связи с этим мы провели исследования для выбора наиболее рациональной тактики у данного контингента беременных женщин (Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В., 1977). С этой целью весь клинический материал был разделен на 4 группы, где применялись те или иные медикаментозные воздействия при наличии контрольной группы без какого-либо вмешательства в прелиминарном периоде. В первую контрольную группу, где не проводилась медикаментозная коррекция прелиминарных схваток (группа без вмешательств) вошли 116 беременных с различной продолжительностью прелиминарного периода от 6 до 24 часов и выше, из них первородящие составили 86, повторородящие — 30 человек. Во вторую группу, где с целью коррекции прелиминарных схваток мы применяли гормонально-витамино-глюкозокальциевый фон (диэтилэтилбестрол 0,5% — 1 мл внутримышечно на эфире, 40 мл 40% раствора глюкозы внутривенно, 10 мл 10% раствора хлористого кальция внутривенно, 1 мл 5% раствора витамина В₁ и 1 мл 5% раствора витамина В₆ внутримышечно) вошли 77 беременных, из них — 57 первородящих, и 20 — повторородящих. У беременных третьей группы применялось родовозбуждение при наличии прелиминарных схваток по схеме, принятой в Институте акушерства и гинекологии АМН СССР: касторовое масло 30,0, через 1 час ставится очистительная клизма, через 1 час назначается хинин по 0,05 внутрь через четыре порошка через 15 минут, далее окситоцин по 0,2 мл внутримышечно пять раз через 30 минут. Перед началом родовозбуждения, создавался гормонально-витамино-глюкозокальциевый фон. Эту группу составили 70 беременных, из них — 50 первородящих. Четвертую группу беременных составили 84 человека (из них — 62 первородящих), где при-

менялся медикаментозный «сон-отдых» назначением люминала — 0,1 внутрь в сочетании с раствором пинопольфеа — 50 мг (2,5% раствор — 2 мл) и раствор промедола — 40 мг (2% раствор—2 мл) внутримышечно и триоксин — 600 мг внутрь.

Учитывая, что при патологическом течении прелиминарного периода отмечается значительное возрастание индекса психосоматического состояния, имеются нарушения сократительной деятельности матки и отмечается также в последующем затяжное течение родового акта, мы попытались разработать способ **центральной регуляции** моторной активности матки и нервнопсихических отклонений воздействием на лимбическую область, производным бензодиазепинового ряда — диазепамом (седуксеном). В последние годы диазепам получает все более широкое распространение в акушерской практике. Это обусловлено тем обстоятельством, что вещества этой группы — производные бензодиазепинового ряда, имеют широкий спектр действия. При применении диазепам в дозах 10—40 мг, внутримышечно или внутривенно не отмечено отрицательного влияния его на организм беременной женщины, состояние внутриутробного плода и новорожденного, а также и на маточно-плацентарную гемодинамику (Егорова Е. В., 1976, Addoni, Kapitulni, Kautman, Ron, Mofid, 1973, Mofid, Brinkman, Assali, 1973 и др.). Одним из очень важных свойств диазепам, имеющего большое практическое значение, является его выраженное релаксирующее действие на миометрий, что было доказано как в эксперименте, так и в клинико-гистерографических исследованиях (Berger, 1966, Nutter, Vorherr, 1967, Achlm с соавт., 1969 и др.). Исходя из этих данных в пятой группе беременных с прелиминарными схватками у 88 женщин (из них — 61 первородящая) применялся диазепам.

6. 6. 1. Методика введения диазепам

Диазепам (седуксен) применяется в дозе 10—20 мг стандартного раствора фирмы «Гедеон Рихтер» (1 ампула содержит 2 мл или 10 мг диазепам). Препарат вводится внутривенно на физиологическом растворе в количестве 20 мл, без примеси других лекарственных средств. Введение диазепам должно осуществляться медленно — из расчета 1 мл (5 мг) препарата в течение одной минуты, во избежание возможного проявления диплопии или легкого головокружения, возникающих при быстром введении препарата. Общая доза препарата на протяжении суток у беременных женщин не должна превышать 40 мг. При отсутствии эффекта повторное введение

препарата в дозе 10—20 мг препарата назначается не ранее, чем через 3 часа с момента первой инъекции препарата.

Данные о продолжительности родов с учетом длительности прелиминарного периода в указанных выше группах показали, что с возрастанием длительности прелиминарных схваток увеличивается продолжительность родов как у первородящих, так и повторнородящих во всех группах, кроме пятой, где применялся диазепам ($P < 0,05$). При изучении сравнительной характеристики осложнений в родах и оперативных вмешательствах в зависимости от вариантов медикаментозного воздействия в прелиминарном периоде установлено, что наиболее благоприятной группой оказалась третья, где применялось родовозбуждение с предварительным созданием гормонально-витаминоглюкозокальциевого фона. Так, в 34,2% наблюдений в этой группе родовозбуждение было не эффективным, т. е. не привело к развязыванию регулярной деятельности, при этом процент развития слабости родовой деятельности в последующих родах в этой же группе оказался максимальным — 38,5%. Наибольшая частота преждевременного отхождения околоплодных вод отмечена также в этой группе и в четвертой группе, где применялся медикаментозный «сон-отдых».

Наиболее благоприятной по всем показателям оказалась пятая группа беременных, которым вводится диазепам. Так, средняя продолжительность родов в I—IV группах у первородящих составила 15,8 часа, у повторнородящих — 10,3 часа, в группе с применением диазепама соответственно 12,8 часа и 7,5 часа ($P < 0,05$). Слабость родовой деятельности также наблюдалась в 31% в контрольной группе против 3,4% в группе с применением диазепама. Из оперативных вмешательств в группе с применением диазепама произведено две операции кесарева сечения. Следует указать, что под влиянием примененных 4 методов медикаментозного воздействия прелиминарные схватки прекращались или переходили в регулярную родовую деятельность. Клинически это выражалось изменением характера болевых ощущений, упорядочением схваток и динамикой раскрытия шейки матки. Наиболее благоприятной оказалась группа, где применялся диазепам. В 62,5% переход прелиминарных схваток в родовые в течение 6 часов после введения препарата имел место в этой группе, средняя продолжительность родов в этой группе наименьшая, по сравнению с I—IV группой. Следует отметить, что у 7 беременных (7,9%) после применения диазепама прелиминарные схватки прекратились, в дальнейшем возникая через 1,5—

2 суток и переходя в спонтанно развивающиеся нормальные роды. Клинико-гистерографический анализ сократительной активности матки у 28 беременных до и после введения диазепема в применявшейся нами дозировке беременным женщинам со средней длительностью патологического прелиминарного периода, равного $7,5 \pm 0,3$ часа до введения препарата показал, что через $8,0 \text{ час} \pm 0, \text{ час}$ 35 мин. после введения препарата устанавливалась спонтанная регулярная родовая деятельность, которая заканчивалась самопроизвольными родами с общей продолжительностью родового акта, равным $10 \text{ час.} \pm 0,1 \text{ час}$. При длительности патологического прелиминарного периода, равного 10 часам до момента введения диазепема, спонтанная регулярная родовая деятельность устанавливалась через $9 \pm 0,3$ часа при общей продолжительности родов в этой группе женщины (10), равной $8 \text{ час.} \pm 0,2 \text{ часа}$, у первородящих и $7,2 \text{ часа} \pm 0,0 \text{ часа}$ у повторнородящих. При длительности прелиминарного периода до введения диазепема, равного 16 часам $\pm 1 \text{ час}$ через $5 \text{ час.} \pm 0,1 \text{ часа}$ при средней продолжительности родов, спонтанно закончившихся родов у 10 первородящих, равной $13 \text{ час. } 30 \text{ мин.} \pm 0,2 \text{ часа}$. При длительности прелиминарных схваток, равных 20 часам $\pm 0,3 \text{ часа}$, спонтанная регулярная родовая деятельность развилась через $10 \text{ час.} \pm 0,4 \text{ часа}$ с момента введения диазепема. Общая продолжительность родов у первородящих составила $12,7 \pm 0,3 \text{ часа}$, у повторнородящих — $9, \pm 0,1 \text{ часа}$.

При длительности прелиминарного периода $38 \pm 1 \text{ час}$. 10 мин., спонтанная родовая деятельность после введения препарата установилась через $7 \text{ час.} \pm 0,1 \text{ часа}$. Общая продолжительность родов составила $8 \text{ час.} \pm 0,3 \text{ часа}$ как у первородящих, так и повторнородящих. Крайне существенно подчеркнуть, что только лишь у 3 рожениц (из 88) была диагностирована вторичная слабость родовой деятельности, потребовавшая медикаментозной коррекции. Все дети родились с оценкой по Апгар «8—10», в дальнейшем, до выписки из стационара, их развитие было без особенностей. Течение послеродового и раннего послеродового периодов также было без особенностей. Гистерографические исследования у 28 беременных женщины методом пятиканальной наружной гистерографии показали, что после введения диазепема через 20 — 30 минут маточные сокращения на протяжении до 3 часов приобретали более резкий характер — 1—2 сокращения за 10 минут, отмечается более координированный характер маточных сокращений: появляются сокращения в области дна и тела матки, а в области нижнего сегмента матки сокращения пере-

стают регистрироваться. При этом отчетливо пачинает возрастать интенсивность маточных сокращений, несмотря на то, что длительность пауз между маточными сокращениями отчетливо видна по данным кардиотокографа фирмы «Simens», после введения диазепамa отмечается его снижение на 3—6 мм. По-видимому, возможным механизмом действия диазепамa является, с одной стороны, уменьшение психического напряжения, страха, за счет нормализации центральных структур, расположенных в лимбической области, на которую, как известно, действует диазепам, и тем самым регулирует сократительную активность матки. Здесь уместно напомнить, что в исследованиях Ю. В. Раскуратова (1975) было показано, что при патологическом течении прелиминарного периода имеется диффузный характер нарушений биоэлектрической активности коры головного мозга, что говорит о том, что эти нарушения возникают в подкорковостволовых, ретикулярных образованиях.

С другой стороны, нами отмечено изменение возбудимости несмотря по данным окситоцинового теста до и через каждые 30 минут после введения диазепамa. После введения диазепамa через 30 минут отмечено повышение возбудимости миометрия у 7 из 9 женщин, который стал отчетливо положительным с 3—4 минуты, на 1—2 минуты после введения. У остальных женщин с высокой степенью возбудимости миометрия диазепам не изменял функциональных свойств миометрия. Эти данные позволяют предполагать, что имеется и другой механизм действия диазепамa, который, очевидно, повышает чувствительность окситоциновых зон, которые, по данным И. И. Усоскина (1974), имеются в лимбической области и которые, в свою очередь, изменяют реактивность миометрия. Наши данные перекликаются с исследованиями Л. С. Персианинова (1975), Э. М. Каструбина (1977), которые показали, что при проведении электроанальгезии при длительном прелиминарном периоде у части беременных схватки прекращались и через 3—7 дней устанавливалась регулярная родовая деятельность, а у большинства в период проведения электроанальгезии сразу пачиналась регулярная родовая деятельность, завершившаяся самопроизвольными родами.

Проведенные нами исследования, основанные на изучении клинического течения прелиминарных схваток и гистерографической характеристики особенностей сократительной активности матки при них, показали высокую эффективность применения диазепамa в дозе 10—20 мг внутривенно у беременных женщин при патологическом течении прелиминарного

периода в плане профилактики затяжного течения родов. Применение диазепама в среднем через 7 часов после его введения приводит к спонтанному возникновению регулярной деятельности родов и самопроизвольному окончанию родов. Применение диазепама у беременных женщин с патологическим прелиминарным периодом способствует нормализации первоначальных реакций и сократительной активности миометрия у данного контингента беременных женщин.

Результаты проведенных комплексных клинико-физиологических исследований в сочетании с определением эстрогенной насыщенности организма методом люминисцентной микроскопии позволили выработать следующую методику лечения патологического прелиминарного периода: при установлении у беременных с патологическим течением прелиминарного периода отсутствия эстрогенной готовности и «позрело» или «созревающей» шейки матки беременной вводится фоликулин по 10.000 ед., внутримышечно на эфире 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов и одновременно назначаются спазмолитики — гафлерон 1,5% — 2 мл внутримышечно или внутривенно по 40 мл 40% раствора глюкозы. Затем применяется диазепам в дозе 10—20 мг стандартного раствора по вышеуказанной методике с учетом массы тела беременной. При отсутствии эффекта повторное введение препарата в дозе 10—20 мг диазепама назначается не ранее, чем через 3 часа с момента первой инъекции препарата. Таким образом, наиболее рациональной тактикой ведения беременных женщин с патологическим течением прелиминарного периода является применение эстрогенных препаратов и спазмолитиков при установлении у женщин отсутствия биологической готовности к родам и далее — применение диазепама с целью регуляции маточной активности и профилактики слабости родовой деятельности. Это важно также и в плане охраны состояния плода и новорожденного. Мы полагаем, что женщины с патологическим течением прелиминарного периода необходимо отнести в группу беременных «высокого риска», ибо, как показывают результаты наших исследований, что с нарастанием длительности прелиминарного периода, особенно с 13 часов и более, отчетливо возрастает количество гипоксических состояний плода, являющихся результатом патологической сократительной деятельности матки, ведущей к нарушению маточно-плацентарного кровообращения. Так, аппаратные методы исследования состояния внутриутробного плода проведены у 174 (40%) беременных в прелиминарном периоде с помощью кардиотокографа фирмы «Hewlett-Packard» (122 жен-

щины) и фонокардиография у 52 женщин. Все исследования состояния внутриутробного плода проводились в лаборатории клинической физиологии ИАГ АМН СССР. Выявлено, что при наличии затяжного патологического прелиминарного периода у плодов отмечается снижение всех показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы к двигательной активности по сравнению с таковыми у плодов с прелиминарным периодом до 12 часов. Так, средняя частота сердцебиения плода в 1 минуту при прелиминарном периоде до 12 часов составила $137,4 \pm 1,2$, при прелиминарном периоде свыше 24 часов — $132,4 \pm 2,1$ ($P < 0,05$), средняя частота шевелений за 10 минут соответственно $2,4 \pm 0,13$ против $1,5 \pm 0,3$ ($P < 0,05$). Нарушений жизнедеятельности плода (по данным кардиографии и фонокардиографии) при нормальном прелиминарном периоде не было. Только один ребенок родился с оценкой Апгар «7» баллов. С увеличением длительности прелиминарных схваток возрастает статистически достоверно процент нарушений жизнедеятельности плода. Так, если при длительности прелиминарного периода до 12 часов процент нарушений жизнедеятельности плода составил $1,1 \pm 0,79$, то с увеличением длительности прелиминарных схваток свыше 24 часов, процент нарушений жизнедеятельности возрастает до $18,1 \pm 2,9$ ($P < 0,001$). Клинический анализ состояния родившихся детей по шкале Апгар позволил установить отчетливое повышение количества детей с низкой оценкой по шкале Апгар при возрастании длительности прелиминарного периода. При изучении состояния новорожденного и плодов в зависимости от применяемых в прелиминарном периоде различных методов медикаментозного воздействия показал, что наиболее благоприятные результаты получены при применении диазепама. Повидимому, это связано с релаксирующим действием диазепама на мышцу матки (Schneider, Moysa, 1964; Berger, 1966; Hutter, Vorherr, 1967). В этой группе беременных женщин не отмечено ни одного случая асфиксии новорожденного, в то время как в других группах наблюдались асфиксии новорожденного. Это обусловлено, с нашей точки зрения, тем, что диазепам из всех групп медикаментозного воздействия является одним из наиболее эффективных средств в плане регуляции сократительной активности матки: исчезают малые маточные сокращения (типа Alvarez) и появляются редкие большие маточные сокращения (типа Braxton-Hicks), что является нормализующим моментом в плане профилактики нарушения маточно-плацентарного кровообращения.

Таким образом, мы видим, что необходимость изучения особенностей клинического течения прелиминарных схваток, сократительной активности матки при них, биологической и психологической готовности организма к родам у беременных женщин с прелиминарными схватками в настоящее время сохраняет свой актуальный смысл, ибо от этого зависит прогноз предстоящих родов для матери, плода и новорожденного. Разработанная нами клиническая симптоматология нормального и патологического прелиминарного периода позволяет практическому врачу акушеру-гинекологу своевременно провести дифференциальный диагноз этих состояний и правильно выбрать необходимую тактику ведения беременных с прелиминарными схватками. Далее, внедрение в акушерскую практику шкалы психосоматического состояния беременной дает возможность в каждом конкретном случае проводить систематизированную и стандартную регистрацию психосоматических проявлений беременной и позволяет проводить корректирующую терапию. В связи с тем, что в литературе отсутствуют данные об особенностях формирования готовности к родам у беременных при патологическом течении прелиминарного периода, нами выявлено, что при наличии эстрогенной готовности к родам (цитотип «срок родов» и «несомненный срок родов»), «зрелая» шейка матки имеет место у 58% беременных, прелиминарный период протекает более благоприятно и переходит в регулярную родовую деятельность. При патологическом прелиминарном периоде 89% обследованных отмечается отсутствие эстрогенной готовности к родам (цитотип «поздний срок беременности», «позднее до родов») и «созревающая» или «незрелая» шейка матки. Эти данные нужны для обоснованного назначения эстрогенов и спазмолитиков для ускорения биологической подготовки организма беременной к родам. Метод люминисцентной кольпоцитологии в сочетании с оценкой «зрелости» шейки матки дает возможность быстро и надежно выявить степень эстрогенной готовности организма женщины к родам, он также может быть объективным критерием (тестом) при назначении эстрогенов, спазмолитиков с целью подготовки к родам у данного контингента беременных женщин. Изучение особенностей течения прелиминарного периода представляет, в первую очередь, большой интерес для профилактики осложнений в родах как для матери, так и для плода. Клиническое и гистерографическое исследование сравнительных показателей при нормальном и патологическом течении прелиминарного периода выявлены данные, позволяющие производить дифференциальный диагноз

этих двух состояний, что имеет большое практическое значение в связи с внедрением в широкую сеть родовспомогательных учреждений гистерографов для регистрации сократительной деятельности матки. Это является очень существенным, ибо совершенно четко выявлена закономерность между длительностью прелиминарного периода и последующим течением родов. При этом, с возрастанием прелиминарных схваток, особенно свыше 12 часов, отмечается увеличение продолжительности родов почти в два раза. При этом, наиболее благоприятные результаты при сравнении различных методов лечения прелиминарных схваток явилась группа с применением диазенама как для состояния внутриутробного, так и состояния матери.

Таким образом, прелиминарный период наблюдается у 33% женщин при сроке беременности 38—40 недель. Клинически следует различать нормальный и патологический прелиминарный период, так как последний, с нашей точки зрения, должен быть выделен в группу «высокого риска». Внедрение в практику метода лечения патологического прелиминарного периода диазенамом позволило снизить количество слабости родовой деятельности с 31% до 3,4% и уменьшить количество оперативного родоразрешения с 9,2% до 2,2% при отсутствии отрицательного влияния диазенама на организм беременной женщины и состояние внутриутробного плода. Достигнуто уменьшение частоты нарушений жизнедеятельности плода по данным клинко-кардиографических исследований с 11,7% до 5,6% при отсутствии асфиксии новорожденного.

Таким образом, прелиминарный период целесообразно разделять на два вида: 1) нормальный и 2) патологический.

Клиническими признаками нормального прелиминарного периода являются редкие, слабые схваткообразные боли внизу живота и пояснице, не превышающие 6—8 ч., возникающие на фоне нормального тонуса матки. У каждой десятой женщины наблюдается ослабление маточных сокращений и их полное прекращение с последующим возникновением через сутки и более у 90% беременных женщин происходит усиление прелиминарных схваток и переход их в родовые.

Патологический прелиминарный период характеризуется следующими клиническими признаками: перемещающиеся по силе и ощущениям схватки, болезненные, нарушающие суточный ритм сна и бодрствования. Схватки возникают на фоне повышенного тонуса матки, зачастую (у каждой десятой женщины) носят регулярный характер, по силе и ча-

стоте подобны истинным родовым, но не приводят к структурным изменениям шейки матки. Продолжительность патологического прелиминарного периода различна — от 7 ч. до 24—48 ч. и более. Прелиминарный период имеет место у каждой третьей беременной женщины при сроке беременности 38—40 недель беременности.

При патологическом прелиминарном периоде отмечаются нарушения психоматического состояния беременной, нарушения функционального состояния нервной системы, лимбического комплекса, определяющего качество эмоционального состояния.

2. При патологическом прелиминарном периоде у каждой второй женщины имеется отсутствие биологической готовности организма беременной к родам, в частности, наличие «позрелой» шейки матки.

3. Окситоциновый тест был отрицательным у каждой второй женщины.

4. Отсутствие эстрогенной готовности к родам («незадолго до родов» и «поздний срок беременности») у каждой второй беременной женщины.

5. Сократительная функция матки по данным наружной многоканальной гистерографии при патологическом прелиминарном периоде возрастанием в два раза количества маточных сокращений и их амплитуды во всех отделах матки по сравнению с нормальным прелиминарным периодом (3—7 маточных сокращений за 1 с.).

6. 6. 2. Бета-адреномиметики в подготовке беременных к родам

Известно, что в тех случаях, когда родовой акт начинается при отсутствии биологической готовности к родам, он носит затяжной характер и зачастую осложняется несвоевременным отхождением околоплодных вод, повышением частоты оперативного родоразрешения, родового травматизма у матери, плода и новорожденного.

Нами разработана методика подготовки беременной к родам при отсутствии биологической готовности бета-адреномиметиком партусистеном. Введение партусистена проводилось по следующей методике:

10 мл препарата, содержащего 0,5 мг партусистена растворяли в 500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия. Партусистен вводили внутривенно, капельно со скоростью 15—20 кап. в минуту. Введение препарата продолжалось в среднем 4—5 ч. В последующем, сразу после прекращения внутривенной инфузии препарата, пос-

ледный назначался в виде таблеток по 5 мг 6 раз в сутки. Подготовка беременных проводилась в течение 4—5 дней. Для уменьшения тахикардии беременные получали финоптин по 40 мг 3 раза в сутки.

Подобной методикой подготовлено 180 беременных женщин. Из них 129 были первородящие (72%) и 51 — повторородящие (28%). Доношенная беременность наблюдалась у всех беременных. По возрастному составу беременные распределялись следующим образом: до 25 лет было 89 женщин, 26—29 лет — 45 женщин и старше 30 лет — 46 беременных. Из анамнеза следует отметить, что у 38 беременных перед первыми родами 1 медицинский аборт был отмечен без осложнений; у 20 женщин — 2 медицинских аборта и у 47 женщин — 3 медицинских аборта. Наступление первой беременности после начала половой жизни на втором году половой жизни отмечено у 19 женщин и на 3-м году половой жизни у 47 женщин.

При анализе исхода предыдущих родов следует отметить, что у 3 беременных роды были закончены операцией кесарева сечения, у 3-х — акушерскими щипцами и у 1-ой — операцией вакуум-экстракции плода. Из особенностей течения настоящей беременности следует отметить, что отеки беременных были у 9 женщин, нефропатия у 12, гипохромная анемия у 24 беременных. Узкий таз отмечен у 12 беременных. Бесплодием страдали 14 женщин. У 14 женщин в связи с наличием эрозии шейки матки произведена операция диатермокоагуляции шейки матки.

Биологическую готовность к родам оценивали с учетом степени зрелости шейки матки по классификации проф. Г. Г. Хечинашвили, возбудимости миометрия и характера сократительной активности матки до и после применения партусистена. Влияние партусистена на организм матери оценивали по субъективным ощущениям беременной, частоте пульса, динамике артериального давления. Состояние плода оценивалось объективными методами — кардиографией, ультразвуковым сканированием, аминоскопией при беременности и родах.

Установлено, что у первородящих незрелая шейка матки была у 24 (18%), созревающая у 85 (67%), полностью созревшая у 20 (15%) беременных. У повторнородящих незрелая шейка матки была у 5 (10%), созревающая у 30 (58%) и полностью созревшая у 16 (32%) беременных.

После проведенного курса подготовки беременных парту-

систеном зрелая шейка матки отмечена у 121 первородящей (93%) и у 48 повторнородящих (96%) беременных.

В большинстве наблюдений роды начинались самостоятельно через 18—24 ч. после окончания курса лечения партусистеном. При этом существенно отметить, что начало регулярных схваток у 70 беременных отмечено с 24 ч. до 9 ч. утра, у 62 беременных с 9.00 утра до 18.00 ч. вечера и у 48 беременных с 18.00 до 24.00 ч.

Изучена продолжительность родов у этих беременных. Так, продолжительность родов у первородящих до 6 ч. была у 16 (12%); с 6 до 18 ч. — у 100 (78%) и свыше 18 ч. у 13 рожениц (10%). У повторнородящих продолжительность родов до 3 ч. была у 1 роженицы, с 3 до 18 ч. у 46 (92%) и свыше 18 ч. — у 4 рожениц.

В 67% родов применялось медикаментозное обезболивание родов фторотаном (13 рожениц), трихлорэтаном (28 рожениц), нейролентапальгезией (53 роженицы). Применялись также спазмолитики, в основном, ганглерон в дозе 30—60 мг внутримышечно у 74 рожениц (72%).

Амниоскопия была произведена у 38 женщин, при этом у 5 женщин были обнаружены воды, окрашенные меконием. Несвоевременное излитие вод в виде преждевременного излития околоплодных вод отмечено у 45 (22%) женщин и раннее излитие вод у 47 (23%) рожениц. Длительность безводного промежутка в пределах 6—12 ч. была у 18 рожениц и свыше 12 ч. — у 24 рожениц. Применение родостимулирующих средств (в основном хининокситоцил. по принятой в ИАГ АМН СССР схеме) было у 35 (18%) рожениц.

Операцией кесарева сечения закончены роды у 17 (8.8%) рожениц и выходные акушерские щипцы были применены у 2 (1%) рожениц по поводу гипоксии плода. Кесарево сечение было произведено в 11 наблюдениях по показаниям со стороны матери и у 6 — по показаниям в интересах плода. Ручные вхождения в полость матки были у 16 (7,5%) женщин, из них у 13 в связи с задержкой частей плаценты. У 83 рожениц произведена перипеотомия. Разрывы шейки матки I—II степени отмечены в небольшом числе наблюдений (11 рожениц, что составляет 5%).

Кровотеря в послеродовом и раннем послеродовом периодах у 44 составила 100 мл, у 37—150 мл, у 35—200 мл, у 8 рожениц отмечена патологическая кровопотеря (4,4%). Масса поворожденных составила 2500,0 у 11, 2500,0—3500,0 у 115, 3500,0—4000,0 у 48 и свыше 4000,0 у 15 новорожденных. Оценка по шкале Апгар была следующей: 1—4 балла у

1 новорожденного (0,5%), 5—6 баллов — 7 (3,8%) и 7—10 баллов у 172 новорожденных (75,7%). Перинатальной смертности детей не было.

Таким образом, применение партусистена с целью подготовки беременных к родам высокого риска позволяет в 93—96% добиться полной биологической готовности к родам, улучшает состояние плода и новорожденного и способствует спонтанному развитию родовой деятельности.

6. 6. 3. Лечение патологического прелиминарного периода

1. Способ центральной регуляции патологического прелиминарного периода производным бензодиазепинового ряда — диазепамом (седуксеном). Обоснование: учитывая, что при патологическом прелиминарном периоде (ППП) отмечается значительное возрастание индекса психоматического состояния, имеются нарушения сократительной функции матки, то, воздействуя диапазоном на лимбическую область, мы достигаем выраженного релаксирующего действия на миометрий и одновременно нормализацию перво-психических реакций у беременной женщины.

Методика введения диазепамов. Диазепам (седуксен) фирмы «Гедеон Рихтер, ВНР» применяется в дозе 10—20 мг стандартного раствора (1 ампула содержит 2 мл или 10 мг диазепамов). Препарат вводят внутривенно на изотоническом растворе натрия хлорида в количестве 20 мл, без примеси других лекарственных средств. Введение диазепамов должно осуществляться медленно — из расчета 1 мл (5 мг) препарата в течение одной минуты, во избежание возможного появления диплопии или легкого головокружения, возникающих при быстром введении препарата. Общая доза препарата на протяжении суток у беременных не должна превышать 40 мг. При отсутствии эффекта повторное введение препарата в дозе 10—20 мг препарата назначается не ранее, чем через 3 ч, с момента первой инъекции препарата. Одновременно, при наличии незрелой шейки матки вводится эстрог (фолликулин) по 10000 ед. внутримышечно на эфире 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч. Дополнительно назначаются спазмолитики: раствор ганглерона 1,5% — 2 мл внутримышечно или внутривенно на 40 мл 40% раствора глюкозы, а также спазмолитин внутрь в дозе 100—100 мг. В ночное время суток, если после введения 20 мг диазепамов схватки не прекратились, можно повторно ввести 20 мг диазепамов в сочетании с 50 мг пипольфена и 40 мг раствора промедола. Если в течение последую-

щего часа беременная не засыпает, то ей назначается стероидный наркотик—виадрил «Г» в виде 2,5% раствора внутривенно, быстро, в количестве 1000 мг на 20 мл 40% раствора глюкозы. С целью профилактики возможного раздражения пунктируемой вены перед инъекцией виадрила вводится 5 мл 0,5% раствора повонаина. После применения указанной дозы виадрила у женщины быстро, буквально в течение первых 3—5 минут, и без стадии возбуждения наступает сон, продолжающийся на фоне предварительно примененных диазепам, пипольфена и промедола. Вместо виадрила может быть использован натрия оксибутират внутривенно 10—20 мл 20% раствора.

2. Применение адренергических средств—бета-адреномиметиков при лечении патологического прелиминарного периода.

Показания к применению бета-адреномиметиков при ППП являются следующие: при нормальном психосоматическом состоянии беременной женщины, но при наличии клинически выраженных симптомов ППП с наличием частых маточных сокращений, с явлениями дискомфорта, нарушением сна и отдыха. Во-вторых, при наличии маточных сокращений с симптомами нарушения жизнедеятельности внутриутробного плода, обусловленных длительным ППП.

Методика применения бета-адреномиметиков:

1) Партусистен — для приготовления внутривенной инфузии рекомендуется 1 ампулу (10 мл) партусистена развести в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. При этом врачу необходимо помнить, что 20 капель соответствует 1 мл=2 мкг партусистена, а 10 капель партусистена содержат соответственно 1 мкг препарата. Длительность инфузии 2—3 ч. Необходимо в процессе инфузии препарата регулярно, каждые 1—2 ч., следить за величиной артериального давления и пульса, а также сердцебиением плода. Инфузию необходимо проводить при положении беременной на левом боку. Частота капель не должна превышать 6—12 капель в мин. Вторым по эффективности препаратом является препарат — бриканил (тербуталин). В одной ампуле содержится 0,5 мг сульфата тербуталина в 1 мл водного раствора. В одной таблетке содержится 2,5 мг сульфата тербуталина. Оптимальная разовая доза — 2 таблетки. Способ введения идентичен введению партусистена. Могут также применяться ютонар (ритодрин) фирмы «Филлипс-Душхар», а также алуцент.

3. Способ лечения ингибиторами синтеза простагландинов патологического прелиминарного периода.

Обоснование к применению ингибиторов синтеза простагландинов (ИСПГ). Простагландины играют роль в возникновении и развязывании родовой деятельности, а ИСПГ могут прямо регулировать частоту маточных сокращений и амплитуду за счет угнетения синтеза простагландинов. Рекомендуется применять один из наиболее эффективных ИСПГ — индометацин, который наиболее показан при повышенной концентрации эндогенных ПГ, что клинически чаще всего проявляется высокой амплитудой и частотой маточных сокращений. Индометацин подавляет полностью маточные сокращения в течение 1—8 ч.

Методика применения индометацина при ППП: терапевтическая доза индометацина равняется 125 мг, при этом вначале принимается внутрь 1 капсула (25 мг) индометацина, а вторая доза вводится ректально в виде свечи — 1 свеча (100 мг). При отсутствии эффекта через 2 ч. вновь рекомендуется назначение 100 мг индометацина в виде свечи, а через 4 ч. — 100 мг в свече и 25 мг в капсуле внутрь. В начале лечения ППП, промежуточная доза индометацина должна составлять 200—250 мг в сутки. Суммарная суточная доза индометацина при лечении ППП обычно не превышает 300 мг. Препарат является эффективным средством при лечении ППП, хорошо переносится беременными женщинами, побочные явления минимальны, не оказывает отрицательного влияния на последующее течение родов, состояние внутриутробного плода и новорожденного.

ГЛАВА VII. РЕГУЛЯЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ АНОМАЛИЯХ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Как известно, проблема аномалий родовой деятельности является одной из важнейших в современном научном и практическом акушерстве. В отечественной и зарубежной литературе освещены в достаточной степени причины возникновения аномалий родовой деятельности, о влиянии последних на организм роженицы, состоянии внутриутробного плода и новорожденного, на течение послеродового и послеродового периодов и др. Следует подчеркнуть приоритет и выдающийся вклад советских ученых в поиски наиболее плодотворной теории возникновения аномалий родовой деятельности на современном этапе. В результате разнообразных комплексных исследований с использованием современных методик, отображающих морфологическое, биохимическое, физиологическое и электрофизиологическое исследование миометрия, а также нейрогуморальные и гормональные аспекты регуляции сократительной деятельности матки были получены ряд новых данных о сократительной функции матки. Благодаря введению за последние годы новых методов исследования сократительной функции матки было показано, что на моторную функцию матки оказывают косвенное влияние патологические состояния организма, в первую очередь, стрессовые состояния организма роженицы в процессе родового акта, повышающая перво-испическая возбудимость (И. С. Базмеев, 1970, Л. И. Лебедева, Л. Ф. Ивлева, Р. Ф. Чучкина, 1970 и др.). Изучение состояния центральной нервной системы в родах с использованием зрительно-двигательного рефлекса при применении спазмолитиков, оказывающих миотропное и нейротропное действие, а также нейролептиков, было выявлено, что нейротропные средства оказывают регулирующее действие на течение родового акта (Г. Йорданов, 1969, Г. Йорданов, Р. Райчев, 1969, Г. Йорданов, П. Николаев, 1969). Особое значение представляет, конечно, и положение Л. С. Персианипова (1971) о том, что большое значение имеет не только раскрытие важнейших факторов и механизмов, регулирующих родовую деятельность, но и и з ы с к а н и е новых средств и методов, позволяющих активно воздействовать на сократительную функцию матки. Кроме того, рассматривая роды по Л. С. Персианипову, как весьма сложный физиологический многозвеньевой процесс, необходимо учитывать защитные и активирующие механизмы. При этом к первому типу активирующих механизмов следует отнести нервные импульсы, возник-

кающие из ганглиев периферической нервной системы, расположенных между маткой и центральной нервной системой и связанных с миометрием через симпатические и парасимпатические нервы где мышечная клетка активизируется медиаторами. Второй путь активирующих механизмов — гуморальные факторы, которые способны вызвать повышение активности миометрия. Нам представляется, что при применении средств, оказывающих регулирующее действие на миометрий, имеются большие возможности воздействия на первый этап активирующих механизмов сократительной функции матки путем воздействия различных холинолитических и адреноблокирующих средств. Это связано с тем, что отсутствие барьера, подобного гематоэнцефалическому, делает пейроны ганглиев намного более доступными для различных ганглионарных веществ, введенных в кровь, чем нейроны центральной нервной системы. В этой связи следует упомянуть, что самый глубокий концептуальный доклад на тему регуляции родовой деятельности на 12 Всесоюзном съезде был сделан Л. С. Персианиповым. Все основные его положения оказались приемлемыми для большинства участников. Л. С. Персианипов прав в своем утверждении, что и до настоящего времени наименее изученными являются центральные механизмы сократительной деятельности матки и сам эффектор — матка.

Многие отечественные исследователи подчеркивают важность для правильного течения родов координации сокращений маточной мускулатуры. При этом координация сокращений обуславливается не только местной иннервацией матки, но, и, возможно, функциональным состоянием центральной нервной системы, а также нейро-гормональными соотношениями в организме женщины в конце беременности и в начале родов (И. И. Яковлев, 1959, С. Х. Хакимова, 1963, Л. С. Персианипов, 1949, 1971, Н. Л. Гармашева, 1971, и др. Некоторые авторы (Brotanek с соавт., 1969 и др.) указывают на важное значение для характера сокращений матки изменения кровотока матки: при резком падении кровотока в матке происходит резкое повышение сократительной деятельности матки. Еще в ранних работах Е. Оттова (1935) указывалось, что хотя матка и автономна и не нуждается в особых центрах для развития сокращения, все же она включена в общую нервную систему и при наличии отрицательных психических переживаний происходит торможение до патологической степени сократительной деятельности матки.

Наиболее часто родовой акт сопровождается слабостью родо-

вой деятельности и последствия этого осложнения, как известно, опасны для матери и плода. При слабости родовой деятельности возрастает в 4 раза асфиксия внутриутробного плода, акушерские операции проводятся в 10 раз чаще, чем при обычных родах, значительно возрастает число травм новорожденных, а также увеличивается мертворождаемость и ранняя детская смертность (Ю. А. Виноградова, 1961, Я. С. Кленицкий, 1970, Р. И. Калганова с соавт., 1968, и мн. др.).

В этой связи значительный интерес представляют для нас работы о характере сократительной функции матки при нормальных и осложненных родах, полученные методами наружной и внутренней гистерографии. Радиотелеметрические исследования внутриматочного давления в процессе нормальных родов, проведенные С. Н. Давыдовым, М. Я. Блок, Ю. М. Караш, М. Х. Татевосян (1970) показали, что при нормальных родах величина внутриматочного давления характеризуется быстрым подъемом (фаза напряжения) за которым начинается более медленный спуск (фаза расслабления), которая всегда продолжительнее по времени фазы напряжения. Биохимические исследования также показывают, что активным процессом в мышечной деятельности является сокращение. Расслабление же почти не связано с затратой энергии. При этом, эта способность к чрезвычайно замедленному спонтанному расслаблению есть, очевидно, следствие возросшей вязкости содержимого мышечного волокна. Введенный отечественными физиологами термин «вязкое последствие» является весьма удачным (И. И. Иванов, Б. Ф. Коровкин, Г. И. Пипаев, 1977). В работе Sculman, Rompey, (1970) было показано, что при раскрытии маточного зева на 4—9 см величина внутриматочного давления составляет 25—55 мм рт. ст., частота сокращений чередуется через 4—7 минут, длительность маточных сокращений составляет 50—120 с. В работе В. В. Абрамченко (1983), Г. Г. Хечиншвили, В. И. Огаджанянц, В. В. Абрамченко (1965) при исследовании сокращений матки методом наружной трехканальной гистерографии было показано, что при клинически выраженном усилении родовой деятельности наблюдается закономерное изменение соотношений между продолжительностью систолы и диастолы (по С. Н. Давыдову соответственно фазы напряжения и фазы расслабления). При этом было отмечено, что при слабости родовой деятельности систола по продолжительности равнялась диастоле или даже превышала ее; после применения интраназальной электростимуляции усиление родовой деятельности сопровождалось укорочением систолы и удлинением диастолы. Идентич-

ные данные были получены в исследованиях Sokol с соавт., (1969) методом трансдермальной и трансдоминальной токографии у 39 рожениц. Авторы выделяют три типа схваток, при этом третий тип схваток характеризуется крутым подъемом и пологим падением, а остальные два типа, когда отмечен поstepенный подъем и крутое падение, а также симметричный подъем и падение кривой, характерное для неэффективной родовой деятельности. На ценность наружной токографии при применении различных веществ в родах указывают также и другие авторы (Villgerodt, Filker, 1988, Warm, 1969).

Представляет интерес и несомненную перспективность характеристика сократительной деятельности матки при одновременном применении методов наружной и внутренней гистерографии. Это важно и потому, что эмбриологически наружный слой миометрия и внутренний имеют различное эмбриологическое происхождение (Reynolds, 1965). В литературе имеются по этому поводу единичные и довольно противоречивые данные. Так, В. Т. Алешкер, Ю. М. Караш, Л. В. Крайнева (1969) при нормальных родах получили сходные результаты. При слабости же родовой деятельности наружная гистерография не позволяет, по мнению авторов, регистрировать слабые схватки или регистрируют только «шпики» сокращений. Значительная степень дискоординации родовой деятельности наружной гистерографии также не регистрируется, а при использовании внутренней гистерографии имеется полное представление о характере родовой деятельности, даже если схватки выражены незначительно. В исследованиях Oksami (1970) установлено, что в первом периоде родов интенсивность, продолжительность и время напряжения маточных сокращений отличается во всех трех отделах от внутренней гистерографии. Во втором же периоде родов результаты полностью совпадали. Заметим, прежде всего, что методы наружной и внутренней гистерографии, используемые одновременно при изучении сократительной деятельности матки, в значительной степени дополняют друг друга, так как одна лишь наружная гистерография не позволяет судить с достаточной точностью о таком важном показателе сократительной функции матки, как ее тонус. В. В. Абрамченко, В. А. Рындий (1971) при изучении методами наружной и внутренней гистерографии у 60 рожениц сократительной деятельности матки в динамике на протяжении всего периода раскрытия показала, что по данным наружной гистерографии подъем пера (сокращения матки) начинается несколько раньше, чем нарастание

внутриматочного давления. Отклонение пера достигает наименьшей точки (акме сокращения матки) раньше, чем регистрируется максимальное внутриматочное давление. «Большие» и «малые» схватки регистрируются синхронно как методами паружной, так и внутри маточной гистерографии. Однако имеется одна особенность, заключающаяся в том, что когда внутриматочное давление во время схватки достигает 40 мм рт. ст. и выше, то по данным паружной гистерографии судить об абсолютной интенсивности схватки практически невозможно. Вероятно, различие данных паружной и внутренней гистерографии, следует искать также и в технических особенностях применяемой аппаратуры, а именно ее инерционности. Однако, несмотря на всевозможные трудности, следует признать, что одновременное применение паружной и внутренней гистерографии дает более полное представление о характере родовой деятельности при нормальном и осложненном течении родового акта. Изучение сократительной функции матки методами гистерографии позволяет проникнуть в самую сердцевину этих процессов. Конечно, при всей адекватности и выразительности передачи указанными методами особенностей сокращений матки, важно и другое: проблема применения окситоических средств тесно связана с характером (видом) аномалий родовой деятельности. Многие из окситоических средств, к сожалению, не обладают достаточным эффектом, а иногда дают и нежелательные побочные явления. Поэтому необходимы поиски наиболее рациональных методов стимуляции родовой деятельности (В. А. Струков, 1960, Г. П. Сипицына, 1970 и др.). Учитывая сложность этой области, мы считаем необходимым подчеркнуть в самых общих чертах значение ряда обменно-вегетативных сдвигов — изменение холинергических систем в патогенезе слабости родовой деятельности. При этом речь идет о повышенной активности холинэстеразы уменьшения содержания калия в сыворотке крови и изменения выраженности процессов гликолиза и трансаминирования (Slembea, 1965, Б. Б. Вознесенский, Т. Н. Мороз, Э. Ш. Чумбуридзе, Ю. Б. Левицкая, 1968 и др.). Из литературных данных известно, что между холинергическими и адреэнергическими механизмами существует взаимокорректирующие взаимоотношения. С этой точки зрения в работе Л. Ф. Шиловой (1969), З. Н. Якубовой и Л. Ф. Шиловой (1970) было показано, при исследовании состояния холинергической системы у рожениц при слабости родовой деятельности, снижение концентрации ацетилхолина в периферической крови и увеличение активности фермента холинэсте-

разы как сыворотки, так и эритроцитов. Так, концентрация ацетилхолина при слабости родовой сил составила $0,6 \pm 0,0188$ нг, а у рожениц с нормальной родовой деятельностью — $4,6 \pm 2,4$ нг. Активность бутирилхолинэстеразы у рожениц со слабостью родовой деятельности составила $12,3$ мг/г час $\pm 1,78$, а с нормальной родовой деятельностью $8,4$ мг/г час $\pm 0,5$. Активность ацетилхолинэстеразы была соответственно $43,88$ мг/г час $\pm 7,5$ и $30,21$ мг/г час $\pm 2,07$.

Отмечено при этом усиление родовой деятельности при применении нибуфина с одновременным увеличением концентрации ацетилхолина до 6 нг $\pm 1,9$, одновременно происходило угнетение бутирилхолинэстеразы до $7,6$ мг/г час $\pm 0,57$. Однако эти различия были статистически недостоверными, в то время как угнетение активности холинэстеразы было статистически достоверным — 22 мг/г час $\pm 1,9$ против $43,88$ мг/г час до введения нибуфина. Г. З. Тыщепко применял нибуфин у 10 беременных женщин с целью прерывания беременности при сроках от 17 до 25 недель. Автор не выявил после введения нибуфина снижения активности холинэстеразы сыворотки крови по сравнению с контролем, по клиническим наблюдениям было установлено ускорение по времени наступления выкидыша на 4 часа.

Эти данные показывают, что применением различных веществ, обладающих холинергическим или адреэнергическим действием, можно улучшить координацию маточных сокращений при различного рода аномалиях родовой деятельности. Здесь уместно напомнить, что применение наружной и внутренней гистерографии, получившей наиболее широкое распространение в клинических условиях на рубеже 70-х годов убедительно показало, что при слабости родовой деятельности большинство исследователей выявили наиболее часто встречающиеся изменения в сократительной функции матки в виде преобладания амплитуды кривых сокращений нижнего сегмента матки, расстройство координации сокращений различных отделов матки, более низкий тонус матки, патологические отклонения в возбудимости матки, уменьшение количества схваток в три-четыре раза по сравнению с нормальными родами, изменение продолжительности схваток в различных отделах матки. (В. М. Ишанова, 1969, А. Б. Гиллерсон с соавт., 1969, А. А. Вишневский с соавт., 1969, Е. Неделчева, 1970, Ал. Хаджиев, 1977, Mosler с соавт., 1968 и др.).

Важным вопросом, который также имеет тесное отношение к проблеме регуляции родовой деятельности, является определение в клинической практике «базального» тонуса

матки. Известно, что тонус матки является одним из наиболее важных показателей ее функционального состояния. Как известно, физиологи различают несколько видов тонуса. Один из них, служащий для поддержания позы тела, представляет собой, по П. Е. Введенскому (1904), «состояние неколебательного стационарного возбуждения мышечной ткани». Следует также напомнить, что гладкие мышцы внутренних органов по характеру иннервации, возбуждения и сокращения существенно отличаются от скелетных мышц. Как известно, двигательная иннервация гладкомышечных клеток различных внутренних органов осуществляется при участии вегетативной нервной системы. Именно поэтому гладкие мышцы обычно называют непроизвольными, т. е. неспособными к сокращению под влиянием волевого импульса. Волны возбуждения и сокращения протекают в гладких мышцах в очень замедленном темпе. Многие гладкие мышцы могут укорачиваться значительно сильнее, чем скелетные (укорочение может достигать до $20-30 \pm$ от длины покоя).

Для гладких мышц характерна также способность к автономной деятельности, не связанной с поступлением в мышцу нервных импульсов из ЦНС (А. В. Кибяков). Хотя ритмическое автономное сокращение гладкомышечных волокон и контролируется нервными элементами, заложенными в стенках гладкомышечных органов, но в то же время установлено, что способность к спонтанному сокращению присуща и самим гладкомышечным клеткам. Это в известной мере, как полагает И. И. Иванов с соавт. (1977), подтверждает предположение о существовании особого механизма, работающего по принципу обратной связи, обеспечивающего попеременное сокращение и расслабление сократительных систем в зависимости от конформации их контрактильных белков. При дальнейшем изучении таких механизмов можно получить очень важные новые данные. Кроме того, И. И. Иванов считает, что положение, согласно которому механизм сокращения во всех типах мышц (в том числе гладких) принципиально одинаков и сводится к взаимодействию миозиновых и актиновых филаментов, в настоящее время является общепризнанным.

И. И. Иванов с соавт. также полагает, что помимо механизма мышечной деятельности, в котором столь важную роль играет периодическое высвобождение и связывание ионов Са теми или иными структурами мышечного волокна, несомненно существует и другой, может быть, даже более фундаментальный и теоретически очень интересный механизм двух-

фазной мышечной деятельности. Как было установлено Pringl, (1967) у некоторых отрядов насекомых (жуки, пчелы, и др.) частота сокращений мышц крыльев гораздо выше частоты поступающих первых импульсов. Эти мышцы подчинены не нейрогенному, а миогениому ритму. Они могут совершать колебания (осциллировать) много сотен, в некоторых случаях даже свыше тысячи раз в секунду. Это в достаточно наглядной форме показывает, что способность к ритмической деятельности заложена в самом мышечном волокне и, по-видимому, зависит от изменения конформации самих молекул контрактильных белков. И. И. Иванов полагает, что проблема биологической подвижности вообще и мышечного сокращения в частности еще далеко не решена. Дальнейшее изучение этой проблемы, очевидно, может представить чрезвычайный интерес не только в теоретическом, но и в клиническом плане. В пользу этого предположения высказывались ряд советских и некоторые западные исследователи. Так, в работе С. Н. Давыдова, Ю. М. Караша (1970) на большом клиническом материале у 254 рожениц было выявлено, что тонус матки незначительно повышается в первом периоде родов и более отчетливо нарастает во втором периоде родов. В третьем периоде родов показатели его близки к таковым в первом периоде родов. Установлен очень важный факт: чрезвычайной стабильности тонуса в первом периоде родов, когда за один час нормальной родовой деятельности величина тонуса увеличивается не более, чем на 2 мм рт. ст. Дискоординация родовой деятельности сопровождалась отчетливым повышением тонуса с замедлением темпа родов. Применение в родах спазмоанальгетика промедола способствует повышению степени координированности маточных сокращений, увеличению силы и продолжительности схваток и в то же время незначительно влияет на показатели тонуса матки в родах, если при этом не происходит учащения схваток. Второй очень важный вывод делают авторы о том, что из всех показателей, которые используются для оценки сократительной деятельности матки в родах, изменения тонуса в количественном выражении наименее демонстративны по данным внутренней гистерографии (не говоря уже о наружной гистерографии) и в меньшей степени, чем остальные показатели — координированность, сила, продолжительность, частота и ритм схваток — поддаются непосредственной оценке. Кроме того, сравнительный анализ нормальных родов, слабости родовой деятельности и быстрых родов не выявил его существенного различия (тонуса), что дало основание авторам говорить о том, что на-

ряду с выраженностью в отношении устойчивости тонуса, более правильным и оправданным практически будет изучение аномалий сократительной деятельности матки в свете оценки различных форм дискоординации маточных сокращений, частоты сокращений и энергетических характеристик схваток.

Противоположного взгляда придерживаются те, кто утверждает, что в основу классификации основных клинических форм, связанных с затяжным течением родов, были положены изменения тонуса и возбудимости матки (И. И. Яковлев, 1957, 1961, Ал. Хаджиев, 1977, Куанк с соавт., 1976 и др.). Эти данные токографических исследований представляют большой интерес; в плане нашего изложения существенно, что при применении спазмолитиков можно ожидать их корригирующего действия при аномалиях родовой деятельности как за счет уменьшения болевого компонента в родах (спазмоанальгетики), так и непосредственно миотропного действия, а также опосредованно через центральную и вегетативную нервную систему, что в конечном итоге к регуляции родов и их укорочению. Представляется необходимым обратить особое внимание на то, что применение спазмоанальгетиков важно в том плане, что даже при применении очень совершенных обезболивающих средств в процессе родового акта из группы наркотических веществ, последние блокируют те нервные субстраты, которые необходимы для поддержания сознания и бодрствующего сознания, но оставляют интактными или существенно не затрагивают ноцицептивную сенсорную систему и процессы интеграции болевых реакций. Так, Ф. Ф. Белоярцевым (1977) было показано, что определенная «порция» ноцицептивной импульсации даже при глубоком наркотическом торможении ($Ш_2$ — $Ш_3$) может поступать в центральную нервную систему и активировать вегетативный аппарат, что приводит к спазму сосудов, снижению эффективной периферической циркуляции, уменьшению артерио-венозной разницы по кислороду, росту метаболического ацидоза, лактацидемии, торможению диуреза. Указанные сдвиги не зависят ни от метода общей анестезии, ни от используемых средств (фторотан, пентран, эфид) и справедливо расцениваются как недостаточность антиноцицептивного эффекта последних. Не случайно поэтому, что различные авторы в целях более совершенной изоляции внутренней среды от ноцицептивной стимуляции предлагают сочетания общей анестезии с местной, с ганглионарным блоком (Т. М. Дарбинян, 1972 и др.). Эти положения в проблеме регуляции родовой деятельности

являются очень актуальными, особенно при использовании эффективных спазмоанальгетиков.

Не меньший интерес представляет и тот факт, что за последние 10—15 лет отмечено уменьшение общей продолжительности родов. Так, по данным В. А. Струкова (1967) средняя продолжительность родов у первородящих составила 15,5 часа, у повторнородящих — 10,7 часа. Н. С. Бакшеев (1970), Stembega (1965) также считают границей нормальных родов у первородящих — 16 часов. В. А. Струков, проводя детальный анализ продолжительности родов указывает, что из 7964 рожениц (3030 из них составили повторнородящие) у 24,8% первородящих продолжительность родов составила 6—10 часов; у 23,3% — 11—15 часов; затяжные роды отмечены у 2,9%, быстрые роды у 6,7%. По мнению автора, применение различных спазмолитических средств сокращает продолжительность родов на 25%. В результате этого создается определенное противоречие: с одной стороны, стремление сократить продолжительность нормальных родов, по мнению В. А. Струкова, приближает их к быстрым и стремительным, а с другой — быстрые и стремительные роды считают патологией, неблагоприятной как для матери, так и для плода. Исходя из данных меньшего количества осложнений в родах, асфиксии новорожденного, кровотечений в третьем периоде родов, нарушений целостности мягких родовых путей автор полагает, в противоположность большинству взглядов, что быстрые и стремительные роды не следует относить к числу патологических, а их надо рассматривать как один из вариантов течения нормальных родов. При этом количество быстрых родов (по классификации И. И. Яковлева, 1961) возросло с 0,56% до 11,5% в 1950—1964 (В. А. Струков). Представляется необходимым обратить внимание на то, что отдаленные исходы быстрых и стремительных родов по данным Г. П. Сеницыной (1970) крайне неблагоприятны. Так, из 210 быстрых и стремительных родов у 73 детей (34,8%) отмечены отставание и дефекты в физическом развитии детей.

Мы склонны полагать, что в вопросах регуляции и ускорения нормальных и патологических родов необходимо исходить из тех принципов отечественных исследований (П. А. Белошапко, А. М. Фой, 1954, А. П. Николаев, 1959 и др.), которые под ускорением родов понимали такое рациональное ведение родового акта, при котором, сберегая силы роженицы, поддерживая бодрое, активное состояние ее центральной нервной системы, регулируя, а если нужно, в разумных пределах усиливая тонус и сократительную деятельность матки, мы до-

биваемся в интересах ее и ребенка определенного облегчения и уменьшения продолжительности родового акта. Теоретически вполне оправданная регуляция родового акта в целях рационального его ускорения должна быть принята, по мнению акад. А. П. Николаева, как один из основных принципов советского родовспоможения, ибо она преследует единственную задачу — сохранение здоровья и благополучия роженицы и ребенка.

Основополагающее значение при разработке методов регуляции родовой деятельности спазмолитиками при апомах родовой деятельности должно придаваться характеру (виду) аномалии родовой деятельности, а также, по возможности, и выяснение этиопатогенетических факторов, с избирательным применением фармакологических средств.

Недостаточно разработанными остаются вопросы, связанные с временем и порядком введения спазмолитических средств, с учетом степени раскрытия зева и эффективности препарата характера патологии сократительной функции матки. Кроме того, спазмолитические средства не должны оказывать угнетающего действия на миометрий, даже незначительного при первичной слабости родовой деятельности. В то же время, еще старые акушеры отмечали тот факт, что при слабых маточных сокращениях наблюдается их чрезмерная болезненность, по образному выражению получившее название «маточный ревматизм» (В. С. Груздев, 1922). Следует упомянуть о том, что мало разработанной проблемой в научном и практическом отношении является сочетанное применение окситоцических и спазмолитических средств при слабости родовой деятельности. В этой связи Л. С. Персианинов указывает, что необходимо совершенствовать методы медикаментозной регуляции родового акта, шире изучать влияние спазмолитических и других средств на родовую деятельность. Не меньшее влияние на родовую деятельность оказывают различные родостимулирующие средства. Так, О. С. Шишкина (1969), изучая влияние и эффективность некоторых родостимулирующих средств в зависимости от характера нарушения сократительной деятельности матки. У 257 рожениц со слабостью родовой деятельности изучена эффективность таких родостимулирующих средств как брeвиколлин, изоверин и солянокислый хинин. При этом брeвиколлин оказывал значительный эффект (53,9%) у тех рожениц, у которых слабость родовой деятельности проявилась в выраженной неравномерности схваток как по интенсивности, так и по продолжительности. Брeвиколлин автор применяла в виде 1% раствора по

2 мл 3 раза с промежутками в один час. При применении изовериона в виде внутримышечных инъекций 2% раствора по 1 мл через 30 минут, всего 3 раза, выяснилось, что при отсутствии активности нижнего сегмента матки в исходном фоне применение изовериона мало оправдано и не дает желаемого результата. Применение изовериона для лечения слабости родовой деятельности целесообразно при не очень резко выраженных формах этого осложнения родов. Положительный эффект лечения хинином обуславливается увеличением продолжительности схваток в дне матки, интенсивности и продолжительности их в теле матки и увеличением активности сокращения нижнего сегмента матки. В то же время в литературе имеются единичные сообщения, в которых объективными методами показана эффективность различных спазмолитических средств на фоне применения окситоцических средств, обладающих одновременно и ганглиолитическими и спазмолитическими эффектами, ибо в ряде работ последних лет показано отсутствие спазмолитического эффекта у спазмолитиков из группы М-холинолитиков (атропина, платифиллина, скополамина), которые и до настоящего времени находят применение в качестве спазмолитиков в акушерской практике. Более поздние исследования ряда авторов (М. Я. Михельсона, 1959 и др.) показали, что некоторые эффекты парасимпатических нервов совсем не снимаются атропином, а именно, действие тазового нерва на матку и другие органы. Решающую роль в этих процессах, по мнению М. Я. Михельсона, играет то, что окончания нервов выделяют ацетилхолин внутри иннервируемой клетки или во всяком случае, так близко от холинорецептора, что атропин не может проникнуть к «месту действия» и успешно конкурировать с ацетилхолином за холинорецептор («theory of proximity»). Возможно, в области некоторых постганглионарных окончаний парасимпатических нервов выделяется не ацетилхолин, а какой-то другой медиатор, действия которого не блокируются атропином. Эти данные находят подтверждение и в работах некоторых фармакологов (В. А. Петровский, А. Д. Панащенко, 1965), которые также указывают, что наиболее чувствительна к атропину гладкая мускулатура кишечника, бронхов и наиболее устойчива маточная мускулатура. Такого рода закономерность, отмеченная фармакологами, нашла подтверждение и в акушерской практике, особенно в тех работах, в которых применялись объективные методики изучения сокращений матки (внутренняя гистерография). Было показано, что введение атропина не изменяло частоту, интенсивность и тонус маточных сокра-

щений, не отмечено улучшения координации маточных сокращений) Г. Илиев, А. Хубенов, 1963, Caldeyro—Barcia, 1958, Mendez—Bauer, Poseiro—Arellano, 1963, Stegmanh, Wagner, 1963, Sala, Fisch, 1965).

Отсюда следует, что практическому акушерству нужны новые эффективные лекарственные вещества, способные снять те эффекты парасимпатических нервов, которые не снимаются атропином и другими лекарствами, особенно из группы М-холинолитиков. Наконец, следует подчеркнуть и другое важное обстоятельство: некоторые спазмолитические средства, оказывающие токолитический эффект в эксперименте на животных, в клинике зачастую являются неэффективными. С особой наглядностью это обнаруживается в работе Berger (1962), которые произвели апробацию 135 различных веществ, известных как спазмолитические средства, в эксперименте на полосках миометрия беременной женщины и отметили при этом, что лишь только 3 вещества (хлордиазепоксил, диазепам), валиум, (прогестерон) дали мышечную релаксацию. В этой же связи важное значение приобретают и более поздние исследования Berger с соавт. (1963), а также Baumgarten (1967), которые также в своих клиникогистерографических и экспериментальных исследованиях было, с одной стороны, показано, что синхронная запись методами наружной и внутренней гистерографии совпадают. Кроме того, исследователи пришли и к другому важному выводу о том, что показатели внутренней гистерографии, полученные трансабдоминальным и трансцервикальным методами, совпадают. Так, Baumgarten у 147 рожениц изучал одновременно методами трансабдоминальной и трансцервикальной внутренней гистерографии влияние различных спазмолитических средств, обладающих релаксирующим действием на матку. Выявлено при применении спазмолитиков снижение тонуса покоя. Так, в частности, диазепам меняет автономный тонус матки в парасимпатическом направлении, снимая спазм шейки матки и тем самым способствуя укорочению длительности родов. Кроме того, диазепам помимо седативного действия оказывает прямое релаксирующее действие на матку, снижая основной тонус покоя, в то время как частота и амплитуда маточных сокращений остается без изменений. Хлордиазепоксид и мепробамат в дозах 400—800 мг также ведут к укорочению продолжительности родов. В связи с чем Berger (1961) рекомендует диазепам (валиум) у рожениц при позднем токсикозе, так как при нормальных родах препарат, наоборот повышает базальный тонус. Baumgarten применил диазепам в до-

зе 20 мг у 2088 роженец и у 1000 роженец в сочетании с 50 мг петидина внутримышечно в периоде раскрытия при установлении регулярной родовой деятельности. При этом длительность родов после применения диазепам в указанной дозе и раскрытия маточного зева на 2 см составила 4,6 часа, а в контроле 5,9 часа; при раскрытии маточного зева на 3 см роды наступали через 2,6 часа, в контроле — 3,9 часа; при раскрытии маточного зева на 4 см соответственно 1,4 и 2,2 часа. В приведенных выше примерах явно выявляется спазмолитический эффект при применении спазмолитиков из группы производных бензодиазепина. Есть основания предполагать, что известные положительные результаты от применения указанных средств, помимо непосредственного релаксирующего действия их на миометрий, могут обладать и другим действием, опосредованно, через центральную нервную систему. Так, Ю. А. Александровский (1973, 1976), исходя из семплогического анализа клинической патологии, на которую транквилизаторы оказывают терапевтическое воздействие, высказывает предположение об их преимущественном влиянии на лимбико-ретикулярные структуры мозга. В связи с чем в процессе терапии диазепамом и другими средствами, применяемыми в акушерской практике, быстро наблюдается уменьшение эмоциональной возбудимости, тревоги, страха и вегетативных нарушений.

Спазмолитические средства способствуют снижению основного напряжения мышцы матки в паузе между сокращениями и благодаря этому сократительная деятельность осуществляется более экономно и продуктивно. Кроме того, целесообразно применение в родах комбинации спазмолитиков, но с различными точками приложения действия (Jung, 1962). Ряд клинико-экспериментальных работ убедительно доказывает целесообразность применения спазмолитиков в родах. Ряд работ посвящен применению спазмолитиков в родах, обладающих мнотропным действием. Наиболее широкое распространение получил папаверин. А. И. Петченко (1948) в экспериментальных исследованиях выявил, что слабые концентрации папаверина (1:400000—1:200000) в опытах по Магнус-Керу в половине случаев повышают тонус отрезков рога матки крольчихи и кошки и только в четверти случаев снижают тонус. Концентрации 1:100000 оказывают в большинстве случаев снижение тонуса (пороговая доза для тонуса). Папаверин особенно сильно воздействует на самопроизвольно или искусственно повышенный тонус маточного отрезка животных. На парастающем тонусе концентрации 1:200000 задержива-

ют повышение тонуса, концентрации 1 : 40000 его быстро снимают. Важно подчеркнуть, что автор выявил более слабое действие папаверина на матку *in situ*, чем на изолированных отрезках. Дозы до 30—40 мг на 1 кг веса при внутривенном введении у беременных и небеременных крольчих не вызывают заметного изменения тонуса и сокращения; еще менее эффективны подкожные введения. Это указывает на преимущественное действие папаверина непосредственно на мышечные элементы матки. А. И. Петченко, исходя из полученных экспериментальных данных о действии папаверина на матку, допускал, что его действие ограничено и допустимо, главным образом, для снижения тонуса мускулатуры шейки матки в период раскрытия, а также для облегчения расширения канала шейки матки при искусственных абортах. Автор проследил действие папаверина у 5 рожениц (2—повторнородящие с болезненными схватками и затяжным течением первого периода при раскрытии на 4—6 см. Вводилось одновременно на зеркалах шприцем 3—4 мл 1% раствора солянокислого папаверина в толщу шейки, причем раствор распределялся несколькими инъекциями у края мускулатуры зева. Результаты были демонстративными. Общее течение первого периода существенно не отличалось от обычного. Гораздо более удобны и просты, по мнению автора, введения папаверина в свечи, особенно в комбинации с экстрактом белладонны. Можно думать, что усиление действия комбинации папаверин-белладонна, по сравнению с действием чистого папаверина, объясняется синергизмом обоих веществ. В новейших исследованиях С. Сонка, Я. Урбана, Р. Чекашовского (1974) в исследованиях, проведенных на 60 эстрогенизированных рогах маток белых крыс, а также на 30 срезах миометрия женщин, которые были взяты во время кесарева сечения, было показано, что папаверин действовал спазмолитически на матку крысы независимо от характера заблокированных рецепторов. При этом альфа-рецепторы блокировались регитином бета-рецепторы-пропранололом (индералом). Примечательно, что спазмолитическое действие папаверина на мышцу матки крысы и миометрий женщины не изменялось после блокады альфа- или бета-рецепторов. Это подтверждает, что механизм действия папаверина не связан с функцией рецепторов адренергической системы. Выяснением спазмолитических свойств папаверина занимался также Baumgarten. Исследователь пришел к выводу, что папаверин оказывает незначительное токолитическое действие. Так, при исследовании действия папаверина на миометрий матки у 46 рожениц (29 первородящих и 17 повторнородя-

щих женщин) при внутривенном введении стандартной дозы 40 мг препарата и использовании внутренней гистерографии выявлено у 30% рожениц незначительное уменьшение интенсивности маточных сокращений. Таким образом, видно, что в опытах на животных ряд исследователей (Wagner, 1958, Sandberg, 1961) отметили снижение базального тонуса и ослабление окситоцинового эффекта. Baumgarten (1967) также показал, что в эксперименте на изолированной матке беременной женщины обладает отчетливым спазмолитическим эффектом при использовании папаверина внутривенно в дозе 40—80 мг. В то же время в клинических исследованиях, автор получал незначительный спазмолитический эффект, на что указывал еще в 1948 году отечественный исследователь А. И. Петченко.

При использовании спазмоанальгетиков (долантина) Baumgarten методом внутренней гистерографии показал, что доза препарата, равная 100 мг и введенная внутривенно, приводит к незначительному повышению частоты и интенсивности схваток, а также отмечается и повышение базального тонуса. В то же время морфин в дозе 20 мг внутривенно снижает тонус покоя и действует как ингибитор матки. Сернокислая магнезия в средних терапевтических дозах (20% раствор — 10—20 мл, внутривенно) оказывает отчетливое снижение частоты и интенсивности маточных сокращений. В ряде клинико-экспериментальных работ убедительно доказывается целесообразность применения спазмолитиков в родах (Л. Н. Гольдштейн, 1962, Kowalski, 1959, Vorherr, 1963, Zimmer с соавт., 1960, Warm, 1961, Jung, 1962, Piotz с соавт., 1965, Cavanagh с соавт., 1966 и мн. др.).

Многие отечественные и зарубежные акушеры за последние 10—20 лет начали широко применять вещества из группы транквилизаторов у рожениц со слабостью родовой деятельности, которые оказывают выраженный спазмолитический эффект. Как известно, в возникновении слабости родовой деятельности большое значение имеет перенапряжение нервной системы, особенно если это сочетается с длительно действующими отрицательными эмоциями (страх, боль и др.), что ведет зачастую к спазмированию нижнего сегмента матки, нарушению координации маточных сокращений, замедленному раскрытию шейки матки. Применение транквилизаторов является одним из моментов профилактики, а также лечения рожениц с затяжным течением родового акта. (Л. С. Персианов, 1970, Н. С. Бакшеев, А. М. Фой, 1971, Л. В. Тимошенко, 1971 и др.). Обсуждение некоторых итогов дискуссии по

проблеме регуляции родовой деятельности, проведенной в 1969 году журналом «Акушерство и гинекология». Решения 12 Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов показали целесообразность включения в комплекс терапевтических мероприятий по регуляции родовой деятельности транквилизаторов, спазмоанальгетиков, особенно при дискоординированной родовой деятельности, при первичной слабости родовой деятельности с элементами дискоординации, а также при назначении окситоцических средств. Показательны в этом отношении исследования, проведенные клиницистами при применении диазепама в дозе 20—40 мг на протяжении периода раскрытия, введенного внутримышечно или внутривенно. Наряду с транквилизирующим эффектом, очевидно, за счет воздействия на лимбико-ретикулярный комплекс, выявлен спазмолитический эффект в виде укорочения первого периода родов (Samaja с соавт., 1966, Jung с соавт., 1966, Nisbet с соавт., 1967, Niswander с соавт., 1969, Brown с соавт., 1969, Fridman с соавт., 1969 и др.).

Широкое распространение в акушерской практике получили также производные дифенилметана, одним из наиболее характерных представителей этой группы является амизил, применяемый в терапевтической практике с 1953 года. Как известно, амизил впервые был синтезирован еще в 1963 г. под названием бенактизин. В качестве спазмолитического препарата с выраженным холинолитическим действием. Однако производные дифенилметана и другие, занимавшие еще 5—6 лет назад основное место в ряду транквилизаторов, в настоящее время не пополняются другими препаратами и постепенно вытесняются новыми препаратами. Об этом свидетельствует, в частности, появление после 1968 г. лишь единичных работ, посвященных таким еще недавно распространенным в зарубежных странах и в СССР препаратам, как мепробамат, амизил и др. Место этих препаратов заняли производные бензодиазепина (Ю. А. Александровский, 1976).

Даже краткий исторический обзор развития науки о спазмолитиках, приведенный нами в начале работы, дает представление о бурном ее развитии и неуклонном повышении уровня исследований. В последнее время появилось много работ, касающихся применения холинолитических средств в родах, которые оказывают выраженный спазмолитический эффект при лечении ряда заболеваний. Показательны в этом отношении статьи и исследования в которых настоятельно подчеркивается необходимость четкого разграничения по эффективности в родах М и Н-холинолитиков, то есть веществ, блокирующих хо-

линореактивные биохимические системы путем преимущественного центрального или периферического действия. Перспективность применения в родах особенно Н-холинolitikов, а не М-холинolitikов, представляется перспективным по ряду соображений. Во-первых, Н-холинореактивные синапсы широко распространены в различных областях головного мозга (кора головного мозга, гиппокамп, гипофизарно-гипоталамическая область), на периферии: в ганглиях и поперечно-полосатой мускулатуре. Дискординация холинергической передачи может иметь место при различных патологических состояниях, в том числе и во время родового акта. Во-вторых, центральные Н-холинореактивные синапсы в мускулатуре. Дiskoординация холинергической передачи может за счет своего действия усиливать спонтанный эффект или вести к нормализации повышенной ориентировочной реакции, снятию чувства страха, боли и др. Они способствуют также уменьшению отрицательного влияния различных процедур на психику и общее состояние больного (П. П. Денисенко, 1970, 1976). В последние годы было показано в ряде клинико-физиологических исследований, что в формировании висцеромоторных и аффективно-висцеральных пароксизмов главная роль принадлежит лимбико-ретикулярным структурам. Кроме того, обширные связи этих отделов мозга с неспецифическими стволовыми системами и неокортексом создают условия для развития глобальных переализованных реакций. (Н. М. Бехтерев, 1972, А. М. Бейн, 1972 и др.). Благодаря применению тех или иных холинolitikов врач имеет возможность избирательно влиять на передачу холинергических импульсов в различных отделах головного мозга или на периферии — в ганглиях. Если же учесть, что во время родов особенно сильно тонизируются те холинергические механизмы, которые участвуют в регуляции родового акта (А. П. Николаев, 1940, 1968, М. Я. Михельсон, 1957, Э. А. Дроздова, 1957 и др.), то становится понятной опасность перевозбуждения в родах особенно при затяжном течении родового акта этой высокочувствительной в данный момент системы. Фармакологами довольно детально изучено, что центральный эффект некоторых холинolitikов ведет к ограничению потока центральных импульсов и, следовательно, способствует нормализации между высшими центрами нервной системы и внутренними органами. Это обеспечивает последним необходимый физиологический покой и способствует восстановлению нарушенных функций (С. В. Аничков, 1957, 1974, А. И. Черкас с соавт., 1963, А. Л. Селивалова, 1969 и др.). Подобные выводы и утверждения фармакологов имеют физиологическое обоснование. Показательны в этом отноше-

нии исследования о волнообразном характере вегетативных расстройств внутренних органов. И. Т. Курцин (1973) полагает, что на протяжении заболевания отклонения деятельности органов от нормы характеризуются периодической сменой гипофункции гиперфункцией, и наоборот. По мнению автора, можно думать, что волнообразное развитие патологического процесса связано с нарушением синергизма между холинергической и адренергической иннервациями органа. При этом формирование расстройств в значительной мере обусловлено иррадиацией и взаимной индукцией процессов возбуждения и торможения в коре мозга и инфракортикальных нервных центрах, осуществляющих непосредственное управление висцеро-вегетативными функциями. Доказательством этих положений является, во-первых, установление прямой зависимости возникновения, развития и исчезновения вегетативных расстройств от возникновения, развития и исчезновения нарушений высшей нервной деятельности. Обычно расстройства функции внутренних органов, а также и общефизиологических процессов начинаются вслед за появлением отклонений высшей нервной деятельности от нормы. Далее, по И. Т. Курцину, глубина и продолжительность их синхронны глубине и продолжительности кортикальных нарушений. И, наконец, нормализация мозговых функций в большинстве случаев вскоре же ведет и к нормализации функций внутренних органов. Во-вторых, функциональная недостаточность внутреннего органа—гипофункция возникает в тех случаях, когда в коре мозга превалирует торможение с иррадиацией его в подкорковые центры или когда происходит отрицательная индукция последних при усилении процесса возбуждения в коре мозга. Гиперфункциональная форма вегетативных расстройств бывает или при положительной индукции подкорки с заторможенной коры или при иррадиации процесса возбуждения с коры в подкорку. Поэтому представляется очевидной истина, что холинолитики, благодаря блокаде холинергической передачи импульсов (парасимпатический эффект), участвующих в иннервации гладкой мускулатуры матки, могут оказать спазмолитическое и рододускоряющее действие. Есть основания полагать, что при одновременном применении холинолитиков и спазмоанальгетиков (промедола, эстоцина, палерола, баралгина и др.) можно добиться выраженного ослабления боли за счет расслабления нижнего сегмента матки (Н. В. Оноприенко, 1968, Е. И. Николаева, 1972 и др.).

В этом плане становится очевидным, что углубленная разработка вопросов, связанных с применением в клинической

практике комбинированных методов некоторых ганглиоблокирующих средств (апрофена, дипрафена, ганглерона, кватерона, центамбина и др.) с промедолом или другими спазмоанальгезирующими средствами у рожениц при слабости родовой деятельности. При этом подобные сочетания веществ применялись как на фоне окситоцических средств (окситоцина, простагландинов, пахикарпина, прозерина, питуитрина и др.), так и до и после применения родостимулирующих средств. В ходе этого изучения определились также специфические аспекты практического внедрения этих способов в акушерскую практику. Так, М. И. Анисимова (1961) при изучении спазмолитиков—апрофена или чаще тифена, применяемых в дозах 10—20 мг внутримышечно (1% раствор препарата—1—2 мл) в сочетании с 40 мг раствора промедола было отмечено усиление амплитуды маточных сокращений, увеличение продолжительности схватки, повышение тонуса матки во всех ее отделах. При этом маточные сокращения становятся регулярными, интенсивными и продолжительными, благодаря чему отмечается укорочение длительности родов, что является очень важным в отношении снижения количества затяжных родов, которые, как известно, крайне неблагоприятно сказываются на состоянии плода и новорожденного, приводя к высоким цифрам мертворождаемости — 4,1% по данным Р. И. Калгановой, Т. Н. Мороз, Э. Ш. Чумбуридзе и В. И. Гринберг (1968). Следует отметить, что в более ранних работах 50—60-х годов ряд акушеров широко использовал с целью укорочения нормальных родов сочетание скополамина в дозах 0,4—0,6 мг (не более 3-х раз на протяжении периода раскрытия) в сочетании с барбитуратами—секонал-натрия 0,2—0,3 максимально—,8 мг) и амитал-натрия в дозе 0,2—0,4 (до 1,0 максимальная доза), а также с долатином (до 300 мг препарата на протяжении родов). Противопоказаниями для подобного родоускорения, получив его наибольшее распространение в США, являются заболевания печени, почек и сердца, преждевременные роды, асфиксия внутриутробного плода. Аналогичные суждения мы находим в других работах (Gross с соавт., 1950, Boldts с соавт., 1952, Rieger, 1953, Boltd, 1955, Bruch с соавт., 1959, Schmidt-Mathiesen, 1960, Siener, 1962, Solla 1963, Scheible, 1964 и др.).

Противоположного взгляда придерживаются те, кто утверждает, что при применении спазмолитиков ни разу не было доказано объективными методами спазмолитическое действие этих веществ на нижний сегмент матки (Calgeygo—Bagasia, 1958). Имеются также критические замечания о том, что

число подобного рода исследований растет, однако порой их качество оставляет желать лучшего, что и вызвало в конце концов ощущение субъективности в клинической оценке спазмолитически действующих средств. (Bruch, Rohm, 1959, Stegmann, Wagner, 1963 и др.). Эти авторы полагают, что для оценки эффективности спазмолитиков в клинических условиях нельзя сравнивать группу рожениц с применением спазмолитиков с группой рожениц не получавших спазмолитических средств, так как для обеих групп предпосылки для ведения родов, в основном, различны, а отсюда, длительность родов, точнее, укорочение общей продолжительности родов, не может быть критерием для определения действия спазмолитиков в акушерстве.

По мнению некоторых отечественных исследователей (В. Ф. Шмидова, 1964), эффективность спазмолитиков необходимо определять с момента их введения с учетом степени раскрытия маточного зева. При этом из 1058 рожениц при применении различных спазмоанальгетиков автор пришла к выводу, что существенное различие продолжительности родов, в зависимости от спазмоанальгетика, наблюдалось лишь у первородящих и было особенно заметно тогда, когда эти средства вводились в начале родовой деятельности, т. е. при раскрытии маточного зева до 4 см. Аналогичные суждения высказывают и другие авторы (Г. К. Степанковская с соавт., 1964 и др.) М. А. Бульина (1962) полагает, что в целях ускорения нормальных родов целесообразно применение ограниченного количества хорошо изученных лекарственных средств, отличающихся выраженным спазмолитическим действием. Автор изучила 6 различных комбинаций фармакологических веществ в различных дозировках, при этом применялись следующие вещества: экстракт белладонны, сернокислая магнезия, дибазол, новокаин, солянокислый хинин. Средняя продолжительность родов у первородящих оказалась равной 10 час. 12 мин., у повторнородящих — 6 час. 55 мин. При этом, автор отмечает, что на указанную продолжительность родов неблагоприятно сказываются два обстоятельства: 1) продолжительность родов вычислена в среднем, включая и тех рожениц, у которых родоускоряющего эффекта получено не было; 2) у ряда рожениц родоускорение предпринято сравнительно поздно, по прошествии известного времени от начала родов. Данные М. А. Бульиной показывают, что родоускорение имеет место и тогда, когда оно начинается как при большем, так и при меньшем раскрытии маточного зева, а также даже при еще несглаженной, а только укороченной шейке матки. Путем трехканальной

наружной гистерографии показано, что у подавляющего большинства рожениц положительный родоускоряющий эффект зависит от прекращения сокращений или уменьшения интенсивности сокращений нижнего сегмента матки или его расслабления. Применявшиеся автором сочетания фармакологических веществ безвредны для матери и плода и могут применяться на любом этапе первого периода родов. Не меньший интерес представляет применение спазмолитиков при различного рода шеечных дистоциях. Так, О. И. Лопатченко (1961) для лечения шеечной дистоции рекомендует широкое применение спазмолитических средств, особенно введение новокаина в шейку матки. При этом эффективность новокаина, по данным автора, зависит от времени его введения. Чем раньше применен новокаин (при меньшем раскрытии маточного зева), тем короче период раскрытия, а родостимулирующие средства при шеечной дистоции менее эффективны. В случаях осложнения шеечной дистоции слабостью родовой деятельности применение родостимулирующих средств показано только после предварительного введения спазмолитиков (свечи с белладонной, промедол, атропин, обкалывание шейки матки новокаином).

Многие авторы отмечают высокую эффективность назначения спазмолитических средств, которые не только снимают спастические сокращения маточного зева, но и усиливают сократительную деятельность матки за счет удлинения схваток и сокращения пауз между ними. В работе П. И. Касько, А. И. Дубовик (1968) у 295 рожениц с целью ускорения первого периода родов вводились такие спазмолитические препараты как атропин, апрофен, промедол и новокаин. Введение препаратов осуществлялось подкожно и непосредственно в толщу шейки матки по 1—2 мл стандартного раствора. Результаты проведенных исследований подтвердили мнение ряда других исследователей о том, что применяемые спазмолитические средства при раскрытии шейки матки менее чем на 4 см нецелесообразны, так как родовая деятельность обычно к этому времени еще недостаточно развита и раскрытие маточного зева не является препятствием для течения родов. По мнению П. И. Касько и А. И. Дубовик, одним из главных показателей эффективности применения спазмолитических средств является длительность родов, особенно после введения препарата. В группе женщин, которым вводился апрофен, средняя продолжительность родов у первородящих составила 17 час. 25 мин., у повторнородящих 12 час. 37 мин. После введения апрофена роды закончились у первородящих через 3 часа 36 мин., у повторнородящих — через 2 часа 08 мин. У женщин, кото-

рым применялся атропин, средняя продолжительность родов у первородящих была 19 час. 12 мин., у повторнородящих — 12 час. 20 мин. После введения препарата роды закончились у первородящих через 3 час. 33 мин., у повторнородящих — через 2 час. 18 мин. У женщин, которым применялось обкалывание шейки матки или введение в предпузырную клетчатку новокаина (по методике И. С. Легенченко) в сочетании с другими спазмолитиками, средняя продолжительность родов у первородящих была 15 час., а у повторнородящих — 12 час. При этом роды закончились после введения новокаина у первородящих через 2 час. 43 мин., у повторнородящих — через 1 час. 15 мин. Следовательно, наиболее эффективным оказалось применение новокаина в сочетании со спазмолитиками, затем — апрофена и менее эффективным оказался атропин. Показанием к применению спазмолитиков с целью ускорения первого периода родов является патологическое раскрытие шейки матки (дистоции), при значительной болезненности схваток и при начавшейся внутриутробной асфиксии плода для ускорения родов и регуляции маточно-плацентарного кровообращения. Авторы полагают, что наиболее эффективным является применение новокаина со спазмолитиками. Введение спазмолитических средств не оказывает вредного влияния на роженицу, внутриутробный плод и новорожденного и способствует ускорению раскрытия шейки матки. Однако многие аспекты проблемы применения спазмолитиков в акушерской практике находятся в процессе возбуждения. Необходимо также иметь в виду, что имеет значение не только вид спазмолитика с характерной фармакодинамикой вещества, но и место введения спазмолитика (парацервикально, в толщу шейки матки и др.). Так, при применении новокаина с целью нормализации и ускорения родов при аномалиях родовой деятельности в виде паранефральной блокады В. В. Абрамченко (1963) выявил, на основании детального анализа 24363 родов, среди которых шейная дистония наблюдалась в 150 случаях, что составляет 0,6%. У данного контингента было применено внутривенное и паранефральное введение новокаина у рожениц с ясно выраженной формой шейной дистонии, где обычная терапия была неэффективной. У 40 рожениц, где шейная дистония была своевременно диагностирована, применение паранефральной блокады вело к налаживанию реципрокных отношений между телом и шейкой матки, раскрытие маточного зева прогрессировало, обеспечивая в дальнейшем нормальное течение родов. В 19 случаях, где применение паранефральной блокады было безуспешным, необходимо было перейти к хи-

пургическим методам родоразрешения (кесарево сечение и др.). В большинстве клинко-экспериментальных работ показана целесообразность назначения при аномалиях родовой деятельности спазмоанальгетиков и спазмолитиков другого происхождения (миотропных, действующих опосредованно через вегетативную нервную систему и др.). При этом, как правило, отмечено укорочение длительности родов, уменьшение количества затяжных родов, устранение в ряде случаев дискоординированной родовой деятельности, шеечной дистонии (дистонии), чрезмерной родовой деятельности, уменьшение количества оперативных вмешательств в родах, уменьшение количества также асфиксий плода и поворожденного, а также и снижение количества патологических кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периодах (Ф. А. Сафарова, 1964, Л. В. Тимошенко, 1965 (Н. М. Айламазян с соавт., 1965, Л. Ф. Шинкарова с соавт., 1965, Д. Александреску с соавт., 1966, К. В. Ворониц, И. И. Фрейдлин, 1969, Т. С. Татевосян, 1970, Е. Л. Кушнир, 1971, Berger, 1963, Niswander, 1969 и др.). В современной литературе все последовательнее проводится мысль об высокой эффективности сочетания спазмолитиков с окситоцическими средствами у рожениц при слабости родовой деятельности. В решениях 12 Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов (1971) указывается, что среди стимулирующих медикаментозных средств одним из наиболее эффективных следует считать введение окситоцина с обязательным назначением спазмолитических препаратов при установившейся родовой деятельности. При дискоординированной родовой деятельности, проявляющейся главным образом несинхронными сокращениями тела матки, гипертонусом нижнего сегмента матки и другими симптомами, следует шире использовать спазмолитические и анальгетические препараты с учетом особенностей влияния фармакологических веществ на плод.

В русле нашей проблематики нельзя не упомянуть работу Л. Н. Гольдштейна (1962), в которой приводятся клинко-статистические данные при обосновании возможности широкого применения препаратов спазмолитического действия в акушерской практике. Автор полагает, что детальное знание особенностей вегетативной иннервации матки явилось серьезным обоснованием для применения в родах парасимпатиколитических средств, облегчающих раскрытие маточного зева и тем самым способствующих ускорению родового акта. Однако, по мнению Л. Н. Гольдштейна, широкому применению спазмолитиков в акушерстве препятствовало то обстоятельство, что классические образцы таких препаратов, как атропин и папа-

верин, обладают непостоянством эффекта и оказывают в ряде случаев общее неблагоприятное воздействие на организм. Еще в 1957 году А. Ж. Фой указывал на то, что спазмолитики полезны в том отношении, что проникая через плацентарный барьер к плоду, в некоторых случаях уменьшают отек мозга у плода и расширяют его сосуды и тем самым уменьшают количество внутричерепных травм у новорожденного ребенка. Автор на основании большого клинического материала у 3789 рожениц с применением сочетания тифена с промедолом выявил, что спазмолитические средства ведут к ускорению родов и, кроме того, спазмолитики являются хорошим фоном для последующего применения препаратов окситоического действия. Так, средняя продолжительность родов при применении тифена с промедолом у первородящих составила 11 час. 49 мин., в контроле, без использования спазмолитиков, длительность родов составила 19 час. 47 мин. У повторнородящих соответственно 8 час. 48 мин., против 10 час. 49 мин. в контроле. В исследованиях Е. Н. Преловской (1957), А. Я. Крупко (1955) Н. Р. Кокуленко (1960) применялось сочетанное применение родостимулирующих средств (питуитрина, изоверина, маммофизина) с промедолом, спазмалгином выявлено за счет нормализации родовой деятельности при аномалиях родовой сил, укорочение длительности родового акта. В ряде исследований (Р. Л. Шуб, 1961, 1964 и др.) с целью нормализации родовой деятельности, болеутоления и ускорения родов применялись витамины комплекса В. При этом, при применении витаминов комплекса В во время беременности выявлено в последующем у данного контингента женщин сокращение продолжительности родовой деятельности в среднем на 3,5 часа у 88,18%, а при применении этих витаминов в родах сокращение длительности родов также на 3,5 часа отмечено в 76,5%. Р. Л. Шуб разработана методика применения этих витаминов в родах. Наиболее эффективной оказалась следующая дозировка: одновременно в начале родовой деятельности роженицам вводят внутримышечно 60 мг витамина В₁, 60 мг витамина В₆ и 50 мкг витамина В₁₂ и внутрь — витамин В₂ и фолиевую кислоту по 40 мг. Б. Т. Каминская (1971) впервые с целью профилактики слабости родовой деятельности и ускорения родов предложила применять у беременных женщин галаскорбин. Галаскорбин представляет собой искусственный аналог природного комплекса аскорбиновой кислоты и полифенолов, обладает С- и Р-витаминными свойствами. В условиях клинического применения галаскорбина у беременных женщин на протяжении

5—20 дней по 1,03 раза в сутки выявлено благоприятное его действие на течение родов, ведущее к укорочению длительности родового акта и уменьшению частоты слабости родовой деятельности. Кроме того, родовая деятельность, при необходимости ее возбуждения с помощью медикаментозных средств, возникает значительно раньше и является более активной у беременных после предварительного введения им галаскорбина. В серии работ А. Г. Гусейнова (1961, 1964, 1967) выявлен высокий родоускоряющий эффект нормальных и осложненных родов при применении в родах ганглиоблокирующих и спазмолитических смесей: сочетания апрофена — 0,1, тифена — 0,1 или атропина — 0,005 с витаминами В₁—0,6, новокаина — 0,1 — внутримышечно. Благодаря применению данной смеси в родах отмечено ускорение продолжительности родов у первородящих до 11 час. 35 мин. и у повторнородящих до 7 час. 41 мин. у первородящих и 11 час. 52 мин. у повторнородящих в контрольных исследованиях без введения спазмолитических смесей. Кроме того, автор провел комплексное исследование по изучению состояния роженицы и плода по данным электрокардиографии, баллистокардиографии, плетизмографии, капилляроскопии, состояния газообмена и кислородной насыщенности крови у рожениц, состояние холинергической и адренергической систем, которые показали, что отмечается под влиянием указанной смеси нормализация пульса, повышенное максимальное конечное и боковое давление, среднее и минимальное давление значительно снижались, снижались также сосудистый тонус на верхних и нижних конечностях. Эти комплексные исследования дали основание автору полагать о благоприятном действии спазмолитических средств на жизненно важные функции системы и органы роженицы, особенно у рожениц при осложненном течении родов, а также благоприятно сказываются на состоянии внутриутробного плода и поворожденного. Аналогичные суждения о высокой эффективности спазмолитиков из группы холинолитических, ганглиоблокирующих средств имеются и в других работах (И. И. Фрейдлин, 1966, А. М. Челидзе, 1968, А. М. Фой, 1969, Л. А. Решетова, 1969, М. А. Петров-Маслаков, 1969, 1971, А. Хаджиев, 1970 и др.).

Одним из наиболее традиционных и тем не менее по-прежнему остродискуссионных вопросов является изучение влияния спазмолитиков на течение и частоту длительно продолжающихся родов. Так, в работе Cech, Suk, Brestak (1962) при затяжных родах применялись спазмолитические средства из группы нейроплегиков. Авторы считают большим достижением внед-

рение этих смесей при длительно протекающих родах, так как у подобного контингента рожениц имеется перевозбуждение в центральной нервной системе, что приводит к порочному кругу и еще более длительному течению родов. В Чехословакии большинство авторов применяют смесь, состоящую из аминазина, дипразина, дольсина и дигидроэрготоксина. Подобное сочетание веществ оказывает выраженный родоускоряющий эффект у 85% рожениц (на основании анализа более 3000 родов). Zvarik, 1958, Jodruny, Pelak, 1958, Budinsky, Stiksa, Fabianova, Sgr, 1962, Stiksa, Budinsky, 1962, М. Войта, 196, Bardos, 1965. Сесп с соавт., (1962) применяли следующую методику регуляции родов указанной нейроплегической смесью: вначале повышалась доза окситоцина до 1—2 ед., вводимого внутривенно капельно и которое продолжалось до конца III периода родов. Далее на фоне внутривенного введения окситоцина вводили также внутривенно капельно указанную смесь. Благодаря подобному сочетанию количество затяжных родов свыше 24 часов у первородящих уменьшилось с 11,29% до 2,5%. Авторы считают эти результаты очень хорошими, так как перинатальная смертность снизилась с 3,12% до 0%, частота оперативных родов с 12,95% до 4,65%. Значительное снижение процента затяжных родов обусловлено тем, что с момента введения нейроплегической смеси в группе рожениц с затяжным течением родов последние заканчивались в ближайшие 5 часов. Благоприятные результаты от внутривенного введения некоторых ганглиоблокирующих смесей отмечают также и другие авторы. Так, Allesandrescu с соавт (1958) у рожениц с затяжными родами, сопровождающимися гипертоническими и гиперкинетическими схватками, а также при наличии и психомоторного возбуждения у рожениц, вводили внутривенно смесь, состоящую из аминазина (25 мг), мекодина (5 мг) на 250 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы у 50 рожениц. Авторы получили выраженный родоускоряющий эффект, который сопровождался ретроградной амнезией. Сократительная деятельность матки нормализовалась у всех рожениц. При наличии угнетения маточных сокращений авторы рекомендуют применять внутривенные вливания 0,2—0,3 мл спартеина на 200 мл физиологического раствора. Данный метод регуляции родов безвреден как для матери, так и для плода. Эту смесь авторы рекомендуют применять до появления выраженной родовой деятельности. А. Атанасов, П. Абаджиев Ogawford (1965) считают, что многие современные средства в состоянии вызвать расслабление тонуса шейки при одновременном усилении маточных сокращений. В результате этого

роды ускоряются, продолжительность их сокращается. Авторы предлагают следующую методику регуляции и ускорения родов. С момента начала периода раскрытия можно приступить к медикаментозной помощи. На этом этапе в принципе, по мнению авторов, следует избегать применение ингаляционных анестетиков. В этот момент лучшие результаты дает сочетание спазмоанальгетиков с барбитуратами. Наибольшей популярностью пользуется спазмоанальгетик-долантин, который вводят в дозе 0,100 внутримышечно, причем дозу можно повторять два-три раза с интервалом 2,5—3 часа. Одновременно внутрь назначается какой-нибудь барбитуровый препарат, например, амитал-натрий (0,2—0,4) или веронал (0,3—0,5). Под действием этих лекарств роженица становится спокойней и в интервалах между схватками может уснуть. Это обеспечивает ей бодрость и сохраняет ее силы. Родовой акт при этом имеет более короткое течение. Вследствие расслабления нижнего сегмента матки период раскрытия ускоряется. Вместо спазмоанальгетика долантина, хотя и редко, авторы также рекомендуют применение морфина (0,010 — 0,015) или скополамина (0,0003—0,0005).

При наличии гипертопуса матки некоторые авторы (Л. Ф. Назаренко, Г. С. Лобанов, 1965) с целью его снижения применяют аминазин в дозе 25 мг в сочетании с раствором промедола (40 мг) внутримышечно при раскрытии маточного зева не менее чем на 4—5 см. Сократительная деятельность матки в родах изучалась аппаратом Лоранд. Выявлено у половины рожениц (из 50 женщин) умеренное снижение сократительной деятельности матки (интенсивности маточных сокращений). Кроме того, данные клинико-гистерографических исследований указывают также и на снижение тонуса матки. Благоприятные результаты в плане регуляции и ускорения родов были получены при применении нейтронных средств из группы транквилизаторов (андаксина) в сочетании с промедолом и одновременной стимуляции родовой деятельности пахикарпином (А. Д. Грейбо, В. С. Калужиной, 1966). Следует подчеркнуть, что применение производных денотиазинового ряда (аминазина, пропазина и др.) в дозе 25 мг в сочетании со спазмолитиком-промедолом (40 мг), внутримышечно у рожениц со слабостью родовой деятельности дает выраженный спотворный и корригирующий эффект на сократительную деятельность матки, когда эти вещества используются в качестве медикаментозного «сна-отдыха» (Л. Н. Колодина, 1966 и др.). Важно иметь в виду, что исследования, проведенные В. В. Абрамченко (1967) показали, что несмотря на более чем двадцатилет-

ний опыт применения спазмоанальгетика-промедола в родах, не было проведено сравнительной оценки спазмоанальгетических свойств промедола в средней терапевтической дозе 20 мг и максимально допустимой — 40 мг. Практическое значение вопроса велико, особенно потому, что четко доказано угнетающее действие спазмоанальгетика промедола и других наркотических средств на дыхательный центр плода. Ряд клиницистов настоятельно рекомендуют применять промедол в максимально допустимой разовой дозе — 40 мг (2% раствор — 2 мл) подкожно (А. М. Фой, Л. Н. Гольдштейн, Н. В. Архангельская, М. И. Анисимова, 1962 и др.), другие же считают, что промедол целесообразно назначать в дозе от 20 до 40 мг (М. А. Петров-Маслаков, 1983, З. В. Гращенкова, Г. Н. Хохлова, 1954 и др. В. В. Абрамченко показал, что при изучении средней продолжительности родов (с учетом спазмолитического действия промедола), общая продолжительность родов при применении промедола в дозе 20 мг у первородящих была 15 час. 30 мин. \pm 18 мин., у многородящих — 7 час. 20 мин. \pm 12 мин., а при применении промедола в дозе 40 мг — соответственно 16 час. 30 мин. \pm 21 мин., и 10 час. 08 мин. \pm 14 мин. Продолжительность отдельных периодов родов также была одинаковой в обеих группах рожениц. На гистерограммах основные параметры сократительной деятельности матки (продолжительность и интенсивность схваток, частота схваток, продолжительность пауз между схватками, координации различных отделов матки между собой и др.) показывают отсутствие нарушения координации сократительной деятельности матки у рожениц обеих групп. На фоне действия промедола сокращения матки приобретают более регулярный характер в области нижнего сегмента матки. Изучение сердечной и двигательной активности внутриутробного плода, проведенного с помощью фонокардиографии в динамике (до, сразу после введения, через 30 мин. и через 1 час) у 60 рожениц показало, что применение спазмоанальгетика — промедола в обеих изученных группах (с введением 20 и 4 мг препарата) не изменяет характер сердечной деятельности и двигательной активности плода. Здесь существенно подчеркнуть, что при применении промедола в дозе 40 мг у 26 рожениц (из 70) отмечены побочные явления: головокружение, тошнота, чувство простации. Реже (у 14 рожениц) наблюдалась рвота. Исходя из этих данных целесообразно в родах применять спазмоанальгетик-промедол не в максимально допустимой дозировке 40 мг, а в дозе 20 мг (2% раствор — 1 мл). Исходя из этих данных, малооправданным представляется стремление некоторых исследователей применять макси-

мально допустимые разовые дозировки спазмоанальгетиков. В этой связи необходимо подчеркнуть, что, конечно, дозировка препаратов, особенно применяющихся в различных сочетаниях представляется наиболее трудной. Она зависит от большого количества факторов: общего состояния и массы роженицы, функциональных особенностей нервной системы, функций органов кровообращения, печени, почек и многих других факторов. Нам представляется, что необходимо исходить из правила, предложенного Генле (цит. по В. В. Закусову, 1963), что при оценке комбинированного действия лекарственных веществ нельзя просто оценивать эффект, складывая дозы взятых веществ. Нужно обязательно испытывать удвоенные дозы. Если окажется, что при сочетании двух веществ в определенных дозах эффект получается больший, чем при применении их в отдельности в удвоенных дозах, тогда можно говорить о потенцировании действия. Особое значение представляют те работы, в которых подчеркивается настоятельная необходимость применения спазмолитических средств при аномалиях родовой деятельности. Так, в работе Г. Я. Молчаповой и Э. Ш. Чумбуридзе (1967) были получены очень благоприятные результаты при использовании в родах спазмаверина в сочетании с промедолом, закисью азота, трихлорэтиленом. Особенно эффективны эти вещества, по мнению авторов, благодаря выраженным свойствам спазмаверина у рожениц при ригидной шейке, дискоординированной родовой деятельности, у первородящих старше 30 лет, при тазовом предлежании и в целях ускорения родов. Эти вещества были применены у 120 рожениц при слабости родовой деятельности. Средняя продолжительность родов у данного контингента рожениц составила 26 час. 10 мин., после введения спазмаверина — 6 час. 47 мин. Асфиксия новорожденного наблюдалась у 7 женщин, у двух из них — в тяжелой форме. При этом раннее применение спазмаверина, при раскрытии маточного зева на 2—3 см (у 38 рожениц) и у 82 женщин при раскрытии маточного зева на 4—6 см, вероятно, и позволило авторам получить хорошие результаты. При несложном течении родов средняя продолжительность родов составила у первородящих 12 час. 15 мин., у повторородящих — 7 час. 19 мин.

В ряде работ отражено изменение сократительной деятельности матки объективными методами (наружной и внутренней гистерографией) при применении спазмолитиков в родах, что, в известной степени, раскрывает механизм действия этих веществ. Так, в работе Fuller, Hall, Fuller (1967) у 65 женщин методом внутренней гистерографии Alvares, Caldeyro-

Barcia (изучались маточные сокращения и сердцебиение плода при раскрытии маточного зева от 2 до 8 см (в среднем 5 см). При этом у 25 рожениц вводился внутримышечно и внутривенно пентазацин (pentazocine) в дозе 30—45 мг одновременно и 25 роженицам вводился спазмоанальгетик — мепиридин в дозе 75—100 мг, внутримышечно. У 12 рожениц (из 25) введение меперидина было при спонтанных родах, сопровождающихся чувством тревоги и общего дискомфорта. У всех рожениц авторы отметили выраженный спазмолитический и анальгетический эффект. По данным внутренней гистерографии после введения указанных препаратов возрастала маточная активность до 74,09 ед. Монтевидео. Интенсивность маточных сокращений также возрастала в среднем на 9,2 мм рт. ст., а частота сокращений на 1,4 за 10 минут, тонус матки возрастал в среднем на 3,5 мм ст. ст. Авторами не отмечено изменений со стороны сердцебиения плода при одновременной регистрации сокращений матки (кардитограмма), за исключением спинномозговой анестезии, при которой имелось значительное урежение сердцебиений плода. Кроме того, при изучении вопроса о влиянии мепиридина у 8 рожениц, которым применялись окситоические средства с целью родовозбуждения или родостимуляции (окситоцином) не выявлено значительного изменения в частоте и тонусе сокращений матки. При этом, авторы не выявили непосредственного миотропного влияния указанных спазмоанальгетиков на сокращения матки; усиление сокращений матки и спазмолитический эффект меперидина и пентозина авторы объясняют уменьшением болезненности схваток, спятием чувства тревоги и беспокойства. В то же время исследователи отмечают, что если родовая деятельность интенсивная, то вообще трудно, а порой, и невозможно, уловить те изменения, которые обусловлены именно спазмоанальгетиками, даже при условии, если спазмолитический и анальгетический эффект очень хороший. Снижение маточной активности может быть лишь при наличии симпатической доминанты или уменьшении влияния парасимпатикуса. Так, у 5 рожениц после родостимуляции спартеином не было изменений в сокращениях матки и активность матки изменялась в родах не менее, чем на 10 ед. Монтевидео. В этой работе отмечается связь между стрессовым состоянием в родах и повышением выделения адреналина, который тормозит сократительную деятельность матки. Применение спазмоанальгетиков за счет анальгетического эффекта ведет к снижению содержания адреналина в крови и тем самым способствует усилению маточных сокращений. Далее, по мнению Filler, с со-

авт., спазмоанальгетики эффективны только тогда, когда сокращения матки не достигают своего оптимума; если они применяются на фоне внутривенной инфузии окситоцина, то их действие в значительной степени маскируется.

Одновременно следует упомянуть и о том, что некоторые авторы (Г. И. Савельева, 1974) при применении ингаляционных анестетиков, в частности, закиси азота у рожениц при наличии дискоординированной родовой деятельности выявила быстрое нормализующее действие закиси азота, которая обладает спазмолитическим действием, буквально за 1—1,5 минуты сердечной деятельности плода, у которого до ингаляции закиси азота на фоне дискоординированной родовой деятельности отмечалась тахикардия. Stemberga (1967) также считает, что длительные роды изменяют рН в кислую сторону и недостаток кислорода за счет усиления болей и психомоторного возбуждения нарушает дыхательную функцию роженицы и возникает опасность гипоксии у плода. Отсюда автор делает вывод о том, что борьба с болью и психомоторным возбуждением, особенно при затяжном течении родового акта — это профилактика асфиксии внутриутробного плода.

Наряду с этим мы видим и то, что при аномалиях родовой деятельности, в частности, при слабости родовой деятельности имеются существенные отклонения характера гистерограмм. Так, в работе Р. И. Калгановой, Ю. Ф. Змановского (1971) с использованием 4-канальной наружной гистерографии в отличие от нормы, уже в начале первого периода родов при раскрытии маточного зева на 2—3 см наблюдалось расслабление нижнего сегмента матки, амплитуда сокращений была снижена во всех отделах матки, имелись также нарушения феномена «тройного нисходящего градиента», что выражалось более ранним возникновением сокращений в области тела или нижнего сегмента матки, чем в области дна слева и при этом отмечено не возрастание, а уменьшение эффективности сокращений с длительностью родов 25 час. 40 мин. Применение окситоцина и спазмолитика — палерола приводило к нормализации родовой деятельности со средней их длительностью у первородящих 20 час. 40 мин., у повторнородящих — 15 час. 05 мин. О благоприятном воздействии спазмоанальгетика-премедола на сократительную деятельность матки указывают также Ф. А. Сыроватко, М. И. Усанова, А. А. Нестерова, Р. А. Хенцов, В. Ф. Пронин (1971). Авторы изучали сократительную деятельность матки двухканальным пневмогистерографом при введении 20 мг премедала. При слабости родовой деятельности на гистерограммах выявлены неравномерные по про-

должительности и интенсивности сокращения мускулатуры дна матки и асинхронная активность нижнего сегмента матки. После введения промедола сокращения матки становились более интенсивными и ритмичными. При этом на гистерограммах, полученных с нижнего маточного сегмента, до введения промедола выявлялась повышенная активность этого отдела матки, а на некоторых гистерограммах повышенная интенсивность сокращений нижнего сегмента была асинхронна по отношению к сокращению дна матки. После введения промедола сокращения нижнего сегмента матки становятся менее интенсивными и синхронными сокращениями дна матки, что свидетельствует о координированной родовой деятельности. Отмечено, что в этой группе рожениц роды закончились самопроизвольно.

Klyszejko (1971) на большом клиническом материале, охватывающем 756 длительных родов (у первородящих свыше 24 часов и у повторнородящих свыше 18 часов) обсуждает тактику ведения родов с применением окситоцина, спазмоанальгетиков и других спазмолитических средств. Автор всех обследуемых рожениц подразделил на три группы: без применения спазмолитиков и окситоцина (231 роженица), вторая группа — 321 роженица, у которых вначале применяли спазмолитики и далее подробно применялись спазмоанальгетики — морфин и долантин, однако эти вещества вводили не систематически. Третья группа рожениц (204) систематически получала спазмолитики (бускопан, паберол, меспамол, спазмодекс, сестрон) и одновременно назначали окситоцин, и раннее применение спазмолитиков особенно показано у рожениц с аномалиями родовой деятельности, так как по данным автора 76% всех затянувшихся родов причинно связаны с аномалиями родовой деятельности. Отмечено уменьшение процента затяжных родов с 14,4% в 1957 до 5,4% в 1961 и с 1961 до 1967 частота затяжных родов составила всего лишь 1,9%.

Благодаря применению спазмолитиков с целью регуляции родовой деятельности удалось сократить период раскрытия у первородящих до 7 часов и у повторнородящих до 4,2 часа третьей группы рожениц по сравнению с первой группой рожениц. Кроме того, автор изучал отдельно эффект спазмолитиков, их сочетание с морфином и меперидином, а также сочетание окситоцина и спазмолитиков, при этом выявлен различный спазмолитический эффект у первородящих. Выявлено, что спазмолитики оказались наиболее эффективными при шейчной дистонии и аномалиях родовой деятельности в сочетании с морфином и долантином, где отмечено укорочение периода

раскрытия на 25% по сравнению с контрольными исследованиями. Спазмолитик долантил не давал укорочения родов, а морфин укорачивал период раскрытия на 25%. Подобное различие автор усматривает в различии их фармакологического действия. Таким образом, было получено укорочение периода раскрытия у первородящих на 42% и у повторнородящих на 42% и у повторнородящих на 16% по сравнению с контролем. Применение окситоцина требует большой осторожности, так как превышение его дозы приводит к гипоксии плода. Сочетанное применение окситоцина и спазмолитиков ведет к значительному укорочению периода раскрытия. Благоприятные результаты от применения спазмолитиков и окситоцических средств были получены и другими авторами (John, Frederick, 1967, Angielilio, Pegu, 1968, Urban, Zasztowt, 1969, Pulkkinen, 1970 и др.). Итак, можно с полным основанием утверждать, что по мере изучения этой проблемы, постепенно все яснее и конкретнее осознаются потенциальные возможности применения спазмолитиков как при нормальных родах с целью укорочения родов, так и при осложненном течении родового акта. В исследованиях А. М. Фой (1969, 1971) рассматриваются также вопросы, как медикаментозная регуляция в родах, которая является необходимым пособием для улучшения сократительной функции матки, особенно при некоторых аномалиях родовой деятельности. Кроме того, у значительного числа женщин применение новых вариантов медикаментозной регуляции сокращений матки неотделимо, по автору, от некоторых приемов рационального ведения родов. Так, ряд наркотиков, анальгетиков, спазмолитиков и их сочетаний, в связи с протективным воздействием на моторную активность матки, приобретает профилактическое значение в отношении некоторых видов недостаточности сократительной деятельности матки и предупреждения затяжного течения родов. На современном этапе имеются значительно большие возможности для успешного решения задачи — уменьшения длительности родов, а также своевременного корригирования нарушений сократительной деятельности матки. Автор полагает, что эти вопросы требуют дальнейшего углубленного изучения. Исследования, проведенные А. М. Фой (1968), Н. В. Опоприенко (1968), показали, что спазмоанальгетик-промедол в дозе 30—40 мг, ападол и др. спазмолитические средства оказывали протективное действие на сокращения матки, их спазмолитическое действие на шейку матки и ее нижний сегмент, а также возможность восстановления у большинства женщин с помощью названных препаратов нормальных реципрокных функциональных взаи-

мосьязей между различными отделами матки и предупреждения ее функционального утомления. А. М. Фой указывает далее, что при сочетании применения промедола и холинolitikов типа—тифец, апрофен, дипрофен, атропин, обеспечивает выраженный спазмолитический эффект в области нижнего отдела родового канала. Это приводит к более плавному, ускоренному течению процессов сглаживания шейки матки и раскрытия маточного зева, а также к менее травматичному продвижению по родовому каналу предлежащей части плода (Н. Б. Оноприенко). При этом отмечается укорочение длительности родов на 1,5—3 часа. У ряда женщин автор рекомендует повторное применение этих средств, причем даже 2—3-кратное использование этих средств абсолютно безвредно как для матери, так и для плода. Благодаря этому число родов, длительно протекающих, за последние 10 лет снизилось с 41% до 15% (более 16 часов), а продолжительность родов свыше 24 часов с 7,5% до 1%, у повторнородящих соответственно с 19,1% до 51% и свыше 24 часов до 1,5%. Существенно подчеркнуть, что при использовании спазмолитиков не применялись средства окситоцического действия. Уменьшилось также число асфиксий с 5,1% до 3,5—4,1%. Снизилась также частота внутричерепной травмы с 1,12% до 0,76%, частота патологических кровоотерь снизилась с 10—12% до 3,5—%. К этому следует добавить еще один—при том весьма важный аспект,— а именно, что на 25000 родов не было ни одного случая материнской смертности от кровоотерии, а также не проводилось ни экстирпации матки, перевязки сосудов по Цицивили ни мероприятий реанимационного характера. Приведенные в работе А. М. Фой данные являются серьезным доказательством не только абсолютной безвредности рекомендуемых способов регуляции в родах и уменьшения длительности последних, но и их высокой эффективности в отношении предупреждения различных видов патологии сократительной деятельности матки. Заметим прежде всего, что нередко недооценивается значение спазмолитических препаратов, которые очень часто оказываются превосходными нормализаторами сократительной функции матки. К их числу А. М. Фой совершенно справедливо относит не только так называемые чистые спазмолитики, но и некоторые анальгетики, обладающие спазмолитическими свойствами, а также ряд нейроплегиков, ганглиоблокаторов и атарактиков. Клинический опыт свидетельствует о возможности восстановления под воздействием спазмолитиков реципрокных взаимоотношений между телом матки, ее нижним сегментом и шейкой, ликвидации ригидности маточного зева.

Кроме того, спазмолитики предотвращают гипертоническое состояние нижнего сегмента матки и подавляют его патологическую моторную активность. Спазмолитики также оказывают благотворное влияние на сосуды маточно-плацентарного круга кровообращения, а это способствует предупреждению гипоксических состояний внутриутробного плода. Автор даже рекомендует повторное применение этих средств в конце периода раскрытия, которые нередко предупреждают нарушения сократительной функции матки в третьем периоде родов. Тем самым ликвидируются спастические сокращения миометрия в области прикрепления детского места и облегчается течение процессов его отделения от стенок матки и его рождения. Противоположного взгляда придерживаются те, кто утверждает, что применение некоторых спазмоанальгетиков и их сочетаний с ганглиоблокаторами обуславливает повышенный процент патологических кровотеч в послеродовом и раннем послеродовом периодах (А. П. Николаев, 1967, В. В. Абрамченко, 1967 и др.). Этот вопрос остается недостаточно изученным и лишь при тщательном изучении влияния спазмолитиков на функцию миометрия, состояние свертывающей и антисвертывающей систем крови в процессе всех трех периодов родов, особенно с использованием объективных методик (внутренней гистерографии и др.) поможет разрешить этот важный для практики вопрос. В исследованиях М. И. Анисимовой (1970), основанных на большом клиническом материале (1010 родов), рекомендуется широкое использование нейролептических и ганглиоблокирующих средств, а также спазмоанальгетиков, с учетом степени раскрытия маточного зева. Так, сочетание аминазина с промедолом целесообразно применять при раскрытии маточного зева на 3—5 см. Больше того, в прелиминарном периоде применение спазмоанальгетиков может способствовать нормализации родовой деятельности; при плохо настраивающейся родовой деятельности более предпочтительным, по мнению М. И. Анисимовой, является применение сочетания промедола с пзоверипном. Нормализация родовой деятельности приводит также и к снижению перинатальной смертности, которая наблюдалась в 5,6% случаев. Представляют интерес данные Н. В. Архангельской (1971), в которых приводятся результаты медикаментозной регуляции родов за последние 17 лет с использованием ряда новых вариантов медикаментозного обезболивания в родах. Автор очень подробно останавливается на возможностях не только анальгетической активности предлагаемых сочетаний, но и, что является очень существенным, отмечает родоускоренное их влияние, главным образом,

на длительность первого периода родов. Сочетания современных апальгетиков и спазмолитиков, обладающих протективными воздействиями на маточную моторику в родах, являются одновременно и эффективными средствами профилактики многообразных нарушений сократительной функции матки, предупреждающими утомление маточной мускулатуры и проявления дискоординации маточных сокращений. Н. Г. Архангельская обращает внимание на «зрелость» шейки матки и состояние нижнего сегмента матки для обеспечения нормального течения периода раскрытия. Возникающие с первых часов периода раскрытия выраженные болевые ощущения нередко являются внешним отображением гипертонического состояния нижнего сегмента и проявлением спазмирования циркулярных мышц. Мы не думаем, что подобного рода утверждения полностью оправданы и, разумеется, в подобных утверждениях роль спазмирования циркулярных мышц сильно преувеличивается. Следует отметить, что в классических исследованиях Н. З. Иванова (1911, 1926) показано, что громадное большинство мышечных пучков шейки не начинается в шейке, а есть лишь продолжение мышечных систем, находящихся вне шейки. Лишь незначительная часть мышц начинается и кончается в шейке, это тончайший внутренний слой мелких, коротких мышечных пучков, кольцевидно расположенных под слизистой оболочкой, слой, играющий, по мнению автора, ничтожную роль в механике сил, действующих при сокращении всех мышц матки. Вся основная масса мышц шейки приходит сверху из тела матки и есть продолжение наружного и сосудистого слоев тела матки. Не меньший интерес в этом плане представляют наблюдения Н. З. Иванова, касающиеся так называемой структуры матки. При этом, это явление отмечается рукой, введенной в нижний отрезок матки: прощупывается у внутреннего зева или выше сплошное мышечное кольцо, суживающее просвет матки. Это кольцо ощущается иногда и в промежутках между схватками; кольцо не расслабляется, получается таким образом, тотаническое сокращение. Однако, совершенно справедливо положение Н. В. Архангельской о том, что состояния дискоординации родовой деятельности могут быть усугублены чувством непомерного страха женщины перед родами, не прошедшей полноценной психопрофилактической подготовки. Отрицательные эмоции, чувство страха, незрелая шейка матки — все это ведет к угнетению нормальной моторики матки и порождает возникновение аномальной родовой деятельности. Все эти соображения послужили основанием для более широкого и раннего назначения спазмо-

литиков и анальгетиков с целью предупреждения упорных форм недостаточности родовой деятельности. Приводим вариант ускорения родов, по автору, обеспечивающей у подавляющего большинства рожениц профилактику затяжного течения родов на почве аномалий сократительной функции матки. Основы этой методики следующие: 1) при паллии ригидной шейки матки, повышенном тоне нижнего сегмента матки, несовершенном расслаблении матки в паузах, независимо от состояния полного пузыря, особенно при выраженных болях с самого начала родовой деятельности назначаются препараты спазмолитического действия, лучше одновременно со спазмоанальгетиками, не подавляющими сократительную функцию (промедол, анадол) и обладающие выраженным анальгетическим свойством и протективным действием на маточную моторику. Целесообразно также введение в суппозиториях промедола (0,03—0,04) совместно с новокаином (0,2) и экстрактом белладонны (0,03), а также включение пахикарпина (0,15), который повышает интенсивность маточных сокращений. Это сочетание веществ безвредно для матери и плода и обладает выраженным спазмолитическим действием при раскрытии маточного зева на 3—4 см.

2) При резко выраженной «реакции напряжения» у роженицы, при беспокойстве, чувстве страха и раздражительности рекомендуются суппозитории следующего состава: промедола—0,02, мепробамата — 0,04 и пахикарпина — 0,1. Мепробамат способствует удлинению и углублению болеутоляющего эффекта.

3) При рецидиве болевых ощущений повторно назначается (через 3—4 часа) промедол в дозе 30—40 мг, подкожно. В случае медленного раскрытия зева из-за ригидности его к спазмоанальгетику-промедолу добавляют 1 мл 0,1% раствора атропина. Для ликвидации ригидности наружного зева допустимо подкожное введение в одном шприце 40 мг промедола и 1—2 мл 1% раствора тифена или по-пина.

4) При резких болях весьма эффективно, по Н. В. Архангельской, сочетание 40 мг промедола и 12,5 мг раствора пропизиа (2,5%—0,5 мл). Длительность анальгезии возрастает при этом вдвое и отмечается седативный эффект.

5) Для ликвидации гипертонической формы слабости родовой деятельности предварительно в обязательном порядке назначается один из спазмолитиков. О несомненной эффективности этого мероприятия свидетельствуют клинические и экспериментальные данные: спазмолитики и предварительная ликвидация с их помощью функционального утомления мио-

метрия повышают «моторные» воздействия окситоцических средств.

7) В периоде изгнания при необходимости прибегают к пудендоареконцигеальной анестезии или к поверхностному ингаляционному эфирному наркозу.

8) Для предупреждения передних спастических сокращений миометрия, особенно в трубных углах, в третьем периоде родового акта в последнее время в конце периода раскрытия или в начале периода изгнания назначается один из спазмолитиков (атропин, тифен, но-шпа).

Подобный подход к регуляции родов спазмолитиками дал возможность, помимо выраженного болеутоления, получить родоускоряющий эффект на 2—3 часа у первородящих и на 1,5—2 часа у повторородящих и значительное снижение частоты затяжных родов. Кроме того, отмечено улучшение под влиянием спазмолитиков маточно-плацентарного кровообращения, что способствовало снижению всех видов асфиксии плода и новорожденного до 3,3,5%, т. е. примерно на 40%. Внутричерепные травмы детей снижены с 2% до 0,7%. Частота затяжных родов (свыше 18 часов) в последние годы уменьшалась с 4—5% до 1—2,2%. Самым существенным итогом является снижение частоты патологических кровопотерь в послеродовом и раннем послеродовом периодах до 3—5%. В заключение автор указывает, что чаще всего в родах перво-психических сил женщины, достигшие выраженного болеутоления, отказ при отсутствии показаний от родостимулирующих средств, используемых лишь при гипотонической форме слабости родовой деятельности, — все это обеспечивает нормальное течение родового акта у большинства женщин.

В заключение необходимо отметить, что вопросы медикаментозной регуляции спазмолитиками у рожениц с аномалиями родовой деятельности, а также с целью родоускорения при нормальных родах продолжают оставаться недостаточно разработанными. В этой же связи важное значение приобретает дифференцированная регуляция родов спазмолитиками с учетом характера (вида) аномалии родовой деятельности и этнопатогенетических факторов, а также учет фармакодинамики лекарственных средств. Кроме того, в литературе нет четких рекомендаций к назначению тех или иных спазмолитических средств и их сочетаний с транквилизаторами и другими лекарственными препаратами. Таким образом, даже краткий исторический обзор развития науки о спазмолитиках, дает представление о бурном ее развитии и неуклонном повышении уровня исследований. В последнее время появилось, как мы видели,

много новых работ, в которых настоятельно подчеркивается необходимость четкого «узакопения» границ применения спазмолитиков, уточнение ее научной тематики и концепции, что указывает на то, что наука о спазмолитиках с значительным количеством конкретных клинико-экспериментальных исследований, не может уже обойтись без стройной теоретической основы. С помощью этих данных акушеры углубляют и обогащают представления о механизмах действия спазмолитиков при различного рода аномалиях родовой деятельности.

akusher-lib.ru

ГЛАВА VIII. РЕГУЛЯЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

АДРЕНЕРГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

В современном акушерстве центральной проблемой является регуляция родовой деятельности, так как предупреждение патологических родов в значительной степени снижает перинатальную смертность. В настоящее время выделены группы высокого риска перинатальной патологии в условиях желской консультации, в процессе родового акта. Л. С. Персианипов (1976) указывает, что беременные женщины, имеющие большой риск потерять ребенка в перинатальном периоде, составляют 26% от общего контингента беременных.

На сессии общего собрания АМН СССР (февраль, 1982 г.) Е. М. Вихляева в вопросе интранатальной охраны плода и стратегии современного акушерства указывает, что полученный ряд фундаментальных исследований, с помощью которых были уточнены основные параметры состояния плода в интранатальном периоде, заложили основу семиотики фетоплацентарной недостаточности и, соответственно, системы мониторингового контроля за плодом в процессе родового акта. Автор подчеркивает значение мониторинговой системы наблюдения за состоянием плода во время родов, которое особенно велико у рожениц группы высокого «риска» перипатальной патологии — перенесенный при беременности поздний токсикоз (особенно сочетанные его формы), экстрагенитальные заболевания, включая и нейроэндокринную патологию (диабет, заболевания щитовидной железы, коры надпочечников) и др. Одним из кардинальных вопросов, по мнению Е. М. Вихляевой (1982), определяющих стратегию акушерства в современных условиях, является профилактика и раннее выявление возникающих в процессе родового акта осложнений со стороны матери и плода, что дает возможность своевременного выбора оптимального метода родоразрешения. В проблеме интранатальной охраны плода особенно важное значение приобретает рациональное ведение родов с коррекцией сократительной деятельности матки, использование рациональных комбинаций спазмолитиков, обезболивающих и стимулирующих матку средств. Таким образом, созданы реальные возможности своевременного выявления страдания плода в интранатальных условиях, что в сочетании с адекватными пренатальной диагностикой и рациональным ведением родового акта обеспечивает основу для снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения

(шестой обзор состояния здравоохранения в мире, Женева, 1981) подчеркивается, что независимо от уровня детской смертности вероятность гибели ребенка наиболее высока в период родов, включая период, непосредственно предшествующий родам, а затем снижается, если не считать небольшого пика в период отнятия ребенка от груди. Традиционное деление на перинатальную (от 28-й недели беременности до 7-го дня жизни), неонатальную (первые 28 дней жизни), постнеонатальную (с 29-го дня жизни до 1 года) и раннюю детскую смертность (от 1 года до 4 лет) представляется удобным при анализе данных. Основные причины перинатальной смертности связаны часто с осложнениями беременности и родов. При этом, по данным ВОЗ, в настоящее время на долю перинатальной смертности приходится 90% всех случаев гибели плода и смерти детей в возрасте до 1 года в развитых странах с самыми низкими показателями детской смертности, причем число случаев смерти в течение короткого перинатального периода больше, чем в течение последующих 20 лет жизни.

Внедрение в медицинскую практику новых препаратов адренергического действия значительно расширит возможности практических врачей при лечении ряда аномалий родовой деятельности. В настоящее время широко распространение получили ряд спазмолитических, холинолитических и адреноблокирующих средств при регуляции родовой деятельности. Однако остаются еще элементы эмпиризма в процессе поиска новых лекарственных средств. Говоря об этом, не следует забывать, что и до настоящего времени еще не решена проблема регуляции гладкомышечного органа, так как отсутствуют глубокие знания о механизмах, формирующих как тонус гладких мышц при осложненном течении беременности и в процессе родов. В этой связи является показательным исследование Бергер, Ноувалейра (1963), которые показали, что при ингаляции большого количества так называемых спазмолитических средств (всего 135 лекарств) на полосках миометрия жепцины, применяемых в акушерской практике, лишь, только 3 вещества оказали спазмолитическое действие.

Следует подчеркнуть, что современными исследованиями (Фредделенбург, 1976) показано, что адренергическая иннервация представляет собой очень сложную систему и фармакологическое вмешательство в какую-либо часть этой системы вызывает функциональные изменения в других ее частях. Эти данные имеют важное значение при регуляции родовой деятельности адренергическими средствами, так как матка имеет неоднородную иннервацию: адренергическую в области тела и

пейки матки. Это связано с тем, что катехоламины играют двойственную роль в организме. Они являются не только гормонами мозгового слоя надпочечников, но и передатчиками первых импульсов. При этом новейшими данными установлено, что ферменты, участвующие в синтезе катехоламинов, присутствуют как в адренергических нейронах, так и в хромаффинных клетках (Блашко, 1976). По мнению Булбринг (1976), двойственное действие симпатомиметических аминов на гладкую мускулатуру ранее понималось как результат двух, часто противоположных, эффектов: 1) прямое действие на клеточную мембрану (а-действие) и 2) первичное метаболическое действие (в-действие), влияющие на клеточную мембрану непрямым путем. Эта гипотеза, по мнению автора, не объясняла, почему а- и в-действия могут в одних тканях быть антагонистами, а в других — синергистами. Исследование электрических свойств мембраны гладкомышечных клеток дало важные сведения о тонкой структуре различных гладких мышц, о распространении тока по тканям, распределении и движении ионов через клеточную мембрану. Изменение проницаемости мембран под влиянием катехоламинов (а-действие), видимо, вовлекает в действие различные виды ионов в различных мышцах, тогда как действие в-, очевидно, однотипно. Тем не менее, имеются два обязательных требования для действия катехоламинов: а) снабжение энергией и б) присутствие ионов кальция. Излишек кальция воспроизводит и потенцирует как угнетающее, так и стимулирующее а-действие катехоламинов, но антагонизирует с в-действием. В-адренергические эффекты в основном связаны с повышением внутриклеточного уровня циклической АМФ, тогда как а-эффекты могут вызвать уменьшение циклической АМФ. Таким образом, а- и в-действие катехоламинов являются метаболическими и принимающими участие в процессе внутриклеточного распределения кальция. Эти данные находят подтверждение и в исследованиях действия в-адренергических веществ на полоски миометрия беременных и небеременных крыс как с целью угнетения спонтанной маточной активности, так и искусственно вызванной окситоцином. Так, Шнайдер-Аффельд, Рутгерс, Хутер, Кубли (1976) считают, что действие в-адренергических веществ объясняется стимуляцией «В₂-рецепторов», а также и непосредственным действием на гладкую мускулатуру матки. Варкентин (1976) при изучении маточной активности под влиянием в-симпатомиметиков полагает, как и Вайдингер и Виест (1973), что в-симпатомиметики стимулируют циклическую аденозин-3 м-5-монофосфат (сАМФ) над аденилциклазой.

Это ведет к изменению возбудимости мембраны и нарушению миогенной возбудимости. Ряд авторов (И. С. Завадская, Е. В. Морев, В. В. Корхов, 1976 и др.) показали, что усиленный выброс норадреналина, приводит к истощению его запасов в гранулах, нарушая нормальную регуляцию обменных процессов и способствуя дистрофическому процессу.

8. 1. Регуляция родовой деятельности адrenoблокирующим средством отечественного производства—пирроксаном

Метод (В. В. Абрамченко, Л. Н. Колодина, В. В. Корхов, Д. И. Варфоломеев, 1976) разработана новая методика лечения и регуляции сократительной деятельности матки у рожениц при гипертензивных формах позднего токсикоза. Предпосылкой к его применению являются как фармакодинамические особенности препарата пирроксана, так и особенности обмена биогенных аминов при беременности и в родах у данного контингента женщин. Исследования, проведенные в акушерской клинике Института акушерства и гинекологии АМН СССР (О. Н. Аржанова, 1979) выявили, что при нефропатии во время беременности содержание адреналина и норадреналина в плазме крови увеличивается в два раза и зависит от степени тяжести токсикоза. Содержание катехоламинов в моче прогрессивно снижается. Работа представляет интерес и потому, что установлена корреляция между повышенном уровне норадреналина в крови формой позднего токсикоза. Далее, существенно подчеркнуть, что уровень катехоламинов в плазме крови рожениц, перенесших поздний токсикоз, восстанавливается медленно, достигая нормы к 8 дню послеродового периода. Выделение же адреналина и норадреналина с мочой даже к моменту выписки не достигает нормального уровня. Все более разнообразные исследования выдвинули на повестку дня вопрос о том, что повышение активности катехоламинергических систем при позднем токсикозе беременных является одним из патогенетических звеньев развития токсикоза. Применение же средств, нормализующих активность симпато-адреналовой системы, в частности, пирроксана, должно приводить к благоприятному клиническому эффекту у беременных и рожениц при гипертензивных формах позднего токсикоза. В настоящее время различают несколько видов адренорецепторов: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , ДА-рецепторы (для допамина), у-рецепторы. В настоящее время наблюдается тенденция к расширению научных изысканий в области изменений функций гладкой мускулатуры под влиянием катехоламинов. По мнению, В. Марковой, В. И. Ка-

Линичевой (1980), эти изменения под влиянием катехоламинов гораздо сложнее, чем под влиянием ацетилхоламина. Полагают, что альфа-рецепторы преимущественно располагаются на поверхности мембраны и при их возбуждении увеличивается ее проницаемость по отношению к различным ионам. При этом может усилиться поступление в клетку ионов натрия, кальция и др., тогда возникает деполяризация мембраны, сопровождающаяся спазмом и сокращением мышцы или стимуляцией функции органа. Возможно, повышение проницаемости для ионов калия, которые, уходя из клетки, приводят к увеличению поляризации мембраны (гиперполяризация) и происходит снижение внутриклеточного уровня цАМФ-циклического — 3',5'-аденозин-монофосфата, уменьшается его способность «убирать» ионы кальция в митохондрии, возрастает их концентрация в цитоплазме и возникают сокращения мышц (И. В. Маркова, В. И. Калинин). При возбуждении бета-рецепторов происходит активация адениловой циклазы, увеличивается образование цАМФ. Последнее способствует связыванию ионов кальция митохондриями, в результате чего его концентрация в цитоплазме уменьшается и происходит расслабление гладкой мышцы. При изучении гормональных факторов в регуляции сократительной активности миометрия Лаудански (1980) показал, что вазопрессин и нор-адреналин (8-Лизин)-вазопрессин способны стимулировать маточную активность на раннем сроке беременности без каких-либо серьезных побочных действий. В исследованиях Карлссона на беременных крольчихах выявлено, что гипоксия вызывает некоторое снижение сердечного выброса и частоты сердцебиения, но не влияет на уровень артериального давления. При создании гипоксии четко прослеживаются два важных направления: при гипоксии наблюдалось достоверное снижение объема кровотока через миометрий с 15,2 до 9,2 мл/мин и повышение сосудистой резистенции с 3,13 до 5,71 мм рт. ст. Более значительное снижение объема кровотока отмечено в сосудах плаценты с 24,3 до 7,4 мл/минуту. С другой стороны — блокада α -адренорецепторов вызывала снижение среднего уровня артериального давления с 81 до 43 мм рт. ст. и сердечного выброса с 698 до 560 мл/мин., без изменения сосудистой резистентности. В этой связи необходимо остановить наше внимание на одном, очень существенном факте цитируемой работы — установлено отсутствие подавляющего действия гипоксии на сосуды миометрия и плаценты при ее сочетании с блокадой α -адренорецепторов. При этом, снижение маточно-плацентарного кровотока на 1/3 при гипоксии связано с осво-

бождением катехоламинов. Вот почему применение адренобло-кирующих средств способствует лечению ряда осложнений бе-ременности, в частности, позднего токсикоза, изменяет сокра-тительную функцию миометрия и способствует улучшению в состоянии плода как при беременности, так и в родах.

Имеются единичные сообщения о применении ритодрина и изоксуприна как в сочетании с дексаметазоном, так и без дексаметазона при поздних сроках беременности (Каупилла, Маумалла, Гликоркала с соавт., 1978). Авторы изучали мета-болический эффект внутривенной инфузии ритодрина в дозе 150—100 мг/фиг или изоксуприна в дозе от 200 до 150 мг/мин у 28 беременных при сроках беременности от 28 до 40 недель. Выявлено, что ритодрин больше, чем изоксуприн повышал в крови уровень циклических АМР, глюкозы, инсулина и три-глицеридов. Диабетогенный эффект обоих веществ был нас-только незначительным, что не имел никакого клинического значения у женщины с нормальной толерантностью к глюкозе. Результаты были схожими, когда эти же адренергические ве-щества применялись совместно с инъекциями дексаметазона внутримышечно. Дексаметазон вызывал минимальное ослабле-ние метаболизма углеводов. Оба вещества причинно обуслав-ливали снижение железа и калия, этот эффект оставался и при применении дексаметазона. Снижение концентрации ка-лия может быть получено лишь при длительном применении бета адреномиметиков. Оба препарата, по мнению авторов, вы-зывают также отчетливое повышение аденозин-монофосфата-зы (АМР), при этом наиболее быстро и высоко повышается при применении ритодрина в первые 20 мин., а в группе с изо-ксуприном это повышение оставалось недостоверным в тече-ние 6 ч. При их пероральном применении в сочетании с дексаметазоном повышение АМР отмечается с 20 до 60 минуты.

Мы считаем важным также обратить внимание, что при-менение бета₁-адренергических средств антагониста-атеноло-ла внутривенно у беременных с тяжелыми формами позднего токсикоза, по данным Лупелла, Перссона, Арагона, Фредхоль-ма, Астрема (1979) выявлено отчетливое снижение артериаль-ного давления с 171 ± 15 мм рт. ст. до 155 ± 12 мм рт. ст. и диастолического — с 116 ± 9 мм рт. ст. до 107 ± 10 мм рт. ст. в течение 50 минут. У беременных срочная частота сердцеби-ения снижалась с 90 ± 10 уд/мин. до 74 ± 9 уд/мин., а у внут-риутробного плода с 145 ± 9 уд/мин. до 138 ± 8 уд/мин. Не вы-явлено изменений в плазме уровней цАМР, инсулина, глюко-зы, свободных жирных кислот, глицерола и 3-гидроксипутира-

та. Поэтому бета-адреноблокирующие средства можно использовать при лечении тяжелых форм позднего токсикоза.

Наконец, следует подчеркнуть, что вопрос о влиянии адренергических средств нуждается в дальнейшем исследовании, так как имеются указания о депрессивном действии некоторых веществ на внутритробный плод, в частности, пропранолола (Коттрилл, Аллистер, Геттес, Ноонап, 1977), Гладстон, Хордоф, Герсони, 1974 и др.).

В кардиологической практике обсуждается в последние годы вопрос о комбинированном применении бета-адреносимпатомиметиков и бета-адреноблокаторов. В акушерской практике в настоящее время имеются лишь единичные сообщения, основанные на небольшом количестве наблюдений. Так, в работе Б. Я. Зонис (1979) автором выявлена высокая эффективность нитроглицерина при лечении артериальной гипертензии различной этиологии. В последующем автор изучал особенности изменения гемо- и кардиодинамики у больных с артериальной гипертензией под влиянием терапии а- и в-адреноблокаторами (Б. Я. Зонис, 1981). При клиническом применении у 70 больных комбинации а- и в-адреноблокаторов с гипертонической болезнью II стадии в течение 20—30 дней — обзидана в дозе 40—120 мг в сутки и нитроглицерина в дозе 60—120 мг в сутки получен хороший терапевтический эффект.

Это, по-видимому, в известной степени обусловлено тем обстоятельством, как показывают исследования Г. В. Леонтьевой (1979) по изучению адренергической иннервации капилляров, в экспериментах на собаках выявлена симпатическая иннервация капилляров и посткапилляров. Ранее ряд отечественных исследователей с использованием электронно-микроскопических данных показало наличие вблизи капилляров или в непосредственном контакте с ними адрен- и холинергических терминалей (О. В. Алексеев, А. М. Черпук, 1972, С. П. Семенов, 1976). Однако электронная микроскопия пока не позволяет достоверно дифференцировать природу эфферентных нервных окончаний из-за неспецифичности метода. Г. В. Леонтьева установила, что адренергические терминали обладают высокой способностью адсорбировать из кровотока порадреналина. Установлено также, что наряду с существованием свободных терминалей, имеются такие, которые тесно прилежат к микрососудам, но они встречаются значительно реже. Поэтому микрососуды, лишенные гладкомышечных элементов, имеют адренергическую иннервацию. Поэтому все убедительнее становятся утверждения и исследования о том, что комбинированное применение в-симпатомиметиков с в-адреноблокаторами и во

время родового акта являются перспективными. В работе Стейер, Полескав, Димера, Шмидта, Хайденраха (1981) сообщается о подобном применении сочетания веществ у 12 рожениц с нормально протекавшей беременностью применения фенотерола в дозе 4—5 мкг/мин. внутривенно в первом периоде родов при наличии интенсивной родовой деятельности. Авторы с целью уменьшения побочных эффектов фенотерола вводили метролол в дозе 20 мг в течение 30 мин., или атенолол в дозе 5 мг. До введения указанных веществ артериальное давление составляло 100/70 мм рт. ст. в покое и 115/70 мм рт. ст. при схватках, частота сердцебиения у матери составляла 86 уд/мин. На фоне фенотерола артериальное давление составило 110/50 в покое и 110/65 при схватке, частота сердцебиения — 132 уд/мин. После введения метролола или атенолола артериальное давление повысилось до 115/75 мм рт. ст., частота сердцебиения — 101 уд/мин. Фенотерол уменьшал силу схваток на 80%, а их частоту в 2,5 раза, после введения метролола или атенолола сила схваток незначительно восстанавливалась. Средняя частота сердцебиения плода увеличивалась после введения фенотерола с 130 уд/мин. до 139 уд/мин. Все новорожденные имели высокую оценку состояния после рождения по шкале Апгар-8-9 баллов. Авторы полагают, что кардиоселективные в-адреноблокаторы уменьшают побочные эффекты фенотерола и почти не влияют на его токолитическое действие.

Безусловно, решающую роль в предпочтении адренергическим средствам у беременных и рожениц при позднем токсикозе обусловлено тем, что одним из основных достоинств пирроксина является то, что препарат является высоко эффективным лекарственным препаратом для лечения и профилактики заболеваний и состояний, основу которых составляет чрезмерное повышение симпатического тонуса—гиперсимпатикотония, которая наблюдается у рожениц при позднем токсикозе (А. П. Николаев, 1972 и др.). Пирроксеп должен найти более широкое применение в акушерской практике, ибо, как показали исследования, проведенные на базе акушерской клиники ИАГ АМН СССР (О. П. Аржанова, 1979) при нефропатии во время беременности содержание адреналина и норадrenalина в плазме крови увеличивается в два раза, при этом это увеличение зависит от степени тяжести токсикоза. Содержание катехоламинов в крови прогрессивно снижается. Важно и другое: установлена корреляция между повышением уровня норадrenalина в крови и формой позднего токсикоза. Важнейшей стороной этих исследований является также и то положение

ние, что уровень катехоламинов в плазме крови рожениц, перенесших поздний токсикоз, восстанавливается медленно, достигая нормы к 8 дню послеродового периода. В то же время выделение адреналина и норадреналина с мочой даже к моменту выписки не достигает нормального уровня. Мы должны уделять постоянное внимание теоретическим проблемам патогенетических звеньев развития позднего токсикоза, разработка которых ведется усилиями ученых многих стран. Только с учетом всех достижений теоретической мысли мы сможем продолжить наши изыскания на современном уровне и в соответствии с международным развитием данной проблемы. Весьма важным с этой точки зрения повышением активности катехоламинергических систем при позднем токсикозе является одним из патогенетических звеньев развития токсикоза. Применение же средств, нормализующих активность симпатико-адреналовой системы, приводит к благоприятному эффекту.

До настоящего времени одной из актуальных проблем современного акушерства является регуляция родовой деятельности у рожениц при различных формах позднего токсикоза. (Л. С. Персианинов, 1971, В. С. Смирнова, Л. Е. Маневич, И. И. Леванова, 1974, Л. П. Суханова, 1976, Инслер, Хомбург, 1979 и др.). При этом одной из важных предпосылок является повышенная активность симпатической нервной системы у данного контингента рожениц и преобладание в клинической картине сосудистых нарушений (В. Н. Горюнов, 1975 и др.). Как известно, медиатор симпатических нервов, обильно иннервирующих матку—норадреналин, оказывает угнетающее влияние на сократительную деятельность матки (Вуртман Чу Аксельрод, 1963), а адреналин, вырабатываемый мозговым слоем надпочечников, вызывает расслабление миометрия в последнем триместре беременности (С. В. Аничков, 1974). Отсюда понятно, что блокада адренорецепторов матки, вызываемая применением адренорецепторов блокирующих препаратов, в частности, пирроксана, может предупредить угнетающее влияние норадреналина и гормонального адреналина на моторику матки женщины во время родов. В ИЛГ АМН СССР было показано, что содержание норадреналина в плазме крови во время родов при отечной форме позднего токсикоза в 1,3 раза, а при нефропатии в два раза ниже, чем при нормальных родах. Полученные данные указывают, что имеется снижение функциональных возможностей катехоламинергических систем во время родов при позднем токсикозе. Добавим ко всему этому и очевидную практическую значимость полученных данных: выявлено увеличение числа осложнений в родах, наблюдаемых

у женщины с токсикозом, которое коррелирует со степенью снижения активности симпато-адреналовой системы. Исходя из этих данных, при ведении родов у рожениц при гипертензивных формах позднего токсикоза необходимо применять такие средства, которые не только бы обеспечивали нормализацию артериального давления, но и оказывали бы благоприятное влияние на моторную функцию матки.

С целью регуляции родовой деятельности мы применили у 82 рожениц пирроксан (В. В. Абрамченко, Л. Н. Колодина, В. В. Корхов, Д. И. Варфоломеев, 1976). Первородящих было 60 рожениц, повторнородящих — 22 роженицы. Средний возраст рожениц составил $27 \pm 0,7$ лет. По степени тяжести токсикоза роженицы распределились следующим образом: нефропатия I степени у 55 (67%), нефропатия II—III степени у 27 (33%). Чистая форма токсикоза по классификации С. М. Беккера была у 61 (74,5%) и сочетанная — у 21 (25,5%).

У 40 рожениц сократительная деятельность матки изучалась методом непрерывной регистрации внутриматочного давления методикой и аппаратурой, разработанной в ИАГ АМН СССР (В. В. Абрамченко, Д. И. Варфоломеев, 1976). Внутренняя гистерография осуществлялась по принципу измерения внутриматочного давления прямо при помощи открытого полиэтиленового катетера, вводимого в амниотическую полость через цервикальный канал. Исследования проводились непрерывно на протяжении всего периода раскрытия и периода изгнания. Анализ полученных данных проводился по 16 параметрам за каждые 10 минут.

Методика введения пирроксана. При раскрытии маточного зева на 3—4 см при регулярной родовой деятельности вначале вводится пирроксан в дозе 15 мг внутримышечно с целью определения чувствительности организма женщины к препарату. Если при этом артериальное давление не снижалось, то доза увеличивалась до 30 мг (1,5%—2 мл), внутримышечно. Последующее введение препарата целесообразно лишь спустя 1,5—2 часа. Ортостатического коллапса при использовании пирроксана мы не наблюдали. Противопоказания к применению препарата во время родов не выявлено. Гипотензивный эффект отмечен у 71 (91,5%) рожениц.

Продолжительность родов при применении пирроксана у первородящих составила $13,4 \pm 0,3$ ч., у повторнородящих — $3,1 \pm 0,4$ ч. В контрольных исследованиях без введения препарата средняя продолжительность родов была у первородящих 17 ч. 35 мин. \pm 18 мин., у повторнородящих — 9 ч. 38 мин. \pm 26 мин. (P 0,001). Таким образом, отмечено статистически

значимое укорочение длительности родов у первородящих. При этом до введения пирроксана продолжительность родов была $6,8 \pm 0,85$ ч., у первородящих и $4,5 \pm 0,69$ ч. у повторнородящих. После введения пирроксана соответственно у $5,2 \pm 0,3$ ч., и $3,9 \pm 0,48$ ч. Слабость родовой деятельности отмечена у 6 (7,4%) первородящих против 40% в контрольных исследованиях. Не выявлено отрицательного влияния пирроксана на состояние внутриутробного плода и новорожденного. Средняя оценка по шкале Апгар составила $8,7 \pm 0,47$ балла.

Асфиксия новорожденного была у 2 детей (2,4%), в контрольных исследованиях, проведенных у 1755 детей — у 2,5% при поздних токсикозах. Один ребенок умер в связи с пневмонией. Средняя величина кровопотери в послеродовом и раннем послеродовом периодах составила $155,7 \pm 17,6$ мл против 251 ± 18 мл в контроле. Кровопотеря свыше 500 мл отмечена у 4 (4,9%) против 12,6% в контроле (P 0,05). Родоразрешающие операции были применены у 7,4% рожениц с применением пирроксина против 12% в контроле.

Этот благоприятный эффект препарата в известной степени можно объяснить тем, что, как показали исследования Фалкаи, Ковач, положенные на IX Международном конгрессе акушеров-гинекологов в Токно (1979), угнетение адреналина стимуляцией простагландинового биосинтеза пропранололом вызывает, что стимуляция бета-рецепторов включает в активацию простагландин Е₂ синтез, осуществляемый адреналином. Очень схожа система простагландин-синтез с катехоламинчувствительной аденил-циклазой с модулирующей активацией, что, по мнению авторов, играет роль в контроле маточной активности. Однако, как справедливо отмечает Пулкинен (1970), физиология сокращения миометрия еще далека от разрешения. Это связано, с одной стороны, с трудностями изучения структуры матки, которая не очень отчетлива у человека. При этом некоторые авторы подразделяют на наружный продольный слой, сосудистую зону и внутренний циркулярный слой. За последние годы детально изучались пораднергические нервы в матке человека методом флуоресценции (Наканиши, Бурсток, Ме Лин, Вуд, 1969, Пушонец, 1967) и обнаружены короткие нервные пучки в шейке матки. Короткие адренергические нейроны матки отличаются морфологически и функционально от других типов симпатических нервов, как это было показано в работе Сьоберг, (1969). В более поздних работах (Спорронга, Класе, Овмапа, Сьоберга, 1977) проводилась электронная микроскопия адренергических, холинергических и «р-тип» нервов в миометрии.

Проведенные нами исследования по изучению сократительной деятельности матки при применении адреноблокатора ипрроксана у 40 рожениц методом внутривенной гистерографии выявило, что после введения препарата отмечается статистически достоверное различие при обработке данных с определением доверительных интервалов по Р. Б. Стрелкову (1966), в ряде показателей моторной функции матки. Так, отчетливо возрастает общее внутриматочное давление схваток с $36,03 \pm 1,73$ мм рт. ст. до $51,21 \pm 1,18$ мм рт. ст.; тонус матки с $13,28 \pm 0,75$ мм до $15,74 \pm 0,52$ мм рт. ст. Возрастает также интенсивность «чистых» схваток с $22,38 \pm 1,48$ до $35,48 \pm 0,97$ мм рт. ст. Уменьшается длительность интервалов между схватками с $141,9 \pm 10,82$ с. до $96,71 \pm 4,77$ с., скорость повышения внутриматочного давления и длительность фазы сокращения (систола) и фазы расслабления (диастолы). Повышается также импульсное давление. Остальные параметры сократительной деятельности матки (всего 16) изменяются, но без статистически достоверных различий. Еще в ранних работах Бергера и Ноувалейра (1961, 1963, Вольфа (1968) на большом экспериментальном и клиническом материале было показано, что при исследовании 135 веществ, применяемых в акушерской практике, как средств воздействующих на миометрий, авторами было установлено, что из этих 135 веществ лишь только 3 вещества — прогестерон, бензодиазепин и либриум оказывали влияние на миометрий в виде снижения маточной активности. В дальнейшем и другие исследователи нашли ряд закономерностей о влиянии ряда веществ на миометрий (Юнг, Ниебель, 1966) при изучении валиума в условиях клиники выявили незначительное уменьшение амплитуды схваток, без изменений интервалов между маточными сокращениями.

Изучались также производные катехоламинов (дувадилан, дилатол) — первый, кто изучил влияние дувадилапа на миометрий был Бауер (1964) и отметил утероселативный эффект препарата. В дальнейшем Вольф (1966, 1967) подтвердил хороший релаксирующий эффект данного вещества на миометрий, однако были отмечены побочные эффекты у роженицы при введении дувадилапа, в виде учащенного сердцебиения, рвоты, плохого самочувствия, снижения систолического и диастолического давления и поэтому эффективная доза 0,4 мг дает значительную нагрузку на сердечно-сосудистую систему матери.

Поэтому в поисках нового вещества, которое бы оказывало выраженный токолитический эффект и соответствовало бы клиническим требованиям, т. е. не оказывало бы отрицательного

влияния на организм женщины и внутриутробного плода был предложен новый препарат — р-окси-эфедрин — дилатол. Дело касается катехоламин-деривата, структурная формула которого подобна дивалилану. Механизм действия дилатола может быть объяснен активизацией бета-адренергических рецепторов, прямо или непосредственно воздействующих на эффекторный орган. Исследователи пришли к выводу при выяснении отдельных механизмов воздействия препарата, что дилатол имеет два существенных преимущества: первое — внутривенное введение препарата в дозе 0,17 мг в минуту в течение часа позволяет добиться утероседативного эффекта, который способствует блокаде начинающейся родовой деятельности или угнетает сократительную деятельность матки в начале периода раскрытия. Во-вторых, побочные эффекты зависят от дозы. При использовании дозы 0,17 мг внутривенно в минуту отмечается стабильная гемодинамика. Если ускорить скорость инфузии, что может иметь место в клинических условиях, то необходим тщательный контроль за периферическим кровообращением. Крайне существенно, что токолитический эффект выраженный. Токмографический контроль у 30 женщин позволил выявить отчетливое уменьшение силы схваток и длительности пауз между схватками, в контроле — без изменений. Клинический анализ течения беременности и родов у 300 рожениц позволил Келли и Вольфу (1967) сделать заключение, что не выявлено отрицательного влияния препарата на организм женщины и плода и новорожденного. При этом можно повышать частоту капель инфузии препарата индивидуально или увеличивать дозу дилатола при внутримышечном введении до 6 раз в сутки по 1 ампуле каждые 24 часа. Необходимо при этом следить за показателями системы кровообращения. При этом рекомендуются 24 часовые инфузии дилатола капельно. Первые 12 часов по 500 мл 5% раствора глюкозы в сочетании с 5 мг дилатола при скорости капель 35 в минуту в течение часа. Авторы рекомендуют следующую схему введения дилатола: 1) инфузия дилатола в течение одного часа, далее 3 раза по 5 мг внутримышечно в течение 12 часов (1-й день лечения).

2) введение дилатола 5 раз по 5 мг в течение 24 часов (2-й день лечения).

3) Введение дилатола 5 раз в сутки по 5 мг за 24 часа (3-й день лечения).

4) 4-й день лечения дилатолом 5 раз в сутки по 6 мг внутрь.

5) 5-й день лечения по 5 мг 6 раз в сутки внутрь и в дальнейшем рекомендуется поддерживать эту дозу.

Даже при паличии несвоевременного отхождения вод, кровянистых выделений целесообразно в течение 60 минут вводить 0,17 мг в минуту препарата, в заключительном этапе лечения дилатол целесообразно вводить в дозе 0,028 в минуту. В дальнейшем вводится препарат 2 раза в течение 24 часов внутримышечно. Теоретическим обоснованием к применению дилатола является то, что препарат вызывает спизение внутриматочного базального тонуса в сочетании с периферическим расширением сосудов может способствовать преимущественно диаплацентарному газообмену, что дает возможность профилактики асфиксии плода и поворожденного с помощью дилатола.

Нами при паличии болезненных схваток, особенно у рожениц, страдающих поздним токсикозом (Л. Н. Колодина, В. В. Абрамченко, Д. И. Варфоломеев, 1976) была разработана методика сочетанного применения α -адреноблокатора пирроксана с промедолом. Подобное сочетание было применено у 69 рожениц. Вначале вводится пирроксан по описанной выше методике и через 30—60 минут вводится 20—40 мг раствора промедола внутримышечно. При недостаточном эффекте повторное введение препаратов допустимо через 1,5—2 часа. У 58 рожениц (85%) отмечен выраженный гипотензивный и обезболивающий эффект. Не отмечено неблагоприятного влияния данного сочетания веществ на организм роженицы, сократительную деятельность матки и состояние внутриутробного плода и поворожденного. Отметим также в первую очередь то преимущество пирроксана, а также его сочетания с раствором промедола, что у рожениц при позднем токсикозе выявлено уменьшение частоты оперативного родоразрешения (В. В. Абрамченко, Л. Н. Колодина, Н. И. Долцов, 1976).

В настоящее время изучается действие некоторых адреномиметических адрено- и ганглиоблокирующих средств, в условиях гиперберической оксигенации в экспериментальных условиях (А. Ф. Филатов, К. М. Резников, 1982). В опытах на белых крысах авторы изучали влияние ГБО на эффекты пирроксана, клофелина, обзидана, изадрина, бензогексония, мезатона, эфедрина. Так как гипербарическая оксигенация приобретает более широкое применение в акушерской практике как у беременных, так и при реанимации и лечении поворожденных с постгипоксическим синдромом, то эти данные имеют большое практическое значение. Хорошо известно, что кислород под повышенным давлением способен оказывать как

стимулирующее, так и ингибирующее влияние на метаболические процессы и механизмы компенсации патологических процессов (А. Н. Леонов, 1969, 1971). Авторами выявлено значительное ослабление в условиях ГБО гипотензивного эффекта — α -адреноблокатора пирроксана и в-адреномиметика изадрина, что свидетельствует о том, что у кислорода имеются α -адреномиметические и α -адренолитические свойства. Эти данные могут иметь значение для акушера при одновременной оксигенации кислорода в родах и назначении адренергических веществ. Эти наблюдения показывают, что гипербарическая оксигенация приводит к значительному изменению действия фармакологических препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему: гипотензивное действие пирроксана, изадрина, бензогексония ослабляется, клофелина — полностью устраняется; кардиотропные эффекты обзидана усиливаются, вазопрессивный эффект эфедрина усилен. Кислород под повышенным давлением влияет на сердечно-сосудистую систему через периферические α - и в-адренорецепторы сосудистой стенки и сердца; при этом возможны характерные в-адреноблокирующий и α -адреномиметический (возможно, пресинаптический) механизмы действия кислорода.

Положительное влияние пирроксана в плане регуляции родовой деятельности, а также ее усиление, вероятно, связано с тем, что, с одной стороны, фармакологическая блокада адренорецепторов матки не только подавляет релаксирующий эффект в отношении матки катехоламинов, но и одновременно усиливает стимулирующее действие серотонина на сократительную активность миометрия, как это показано в исследованиях И. В. Дуда, И. М. Старовойтова, А. И. Балаклеевского, Д. И. Будревича (1973, 1976). Возможно, что под влиянием пирроксана в крови и ткани матки создается такое оптимальное соотношение количеств моноаминов (адреналина, норадреналина и серотонина), которые способствуют нормализации родовой деятельности (Н. С. Бакшеев, 1973). Очевидно, в механизме нормализующего действия пирроксана, являющегося не только периферическим, но и центральным адреноблокатором (С. С. Крылов, Н. Т. Старых, 1973) на сократительную деятельность миометрия во время родов имеет определенное угнетающее влияние препарата на центральные адренергические системы, в частности, и на так называемые симпатические центры, локализованные в задней гипоталамической области.

Разумеется, в этой области еще предстоит многое сделать, так как за последние годы появляется ряд сообщений, например, Гианнопоулоса, Голдберга, Шеа, Тульчинского (1980) о

том, что при изучении свободных и связанных эстрогенных рецепторов в цитоплазме и ядрах клеток миометрия у беременных и небеременных женщин, до и во время родов показано, что общая концентрация ядерных рецепторов в пролиферативной фазе и при беременности является приблизительно одинаковой. К моменту наступления родов концентрация рецепторов снижается. Эти наблюдения **противоречат** представлению о том, что чувствительность миометрия к эстрогенам перед родами повышается. В работе Сиррель, Мюллер-Холве, Дорр, Бидлингмайера, Кнорра (1981) показано, что уровень прогестерона и 17-а-гидроксипрогестерона медленно повышается до 36—38 недель с последующим **снижением** к концу беременности. В то же время уровень всех кортикостероидов увеличился в 3—12 раз с 14—16 недель до 36—38 недель беременности.

8. 2. Регуляция родовой деятельности бета-адреномиметическими препаратами (партусистен, ютопар, ритодрин, бриканил).

В литературе имеются лишь единичные сообщения о сочетании применении блокирующих бета-адренергических препаратов для вызывания и стимуляции родовой деятельности. В ряде работ Урбан (1973, 1977) с этой целью применялся пропранолол (индерал). Препарат применялся тогда, когда матка не реагировала на окситоциновый тест по Смигу. Индерал вводится в дозе 1—3 мг, при этом после введения 1 мг препарата отмечено, что матка начинает сокращаться более сильно. Если в последующем вводился окситоцин по 8—12 капель в минуту в дозе 5 ед на 500 мл физиологического раствора вместе с индералом в дозе 1—2 мг, то развивалась нормальная родовая деятельность. Не меньший интерес представляет и вывод автора о том, что применение в-адреноблокатора индерала при нормальной родовой деятельности ведет к ее дискординации. В работе отечественных авторов (И. Н. Дуда, Г. И. Герасимович, А. И. Балаклеевского, 1981) изучалась возможность регуляции сократительной активности матки в клинической практике путем воздействия на бета-адренорецепторы. Ранее авторами было показано, что блокада бета-рецепторов матки крыс повышает ее сократительную активность, снимает и предотвращает расслабляющий эффект на матку адреналина и норадреналина. Бета-адреноблокатор пропранолол усиливал утеротонические эффекты окситоцина, серотонина, ацетилхолина и простагландинов (И. В. Дуда, 1975). Было также

показано, что экстремальное введение пропранолола с серотонином эффективно при прерывании беременности после 12 недель по медицинским показаниям (И. В. Дуда, А. И. Балаклеевский, 1975). Авторы у 113 беременных применяли обзидан для родовозбуждения и родостимуляции в дозе 5 мг в 300—500 мл физиологического раствора вводили внутривенно по 15—40 мкг в минуту. Родовозбуждение наиболее часто проводили по следующим показаниям: перенашивание беременности, поздний токсикоз, резус-конфликт, антенатальная смерть плода, преждевременное излитие вод, аномалии родовых сил. И. В. Дуда с соавт. считали эффект отличным, если роды от начала введения обзидана заканчивались у первородящих до 16 ч., а у повторнородящих до 12 ч., хорошим у перво- и повторнородящих при длительности родов до 24 ч. удовлетворительным до 36 ч. и неудовлетворительным, когда роды заканчивались через 36 ч. и более от начала введения препарата. В 6,4% результаты оказались отличными и только в 13,3% неудовлетворительными. В целом применение обзидана было эффективным в 86,7%. При этом эффективность обзидана повышается по мере увеличения срока беременности. Применение обзидана как с целью родовозбуждения, так и при родостимуляции при излившихся водах более эффективно, чем при целом плодном пузыре. Родовая деятельность появилась или усилилась через 1 час от начала введения обзидана у 40,7%, от 1 до 5 ч. у 18%, от 5 до 10 ч. у 13,3%, от 10 ч. до суток у 13,3%. Схватки в течение суток не появились у 14,9%. Средняя продолжительность родов составила у первородящих 13,1 часа, у повторнородящих—7,7 ч. Большинство женщин (66,4%) родили в течение 15 ч. от начала введения обзидана. Вначале, при освоении метода авторы после введения обзидана назначали небольшие дозы окситоцина и хинина, в последующем дополнительные мероприятия применяли только при недостаточно эффективной родовой деятельности.

Авторы среди противопоказаний указывают на заболевания органов дыхания с явлениями бронхоспазма, тяжелые обменные нарушения, гипотония, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы. При позднем токсикозе применение обзидана приводило к уменьшению артериального давления на 10—20 мм рт. ст. и уменьшению частоты пульса на 5—15 ударов в минуту. При отсутствии эффекта от обзидана повторное его введение проводилось не ранее, чем через сутки, в таком варианте общая эффективность составила 94,7%.

Действие обзидана на сократительную деятельность матки объясняется тем, что при блокаде бета-адренорецепторов по-

вышается чувствительность матки к окситоическим средствам, а также проявляется тономоторное действие катехоламинов в связи с преобладанием функции алфа-рецепторов, что вытекает из данных литературы (Урбан, Чекановски, 1970, Урбан, 1977, Мюллер-Тиль с соавт., 1974, Митранн с соавт., 1975, Чекановски, 1977). Существенным является и то, что при применении в-адреноблокатора обзидана при гипертензивных формах позднего токсикоза при родовозбуждении и родостимуляции оказывает одновременно гипотензивное действие. Не выявлено отрицательного влияния обзидана на состояние плода. Другими авторами также не выявлено зависимости между применением гипотензивных средств и пороками развития у плода (Хейпонен, Слопе, Шапиро, 1977, Виттер, Кивг, Влэйк, 1981). Резерпин у ряда женщин в процессе беременности может вызвать пороки развития или изменения в области верхних дыхательных путей в неопатальном периоде (Доне, 1966, Холман, Линшиц, 1966, Люси, 1965, Питкин, 1980, Голбус, 1980). Резерпин может также вызывать цианоз, неопатальную смерть, поэтому многие авторы полагают, что препарат и вещества, содержащие резерпин не должны применяться в течение беременности (Бадвик, Лейкин, Хокк, 1955, Сибель, 1960, Апагностакис, Матсанротис, 1974).

Нами применялся в-адреноблокатор обзидан производства ГДР в таблетках по 10 и 40 мг и в растворе по 1 и 5 мл 0,1% раствора (1 и 5 мг в ампуле, в виде инфузии внутривенно капельно на 5% растворе глюкозы в дозе 500 мл, медленно, капельно, не более 10 мг на протяжении родов. Наши исследования показали, что одно лишь применение препарата с целью родовозбуждения, особенно при наличии созревающей или незрелой шейки матки оказывает мало выраженный родовозбуждающий эффект. Целесообразно его применение с окситоическими средствами окситоцин, простаглаидин Φ_2 или E_2 . Наиболее эффективен препарат при несвоевременном отхождении вод с целью родовозбуждения на фоне создания витаминно-глюкозо-кальциевого фона или применения инфузии сипетина в дозе 200 мг, внутривенно. При аномалиях родовой деятельности, особенно при первичной слабости родовой деятельности, обзидан эффективен в сочетании с окситоцином и простагландином—эвзапростом. Не выявлено отрицательного влияния препарата на состояние внутриутробного плода и поворождения, величину кровопотери, частоту оперативного родоразрешения. Однако следует отметить, что необходимы количественное расширение и качественное углубление по применению в-адреноблокаторов в акушерской практике, здесь перед нами

перспективное широкое поле деятельности, плодотворные возможности выявления преимуществ применения а- и в-адреноблокаторов в акушерской практике как в отдельности, так и в сочетании с другими веществами, детальное изучение влияния различных доз в зависимости от срока беременности, периода родов, осложненной беременности и родового акта, влияние на сократительную деятельность матки—на различные ее отделы, состояние плода и поворжденного.

Бета-адреномиметики. В акушерской деятельности врача часто имеют место ситуации, когда необходимо прибегать к регуляции моторной активности матки по тем или иным показаниям—при лечении угрожающих и начавшихся поздних выкидышей, преждевременных родов, при аномалиях родовой деятельности, особенно при чрезмерной родовой деятельности, гиперактивности матки, дискоординации маточных сокращений и др. С этой целью, как известно, предложено много различных веществ, которые иногда оказывают умеренный эффект, у других же при выраженном токолитическом эффекте имеется ряд побочных эффектов.

Углубленная разработка принципов применения бета-адреномиметиков — одна из актуальных задач акушерской науки. Пристальное внимание к этой проблеме вполне понятно, так как уже обстоятельно разработана теория, методика изучения адренорецепторов матки как в эксперименте, так и в клинике. Важным этапом осмысления этой проблемы явились работы, посвященные изучению бета-адреномиметиков в клинической акушерской практике. Привлекательной стороной этой проблемы является попытка ряда ученых увязать в единое целое теоретические и практические задачи рассматриваемой научной проблемы, дать практическому врачу как можно больше полезных сведений, конкретных фактов. Следует признать, что в литературе еще нет такой систематизирующей разнообразный материал работы, и это на эту тему.

Если суммировать выводы ряда исследователей по применению бета-адреномиметиков, применяемых с целью лечения угрожающих и начавшихся преждевременных родов, то здесь накоплен достаточный опыт со своей методикой подхода и применения препаратов при указанной патологии беременности. Среди них особое место занимают метод введения бета-адреномиметиков с учетом степени угрозы прерывания беременности, что позволило объективно оценить достоинства и недостатки ряда адреномиметиков при преждевременных родах. Ценными являются и многочисленные другие уточнения по применению бета-адреномиметиков.

Важный аспект применения бета-адреномиметиков с целью регуляции родовой деятельности, улучшения маточно-плацентарного кровообращения, состояния плода и поворожденного еще предстоит пайти объединяющий синтетический подход, т. е. создать коллективными усилиями показания и противопоказания к применению этих веществ в последнем триместре беременности, в родах. Подчеркнем, что ряд международных конгрессов и конференций показал актуальность этой проблемы. В настоящее время чрезвычайно интенсивно протекает теоретическая и практическая разработка этой проблемы. Поэтому заслуживают внимания ряд работ, выпедших недавно по этой проблеме, есть и поступательный процесс в разработке показаний к применению миметиков в родах. Несмотря на то, что имеется разнообразие точек зрения по некоторым частным вопросам, все же адреномиметики занимают все более прочное место в акушерской практике, намечены конкретные задачи на ближайшее время. Эта научная проблема имеет большое будущее, и она отвечает потребностям времени — интенсивной разработке проблемы регуляции родовой деятельности.

В свете подобных определений представляет интерес работа о влиянии беротека (Тн 116.5а) на спонтанную и вызванную маточную активность у беременных бабуинов (Лаурсен, Нилсон, Фухс, 1975). Авторы изучали влияние беротека в конце беременности с внутривенным введением 5 мг препарата. Выявлено постоянное и отчетливое уменьшение спонтанной маточной активности, так же как и маточной активности, вызванной окситоцином или простагландином Ф₂а. При этом отчетливо уменьшалась частота схваток. Что же касается эффекта беротека в отношении амплитуды маточных сокращений, то он был менее выражен. Другой, очень важный факт — не выявлено изменений базального тонуса, что, по нашему мнению, подтверждает то положение, что частота схваток и базальный тонус матки имеют различные механизмы в своем возникновении. Беротек отчетливо повышал частоту сердцебиения у матери на 40 ударов в минуту, т. е. дает четкие побочные эффекты на сердечно-сосудистую систему.

Рассмотрим также вопрос о влиянии бета-адреналина-тербуталина в процессе срочных нормальных родов. В работе Андерсона, Бештссона, Ингерссона (1975) у 14 рожениц при нормальных родах применялся тербуталин внутривенно от 10 до 20 мг в минуту уменьшает маточную активность при преждевременных и срочных родах. В дозе 250 мг препарат при внутривенном введении также уменьшает маточную актив-

ность, вызванную окситоцином гиперактивность. Не выявлено побочных эффектов, за исключением устойчивой тахикардии у матери. Авторы изучали маточную активность путем введения трапедулера между стеной матки и плодным пузырем — экстраовулярно у 8 рожениц при раскрытии маточного зева на 4—5 см и во второй группе при раскрытии зева на 8 см и более. Тербуталин в дозе 10—20 мкг/мин. со средней длительностью инфузии от 20 до 45 минут, средняя доза составила 330 мкг (от 170 до 650 мкг). Авторы изучали взаимосвязь между угнетением маточных сокращений и периодом родов и не выявили закономерности, лечебный эффект практически проявлялся немедленно: снижается амплитуда и уменьшается также частота маточных сокращений. При этом не выявлено различия в группах рожениц, которые получали окситоцин в родах или без введения окситоцина, не отмечено снижения эффективности препарата по мере ее проведения тербуталином. После сокращения инфузии препарата моторная функция матки возвращалась к исходному нормальному уровню. В не меньшей мере было уделено авторами внимание на следующее обстоятельство: у рожениц, которым вводили в-адрепоблокатор-пропранолол в дозе 1—2 мг внутривенно после или в процессе инфузии тербуталина, маточная активность немедленно повышалась. В то же время при применении В₁ адрепоблокатора-практолола в дозе 20 мг внутривенно — не выявлено эффекта на матку.

При изучении влияния препарата на сердечно-сосудистую систему роженицы отмечено незначительное повышение систолического артериального давления и незначительное снижение диастолического артериального давления и соответственно повышение пульсового давления. Среднее артериальное давление отчетливо не менялось. Лишь только в одном случае, где применяли пропранолол в дозе 1 мг, внутривенно непосредственно после инфузии тербуталина было выявлено повышение артериального давления после инъекции блокатора в-рецепторов с одновременным уменьшением частоты сердцебиения плода, при этом максимальное артериальное давление повысилось с 80 до 119 мм рт. ст. без аритмий и изменений электрокардиограммы.

Наибольшие изменения наблюдаются в начале и в конце инфузии. У 3 рожениц сразу вводился пропранолол и отмечено снижение частоты сердцебиения по сравнению с контролем. Таким образом, не выявлено серьезных побочных эффектов при использовании тербуталина. У 9 плодов авторы отметили повышение частоты сердцебиения плода от 5 до 35 ударов в ми-

пугу в течение всего периода инфузии, не превышая частоты 160 уд/мин с рождением детей с оценкой по шкале Апгар равной 8 баллам.

Авторы искусственно вызывали гиперактивность введением внутривенно окситоцина в дозе 250 мкг, тербуталин был эффективной дозой в снижении этой гиперактивности. Здесь следует сделать одно уточнение: сразу отмечено снижение базального тонуса матки и частоты схваток при длительности записи сокращений матки до 6 ч. Одновременно отмечено исчезновение брадикардии плода, вызванной повышенной активностью матки, за счет нормализации последней. В то же время, механизм, обеспечивающий релаксацию матки за счет стимуляции в-рецепторов окончательно не установлен. В эксперименте Маршаллом и Крогером (1973) было показано, что стимуляция бета-адренорецепторов ведет к спонтанной активности потенциалов и вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны. Однако в миометрии женщины релаксирующий эффект за счет стимуляции бета-рецепторов не зависит от мембранного потенциала и релаксация миометрия может быть при полной деполяризации мышцы. Как известно, в-адренорецепторы стимулируют повышенные внутриклеточного содержания цАМФ в мышце матки путем воздействия на адепил-циклазу (Робинсон с соавт., 1968), и это коррелируется с релаксирующим эффектом (Маршалл с соавт., 1973). Как показано исследованиями Эбани с соавт., (1968), концентрация свободного митоплазматического кальция определяет степень активации сократительной системы клетки, а цАМФ может снижать внутриклеточную концентрацию свободного кальция и, по-видимому, вызывать релаксацию мышцы матки, извлекая кальций из клетки и (или) повышая связывание внутриклеточного кальция внутриклеточными структурами—т. е. саркоплазматическим ретикуломом (Маршалл, 1973).

Нами с целью регуляции родовой деятельности у рожениц при наличии дискоординированной родовой деятельности, чрезмерной родовой деятельности, замедленном раскрытии шейки матки за счет дистоний применялись бета-адреномиметики—ютопар, ритодрин, партусистен, брикацил у 140 рожениц. Проводилось детальное изучение сердечно-сосудистой системы, биогенных аминов, электролитов, состояние сократительной деятельности матки по данным трехканальной наружной гистерографии с использованием высокочувствительных тензодатчиков и двухканальной внутренней гистерографии, кардиотокографии, что позволило выявить особенности влияния адреномиметиков на различные отделы матки и кли-

нические особенности течения родов, выработать показания, методику, дозы и способ введения препаратов при осложненном течении родового акта, наличии гипоксии плода и других осложнений в процессе беременности и родового акта.

Партусистен был применен у 40 рожениц при чрезмерной и дискоординированной родовой деятельности (10 из них повторнородящие) путем внутривенной капельной инфузии. Методика введения партусистена: для приготовления внутривенной инфузии рекомендуется 1 ампулу (10 мл) партусистена развести в 250 мл стерильного физиологического раствора или 5% раствора глюкозы. При этом врачу необходимо помнить, что 20 капель соответствует 1 мл = 2 мкг партусистена, а 10 капель партусистена содержат соответственно 1 мкг препарата. Необходимо в процессе инфузии препарата регулярно, каждые 1—2 часа следить за величинами артериального давления и частотой пульса, а также за сердцебиением плода. Как показали наши исследования при нормальной кадровой родовой деятельности введение партусистена с частотой капель 8—16 в минуту приводило к уменьшению родовой деятельности, снижению базального тонуса матки на 5—7 мм рт. ст. и уменьшению вначале амплитуды и в дальнейшем частоты схваток на протяжении первых 20—30 минут с момента начала инфузии партусистена. Эти клинические наблюдения дали полное подтверждение при изучении сократительной функции матки методом двухканальной внутренней гистерографии и кардиотокографии аппаратом фирмы «Хевлетт-Паккард» и «Сименс». Применение многоканальной наружной гистерографии и двухканальной внутренней гистерографии выявило существенные изменения в маточной активности различных отделов матки при введении партусистена.

Рассмотрим также вопрос о влиянии дозы препарата на характер родовой деятельности. Установлено, что при увеличении частоты капель препарата свыше или в пределах 24 в минуту приводит к полному прекращению родовой деятельности. Однако несмотря на очевидный и неоспоримый факт снижения маточной активности, определенный аспект исследований доз в зависимости от вида аномалий родовой деятельности в литературе остается при этом неохваченным. Обратимся прежде всего к работам, где был проведен сравнительный анализ использования бетамиметиков при патологических родах. В работе Хьютер (1977) при лечении дистоний (неправильных и патологических маточных сокращений) показано, что для угнетения схваток мало или совершенно неэффективными являются опиаты, бензодиазепиновые производные (седуксен, вали-

ум и др.). фенотиазины (аминазин, пропазин, пипольфен), экзогенные гестагены и из ингаляционных анестетиков— закись азота. Из ингибиторов с побочными эффектами, которые рекомендуются применять не длительно, Хьютер относит эфир, хлороформ, фторотан и бетамиметики— дувалилан и дилатол, а также этапол. Заслуживающими внимания, по мнению автора, являются партусистен (Фенотерол, Тп 1165а) и пренар/ритодрип. Ду-21220). Исходя из фармакологии партусистена, в частности, после приема внутрь, 60% препарата всасывается, максимальный эффект его проявляется спустя 2 часа после приема внутрь, через 30 минут после внутримышечного применения и через 10 минут после внутривенного применения. Автор полагает, что только незначительное его количество (минимальное) переходит через плаценту к плоду. Релаксирующий эффект достигается снижением внутриматочного ионизированного кальция частично с вмешательством в систему АТФ-аденил-циклазы с АМР. Выделяется в виде сульфатной смеси печенью и почками. В поле зрения фармакодинамики партусистена имеется 3 заинтересованных системы: гладкая и поперечнополосатая мускулатура, метаболические процессы и вегетативная нервная система. Главными эффектами препарата на мышечную систему является: угнетение или регуляция маточных сокращений, тахикардия и вазодилатация. Из побочных эффектов наиболее часто, по автору, следует обращать внимание на полную остановку родовой деятельности, вместо ее регуляции, тахикардию и вазодилатацию у матери, иногда в комбинации с гипотензией и гипотензивным синдромом, особенно в положении на спине, атония толстого кишечника, мочеточников, расширение диафрагмальных мышц с риском при наличии глаукомы, мышечная дрожь, миотония.

У беременных женщины могут иметь место транзиторные метаболические побочные эффекты— гликогенолиз, липолиз, иногда с кетоземией, повышение в сыворотке крови инсулина и ухудшение в течении гипертиреозидизма.

В не меньшей мере уделяется внимание побочным эффектам у беременных женщины со стороны вегетативной нервной системы, чаще всего в виде чувства страха, тошноты, рвоты, сильного, учащенного сердцебиения, отсутствие чувства покоя, потливость, головная боль, шум в ушах, бессонница. Как полагает Хьютер лишь незначительная часть партусистена может переходить к плоду, при этом фармакодинамический эффект у плода может быть объяснен путем повышения маточно-плацентарного кровотока, так напряжение кислорода (PO_2), глюкоза и инсулин повышаются у плода неонатально.

В заключение этого раздела считаем необходимым коснуться еще одного вопроса: если в процессе беременности основными показаниями для применения партусистена являются угрожающий поздний выкидыш, угрожающие преждевременные роды, поздние токсикозы и плацентарная недостаточность, то в процессе родового акта основными показаниями для применения бета-адреномиметиков являются чаще всего непредвиденные тяжелые осложнения со стороны пупочного выпуклатика (чрезмерно длинная или очень короткая пуповина, выпадение петель пуповины, сдавление пуповины), угрожающий разрыв матки, сильные, чрезмерные маточные сокращения, особенно при передозировке окситоцина или простагландина, внутриматочная гипоксия плода и ацидоз плода и дискоординированная родовая деятельность.

Профилактически партусистен может быть использован в процессе, до и после операций на шейке, теле, придатках матки, при профилактическом наружном повороте, при тазовом предлежании плода.

В процессе родов наиболее частым показанием являются аномалии родовых сил и внутриутробная гипоксия плода. Таким образом, говоря об отношении к бета-адреномиметикам в родах можно выделить абсолютные и относительные показания и противопоказания.

К абсолютным противопоказаниям следует отнести те случаи, когда экстрагенитальные заболевания превалируют в клинической картине над акушерскими. В частности, это могут быть случаи экстрагенитальной лихорадки в родах или внутриматочной инфекции с хорамнионитом и преждевременным разрывом пузыря, признаки респираторной недостаточности, при плацентарной выраженной недостаточности, далее при наличии срока беременности 38 недель, наличие высоких показателей в отношении лепитин (сфингомиелин) и когда раскрытие маточного зева более 3 см., при наличии материнской тахикардии, в процессе и после дачи ингаляционного анестетика-фторотана, а также при глаукоме.

Среди относительных противопоказаний следует указать беременных и рожениц с сахарным диабетом, когда необходим строгий контроль за содержанием уровня глюкозы и инсулина, после хирургических вмешательств, при атонии мочеточников, гипертонии, миопии.

В родах при наличии нерегулярных схваток последние могут быть устранены (по терминологии иностранных авторов «маточная дистония») субмаксимальными дозами бета-адреномиметиков. Однако, как показали наши исследования, при

укороченной и резко укороченной шейке матки, т. е. в самом начале родов отсутствие так называемого тройного нисходящего градиента является нормальным явлением у 30—40% рожениц и не требует медикаментозной коррекции. На это обстоятельство имеются также указания в работе Юнга (1978).

Обратимся прежде всего к показаниям к применению бета-адреномиметиков в родах при некоторых видах аномалий родовой деятельности. Как показали наши исследования (В. В. Абрамченко, Н. И. Донцов, 1979; В. В. Абрамченко с соавт., 1981), основными показаниями к применению бета-адреномиметиков в родах являются: 1) чрезмерно быстрые роды с высокой амплитудой маточных сокращений; 2) чрезмерно быстрые роды, протекающие с высокой частотой схваток; 3) сочетание № 1 и 2 формы маточных сокращений; 4) повышенный базальный тонус матки, т. е. гипертоническая форма слабости родовой деятельности; 5) дискоординированная родовая деятельность; 6) угрожающий разрыв матки, особенно при наличии диспропорции между размерами таза и головки плода; 7) при внутреннем повороте плода, особенно при двойне; 8) при наличии гипоксии плода, обусловленной аномалиями родовой деятельности.

Адреномиметики противопоказаны, кроме того после вскрытия плодного пузыря чувствительность матки к окситоцину изменяется, что зависит, с одной стороны, от длительности безводного периода, с другой—желание поддержать нарастающую родовую деятельность в начале периода раскрытия, зачастую может привести к возникновению патологических форм сокращений матки. Это связано с тем, что преждевременное излитие вод при сохранившейся шейке матки и закрытом цервикальном канале очень трудно поддается коррекции, ибо в этот период родовая деятельность имеет тенденцию к проявлению патологических форм маточных сокращений. Зачастую в это время наблюдается чрезвычайно чувствительная реакция миометрия на окситоцин, что приводит к повышению тонуса матки, опасного для состояния внутриутробного плода. Юнг приводит собственный клинический случай у первородящей 20 лет, у которой на фоне преждевременного вскрытия плодного пузыря при сроке беременности 269 дней автор применил внутривенно окситоцин в дозе 1 мг (минуту), что через 10 минут привело к длительным маточным сокращениям с амплитудой 50 мм рт. ст. В связи с этим родовая деятельность была прекращена путем внутривенной инфузии партусистена, в дальнейшем после получасового перерыва вновь был назначен окситоцин в той же дозировке, что снова приве-

до к длительным маточным сокращениям, однако с меньшей децелерацией плода, которая при одновременном последующем применении партусистена очень медленно перешла в ритмическую родовую деятельность и через два часа роженица родила ребенка весом 3320,0, длиной 51 см и оценкой по шкале Апгар 10 баллов. При этом длительность безводного периода с момента излития вод и началом применения окситоцина составил 4 ч. 20 мин. Из этих наблюдений автор делает вывод о том, что если имеет место преждевременное отхождение вод и раскрытие маточного зева на 3—4 см, то достаточно бывает для поддержания достаточной родовой деятельности введение лишь одного окситоцина внутривенно. При неподготовленных и мало подготовленных родовых путях опасность возникновения патологических форм маточных сокращений остается велика во время применения окситоцина, поэтому рекомендуется одновременно с окситоцином вводить бета-миметики. При сохранившейся шейке матки, раскрытии маточного зева менее 3 см целесообразно при отсутствии симптомов нарушения жизнедеятельности плода, вначале снять родовую деятельность партусистена и через 8—12 ч. полного покоя матки и такого же безводного периода начать родовозбуждение путем применения окситоцина в сочетании с партусистеном.

В наших исследованиях по данным фонокардиографии и кардиотокографии при введении партусистена не выявлено изменений со стороны сердцебиения плода, двигательной активности. У тех плодов, у которых на кардиотокограмме отмечались изменения сердцебиения плода, обусловленные аномалиями родовой деятельности, наряду с нормализацией схваток, происходила также нормализация показателей сердечной и двигательной активности плода, вероятно за счет улучшения маточно-плацентарного кровообращения. Для наглядности приведенных суждений приводим гистерограмму роженицы К. Роды 1, срочные, нефронатия 1 степени. Преждевременное отхождение вод. Дискординированная родовая деятельность. Как видно из гистерограммы, после инфузии препарата отмечается нормализация родовой деятельности, при этом активность нижнего сегмента остается довольно высокой. В то же время работы ряда исследователей последних лет показывают (Такахани, Дيامонд, Виннарц, Ен, Вурд, 1980) изучали сократительную способность матки и ее чувствительность к окситоцину при недоношенной, доношенной и переношенной беременности у 117 женщин с целью установления параметров для прогнозирования недоношенной или переношенной беременности и было проведено это сравнительное исследование. Контр-

тактильной способности матки и ее чувствительности к окситоцину. Определялась общая контрольная активность матки за 30 мин. период. Чувствительность к окситоцину устанавливали на основании величины его общей дозы, необходимой для вызывания 3 сокращений за 10 минут. У всех женщин выявлено прогрессирующее повышение контрактильной активности матки с увеличением срока беременности. Однако между отдельными группами (недоношенная, доношенная, переносная беременность) статистически значимых различий установить не удалось. С увеличением срока беременности во всех 3-х группах отмечено прогрессирующее уменьшение общей дозы окситоцина и соответственно повышение чувствительности матки к препарату. Здесь же уместно отметить, что различия в чувствительности к окситоцину между женщинами с недоношенной и доношенной беременностью не достоверны, а с доношенной и переносной беременностью различие достоверно. Авторы подчеркивают, что реакция на окситоцин в ранние сроки беременности может иметь прогностическое значение. Представляет интерес в этом плане и работа Т. Б. Григоровой (1979), которая изучала функциональное состояние матки в целях ранней диагностики и оценки метода профилактики невынашивания беременности. По данным автора, основным показателем нарушения электрической активности матки является повышение амплитуды более 9 мкВ и частоты осциллиций биопотенциалов выше 40 Гц. Изменения же контрактильной способности матки проявлялись увеличением амплитуды, продолжительности и частоты сокращений мнометрии.

Эти изменения активности матки коррелировались во всех 3-х триместрах с уменьшением экскреции прегнандиола и эстриола. Электростерография и механостерография позволяют доклинически выявить угрозу невынашивания с нарушением функции яичников и фето-плацентарной системы и являются прогностически более информативными, чем данные исследования эстриола и прегнандиола. В работе отмечается также существенное положение о том, что сниженная активность матки у беременных с указанной патологией перед родами, а также большой процент осложнений в родах в виде слабости родовой деятельности, несвоевременного отхождения вод и др. указывает на необходимость медикаментозной подготовки беременной к родам.

Другой важный раздел этих исследований — это попытки изучения в эксперименте на матке животных и человека влияния бета-адренормиметиков. Разумеется, и здесь мы не

будем предлагать полную библиографию вопроса: она была бы слишком громоздкой. Ограничимся лишь наиболее значительными работами. При сопоставлении стимуляции B_1 и B_2 —рецепторов в эстроген—или прогестерон—доминантной матке крысы Солвинг, Рольф, Ярл (1980) на изолированном роге матки крысы реагировал стабильными сокращениями при трансмуральной электростимуляции. В дальнейшем проводили блокаду сокращений различными адренергическими средствами. При введении крысам в течение 4-х дней до эксперимента прогестерона в дозе 10 мг/кг, внутримышечно—доминируют B_2 -адренорецепторы, тогда как в случае применения валериопат-эстрадиола в дозе 0,5 мг/кг также внутримышечно—тогда в роге матки крысы представлены оба типа адренорецепторов. В качестве еще одного примера сошлемся на работу Крауль, Барретт и Коренмана (1981) о сопряжении α -адренорецепторов гладких мышц матки крысы. β -адренорецепторы миометрия крыс прямо сопряжены с образованием цАМФ и за счет высокоэффективного механизма с процессом релаксации мышц. При этом связывание меньше 10% бета-адренорецепторами и соответственно незначительное повышение внутриклеточной концентрации цАМФ обуславливает половину максимального релаксирующего эффекта изопротеролола. В клинических условиях Лалос, Елссон (1981) изучали влияние салбутамола на матку небеременных женщин in vivo путем гистерографии у женщин с дисменореей. Вводился салбутамола в дозе 10 мкг/мин., внутривенно на тонус матки в 1-й день месячных у женщин с дисменореей. Определяли также содержание эстрадиола 17-в, прогестерона в плазме крови. Выявлено, что препарат сглаживает тонус матки с 167 до 102 кНс с одновременным уменьшением более во время месячных. Отмечена тахикардия у матери с повышением частоты пульса с 66 до 93 уд/мин. В то же время уровни эстрадиола и прогестерона были очень различны уже в контроле. Авторы полагают, что уменьшение более связано с устранением ишемии в матке, а влияние салбутамола на частоту сердцебиения у матери является рефлекторным ответом на вазодилатацию.

Широко рассматриваются вопросы, касающиеся состояния и механизма действия бета-миметиков на различные стороны жизнедеятельности организма. На IX Международном конгрессе акушеров-гинекологов в Токио (1979) ряд исследователей доложили с различных путей биосинтеза простагландина в матке человека и функциональном различии при воздействии D-эпинефрина или бета-миметика изосукприна, фенотерола или тербуталина. Показано, что аналог эпинефрина, за исклю-

чением фенотерола, проявляет стимулирующий эффект Л-эпинефрина, особенно в низких концентрациях. При повышении концентрации свыше 0,1 мМ отмечен угнетающий эффект на активность простагландин-синтетазу. Бета-миметики эффективны в образовании простагландин-синтез, было ничтожно и угнетающий эффект проявлялся в низких концентрациях бета-миметиков на маточную активность (Ковач, Фалкаи, Херсег, 1979). Гаити, Багдани, Ракоши, Тапаси (1979) указывают, что наряду с хорошо известным положением о том, что бета-миметики угнетают маточные сокращения через стимуляцию бета-адренорецепторов, сходные изменения могут быть вызваны угнетением эндогенной системы простагландин-синтеза с салициловой кислотой и ее дериватами. Биосинтез простагландина E₂ был описан еще в 1974 г. Было показано, что бета-миметики в частности, фенотерал и тербуталин угнетают систему простагландин-синтетазу и синтез простагландина отчетливо снижается при использовании функциональных доз. Угнетение на 80% сокращений отмечено при использовании 5 мг фенотерола. Кралль и Коренман (1979) показали возможность регуляции гладкой мускулатуры миометрия бета-адренергическими средствами.

Особый раздел науки о бета-миметиках посвящен биохимическому воздействию прогестерона и прогестинов на адренергические механизмы полового тракта, которые, хотя и не имеют непосредственного клинического выхода, но примыкают к клинике своей тематикой. Из последних трудов такого рода наиболее важными представляются работы Моавал, Ким, Зуспан, Чаграсули, Ришотта, Зуспан (1977). Авторами подчеркнута мысль о том, что организация симпатической иннервации полового тракта различна в различных частях тела. Постганглионарные нейроны берут начало от ганглиев, локализующихся на периферии рядом с эффекторными органами. Значительную область составляет изучение коротких адренергических нейронов, которые были обнаружены в иннервации «добавочных» мужских органов (Сьостранд, 1962, 1965, Овман, Сьостранд, 1965, Зеллфорп, 1966) и женского полового тракта (Брудин, 1965, Овман, Розенгрэн, Сьоберг, 1966, Розенберг, Сьоберг, 1967) и тригональную область мочевого пузыря (Хамбергер, Норберг, 1965). Этот феномен подтверждает в различных вариантах, включая и человека, демонстрирует отчетливо образование симпатического ганглия в непосредственной близости от матки (Маршалл, 1970, Сьоберг, 1967, и др.). И наконец, необходимо сказать, что более широкое использование гистохимической техники флуоресценции для оп-

ределения клеточной локализации катехоламинов развито работами Карлссон (1962), Фалька (1962), Фалька и Овман (1966), дает возможность прямого определения адрепергической иннервации различных тканей. При этом детально изучен половой тракт крыс, кроликов, кошек и человека. Эти нервы, главным образом, связаны с сосудистой системой, но большинство их обеспечивают иннервацию гладкой мышцы, исключая матку крыс, у которых отсутствует такая адрепергическая иннервация (Норберг, Фредрикссон, 1958).

У человека две области, область внутреннего зева шейки матки и область сфинктеров маточных труб богато иннервированы адрепергическими нейронами (Овман, Сьоберг, 1966, Овман, Розенгрен, Сьоберг, 1967). Мовад с соавт. (1977) исследовали влияние различных гормонов на адрепергические нейроны истимического отдела как своеобразную экспериментальную модель. Эффекты гормонов на адрепергические нейрорецепторы в половом тракте, в частности, матки. Используя гистохимическую методику флуоросценции и химическое определение норэпинефрина (норадrenalина) на матке кроликов Мьоберг (1968) обнаружил отчетливое повышение в общем количестве ткани норэпинефрина в этой ткани после ежедневных инъекций 17-в эстрадиола в течение 14 дней. Это повышенное содержание норэпинефрина было доказано автором возрастом количества флуоресцирующих нервов. С другой стороны Миллер, Маршалл (1965) не обнаружили подобных изменений.

Представлялось важным выяснить влияние беременности на повышение норэпинефрина по той же самой методике. Эти исследования были осуществлены Розенгреном и Сьобергом (1968), которые обнаружили, что концентрация норэпинефрина с точностью на единицу времени была отчетливо ниже, чем в небеременном состоянии, что нашло свое подтверждение и в исследованиях Ча, Лее, Рудзик, Миллер (1965). Разумеется, определение снижения норадrenalина (норэпинефрина) в обеих тканях представляет дело трудоемким, особенно при определении в динамике в процессе беременности, особенно при определении любых адрепергических нервов в конце беременности. На морских свинках Кардимарк, Овман, Сьоберг (1971) подтвердили эти находки и, более того, продемонстрировали возврат уровня норэпинефрина к концентрациям в небеременном состоянии в течение 1 месяца.

Эпинефрин (адrenalин) — выявлено, во-первых, что он отчетливо имеется в маточной мышце (Гутман, Велл-Малхербе, 1967, Дамонд, Вроди, 1966а, 1966б). Отчетливое снижение

И не количества нейротрансмиттера в маточной ткани у беременных кроликов и морских свинок может указывать на то, что в этом состоянии функция нейротрансмиттеров минимальная. Яйцеводы у кроликов имеют симпатическую иннервацию (Эдди, Влак, 1973), а также у кошек, собак (Овман, Сьоберг, 1972), у приматов и человека (Моавад, Хедквист, Вигдеман, 1975, Моавад, Хедквист, Ким, 1975). Эти авторы выяснили очень важный факт, методом флуоресценции гистохимическим путем, что, как и было показано и ранее на животных, область истмуса богато иннервирована адренергическими короткими нейронами.

Овман и Сьоберг (1975) при экспериментах на кроликах обнаружили, что лечение 17-в-эстрадиола-бензоата увеличивает вдвойне уровень порадrenalина, а добавление прогестерона в более поздний период — нормализует его уровень. В экспериментах на обезьянах авторы показали (1975), что число флуоресцирующих аксонов в секреторную фазу эстрального цикла значительно выше, чем в пролиферативную фазу, однако не дают объяснения этому факту.

Моавад с соавт. (1977) исследовал влияние эстрогенов и прогестерона на адренергическую флуоресценцию и содержание порадrenalина у кроликов и у человека в области овидукта истмуса. В первой группе, состоявшей из 35 кроликов, вводили 5 мг этинил-эстрадиола в течение 12 дней, вторая группа (35 кроликов) — 5 мг этинил-эстрадиола в течение 7 дней, далее вводилось 5 мг этинил-эстрадиола+5 мг прогестерона в день; 5 дней дополнительно и 3-я группа (25 кроликов) — контроль, с введением инертной масляной основы. У человека брали образцы тканей после гистерэктомий, у этих женщин в периферической плазме брали заборы крови на содержание прогестерона и эстрогена (E_1) и эстрадиол (E_2). Эти результаты распределялись следующим образом (3 группы): 1 группа с низким уровнем эстрогенов и прогестерона (21 женщина), II группа — высокое содержание эстрогена и низкий уровень прогестерона в тканях (11 женщин) и 3-я группа — высокое содержание эстрогенов и прогестерона (15 женщин). Эстрогены определялись в нанограммах на 1 мл как E_1 (10+ E_2) менее 40 расценивали как низкий уровень и выше 40 — как высокий уровень. Метод гистохимической флуоресценции осуществлялся по Карлссон с соавторами. Норадrenalин в миометрии женщин определялся флуорометрически в модификации Зуспан, Кооли, (1970).

После этих предварительных замечаний переходим к из-

ложению этих результатов, разумеется ограничиваясь при этом основными направлениями и самыми представительными работами в соответствии с целями, а именно, важности полученных данных для акушерской практики. Выявлено, что при флуоресценции поперечного сечения истмуса у неполовозрелых кроликов (без инъекций гормонов) обнаруживаются флуоресцирующие пейротрансмиттеры, особенно в циркулярном мышечном слое. В то же время Мовад с соавт., (1977) в экспериментах на кроликах при введении эстрогенов в сочетании с прогестероном не выявили различий, как это было показано в работе Овман и Сьоберг. У женщин в фолликулярную и лютеальную фазу показано также наличие флуоресцирующих пейротрансмиттеров, особенно в области циркулярного мышечного слоя и в то же время не выявлено различия с введением эстрогенов и прогестерона в этих группах.

При химическом определении норэпинефрина в истмусе человеческих яйцеводов показано, что при низком уровне эстрогенов в крови имеется отчетливое повышение норэпинефрина в тканях, а высокий уровень эстрогена в крови дает низкий уровень в тканях норэпинефрина—это можно рассматривать как реципрокные взаимоотношения. Наличие прогестерона повышает уровень в тканях норэпинефрина. Результаты показывают, что уровни эстрогенов коррелируются с содержанием норэпинефрина в тканях и при высоком уровне эстрогенов отмечается низкий уровень норэпинефрина в тканях. Высокие физиологические уровни прогестерона отчетливо повышают количество норэпинефрина в тканях. Хотя авторами и не установлены взаимоотношения между половыми гормонами и флуоресценцией адренергических пейротрансмиттеров, но все же установлен факт, что не имеется различия в адренергических пейротрансмиттерах в фолликулярную и лютеальную фазу цикла в тканях у женщины.

Обратим особое внимание на серьезные исследования, в которых рассматриваются вопросы эффекта прогестерона на фармакологию адренорецепторов в половом тракте. Как известно, в половом тракте контрактильный ответ вызывается через а-рецепторы, а релаксирующий эффект через в-рецепторы. Относительная доминанта а- или в-адренергических рецепторов в матке, в ткани фаллопиевых труб и эффект одного или обоих половых гормонов на эти рецепторы изучался в ряде работ. При этом в выводах, заключениях обычно указывается, что при применении прогестерона наступает угнетение, а при введении эстрогенов—стимуляция (Патон, 1968, Тотхилл, 1967 и др.). В работе Мовад с соавт. (1977) у 83 женщин ис-

следовались вопросы взаимосвязи между уровнями гормонов в периферической крови эстрогена, эстрадиола и прогестерона с ответом *in vitro* овидуктала истмуса (в области маточных труб) к трансмуральной нервной стимуляции и ткани были соответственно классифицированы на 4 группы с низким уровнем эстрогенов и прогестерона, высокий уровень эстрогенов и низкий уровень прогестерона. При этом исследовались частота, тонус, кривая давления по методике Моавад (1975 а, Б и Хиггс с соавт., 1974). Установлена положительная корреляция между уровнем эстрогенов и стимуляцией параметров сократительной функции матки. Моавад показал, что активность α -рецепторов низкая в начале и в конце цикла, когда уровни эстрогенов низкие и их активность повышается в фолликулярную фазу с соответствующим повышением уровня эстрогенов. С другой стороны, активность β -рецепторов увеличивается в лютеальной фазе с наличием достаточных количеств прогестерона в крови, и это, возможно, играет существенную роль для вызывания релаксации циркулярной мышцы для осуществления овуляции.

Хотя эффект прогестерона на активность адренорецепторов становится все более ясным, мы еще не можем идентифицировать механизмы включения в процессы синтеза, высвобождения, разрушения и восстановления норадреналина в периферических аксонах полового тракта. К сожалению, гистохимическая флуоресценция не дает количественной оценки, а химический анализ ткани, с другой стороны, в определении содержания катехоламинов не дает возможности определять динамический процесс. Недавно было установлено, что норадреналин высвобождается из адренергических терминалей в большинстве тканей у человека по типу обратной связи под контролем простагландина E и путем пресинаптической α - и β -адренергических рецепторов (Моавад а, б, Штарке, 1972, Эnero, Лангер, Ротлин, Штефано, 1972, Лангер, 1975, Стярне, Брундиц, 1975, Недквист, Моавад, 1975). Недквист (1975) показал, что в истмической части труб норадреналин высвобождается из терминалей адренергических нервов под контролем одного из 3 указанных механизмов. Положительная обратная связь осуществляется через активацию пресинаптических β -адренергических рецепторов, ведущих к повышению высвобождения нейротрансмиттера. С другой стороны, активация пресинаптических α -адренорецепторов ведет к снижению высвобождения нейротрансмиттера. Природа пресинаптических и эффекторного органа адренергических рецепторов идентич-

ная, что позволяет их стимулировать или блокировать одними и теми же фармакологическими веществами.

Для наглядности приведенных суждений приводим схему по Мовад (1977) возможной взаимосвязи между половыми гормонами и терминалиями периферических адренергических нервов и эффекторным органом. Основные задачи по изучению адренергических средств сводятся к изучению их взаимосвязей с особенностями сократительной деятельности матки. Наиболее реальной п-ка представляется попытка изучить влияние адренергических средств на миометрии при доношенной беременности, в родах при различных осложнениях родового акта. Однако надо заметить, что подобных работ в литературе опубликовано мало.

В эксперименте Шнайдер-Аффельд, Рютгерс, Хютер, Кубли (1976) выявили, что в-адренергические вещества оказывают угнетающее влияние на амплитуду и частоту маточных сокращений с длительностью от 3 до 27 минут. Базальный тонус при этом не изменялся. Авторы это влияние объясняют действием веществ как стимулятор В₂-адренорецепторов, а также непосредственно на гладкую мускулатуру. В исследованиях Нохимсона, Риффеля, Оци-Яна, Крайтцера, Пауля, Хона (1974) изучалось влияние ритодрина на сердечно-сосудистую систему матери, состояние плода и маточную активность у 10 рожениц. При внутривенном введении ритодрина в дозе 150 мкг в мин. отчетливо наблюдалось снижение маточной активности и повышалась частота сердцебиения у матери с минимальными изменениями артериального давления. В процессе учащения сердцебиения у роженицы по данным электрокардиограммы не отмечено специфических изменений миокарда сердца. Ритодрин не оказывал существенного влияния на частоту сердцебиения, плодовую электрокардиографию и кислотно-основное состояние плода. В работах Липшиц (1973, 1976, 1977, 1978) изучался амниофиллип-дариват метилксантина, который блокирует действие фосфолиэстеразы и тем самым причинно аккумулирует циклическую аденозип-монофосфат (АМР) аденилмонофосфорная кислота—АМФ) и в 80% по данным автора может предупредить преждевременные роды. Кроме того, автор сравнил его действие при беременности и в родах путем изучения влияния в-симпатомиметиков на внутриматочное давление, которое регистрировалось трапсаб-доминанальным путем специальной каплей, при этом маточная активность измерялась под кривой схватки, интенсивность схватки над базальным тонусом и частота схваток каждые 15 минут. Иногда записи осуществлялись в положении роженицы

на боку с применением седативных средств, вводимых внутривенно—100 мг меперидина и 25 мг промазина—внутримышечно. Аминофиллин в дозе 250 мг вводился в течение 5 минут. Установлены важные факты: в-симпатомиметики при внутривенном или при приеме внутрь в виде таблеток уменьшает маточную активность, вызванную окситоцином на 30% от начального уровня. В то же время введение в-адреносимпатомиметиков в виде аэрозоля уменьшает маточную активность на 47% с очень минимальным материнским кардиоваскулярным эффектом. Так, частота пульса до введения препарата была $78,20 \pm 13,21$ мин., после введения $111,30 \pm 21,19$. Систолическое артериальное давление до введения было $119,20 \pm 7,61$ мм рт. ст., после введения — $124,30 \pm 11,87$ мм рт. ст. Диастолическое артериальное давление было до— $73,00 \pm 10,68$, после— $74,70 \pm 9,19$ мм рт. ст.

Изучение маточной активности до введения мипофиллина и после каждые 15 минут (всего 30 минут длительность записи) получены следующие данные: базальный тонус матки был $12,80 \pm 1,87$ мм рт. ст., после—первые 15 минут— $12,50 \pm 2,17$ и вторые 15 минут — $12,80 \pm 2,10$ мм рт. ст. Маточная активность в см² до была $2,11 \pm 0,18$, после — $1,82 \pm 0,27$ (р 0,01), через 15 минут — $1,83 \pm 0,40$. Интенсивность до введения препарата была $41,90 \pm 5,82$ после соответственно — $33,90 \pm 6,33$ (р 0,01) и $34,70 \pm 7,38$ (р 0,01). Частота сокращений была до $4,90 \pm 0,88$, после— $4,95 \pm 1,07$ и $5,25 \pm 1,44$.

При анализе таких случаев нельзя ограничиться простой констатацией фактов, для акушерской науки и практики важно в таких случаях установить: содержат что-либо новое собой вещества, не имеющие перспективы.

Можно не сомневаться, что применение адренергических средств, как показывают пока немногочисленные работы современных авторов (Чекановского, 1977, Кежке, 1977, Кордса, 1977, Хюттера, 1977, Ропке с соавт., 1977, Вейдингера с соавт., 1977, Сошка, Кравчук, Сипович, Урбан, Роцнапски, 1979, Сошка, с соавт., 1980 и др.) показало высокую эффективность применения бета-миметиков при лечении ряда аномалий родовой деятельности. Сошка с соавт., (1979, 1980) применял партусистен при повышенном базальном тонусе матки, дискоординированных маточных сокращений, так как известно, что дискоординация и повышение базального тонуса в родах в паузе между схватками, как правильно указывают авторы, принадлежат к осложнениям, клинически трудным с точки зрения терапевтического воздействия. Повышенный тонус матки понижает амплитуду сокращений и, таким образом, тормозит те-

чение родового акта, приводя к болезненным маточным сокращениям. Одним из наиболее распространенных методов является применение веществ спазмолитического действия. Авторы у 12 рожениц под контролем кардиотокографии изучали влияние партусистена, вводимого в дозе 0,5 до 1 мкг/мин. внутривенно. После введения препарата отмечается уменьшение частоты сокращений и постепенное понижение исходного тонуса матки. В 4 наблюдениях авторы отметили, что исходный базальный тонус подвергался внезапному понижению (ниже 10 мг). Сократительная деятельность матки характеризуется меньшей частотой сокращений при возросшей амплитуде. В первые 30—60 минут при соответствующей подобранной дозе препарата сократительная деятельность матки нормализовалась. У 2 рожениц при увеличении дозы препарата до 1,5 мкг/мин. зарегистрировано минимальное понижение исходного тонуса. Таким образом, партусистен в случаях повышенного тонуса матки благоприятно влияет на качество сократительной деятельности матки и позволяет закончить роды через естественные родовые пути. При этом партусистен в настоящее время принадлежит к сильнейшим токолитическим средствам. Механизм его действия связан с повышением клеточной концентрации $3',5'$ -цАМФ, который понижает сократительную возбудимость клеток мышцы матки. По данным литературы $3',5'$ -цАМФ ослабляет стимулирующее действие окситоцина и ионов Ca^{++} на матку. Сошка с соавт. (1978, 1979) подчеркивает также необходимость применения бета-адреномиметиков в случаях передозировки окситоцина и угрожающей асфиксии плода. Существенно, что в двух приводимых авторами наблюдениях, где влияние партусистена было незначительным, родоразрешение провели кесаревым сечением из-за отсутствия прогресса в родах, а также угрозы асфиксии плода. В исследованиях Шомоги, В. Агота, Б. Жоллаи, Ф. Линтнер, В. Вист (1978) также показано, что состояние сокращения гладкой мышцы в матке определяется внутриклеточной концентрацией свободного Ca^{++} . Общеизвестно, что внутриклеточная концентрация свободного Ca^{++} в пределах около 10 нМ максимально активирует сократительные элементы, тогда как при концентрации 100 нМ и ниже мышца полностью расслабляется. Кальций локализуется в митохондриях, в саркоплазматическом ретикулуме, возможно также в эндоплазматическом ретикулуме и на поверхностях оболочек клеток. Хорошо известно, что различные гладкие мышцы, в частности, матка состоит из продольных и круговых мышц, но продольные и круговые мышцы отвечают различными реакциями на электрическую стимуля-

цию. В круговой мышце кальций, реагирующий на сигнал, быстро изолируется, но в продольной мышце концентрация внутриматочного свободного кальция быстро возрастает по данным Кирияма с соавт. (1976). Тем не менее здесь необходимо заметить, что наши знания о гормональных факторах, контролирующих концентрацию кальция в цитоплазме гладкой мышцы, все еще незначительны. Имеются некоторые экспериментальные данные, касающиеся воздействия *in vitro* различных гормонов и лекарств на перенос кальция главным образом субклеточных фракциях ткани миометрия. Так, Карстен (1974) показал, что прогестерон способствует накоплению кальция в микросомной фракции матки рогатого скота (коровы), что ведет к ослаблению деятельности миометрия. С другой стороны, простагландины и окситоцин оказывают тормозящее воздействие на аккумуляцию кальция. Прогестерон является антагонистом действия простагландинов и окситоцина, хотя простагландин F_{2a} и окситоцин могут действовать через различные механизмы или в различных точках клетки. Прогестерон блокирует воздействие прогестерона F_{2a} и окситоцина на связывание кальция и способствует непрерывной аккумуляции кальция в микросомах. Воздействие пропротеренола и панаверина повышало усвоение кальция миометрием человека. И. Шомоги с соавт. (1978) показали, что окситоцин, прогестерон или бета-адреномиметические лекарства не оказывают действия на натрий- и K^+ -АТФазную активность фракции оболочки клетки миометрия. На основе воздействия гормонов и лекарств на перенос кальция в миометрии можно сделать вывод, что действие указанных гормонов и лекарств в АТФ-зависимом переносе кальция может явиться основой физиологической регуляции работы матки. Сравнительная оценка в-адреномиметиков— ритодрина и фенотерола по данным Рарриса, Терри, Богаерта (1980) у 24 здоровых рожениц в периоде раскрытия фенотерола в дозе 1—4 мг/мин, или ритодрина в дозе 100—400 мг/мин, отметили зависимое от дозы сходное и обратимое уменьшение активности матки, хотя длительность токолитического действия (после отмены препарата) была больше у ритодрина. Не выявлено отрицательного влияния препаратов на плод, течение родов, послеродового периода по данным клинико-физиологических методов исследования — кардиотокографии, актуальной pH артериальной и венозной крови, а побочные эффекты у роженицы — тахикардия, увеличение пульсового артериального давления, головокружение, тремор, тошнота, потливость и др. были одинаковыми. Оба вещества вызывали остановку родов и раскрытие шейки мат-

ки лишь в максимальных дозах, а реакция роженицы уменьшалась или не уменьшалась. Относительная активность ритодрина к фенотеролу по токолитическому действию составляла 1:100. Полагают, что использование токолитических средств при повышенной активности матки может уменьшить количество оперативных родов.

Помимо введения партусистена, нами был применен ютопар у 80 рожениц ритодрина фирмы «Филлис-Дупхар». Препарат применяли внутривенно, капельно в 250 мл стерильного физиологического раствора. При этом введение препарата начиналось с начальной дозы 0,05 мг/мин и постепенно каждые 10 минут доза препарата увеличивалась на 0,5 мг/мин до тех пор, пока не отмечалась нормализация родовой деятельности, по данным клиники, кардиотокографии и постоянной записи внутриматочного давления. Наши наблюдения показывают, что эффективная доза клиническая ритодрина при лечении дискоординированной и чрезмерной родовой деятельности находится в пределах 0,2—0,35 мг/мин. Выявлено также спазмолитическое действие ютопара на сокращения матки, при этом продолжительность родов с учетом степени раскрытия маточного зева к началу применения ютопара показала, что в среднем отмечено укорочение длительности родов на 2ч. 15 минут. Не выявлено неблагоприятного влияния ютопара на состояние плода и поворожденного. В дальнейшем, до выписки из стационара, развитие детей было без особенностей. В методическом плане крайне существенно подчеркнуть, что применение бета-адреносиметиков, но применяемой нами методике, необходимо проводить в положении роженицы на боку, не менее 15°, для профилактики возможных гипотензивных реакций. Преимуществом ютопара перед партусистеном, даже при длительном применении до 4—6 ч. является меньшее количество побочных эффектов.

Высокоэффективным препаратом, который нами был применен в родах с целью регуляции родовой деятельности, при остром дистрессе плода, при токолизе перед операцией кесарева сечения применялся бриканил, производства фармакохимического завода Егит (Венгрия) по лицензии шведской фирмы «Астра». Бриканил (Тербуталин) применяется в клинической практике с 1970 г., особенно широкое распространение получал при лечении бронхиальной астмы и лечении угрожающих преждевременных родов, а также других патологических состояний. Как известно, гладкие мышцы бронхов, так же, как и матки, содержат рецепторы типа бета₂. Их стимуляция приводит к релаксации обоих органов (Шеффер, 1977,

Чекановски. Копке, 1977). В условиях ин витро бриканил блокирует контрактильность изолированной матки человека и поэтому препарат нашел наиболее широкое применение в акушерской практике при лечении угрожающих и начавшихся преждевременных родов. Важно подчеркнуть, что бета-адреномиметики, типа бриканила могут оказывать благотворное влияние на проходимость бронхиального дерева у рожениц при позднем токсикозе беременных. В исследованиях, проведенных в Институте акушерства и гинекологии АМН СССР А. Х. Исеевыс (1980), было показано, что к концу нормальной беременности значительно усиливается легочная и альвеолярная вентилляция, более чем в 1,5 раза по сравнению с соответствующими величинами у небеременных женщин. В конце нормальной беременности как в покое, так и после нагрузки существенных изменений бронхиальной проходимости не найдено. Выявлена, однако, тенденция к небольшому снижению бронхиальной проходимости, которая выражается в изменении соотношения между максимальными объемными скоростями вдоха и выдоха. Это, повидимому, связано с изменением структуры жизненной емкости легких: уменьшением резервного объема выдоха в результате повышения внутрибрюшного давления и высокого стояния купола диафрагмы у беременных, ослаблением активности мышц живота, участвующих в выдохе, возрастанием к концу беременности содержания в крови биологически активных веществ бронхосуживающего действия — гистамина, серотонина, ацетилхолина, простагландина Φ_2 и др. При умеренно выраженном токсикозе, по данным А. Х. Исеева, проходимость дыхательных путей по сравнению с нормальной беременностью имеет тенденцию к некоторому ухудшению — длительность выдоха в большей степени преобладает над длительностью вдоха, чем у здоровых беременных. Это может иметь клиническое значение при сочетании беременности с легочной патологией или под влиянием эндо- или экзогенных веществ, способных изменить бронхиальную проходимость. Имеются до настоящего времени лишь единичные сообщения о применении бриканила при срочных родах (Андерссон, Бенгтссон, Ингемарссон, 1975), у 14 рожениц вводили внутривенно от 10 до 20 мкг/мин. эффективно способствовал угнетению маточной активности. Введение 250 мкг. уменьшает также и маточную активность при внутривенном введении окситоцина. Существенно, что не было серьезных побочных эффектов, лишь за исключением устойчивой тахикардии у матери. Инфузии бриканила в дозах 5—20 мкг/мин. эффективно снижали активность матки, вызванную простагландином Φ_2 .

Эффект проявляется немедленно. Нами применялся бриканил внутривенно и внутримышечно по 1 мл (0,0 мг) сульфата тербуталина в 1 мл водного раствора. В одной таблетке содержится 2,5 мг тербуталина. Однако надо заметить, что многие вопросы остаются неизученными при применении бета-адреномиметиков, в частности, влияющие на различные отделы матки, при сочетании их с другими веществами, при осложненном течении беременности, родов, сопутствующих экстрагенитальных заболеваниях.

Немало проблем ждут своего решения: за последние годы появляется ряд сообщений о возможности применения бета-адреномиметиков в виде так называемого предоперационного токолиза при производстве операции кесарева сечения. Так в немногочисленных работах (П. Комитова, А. Шерева, 1981, Каукипена с соавт., 1978) применялись бета-адреномиметики. Здесь крайне важно подходить дифференцированно к их применению перед операцией кесарева сечения. Это обусловлено тем, что, как показывают исследования Гиммельфарб Г. Н., Овчинникова И. В., Клейнгермана В. Е., Ким Н. П. (1981) при изучении последовательного введения обзидана и поводрина на метаболизм углеводов в условиях различных видов общей анестезии, в частности, общей анестезии морфином и пейролептанальгезией приводили к активации паратозо-фосфатного пути расщепления глюкозы и сохранению достаточной активности ликолиза и гликогенолиза. Фторотан и эфир вызывали активацию альдозазы и значительное накопление в крови лактата. В условиях уже измененного общими анестетиками метаболизма на адренореактивные структуры обзидан, поводрин, оказывают влияние на метаболизм углеводов. Авторы полагают, что изучение характера и интенсивности изменений углеводного обмена, вызванного адренергическими препаратами на фоне различных видов анестезии, способствуют определению целесообразности их применения в анестезиологической практике. Согласно утверждениям Чапг (1981), при изучении анестезиологических трудностей, связанных с терапией антагонистами бета-адренорецепторов, показано, что, несмотря на большое количество применяемых в-блокаторов, их действие у больных с ишемической болезнью сердца или гипертензией приближается к действию пропранолола. Не менее, чем у 3% больных могут развиваться осложнения при использовании пропранолола в кардиологической практике. Чапг подчеркивает, что умеренные, поддерживающие дозы в-блокаторов отменять или уменьшать перед операцией не следует. В этой же связи важное значение приобретает воп-

рос, что при выборе анестетика следует помнить, что фторотан (галотан) и морфин усиливают угнетение кровообращения, вызываемое в-блокаторами. При циркуляторных осложнениях на фоне в-блокаторов следует использовать стимуляторы в-рецепторов, а также атропин, амиофиллин, гликозиды, кальций, глюкоген. Нежелательно в ходе наркоза применять сукцинилхолин из-за его мускаринового эффекта и д-тубокурарии из-за ганглиоблокирующего действия, лучше использовать панкуроний. Прозерин на фоне в-блокаторов следует применять дробно и обязательно с атропином. На необходимость применения ритодрина с атропином при операции кесарева сечения указывают С. Кауниен и Л. Кауниен (1978).

Гораздо сложнее учитывать адренергические реакции на анестезию. Так, в исследованиях Хоар, Нелсона, Мангапо, Бантона и Хикли (1981) было показано, что морфин в дозе 3 мг/кг и диазепам в дозе 0,25—0,35 мг/кг увеличивал адренергический ответ — концентрация норадреналина увеличилась в два раза с 246 ± 31 до 488 ± 85 пг/мл, а адреналин увеличивался в 4 раза с 129 ± 20 до $570 \pm 18,2$ пг/мл в плазме крови. Отсюда было сделано заключение, что применение высоких концентраций морфина для анестезии резко активизирует симпатическую нервную систему, вызывающую периферическую вазодилатацию. Введение диазепама после морфина обеспечивает выключение сознания, усиливает гипотензивный эффект морфина, что связано со снижением уровня катехоламинов в плазме крови, так как введение диазепама ведет к снижению катехоламинов, а также сердечного и ударного объема и среднего артериального давления с 84 ± 5 мм рт. ст. до 73 ± 3 мм рт. ст. Эти данные необходимо учитывать анестезиологам, работающим в области акушерской анестезиологии и врачам-акушерам при назначении различных обезболивающих средств в родах в сочетании или на фоне применения антиадренергических средств. Разумеется, в этой области предстоит еще многое сделать и перспективы этой проблемы обширные и обнадеживающие.

8. 3. Сочетанное применение бета-адреномиметиков с простагландинами и окситоцином

Большое значение должно придаваться вопросу сочетанного применения адренергических средств, как в-блокаторов, так и а- и в-адреномиметиков в сочетании с окситоцическими средствами. Попытаемся вкратце определить место этой проблемы в общем комплексе исследований. Сейчас отметим, что

в руководстве по международной статистической классификации болезней (ВОЗ, Женева, 1980) в разделе осложнения беременности, родов и послеродового периода выделяются осложнения беременности, родов и послеродового периода, выделяются осложнения, возникающие преимущественно во время родов и родоразрешения: затрудненные роды— вследствие неправильного положения плода к началу родов; вследствие аномалий костного таза; аномалий мягких тканей таза; например, выпадение передней губы шейки матки; низкое (глубокое) поперечное стояние головки и стойкое прямое стояние головки, задний или передний вид; трудные роды (дистоция) вследствие предлежания плечика (включенное плечико), сцепление (коллизия) близнецов; ненаучная попытка вызвать роды; неудачная операция наложения щипцов или применение вакуум-экстрактора; другие, как, например, трудные роды (дистоция) из-за плода или из-за матери.

Особо выделены нарушения родовой деятельности.

Первичная слабость родовой деятельности: первичная инерция матки, гипотоническая дисфункция (гипотония) матки первичная, отсутствие прогрессирующего раскрытия шейки матки.

Вторичная слабость родовой деятельности: вторичная инерция матки, гипотоническая дисфункция (гипотония) матки вторичная. Прекращение схваток после нормальной родовой деятельности (в I или II периоде родов).

Другая и неуточненная слабость родовой деятельности: атония матки, беспорядочные схватки (беспорядочная родовая деятельность). Нерегулярные схватки (нерегулярная родовая деятельность), слабые схватки.

Стремительные роды.

Гипертонические, некоординированные или затянувшиеся сокращения матки: Шеечный спазм. Контракционное кольцо (трудные роды, или дистоция). Дискоординированная родовая деятельность. Сокращения матки в виде песочных часов. Гипертоническая дисфункция (гипертония) матки. Некоординированная деятельность матки. Ретракционное кольцо (патологическое) Баудля. Тетаническое сокращение. Дистоция матки. Спазматические сокращения матки.

Затяжные роды.

Затянувшийся первый период.

Затянувшиеся роды неуточненные.

Затянувшийся второй период.

Задержка рождения второго плода из двойни, тройни

Нами была разработана методика регуляции родовой деятельности у рожениц при осложненном течении родов и беременности сочетанием бета-адреномиметиков и простагландинов E_2 , простагландинов Φ_2a (эпзапроста), простагландина 15-метил- Φ_2a .

Обоснованием к сочетанному применению простагландинов и бета-миметиков послужили следующие обстоятельства. Фармакологическими исследованиями А. Н. Кудрина, Г. С. Короза (1977) было показано, что блокирование бета-адренорецепторов миометрия кролика не влияет на возбуждение его а-адренорецепторов. Кроме того, авторы выявили, что стимулирование простагландином Φ_2a специфических функциональных структур плазматических мембран клеток миометрия создает благоприятные условия для проявления возбуждающей активности а-адренорецепторов. Во-вторых, современными исследованиями установлено, что периферический отдел симпатической нервной системы образуется нейронами, тела которых сосредоточены в так называемых сегментарных ганглиях. (О. Авакиян, 1977 и др.).

Нами у 60 женщин при доношенной беременности применялся простагландин Φ_2a (эпзапрост) и простагландин E_2 внутрь. У 42 рожениц применялось сочетание бета-адреномиметиков с простагландинами, в частности, применялся партусистен и ютопар (ритодрин) соответственно в дозах 0,05 и 1,5—мкг/мин.

Методика применения препаратов: у рожениц при наличии слабости родовой деятельности, особенно с элементами дискоординации 5 мг простагландина Φ_2a растворяли в 500 мл физиологического раствора и вводили с частотой капель 8—12 в минуту. При отсутствии выраженного клинического эффекта каждые полчаса частоту капель увеличивали на 4, максимумно до 40 капель в минуту. Максимальная доза эпзапроста на протяжении родового акта составила 10 мг (2 ампулы). Бета-адреномиметики начинали вводить через 30—45 минут после введения простагландина, особенно в тех случаях, когда на кардиотокографических кривых или гистерограммах появлялись схватки дискоординированного характера, или повышался базальный тонус или возникали так называемые «комплексы окситоциловых маточных сокращений», при учащении схваток более 4—5 за 10 минут целесообразно применение бета-миметиков с частотой капель 6—10 в минуту. Применение бета-адреномиметиков целесообразно проводить под контролем паружной или внутренней гистерографии. Применение сочетания бета-миметиков с простагландинами у рожениц при ос-

ложненном течении родового акта показывает, что общая продолжительность родов у первородящих составила 16 ч. 08 мин. \pm 54 мин., у повторнородящих — 13 ч. 06 мин. \pm 42 мин.

Результаты проведенных исследований показывают, что при сочетанном применении простагландинов и бета-адреномиметиков отмечается усиление и удлинение маточных сокращений и умеренное увеличение базального тонуса. Однако одним из главных действий данного сочетания является выраженное действие в виде усиления активности нижнего сегмента как по данным наружной многоканальной гистерографии, так и особенно двухканальной внутренней гистерографии. По-видимому, механизм действия простагландинов в сочетании с бета-адреномиметиками заключается не только в усилении сократительной способности миометрия, но и в избирательном действии этих веществ на нижний сегмент матки (В. В. Абрамченко, Н. И. Доццов, 1979, Ю. И. Новиков, В. В. Абрамченко, Н. И. Доццов, Т. Г. Татаринов, 1979).

В заключение необходимо подчеркнуть, что основными показаниями для применения бета-адреномиметиков в родах являются:

- 1) роды, при которых отмечается чрезмерно интенсивная сила маточных сокращений до 80—100 мм рт. ст.;
- 2) при наличии чрезмерных маточных сокращений — 5 и более маточных сокращений за 10 минут;
- 3) при сочетании чрезмерной интенсивности и частоты маточных сокращений;
- 4) при повышенном базальном (основном) тонусе матки в паузах между схватками (свыше 12 мм рт. ст. по данным внутренней гистерографии);
- 5) дискоординированная маточная активность с наличием схваток неправильной формы, нарушением так называемого «тройного психоходящего градиента маточных сокращений», нарушением их ритма, ритма двойных и тройных схваток, типа тахисистолии;
- 6) при нарушении состояния плода при фето-плацентарной недостаточности;
- 7) при нарушении симптомов нарушения жизнедеятельности плода, обусловленных аномалиями родовой деятельности, так называемая «реанимация внутриутробного плода» бета-адреномиметиками как в период раскрытия, так и во втором периоде родов;
- 8) применение бета-адреномиметиков при остром токолитическом действии при павшей асфиксии плода за 20—30 минут до производства операции кесарева сечения;
- 9) при лечении патологического прелиминарного периода.

ГЛАВА 9. РОЛЬ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

В ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ОХРАНЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Охрана здоровья плода и ребенка является одной из важнейших проблем здравоохранения, имеющей государственное значение (Н. М. Побединский, Л. В. Тимошенко, 1982). Е. М. Вихляева (1982) подчеркивает, что одним из кардинальных вопросов, определяющих стратегию акушерства в современных условиях, является профилактика и раннее выявление возникающих в процессе родового акта осложнений со стороны матери и плода, что дает возможность своевременного выбора оптимального метода родоразрешения. Автор подчеркивает, что созданы реальные возможности своевременного выявления страдания плода в интранатальных условиях, что в сочетании с адекватной перинатальной диагностикой и рациональным ведением родового акта обеспечивает основу для снижения перинатальной заболеваемости и смертности. Т. Е. Ивановская (1976) с точки зрения этого состояния как основного заболевания или основной причины смерти и исходя из физиологии внутриутробного и внеутробного существования, предлагает в патологоанатомическом диагнозе формулировать, какая асфиксия — плода или новорожденного — имеет место в данном конкретном случае. При асфиксии плода предлагается решать вопрос о наличии или отсутствии основного заболевания плода — предшествующей до развития асфиксии болезни плода, фетопатии. При асфиксии новорожденного предлагается в качестве основного заболевания рассматривать анатомический субстрат, лежащий в основе нарушения акта дыхания новорожденного. Этим субстратом, по мнению Т. Е. Ивановской, (1976) чаще всего являются пневмонии — пневмониты, пневмопатии новорожденных относятся глубокая аспирация околоплодных вод и их содержимого, ателектаз, отек и кровоизлияния, гиалиновые мембраны. По данным Т. Е. Ивановской, А. Г. Талалаева (1975) — асфиксия как основной патологоанатомический диагноз была зарегистрирована в 76,6% всех вскрытий мертворожденных и умерших новорожденных.

В Руководстве по международной статистической классификации болезней Всемирной организации здравоохранения (Женева, т. 1, 1980) в виде отдельной главы выделены — «отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде»,

т. е. состояния, происхождение которых по времени связано с перинатальным периодом, даже если смерть или заболевание наступает позже.

1. Поражения плода или поворожденного, обусловленные состоянием матери, не связанными с настоящей беременностью: артериальная гипертония у матери; болезни почек и мочевыводящих путей у матери; инфекционные болезни матери, но без проявления этих болезней у плода или поворожденного; другие хронические болезни системы кровообращения и органов дыхания у матери; расстройства питания у матери; травмы матери; хирургические операции у матери, при этом исключены кесарево сечение на матке или тазовых органах; хирургические вмешательства, попадающих в организм через плаценту или с грудным молоком, исключены при этом — воздействие анестезирующих и анальгезирующих лекарственных средств, применяемых во время родов и родоразрешения; другие, неучтенные.

2. Поражения плода или поворожденного, обусловленные осложнениями беременности у матери: истмико-цервикальная недостаточность; преждевременный разрыв оболочек; олигогидрамнион, полигидрамнион, гидрамнион, многоводие; внематочная беременность, абдоминальная беременность; многоплодная беременность (тройня, двойня); смерть матери; неправильные предлежания плода перед родами (тазовое предлежание, наружный поворот, поперечное положение, неустойчивое положение); другие неучтенные.

3. Поражения плода или поворожденного, обусловленные осложнениями со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек: предлежание плаценты; другие осложнения, связанные с низкой массой тела, у которого отмечаются также приценты, внезапное кровотечение, родовое кровотечение, повреждение плаценты при амниоцентезе, кесарево сечение или хирургическом вмешательстве, потеря крови у матери, преждевременное отделение плаценты); другие и неучтенные морфологические и функциональные аномалии плаценты (плацентарная дисфункция, инфаркт, недостаточность плаценты); синдром плацентарной трансфузии — аномалии плаценты и пуповины, вызывающие синдром трансфузии от плода к плоду при многоплодной беременности или другие трансплацентарные трансфузии; выпадение пуповины; другие виды сдавливания пуповины (обвитие пуповины вокруг шеи, запутывание пуповины, узел пуповины); другие и неучтенные состояния пуповины (короткая пуповина, предлежание сосуда (ваза прев-

на); хориоамнионит (меббранит, плацентит); другие аномалии хориона и амниона; неуточненные аномалии хориона и амниона.

4. Поражения плода и новорожденного, обусловленные другими осложнениями родов и родоразрешения: родоразрешение в тазовом предлежании и с экстракцией плода; другие виды неправильного предлежания и положения плода и диспропорция размеров таза и плода, влияющие на роды и родоразрешение.

5. Поражения плода или новорожденного, обусловленные состояниями: суженный таз; стойкое высокое прямое стояние головки, задний вид; поперечное положение; родоразрешение с применением щипцов; родоразрешение с применением вакуум-экстрактора; родоразрешение с помощью кесарева сечения; применение у матери анестезии и анальгезии, т. е. реакции и интоксикации, возникающие при введении матери препаратов опиума и транквилизаторов во время родов и родоразрешения за исключением синдрома лекарственной абстиненции у новорожденного; стремительные роды; быстрый второй период родов; нарушения сократительной деятельности; другие осложнения родов и родоразрешения; аномалии мягких тканей тазовых органов у матери; плодоразрушающие операции для облегчения родоразрешения, искусственные роды; неуточненные.

6. Замедление роста и недостаточность питания плода: «маловесный для срока» плод без упоминания о недостаточности питания, низкая для срока беременности масса тела новорожденного «малорослый для срока»; «маловесный для срока» плод с признаками недостаточности питания; новорожденный с низкой массой тела, у которого отмечаются также признаки недостаточности питания, такие, как сухость, шелушение кожи и отсутствие подкожной клетчатки; недостаточность питания плода без упоминания о «маловесном для срока», т. е. новорожденный, у которого нет снижения массы тела соответственно сроку беременности, но отмечаются признаки недостаточности питания, такие, как сухость, шелушение кожи и отсутствие подкожной клетчатки; задержка роста плода неучтенная.

7. Расстройства, связанные с укорочением срока беременности, а также с низкой массой тела при рождении неуточненной причины: крайняя незрелость, т. е. когда масса тела при рождении ниже 1000 г (или срок беременности менее 28 полных недель); другие случаи недоношенности — недоношенность или малые размеры ребенка.

8. Расстройства, связанные с удлинением срока беремен-

ности и большой массой тела при рождении: чрезмерно крупный ребенок — когда масса тела при рождении составляет 4500 г и более; другие «крупновесные для срока» дети — другие плоды или поворожденные, масса тела или рост которых при рождении превышает соответствующие данному сроку беременности показатели, независимо от ее срока; переносивший ребенок, но не «крупновесный для срока» — плод или ребенок, родившийся в срок беременности 294 дня или более (42 или более полных недель), масса тела или рост которого превышает соответствующие сроку беременности показатели.

9. Родовая травма: субдуральное и церебральное кровоизлияние — уточненное как возникшее в результате родовой травмы, аноксии или гипоксии в родах субдуральная гематома (локализованная), разрыв мозжечкового намета; повреждение волосистой части головы — кефалогематома, повреждение волос от вакуум-экстрактора, массивное субапоневротическое надчерепное кровоизлияние; перелом ключицы; другие повреждения скелета — перелом длинных костей, костей черепа; повреждение позвоночника и спинного мозга; повреждение лицевого нерва — паралич лицевого нерва; повреждение плечевого сплетения — паралич Эрба, паралич Клюбке; повреждение других черепных и периферических нервов; другая — повреждение глаза, гематома (печени субкапсулярная) яичка, вульвы, разрыв печени, селезенки, скальпированная рапа, травматическая глаукома; неуточненная.

10. Внутриматочная гипоксия и асфиксия при родах; смерть плода от асфиксии или аноксии до начала родов или в неуточненное время; смерть плода от асфиксии или аноксии во время родов; расстройство (дистресс) у плода до начала родов при рождении живого ребенка; живорожденный ребенок с признаками внутриутробной гипоксии до начала родов — нарушение частоты сердцебиений у плода, плодный (ая) или внутриматочный (ая) ацидоз, аноксия, асфиксия, дистресс, гипоксия, меконий в околоплодной жидкости, отхождение мекония, которые впервые отмечены до начала родов при рождении живого ребенка; расстройство (дистресс) у плода, впервые отмеченное во время родов, при рождении живого ребенка; живорожденный ребенок с признаками внутриутробной гипоксии во время родов или родоразрешения — нарушение частоты сердцебиения у плода, плодный (ая) или внутриматочный (ая): ацидоз, аноксия, асфиксия, дистресс, гипоксия, меконий в околоплодной жидкости, отхождение мекония, которые впервые отмечены во время родов или родоразрешения

при рождении живого ребенка; расстройство (дистресс) у плода неуточненное при рождении живого ребенка; живорожденный ребенок с признаками внутриутробной гипоксии, выявленной до окончательного родоразрешения, но без уточнения, наступила ли она до начала или во время родов — нарушение частоты сердцебиений у плода, плодный (ая) или внутриматочный (ая): ацидоз, аноксия, асфиксия, дистресс, гипоксия, меконий в околоплодной жидкости, отхождение мекония, как неуточненное (ый) и как впервые отмеченное (ый) (ая) до начала или во время родов при рождении живого ребенка: тяжелая асфиксия при рождении — пульс при рождении менее 100 ударов в минуту, замедляющийся или установившийся, дыхание отсутствует или затруднено, кожа бледная, мышцы атоничны, оценка по шкале Апгар через одну минуту после рождения 0—3 «белая асфиксия»; средняя или умеренная асфиксия при рождении — нормальное дыхание не установилось в течение первой минуты после рождения, но частоты сердцебиений 100 и более ударов в минуту, имеет место незначительный мышечный тонус, незначительный ответ на раздражение. Оценка по шкале Апгар через одну минуту после рождения 4—7 «синяя асфиксия»; неуточненная асфиксия при рождении у живорожденного — аноксия, асфиксия, гипоксия.

11. Синдром респираторного расстройства (дистресса): гиалиновые мембраны (болезнь легких); синдром идиопатического респираторного расстройства (дистресса) у новорожденного.

12. Другие респираторные состояния у плода и новорожденного: врожденная пневмония — инфекционная пневмония, возникшая до рождения; синдром массивной аспирации: синдром аспирации мекония, пневмонит: аспирационный у плода, мекониевый; интерстициальная эмфизема и родственные состояния — пневмомедиастинум, пневмоперикардium, пневмоторакс, возникшие в перинатальном периоде; легочное кровоотечение: альвеолярное (легочное), интраальвеолярное (легочное), массивное легочное, возникшее в перипатальном периоде; первичный ателектаз — незрелость легких; другие и неуточненные ателектазы: частичный, коллапс легких, возникший в перинатальном периоде; транзиторный тахипноз у новорожденного — тахипноз, обычно полностью компенсируемый в течение первых шести часов после рождения; хроническая респираторная болезнь, развившаяся в перинатальном периоде — бронхолегочная дисплазия, синдром Вильсона-Микити; другие респираторные состояния после рождения: приступы апноэ, приступы ацидоза, респираторное расстройство (дистресс),

респираторная недостаточность, возникшая в перинатальном периоде; неуточненные.

13. Инфекции, специфичные для перинатального периода — приобретенные до или во время родов через пуповину; врожденная краснуха — пневмония при врожденной краснухе; врожденная цитомегаловирусная инфекция; другие врожденные инфекции — герпес простой, листериоз, малярия, врожденный токсоплазмоз, туберкулез; столбняк новорожденного; омфалит у новорожденного, инфекционный мастит новорожденного, конъюнктивит и дакриоцистит новорожденного, кандидамикоз новорожденного; другие инфекции, специфичные для перинатального периода — внутриамниотическая инфекция плода, вызванная клостридиями, кишечной палочкой, внутриутробный сепсис плода, инфекция мочевыводящих путей у новорожденного, септицемия (сепсис) новорожденного.

14. Кровотечение у плода и новорожденного: кровопотеря у плода с потерей крови плодом из перерезанного конца пуповины при однойяйцевой двойне, плаценты, разорванной пуповины, подлежащего сосуда (ваза превия), обескровливание плода. Кровотечение у плода в другого близнеца при однойяйцевой двойне, кровеносное русло матери; внутрижелудочковое кровоизлияние; субаранхиоидальное кровотечение, кровотечение из пуповины после рождения — соскальзывание лигатуры с культи пуповины, желудочно-кишечное кровотечение, кровоизлияние в падночечник, кровоизлияние в кожу: кровоподтек, экхимозы, петехии, поверхностная гематома у плода и новорожденного, другие формы, неуточненное.

15. Гемолитическая болезнь плода или новорожденного, обусловленная изоиммунизацией.

16. Другие виды перинатальной желтухи — при наследственной гемолитической анемии и др.

17. Эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ, специфичные для плода и новорожденного.

18. Гематологические нарушения у плода и новорожденного.

19. Расстройства системы пищеварения в перинатальном периоде.

20. Состояния, затрагивающие наружные покровы и терморегуляцию у плода и новорожденного.

21. Другие и неточно обозначенные состояния, возникающие в перинатальном периоде.

Завершая рассмотрение общих границ классификации состояний плода и новорожденного, мы должны перейти к анализу фето-плацентарных отношений при лечении угрожающих

преждевременных родов, регуляции сократительной функции матки в конце беременности и при аномалиях родовой деятельности, при остром дистresse (расстройстве плода) перед производством операции кесарева сечения, при лечении угрожающей и начавшейся асфиксии плода, при плацентарной недостаточности различной этиологии. Нельзя сказать, чтобы этот аспект проблемы находился до сих пор вне внимания исследователей. Однако, вопрос о состоянии фето-плацентарной системы в основном остается мало изученным, в связи с чем в литературе имеются довольно противоречивые, непонятные исследования по влиянию бета-адреномиметиков на состояние плода и новорожденного, состояние плаценты, маточно-плацентарный кровоток. И. П. Крутьковская (1978) при лечении угрожаемых преждевременных родов партусистеом выявила у данного контингента беременных, независимо от введенной дозы препарата, длительности курса лечения, отмечалась нормализация и повышение гормонопродуцирующей активности фето-плацентарной системы, в частности, при определении остриола, эстрадиола, прогестерона, плацентарного лактогена в крови. При этом, по сравнению с сульфатом магния, при лечении партусистеом получены наиболее значительные изменения гормональных показателей фето-плацентарной системы.

Все убедительнее становятся утверждения о том, что широкое внедрение бета-адреномиметиков открывает все новые аспекты клинической фармакотерапии различных акушерских осложнений (А. Т. Бунин, Е. М. Вахляева, 1978). Авторы изучали влияние терапии бета-адреномиметиками на состояние внутриутробного плода при беременности высокого риска, в частности, у 70 беременных использовался партусистеом и ётопар. Основными показаниями для применения препаратов явились: наличие угрозы преждевременного прерывания беременности (51 беременная) и у 19 — гипотрофия внутриутробного плода на фоне длительно протекающего сочетанного токсикоза. При проведении терапии существенных изменений гемодинамики не выявлено. Состояние плода изучалось кардиотокографом «Симепс». Выявлена положительная динамика кардиотокограммы в виде стабилизации базального уровня частоты сердцебиения плода, уменьшение величины и длительности волн децелерации, эта нормализация, по мнению авторов, прежде всего зависела от нормализации тонуса матки и улучшения маточного кровотока. Отмеченный А. Т. Буниным и Е. М. Вахляевой однотипный характер изменений кардиотокограммы плода под влиянием бета-миметиков как при угрозе

прерывания беременности, так и при плацентарной недостаточности, обусловленной сочетанными формами позднего токсикоза беременности, указывает на то, что в основе положительного влияния бета-миметиков на внутриутробный плод лежит улучшение маточно-плацентарного кровообращения и газообмена плода. Отсюда делается вывод о необходимости более раннего и широкого применения бета-миметиков для профилактики хронической гипоксии и гипотрофии внутриутробного плода.

9. 1. Преоперационный токолиз при производстве операции кесарева сечения

Буквально в последние годы акушеры проявляют активный интерес к применению бета-адреномиметиков как преоперационного токолита перед операцией кесарева сечения. Нами при производстве операции кесарева по экстренным показаниям в интересах плода у 15 рожениц вводился 1 мл. внутримышечно бриканила у тех рожениц, у которых данные комплексной оценки состояния плода в родах показывали наличие начавшейся асфиксии плода по методике, разработанной в ИАГ АМН СССР (Ю. И. Новиков, В. В. Абрамченко, Е. В. Омелянюк, В. И. Фридман, Н. Н. Шалыгина, 1981), особенно при пробе Заллига с актуальной рН в пределах 7,20—7,24. После введения бриканила отмечена нормализация ряда показателей в виде повышения актуальных цифр рН и исчезновения децелераций по типу дип-11, что позволяло в более лучших условиях плоду, находящемуся в состоянии гипоксии перенести вводный и основной наркоз и оперативное вмешательство.

П. Комитов, А. Шерев (1981) также рекомендуют проводить преоперационный токолиз при производстве операции кесарева сечения. Авторы у 20 рожениц осуществили преоперационный токолиз и показали, что он не оказывает отрицательного влияния на состояние поворожденного, кровоотторю. Однако, отметили некоторые негативные влияния бета-миметиков в комбинации с обезболивающими средствами, в связи с чем рекомендуют прекращать инфузию до начала введения роженицы в наркоз. Доля истины в этом утверждении есть, но мы считаем, что бета-миметики можно вводить и в процессе подготовки к операции и во время вводного наркоза и основного, но с учетом их возможного синергизма, о чем мы писали ранее. Такого же мнения придерживается и С. Каукинен

и Л. Каукинен (1979) при проведении токолиза перед операцией кесарева сечения в сочетании с атропином.

9. 2. Лечение плацентарной недостаточности

По мнению И. П. Иванова (1981), необходимо в пренатальной диагностике и лечении гипоксии и гипотрофии плода при осложненной беременности учитывать то, что в структуре перинатальной смертности первое место занимает гипоксия. Чаще всего ее причинами являются, по мнению И. П. Иванова, функциональные изменения в плаценте, которые приводят к нарушениям фето-плацентарного комплекса. Поздние токсикозы и многие экстрагенитальные заболевания у беременных ведут к нарушению маточно-плацентарного кровообращения, функциональной недостаточности плаценты и, как следствие этих изменений, к гипоксии плода. Хроническая гипоксия плода постепенно истощает приспособительные механизмы плода, способствуя развитию гипотрофии, поэтому становится очевидным, что основное внимание должно быть уделено и направлено на раннее выявление страдания плода и проведение корректирующих лечебно-профилактических мероприятий. Для ранней диагностики нарушений нормального состояния плода И. П. Иванов рекомендует использовать амниоскопию, ультразвуковое сложное сканирование, ЭКГ и ФКГ плода, определение эстриола, плацентарного лектогена, газового состава крови и амниотической жидкости. К этой позиции близки взгляды Г. М. Савельевой (1984), которая указывает, что гипоксические и асфиксические состояния могут являться следствием фето-плацентарной недостаточности во время беременности, нарушений в течении родового акта, либо следствием заболевания и незрелости детского организма. Г. М. Савельева указывает, что у беременных с нефропатией, перенашиванием объемный кровоток в плаценте снижен значительно и составляет $6\frac{1}{4}$ мл/мин. на 100 г ткани плаценты по сравнению с нормой в конце беременности, равной 100 мл/мин. на всю плаценту. В комплексе лечебных мероприятий фето-плацентарной недостаточности автор рекомендует включать помимо лечения основного заболевания, бетамиметики, гепарин, декстралы. Плацентарная недостаточность по данным Г. М. Савельевой (1934), развивается у каждой 4-й беременной с нефропатией, у каждой 3-й с перенашиванием, у каждой 2-й с явлениями угрозы прерывания беременности. При изучении морфологических аспектов перинатальной патологии Т. Е. Ивановская, А. Г. Талалаев (1975, Е. Т. Ивановская, 1976)

также подчеркивает, что крайне необходимо знать, является ли асфиксия плода основным заболеванием или только причиной смерти, так как очень часто под диагнозом внутриутробной асфиксии с развитием у него гипоксии. Болезни плода в настоящее время принято называть фетопатиями (Е. Т. Ивиповская). При этом авторы выделяют ряд признаков, являющихся характерными для болезни плода любой этиологии. Наличие указанных морфологических изменений в органах плода свидетельствует о внутриутробной болезни плода — фетопатии, которая в таком случае является основным заболеванием плода. При этом больной плод более чувствителен к гипоксии во время родового акта, чем здоровый, и для него родовой стресс может оказаться смертельным даже в условиях нормально протекающих родов. Следовательно, фетопатия может быть источником неостоятельности адаптации плода к родовому стрессу. В таком случае асфиксия является лишь причиной смерти плода, патогенетически связанной с основным заболеванием — фетопатией.

Гипоксия плода может иметь характер длительно протекающей кислородной недостаточности при заболеваниях матери, сопровождающихся падением насыщения ее крови кислородом, или при постепенно нарастающих изменениях маточно-плацентарного кровообращения. Е. Т. Ивиповская считает, что в подобных случаях можно считать, что основным заболеванием плода является хроническая гипоксическая фетопатия, а внутриутробная асфиксия будет лишь механизмом смерти.

Внутриутробная асфиксия может быть основным заболеванием плода только в том случае, когда она возникает остро, при острых нарушениях маточно-плацентарного кровообращения или плацентарно-плодового кровообращения у ранее здорового ребенка (плода). Подобные ситуации, как известно, наблюдаются при преждевременной отслойке плаценты, затянувшихся родах, при первичной слабости родовой деятельности, несвоевременном отхождении околоплодных вод, выпадении или тугом обвитии пуповины и др. Не менее сложным является также вопрос об асфиксии поворожденного. Поэтому основной причиной асфиксии поворожденного является либо отсутствие реакции дыхательного центра, либо дефект респираторного тракта. Сейчас выделен синдром дыхательной недостаточности, где морфологическим субстратом являются пневмопатии.

Поэтому улучшение транспортной функции плаценты, изменение различных метаболических и гемодинамических

эффектов катехоламинов, включая синтез и секрецию плацентарных гормонов, плацентарный гликогенолиз и плацентарный кровоток.

Изучение гормональной функции плаценты, определения эстрогенов и прогестерона в моче до и после лечения угрожающих и начавшихся преждевременных родов, проведенных на базе акушерской клиники ИАГ АМН СССР и родильного дома, специализирующегося по невынашиванию нашей сотрудницей Н. А. Гуськовой (1981) при лечении бета-адреномиметиками (нартусистен, этонар, бриканил) в различные сроки беременности показало, что под их влиянием улучшается функция плаценты и происходит нормализация в соотношении эстрогенов и прогестерона в соответствии со сроком беременности. По-видимому, известную роль в этом играет влияние бета-миметиков на биосинтез простагландинов, как это было показано в исследованиях Г. Фалькан, Л. Ковач, И. Херцег (1978), Л. Ковач, Г. Фалькан, И. Херцег (1979) при изучении изоксуприна, фенотерола или тербуталина. Авторы «in vitro» показали, что миометрий является основным местом биосинтеза простагландинов в беременной матке человека. Было также показано, что активность ПГ-синтетазы миометрия заметно стимулируется Л-адреналином. Принимая во внимание действие адреналина, авторы попытались обнаружить возможную связь между адреномиметическим действием и биосинтезом простагландинов. Бета-адреномиметики действуют на ПГ-синтезу не только как кофакторы в биохимической системе «in vitro», но также оказывают влияние на синтез простагландинов за счет общего фармакологического эффекта.

Мы уже отмечали, что среди задач лечения плацентарной недостаточности особое внимание уделяется улучшению маточно-плацентарного кровообращения. Карлссон в экспериментах на беременных крольчихах четко показал, что при создании гипоксии в эксперименте наблюдается снижение объема кровотока через миометрий с 15,2 до 9,2 мл/мин. и повышение сосудистой резистентности. Автор отметил, что более значительное снижение объема кровотока отмечено в сосудах пациентки с 24,3 до 7,3 мл/мин. При этом не выявлено подавляющего действия гипоксии на сосуды миометрия и плаценты при ее сочетании с блокадой α -адренорецепторов. Гораздо более широкий подход к этому вопросу мы находим в работе Каупила, Куикка, Туимала (1978), которые изучали эффекты фенотерола и изоксуприна на кровоток в миометрии и межворсинчатом пространстве в третьем триместре беременности. Фенотерол вводили в дозе

3 мкг/мин. внутривенно у 48 беременных. Отмечено повышение частоты сердцебиения у матери и отчетливое повышение кровотока в миометрии, в то время как в межворсинчатом пространстве кровотоков достоверно не изменялся. Предварительное введение внутрь изоксуприна не предотвращает сердечных проявлений при внутривенном введении фенотерола. Авторы рекомендуют применять эти вещества при хронической гипоксии плода или гипотрофии плода. Так, до введения препарата кровотоков в межворсинчатом пространстве был 103 ± 10 мл/мин. (100 мл. в процессе инфузии — 114 ± 13). Кровотоков в миометрии до $9,3 - 10$ мл/мин/ гр. при инфузии $9,7 \pm 0,8$ (контроль — введение физиологического раствора). При введении фенотерола изменяется частота сердцебиения и кровотоков в миометрии ($p < 0,05$): в межворсинчатом пространстве до 95 ± 6 и после — 110 ± 10 мл/мин/ 100 мл и $6,7 \pm 0,8$ и $9,2 \pm 0,7$. Изоксуприн также повышает частоту сердцебиения у матери и кровотоков в миометрии с 129 ± 15 и 138 ± 17 ; $9,6 \pm 0,8$ и $11,8 \pm 0,9$. Кровотоков в межворсинчатом пространстве не изменяется. Небезынтересно напомнить в этой связи, что эффекты бета-адренергических средств на маточно-плацентарный кровоток у животных и человека изучаются с 50-х годов, когда Алквист (1950) изучал действие различных средств на артериальный кровоток на беременной матке крольчихи и привел данные о повышении кровотока в матке животного после бета-адренергической стимуляции. В то же время Эренкраунц с соавт. (1977) не выявил изменений кровотока в маточной артерии или пупочной веле. Клокс с соавт. (1975) при введении партусистена (феностерола) беременным овцам выявил увеличение кровотока в маточной артерии. Ренауд с соавт. (1976) с помощью современных термисторов не выявил изменений в маточно-плацентарном кровотоке. Так как внутривенное введение метода дает возможность дифференцировать кровотоков в межворсинчатом пространстве и в миометрии, то, по данным Реконеи с соавт. (1976), фенотерол при нормальной беременности или при легких ее осложнениях не меняет кровотоков в межворсинчатом пространстве, в то время как кровотоков в миометрии повышается отчетливо в процессе терапии фенотеролом, при этом это повышение кровотока в миометрии составляет приблизительно 10% от общего маточно-плацентарного кровотока. Авторы полагают поэтому, что фенотерол при хронической гипоксии, при гипотрофии плода малоэффективен, а наиболее целесообразно его применять при острой гипоксии плода. Согласно утверждениям Лани, Виттнера, Лаха фенотерол в дозах от 50 мкг до 25—35 мкг-мин, применяли у 48

роженниц в периоде раскрытия в группе рожениц высокого риска и изучали, наряду с сократительной функцией матки, данные кислотно-основного состояния у плода — актуальное рН было $7,37 \pm 0,06$, данные других показателей кислотно-основного состояния приближались к норме на фоне инфузии фенотерола в дозе 50 мг. Идентичные закономерности были выявлены и в более поздних работах Л. Каберо, А. Каберо, Эскрибано, Сегуи, Олле, Эстебан-Алтириба (1981) — специально разработали способ угнетения маточных сокращений при консервативном лечении нарушений состояния плода во время родов. Нарушения кислотно-основного состояния были выявлены у 71 роженицы, которым сразу же вводили бета-миметики. Производилась регистрация сокращений матки и сердцебиения плода. У 19 рожениц изменений динамики сокращений матки не было выявлено, из них у 9 отмечено значительное улучшение КОС плода. У 52 рожениц отмечено угнетение маточной активности, при этом улучшение в состоянии плода выявлено у 35, однако, разница статистически недостоверна. Авторы приходят к заключению, что угнетение маточных сокращений бета-миметиками приводит к улучшению снабжения плода кислородом, что, однако, отмечено и при паличчи схваток. В этих наблюдениях, по-видимому, улучшение в состоянии плода происходит за счет специфического действия бета-миметиков, усиливающих функцию сердечно-сосудистой системы матери и приводящих к увеличению кровотока в плаценте.

Наши клинико-физиологические исследования с применением брикапила также показали, что при использовании внутривенно капельно 1 мл брикапила у 80 рожениц отмечается улучшение состояния плода, а проведение пробы Залинга до и после введения бета-миметиков у 16 рожениц показало увеличение показателей актуальной рН. Идентичные закономерности отмечены и при исследовании КОС у поворожденного до первого вдоха. Напомним также о своеобразном предложении Хилгера, Холцмана, Брауна (1981), которые обращают внимание на то, что при последовательном изменении газового состава и рН плацентарной крови в течение часа после родовразрешения с интервалами каждые 15 минут кровь из сосудов пуповины и плаценты показала, что показатели газового состава и рН венозной крови пуповины не изменяются в течение 1 ч. после родов и могут быть использованы для оценки паличчи и степени асфиксии поворожденных. Наши исследования с применением бета-миметиков в родах показали, что в группе с внутриутробной асфиксией актуальная рН крови плода значительно ниже контрольной группы. Особенно зна-

чительно выражено нарастание дефицита оснований, более чем в три раза при гипоксии по сравнению с контрольной группой. Так, при физиологических родах во втором периоде родов дефицит оснований крови плода равен 5,6, а при гипоксии плода — 16,1. В то же время при анализе КОС у матери выявлены сдвиги материнского метаболизма в сторону ацидоза при гипоксии плода по сравнению с контрольной группой, но они не выходят за физиологические пределы, в связи с чем диагностика гипоксии плода по данным метаболизма роженицы (КОС) по нашим данным не представляется возможной. Это важное положение, так как было замечено — и не без оснований — что одной из частых причин ошибочного определения состояния плода является ацидоз матери, передающийся плоду. По мнению Ш. Б. Корочес (1981) ацидоз у матери может развиваться в результате неадекватного введения жидкости во время родов или в результате затянувшихся родов и чрезмерных мышечных усилий. Поэтому автор рекомендует при низких величинах значения рН крови плода, прежде чем решиться на оперативное вмешательство в течение родов, необходимо определить кислотно-щелочное равновесие у матери. По данным амниоскопии при гипоксии примесь мекония встречается в три раза чаще, нарушение сердечно-сосудистой деятельности у плода по данным кардиотокографии в 4 раза. После введения дота-адрепомиметиков отмечено улучшение основных показателей, характеризующих состояние плода, по методике, применяемой в ИАГ АМН СССР.

Думается, небезытересно ознакомиться в самых общих чертах с метаболическими изменениями у матери, вызванными при (Смит, Сакакипп, 1981; Ингемарссон, Вестгрен, Линдберг, Ахменешем тербуталина при преждевременных и срочных родах рен, Лундквист, Карлссон, 1981), показано, что значительные метаболические изменения, выявленные даже у здоровых беременных после применения тербуталина, хотя и являются легко устраиваемыми, однако, указывают на необходимость определения у женщин с преждевременными родами исходного уровня электролитов и глюкозы. Ингемарссон с соавт. (1981) определял содержание глюкозы у матери и у плода и инсулина у 10 женщин во II периоде родов после введения 250 мкг тербуталина внутривенно. Был также изучен транспорт вещества через плаценту. У всех рожениц отмечено повышение в материнской плазме уровня инсулина, но более отчетливо у рожениц, у которых препарат применяли за 25 минут до родоразрешения, чем за 45 мин. до родоразрешения. Не выявлены различия в содержании глюкозы между контролем и при

применении тербуталина. Выявлено повышение глюкозы в крови у плодов, но в более низких соотношениях, чем у матери. Ни у одного поворожденного не было выявлено гипогликемии в течение 90 мин. после рождения. Авторы установили, что тербуталин быстро переходит через плаценту, и уровень в плазме плода составляет 55% от уровня в плазме матери, т. е. введение тербуталина не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен. Как известно, функция плацентарного барьера (плацентарной мембраны по терминологии зарубежных авторов) необычайно велика. А. М. Брусиловский (1978) отмечает, что в плацентарном барьере в середине и в конце беременности происходят большие функциональные изменения, хотя становление плацентарного барьера человека завершается к 12-й неделе внутриутробного развития. По данным Штрауса (1974), в плаценте обнаружено 64 фермента, которые подразделяются на 3 группы: 1) ферменты, которые необходимы для всех видов клеточной активности; 2) регулирующие обмен веществ между организмом матери и плода в обоих направлениях и 3) ферменты, обеспечивающие промежуточный обмен, синтез белков и стероидных гормонов. Проницаемость плацентарного барьера для некоторых биохимических активных веществ заключается в том, что вещества с молекулярным весом ниже 350 не расщепляются и проходят по законам диффузии. В так называемые «критические периоды» значительно повышается проницаемость плаценты у человека, по мнению А. М. Брусиловского, это происходит в последние месяцы беременности.

Тербуталин (бриканил) вначале нашел широкое применение при лечении угрожающих преждевременных родов (Ингемарссон, 1976; Риден, 1977; Велласе с соавт., 1976). Необходимо иметь в виду, что бриканил в последние годы начали применять при срочных родах, патологической маточной активности, спонтанной или вызванной гиперстимулирующей матки окситоическими средствами, обычно в дозах 250 мкг внутривенно (релаксация матки наступает буквально в первые 15—20 минут) (Андерссон с соавт., 1975; Ингемарссон, 1979), а также применяется при дистрессе (расстройстве) плода. Ариас (1978) применил его у 15 рожениц и в большинстве случаев при наличии расстройства (дистресса) у плода был получен положительный эффект. Данные Ингемарссона: у 10 плодов определялись актуальная рН ниже чем 7,25 и после применения 250 мкг тербуталина отмечено улучшение в показателях основного баланса (КОС). Однако, необходимо не забывать высказывания ряда исследователей о том, что бета-адреноми-

метики есть потенциально опасные вещества с метаболическими побочными эффектами для плода (Уибехауп, 1974). Недавно Эпштейн с соавт. (1979) выявил гипогликемию при длительном введении ритодрипа или тербуталина. Рейдипгер с соавт. (1976) сообщил о неопатальной гипогликемии после короткого введения фенотерола в родах. Интемарссоном с соавт. (1981) учащение сердцебиения у плода отмечено лишь в 3 наблюдениях на 15—20 уд/мин., при этом не отмечено изменений variability базального ритма сердцебиений, у 3 плодов — умеренная децелерация, которая проходила после релаксации матки препаратом. Актуальное ДН из артерий пуповины было больше 7,25 у всех поворожденных. Умеренное повышение содержания глюкозы во втором периоде родов и в течение 90 минут было после введения тербуталина и к 90 минуте возвращалось к исходному уровню. По-видимому, незначительное повышение в материнской крови глюкозы и инсулина обычно наблюдается во II периоде родов, обусловлено, возможно, стимуляцией эндогенных катехоламинов (Фейге с соавт., 1976). Наши исследования (В. В. Абрамченко, Е. К. Комаров, Г. Д. Купцов, Ю. И. Новиков, Я. Л. Шлессингер, 1981) по изучению содержания глюкозы и иммунореактивного инсулина в крови у женщин в динамике физиологических родов у 39 рожениц, показало, что в I периоде родов содержание глюкозы достоверно превышало уровень в конце беременности: $89,1 \pm 3,4$ мг% и $65,5 \pm 2,4$ мг%, а к концу III периода — $114,8 \pm 3,9$ мг% достоверно превышало уровень в начале родов. Содержание иммунореактивного инсулина в I периоде родов ($11,8 \pm 1,8$ мкед/мл) достоверно снижено по сравнению с уровнем в конце беременности ($30,0 \pm 3,3$ мкед/мл), по достоверно повышалось к концу родов ($21,4 \pm 2,8$ мкед/мл). В родах достоверно повышено содержание АКТГ и кортизона в крови по сравнению с III триместром беременности. Достоверных изменений гормона роста во время родов нами не обнаружено. Достоверное понижение содержания плацентарного лактогена в крови по сравнению с уровнем в конце беременности ($7,3 \pm 0,6$ мкг/мл) начиналось лишь во II периоде родов ($5,8 \pm 0,5$ мкг/мл) и продолжалось к концу родов ($1,6 \pm 0,7$ мкг/мл). Снижение уровня инсулина в крови в I периоде родов не связано с прекращением контринсулярного воздействия ПЛГ (плацентарного лактогена). Все это подтверждает необходимость более тщательного изучения метаболических процессов, так как в исследованиях Фредхольма с соавт. (1978) в опытах на обезьянах отмечено увеличение у матери и у плода глюкозы после введения тербуталина. Эти данные

находят подтверждение и в работе Киригис (1977). Необходимо самым решительным образом подчеркнуть важность подобных исследований, так как материнская гипергликемия, спонтанная или вызванная, играет важную роль для плода, так как между материнской и плодовой глюкозой есть открытые взаимоотношения (Кордеро с соавт., 1970; Фейге с соавт., (1980) показали, что постоянной катетеризации сосудов и ее влияние на содержание глюкозы, инсулина, кислотно-основного равновесия. Эренкранц с соавт., 1976; Гандар с соавт., 1980 показали, что при постоянной катетеризации сосудов плода у овцы 55% тербуталина проходит через плаценту, а по данным Гандара с соавт., среднее соотношение концентрации препарата в крови пуповины и материнской вены = 0,64 ($\pm 0,25$). Экспериментальные исследования Лучомлоо, Тобиас, Десидерио (1981) при введении изоксурина 6 беременным овцам вызывало легкий ацидоз и у матери pH снижалось с $7,50 \pm 0,015$ до $7,47 \pm 0,014$ ($p < 0,01$) и в течение 10 мин. возвращалось к исходному уровню, а pO_2 и pCO_2 остаются стабильными. Данные показывают, что показатели КОС остаются неизменными в течение эксперимента. Показано, что 5 мг изоксурина внутривенно повышает кровоток в матке при нормальном артериальном давлении у беременных (Суонио с соавт., 1978). Эренкранц с соавт., (1977) показал, что если вводить овцам 20,4 мкг/кг/мин., то маточный кровоток снижался на 34%. Автор, как максимальную дозу рекомендует вводить 1 мг/мин. препарата. Нуванхид с соавт., (1980) у беременных овец отметил повышение кровотока на 20%. Однако, Ауромлоо с соавт., (1981) не выявил отчетливого изменения кровотока при применении изоксурина, однако, автор делает оговорку, что эти экспериментальные данные нельзя переносить на человека, так как получены в эксперименте на беременных овцах. Очень интересны в этой связи исследования Шнайдер с соавт., (1980), которые указывают, что прогрессирующее развитие родовой деятельности, как известно, сопровождается постепенным снижением снабжения плода кислородом, что выражается в уменьшении pO_2 и pH и одновременно повышением pCO_2 . Авторы изучили напряжение pO_2 в тканях головки плода при применении фенотерола у 13 рожениц в I периоде родов среднее значение ткашевой pO_2 равнялось $16,9 \pm 5,2$ мм рт. ст. Каждое маточное сокращение сопровождалось снижением его величины и находилось в четкой корреляции с силой маточных сокращений. Идентичные закономерности были получены нами при мониторингом наблюдении за pH околоплодных вод с одновременным изучением характера схваток—

pH при выраженной родовой деятельности в момент схватки снижалось.

Шнайдер с соавт. также показал, что спяние родовой деятельности фенотеролом на 20 минут не оказывало значительного влияния на pO_2 тканей головки плода. В то же время, если роженица в это время получала ингаляции кислорода, то среднее pO_2 увеличивалось до $21,3 \pm 4,7$ мм рт. ст. и одновременно отмечено увеличение среднего pO_2 у роженицы. Авторы приходят к выводу, что в первом периоде нормальных родов сокращая матку вызывают незначительные нарушения в оксигенации плода. При некоторых формах гипоксии плода в родах значительное улучшение его оксигенации может быть достигнуто с помощью комбинированного применения бета-адреномиметиков в сочетании с ингаляциями кислорода. Как видно из приведенных работ и наших данных, отчетливого ответа на этот вопрос пока в литературе нет. Остается неясным и то, каково место бета-адреномиметиков при осложненных родах. В работе Сиимес, Крисп, Хейманн, Рудольф (1978) показано, что ритодрин внутривенно в дозе 1,9 мкг/кг/мин. у овцы не изменяет частоту сердцебиения плода, артериальное давление и сердечную деятельность, а также кровоток в пуповине. В то же время введение ритодрина прямо плоду отчетливо повышает частоту сердцебиения и вызывает минимальные изменения в сердечной деятельности, и не выявлено изменений в КОС у матери и у плода. Эти сложные динамические связи между организмом матери и плода все же дают возможность считать, что бета-миметики могут быть использованы при лечении острого дистресса в родах (Ревзуд с соавт., 1972; Хумфри с соавт., 1975 и др.). Однако, никак нельзя упускать из виду, и этот, на наш взгляд, очень важный момент — изучение взаимоотношений между характером сердцебиения плода и величинами транскутанными pO_2 у плода. Однако, побочных работ еще недостаточно. В работе Вилликоурт, Кинг, Индин, Квинцан (1984) у 46 рожениц проводились подобные исследования. Выявили, что когда вариабельность базальной частоты сердцебиения плода снижалась с повышенным pO_2 в тканях головки плода и повышение вариабельности по данным кардиотокографии наблюдалось снижение pO_2 тканей головки. При этом плодое pO_2 тканей снижается в течение децелерации и повышается впоследствии с соответствующим снижением вариабельности кривой тахограммы. Существенно, что неполное возвращение pO_2 у плода было связано с прогрессирующим ацидозом. Повторные и изолированные децелерации позднее показывают отчетливое разли-

чие (несхожесть) изменений pO_2 из ткани головки плода, что подчеркивает различные механизмы, которые могут включаться в их появление. Миокард у плода может получать стимуляцию путем альфа или бета-адренергических рецепторов, которые имеются у плода и функционируют в миокарде плода после 120 дней беременности (Рудольф и Хейманн, 1973). Ротт, Фолл, Хух (1981) изучали взаимодействие между внутриматочным давлением, сердцебиением плода и транскутаным pO_2 и выделили 10 типов этих показателей, при этом восемь из них указывают на уменьшение в плодном pO_2 , причислено обусловленные маточными сокращениями и децелерациями по данным кардиотокографии. Два остальных типа указывают на стабильное и давление как результат в снижении тканевого pO_2 у плода. Ротт с соавт., показали, что каждое сокращение уменьшает маточную циркуляцию и как результат этого — трансплацентарный обмен газов (Молл, 1973; Бутлер с соавт., 1976). В I периоде родов падение в pO_2 плода было от 1 до 2 мм шт. ст. (на 420 сокращений матки), а у 182 маточных сокращений наблюдалось падение от 2 до 3 мм рт. ст. и это падение было пропорционально интенсивности маточных сокращений (Хух с соавт., 1981). При этом существенно замечание авторов о том, что уровень транскутанного pO_2 плода определяет главным образом уровень плодовой оксигенции, что было показано при сравнении с пробой Залинга (Фолл с соавт., 1979, Шпайдер с соавт., 1979), а также коррелируется с поздними децелерациями (Ротт с соавт., 1979) и базальной частотой сердцебиения плода, когда сердцебиение было ниже 100 уд/мин. или выше 180 уд/мин. (Хух с соавт., 1977).

Здесь целесообразно отметить некоторые очень важные идеи и тенденции по проблеме применения бета-миметиков. Установлено, что бета-адренорецепторы плаценты могут играть существенную роль в реализации различных эффектов лекарств, гормонов, метаболических и гемодинамических эффектов. Падбури, Хобель, Диакомаполин, Лам, Финнер (1981) в онтогенезе изучали бета-адренорецепторы в плаценте овцы и показали, что они могут играть существенную роль в реализации указанных выше эффектов. В то же время мало имеется данных о развитии бета-адренорецепторов плаценты. Падбури с соавт. установлено снижение количества рецепторов с 415 фмол/мг белка при 120-дневной беременности до 226 при 145-дневной. В качестве объяснения этого феномена предложен термин «ослабление регуляции» как результат созревания нейросимпатической системы плода. В настоящее время продемонстрировано наличие бета-адренорецепторов в человечес-

кой плаценте (Вхитсетт, Джонсон, Ногуши, Даровек-Бекерман, Костелло (1980)). Изменения бета-адренорецепторов описаны в сердце плода мыши, где число бета-рецепторов (БАР) возрастает по мере прогрессирования беременности, что и определяет изменение ответа сердцебиения плода в ответ на введение изопротеренола. Аналогичные данные наблюдаются в легких плода БАР с ростом беременности и этот процесс может быть ускорен глюкокортикоидной терапией. В коре головного мозга крысы стимулируемые катехоламинами активность аденилатциклазы и БАЗ появляются параллельно быстрому развитию постсинаптического ответа на норадреналин. Подбери выявил снижение числа БАР плаценты по мере прогрессирования беременности, что отражает т. н. «ослабление или снижение регуляции» в результате созревания адренергической системы плода. Это уменьшение числа рецепторов или «ослабление регуляции» в ответ на продолжительное воздействие на рецепторы катехоламинов отмечено в различных исследованиях и считается феноменом в механизме снижения чувствительности. В настоящее время установлено, что **созревание** адренергической системы плода сопровождается увеличением выработки катехоламинов. Вхитсетт с соавт., (1980) при исследовании БАР человеческой плаценты выявил значительное снижение связывающей способности рецепторов после воздействия высоких доз бета-симпатитомиметиков при токолизе. Всем этим в известной мере объясняется то, что снижение числа рецепторов отражается и на функциях плацентарных БАР. Адренергическая стимуляция плаценты вызывает множество различных эффектов: увеличение синтеза прогестерона, уменьшение плацентарного лактогена (Белвилле, Ласбениес, Набет, Паисант, 1978); усиление гликолиза (Гинсберг, Джекок, 1968); увеличение синтеза эстрогенов под действием цАМФ, секреции человеческого хорионического гонадотропина (Седард, Алсот, Барангот, 1970) и регуляция плацентарного кровотока. Аденилат-циклаза была выявлена в плаценте человека и предполагается, что она взаимодействует преимущественно с катехоламинами плода. В настоящее время неясно, какие из этих процессов управляются материнскими, а какие плодовыми катехоламинами. Однако, косвенные данные свидетельствуют о том, что, в лучшем случае, небольшие количества катехоламинов проникают через плацентарный барьер. Имеются данные, позволяющие считать, что БАР располагаются в плодовой части плаценты.

Отличительной чертой кровообращения в пуповине является отсутствие иннервации. Ранее было также установлено

отсутствие гуморальной и адренергической регуляции плацентарного кровообращения. Однако, результаты последних лет ряда исследователей «in vitro» (Туленко, 1978) и «in vivo» (Оакес, Валкен, Эренкрацц, Чель, 1976) позволяют предполагать, что пуповино-плацентарное кровообращение находится под действием **топической бета-адренергической регуляции**. Это согласуется с предыдущими наблюдениями, свидетельствующими о том, что плацентарное кровообращение находится под **сильной активной регуляцией** и что стрессовые ситуации, как, например, физическая или гипоксия, могут существенно влиять на объем и равновесие плацентарного обмена. Показано, что во время гипоксии пуповино-плацентарные сосуды подвергаются **максимальной бета-адреностимуляции**. (Сон, Риасеки, Джексон, 1978), а плацентарные анастомозы сведены к минимуму (Ровер, Лонго, Вагнер, Куль, Форстер, 1967).

В настоящее время еще не известны значение и причины уменьшения числа БАР плаценты по мере прогрессирования беременности. Интересным кажется предположение, что уменьшение числа БАР плаценты приводит к уменьшению адренергически зависимого синтеза прогестерона в плаценте, что и определяет время развязывания родовой деятельности. Снижение адренергической регуляции плацентарной гемодинамики может лежать в основе повышенной чувствительности доношенного плода к гипоксии в родах (Доранд, 1977). Развитие этих положений, в частности исследования онтогенеза БАР, могут дать ключ к пониманию ряда перипатальных феноменов.

Однако, до сих пор мало уделяется внимания вопросам влияния в-адреномиметиков на маточно-плацентарную гемодинамику, особенно с учетом осложнений беременности, срока беременности, дозы и вида вводимого бета-адреномиметика. В достаточной мере очевидным представляется то, что при введении бета-миметических средств с использованием изотонной техники (133 м-индием) Липеерт, Де гради, Фридрис (1979) при введении 10 беременным женщинам буфенина в последнем триместре беременности оценивали гемодинамику маточного плацентарного кровообращения. Препарат вводили в дозе 1,75—6 мг, внутривенно, при этом действие буфенина напоминало таковое других бета-адреномиметических средств. Введение буфенина приводило к быстрому увеличению маточно-плацентарного кровотока, за счет прямого вазомоторного действия, с другой — в связи с увеличением сердечного дебита. Изменения гемодинамики зависели от применяемой дозы.

Идентичные закономерности были получены Дюринг, Рейнке (1981) при внутривенном введении 5 мг дилатола, сеченного 113 м-индием при изучении действия на маточно-плацентарный кровоток у 23 беременных женщин. Здесь следует сказать о том, что если в процессе индуцированных родов окситоцином, по данным Липпарт с соавт. (1976), отмечается уменьшение плацентарного и миометриального кровотока с повышением в сердечном кровотоке, то фенотерол повышает плацентарный и миометриальный кровоток, с соответствующим уменьшением сердечного кровотока. Однако, нельзя не заметить того, что достаточные дозы фенотерола, способные приводить к релаксации матки, в то же время вызывают очень выраженные побочные эффекты на сердечно-сосудистую систему матери, поэтому это и ограничивает их применение в больших дозах в клинической практике, а также возможность и неблагоприятного влияния на маточно-плацентарное кровообращение и состояние плода при использовании больших доз. Однако, исследования последних лет в этом вопросе вносят несколько одно-сторонний характер. Изучать бета-адреномиметики в конце беременности, в родах следует комплексно, в разных проявлениях. Тогда более отчетливым предстанет общий характер изменений в организме матери и плода при применении адренергических средств, а также и отдельные посторонние его действия. Использование конечно изотопной техники позволило ряду авторов при изучении активности над сердцем, плацентой и миометрием, свободном от плаценты выяснено, что фенотерол в дозе 0,06 мг в 7,5 мл раствора при внутривенном введении в течение 5—12 мин. объемный кровоток сердца снижается, в то время как плацентарный и миометриальный кровоток повышается на 40,5% и 42,1% соответственно. При применении фенотерола улучшение маточно-плацентарного кровообращения возможно за счет двух механизмов. 1-й препарат ведет к вазодилатации прямым воздействием на маточно-плацентарное кровообращение, в частности, на маточно-плацентарные кровеносные сосуды. У человека иннервация этих сосудов еще не доказана (Липпарт с соавт., 1976). Не выявлены также в процентном отношении корреляции между повышением кровотока в миометрии и плаценте. В некоторых наблюдениях авторы отмечали больше кровотока в миометрии, в некоторых — в плаценте. Повышение плацентарного кровотока может идти за счет увеличения объема в интервиллезном пространстве. Это может быть обусловлено дилатацией спиральных артерий или повышением резистентности к дренажу крови из интервиллезного пространства. Липпарт в противо-

положность предположению Грейсса (1972) указывает, что сосуды мнометрия реагируют на α - в-адренорецепторы воздействующие лекарства, а сосуды плаценты нечувствительны к в-симпатомиметикам при стимуляции B_2 -адренорецепторов. Вторая возможность улучшения маточно-плацентарного кровообращения при использовании фенотерола может осуществляться непрямым путем, вследствие повышения материнского сердечного выброса. Как было показано в экспериментах на беременных животных (Грейсс, 1966; Ладнер, Бринкман, Бестон, Ассали, 1970), беременная матка **не имеет ауторегуляторного механизма** и поэтому не имеет возможности вызывать реактивную гиперемия (Маковски с соавт., 1973). Хотя беременная матка реагирует на материнский стресс такими ситуациями как гипоксия (Дилтс с соавт., 1969), циркуторный «шок» (Бринкман с соавт., 1974) путем вазоконстрикции и уменьшения циркуляции крови, но в нормальных условиях маточный кровоток прямо связан с материнским сердечным выбросом (Грейсс, Ладнер с соавт.). Бета-миметик фенотерол повышает сердечный выброс (Лихтлен, Штутц, 1969) путем воздействия на β_1 -адренорецепторы. Эти данные находят подтверждение и в работе Клок (1972) Бротанек с соавт. (1967), показано, что повышает как в эксперименте, так и в клинике маточную циркуляцию при использовании термисторной иглы, которая вводится прямо в шейку матки. Ст. Иванов, Ц. Цанков (1982) при мониторинге наблюдении при преждевременных родах за состоянием плода и определением децелерации во время токолиза бета-адреномиметиками (партусистен и пре-пар) показали, что децелерации зависят от целостности плодного пузыря.

Оживленный характер принял сейчас обмен мнениями среди ученых по вопросу о возможности использования чрезкожного измерения насыщения фетальной крови кислородом (T_kPO_2) с обсуждением преимуществ и недостатков метода. Ал. Хаджиев (1982) в качестве положительной стороны выдвигает безопасность метода (неинвазивный метод) и то, что обеспечивается непрерывная запись фетального pO_2 . Слабые стороны метода по мнению Ал. Хаджиева сводятся к тому, что очень легко на запись могут повлиять факторы, не имеющие отношения к состоянию плода (механические факторы), причем, существенно подчеркнуть, что отсутствует возможность дифференцирования артефактов от действительных изменений pO_2 плода. Кроме того, автор полагает, что в настоящем своем виде метод является неприменимым для рутинного клинического применения, но, несмотря на это, метод дает ценную информацию о некоторых функциях плода в родах. Более вер-

ным нам представляется положение о ценности метода при изучении различных средств. И тут необходимо отметить прежде всего следующее. Шнайдер, Штрауг, Хух и Хуха (1980) при изучении зависимости угнетения маточных сокращений фенотеролом и его влияние на чрезкожное определение pO_2 плода при срочных родах показали, что у 13 здоровых роже-ниц при срочных родах снижение чрезкожного pO_2 , записывае-мого с головки плода, которое обычно следует за каждым сокращением, существенно зависело от силы схваток, но в ос-новном было меньше 2 мм рт. ст., при среднем значении pO_2 у плода $16,9 \pm 5,2$ мм рт. ст. Угнетение маточных сокращений внутривенным введением фенотерола в течение 20 минут не вызывало статистически значимого изменения pO_2 плода, а ингаляции кислорода значительно его повышали до $21,3 \pm 4,7$ мм рт. ст. Поэтому нормальные роды не вызывают существенного ухудшения оксигенации плода. Специфика названных работ состоит в том, что в них исследуется воздействие бета-адреномиметиков на плод.

При освещении этой темы необходимо учитывать все раз-пообразие связей материнского и плодового организма, а так-же и состоящие поворожденного. В этом плане существенный интерес представляют немногочисленные данные о влиянии бе-та-адреномиметиков на поворожденного. Экспериментальные исследования Бергман Бонига (1981) на кроликах показали, что стимуляция B_2 (но не B_1) — адренорецепторов у плодов кролика приводила к увеличению стабильности легочных аль-веол в виде как повышения статистической и динамической растяжимости, без изменения сопротивления дыхательных пу-тей. Стимуляторы B_2 -адренорецепторов улучшали поверх-ностное активное свойство легочной жидкости у плодов кро-лика. При этом возрастало количество гранулярного и эозинофильного материала в концевых альвеолах. Тербуталин увеличивал соотношение лецитин-сфингомиелин и содержание лецитина в смывах легких плода кролика, но не в гомогена-тах легких.

У недоношенных поворожденных, матери которых во вре-мя беременности получали тербуталин, частота легочной дис-функции в постнатальном периоде существенно снижалась. В работе Бергман, Хеднер, Луидворг (1980) также было показа-но в эксперименте, что B_2 -адренорецепторы облегчают дыха-тельную адаптацию поворожденных кроликов. Мавроидис Д., Кесидис С., Менталенакис С., Смплов И., Митев Л. (1980) изу-чали влияние бета-миметика ритодрина на зрелость феталь-ных легких, выявили благоприятный эффект в снижении рес-

пираторного дистресс-синдрома в группе с ритодрином — 16% против 37% в контрольной группе, однако, авторы подчеркивают, что эффект ритодрина не совсем ясен.

Тваровска, Спецана, Гадриновски (1980) изучали влияние длительного применения токолитических средств у беременных на клиническое и биохимическое состояние новорожденных. Оценивалась морфологическая и неврологическая зрелость, уровень электролитов и глюкозы, кислотно-основное состояние, свертывающая система крови, биоэлектрическая активность мозга и функция сердца. Выявлена меньшая зрелость новорожденного на основе клинических наблюдений, выше средняя масса тела и неустойчивое биохимическое равновесие с тенденцией к гиповолемии, гипокальциемии, дефициту оснований, удлинению протромбинового времени и нарушение ЭЭГ в виде обобщенных приступообразных разрядов. При применении в-блокатора-метопролола. Лундберг, Агрен, Эрвик, Линдеберг, Сандростром (1981) изучали его распределение у новорожденных и после курсового приема матерями метопролола в дозе 50—100 мг 2 раза в день в период беременности. Установлено, что имеется тесная корреляция между величинами концентраций в плазме материнской крови и крови из пуповины. У большинства новорожденных отмечено увеличение концентраций в плазме спустя 2—5 ч. после рождения с последующим в течение 10 ч. падением его величины. Полученные результаты объясняются перераспределением его в различных тканях, вызванным изменением кровообращения при рождении.

Теперь в заключение всей нашей работы вернемся к рассматриваемому вопросу и сформулируем основные цели, стоящие перед исследователями. Мы уже говорили, что бета-адреномиметики получили развитие в нашей стране примерно в то же время, что и за рубежом. У нас вышли работы, представляющие почти все разновидности такого рода исследований — от рассмотрения клинических аспектов, фармакологических и биохимических аспектов в-адренорецепторов и всей адренергической системы в целом. Хотя эти работы немногочисленны, но они выполнены на высоком методическом и научном уровне. Необходимо дальнейшее и всестороннее расширение этих исследований. Учитывая их несомненную значимость, необходимо несколько слов высказать относительно будущих исследований в области применения бета-адреномиметиков в последнем триместре беременности, при гипотрофии плода, асфиксии плода, плацентарной недостаточности, регуляции ро-

довой деятельности, в качестве предоперационного токолиза, при профилактическом наружном повороте, лечении гипоксии в родах, с целью улучшения адаптации новорожденного, особенно среди недоношенных к внеутробному существованию. Практическую помощь в этой области несомненно окажут труды по фармакологии в-адренорецепторов, их клиническому применению в других областях медицины. Что же касается общих проблем, выходящих за пределы рассмотренных нами вопросов, то здесь следует пересмотреть, обновить и дополнить в свете новейших достижений науки работы, посвященные холинергической и адренергической иннервации матки и ее сосудов. В таком же плане — количественного расширения и качественного углубления — должны вестись работы по разработке клинических показаний и противопоказаний к применению бета-адренергических средств в акушерской практике. Мало разработана также проблема влияния бета-адренергических средств на внутриутробный плод, маточно-плацентарное кровообращение, состояние новорожденного, организм беременной в зависимости от ее исходного гормонального уровня. Мы должны уделять постоянное внимание клинико-экспериментальным работам, проводимым на полосках миометрия беременных женщин при сочетании применения бета-адренергических средств с другими веществами, применяемыми в акушерстве, в частности, окситоцическими средствами (окситоцин, простагландин), спазмолитическими средствами, анальгетическими, холинолитическими средствами, сочетанному применению α - и в-адреноблокаторов с целью уменьшения побочных эффектов у беременной и одновременного увеличения терапевтического эффекта. Только с учетом всех достижений теоретической мысли о физиологии и фармакологии бета-адренорецепторов мы сможем продолжить наши исследования на современном уровне и в соответствии с развитием акушерской науки.

- Абрамченко В. В.** Влияние некоторых нейроплегических, аналгезирующих и ганглиоблокирующих средств на сократительную деятельность. В кн.: Тез. докл. научн. конф. ИАГ АМН СССР, Л., 1967, 1966, с. 132—140.
- Абрамченко В. В.** Влияние средств, обладающих центральным и периферическим холинолитическим действием на родовую деятельность. с. 46—47.
- Абрамченко В. В.** Применение ганглеропа для обезболивания и ускорения родов. Акуш. и гинекология, 1969, № 3, с. 40—43.
- Абрамченко В. В., Рындин В. А., Суслопаров Л. А.** Некоторые клинико-физиологические аспекты изучения спазмолитических средств в родах. Мат. I съезда акуш.-гин. Таджикистана, Душанбе, 1970, т. II, с. 43—44.
- Абрамченко В. В., Варфоломеев Д. И.** Регистрация сократительной деятельности матки в родах методом двухканальной внутренней гистерографии. Тез. докл. XIII Всесоюзного съезда акуш.-гин., М., 1976, с. 347.
- Абрамченко В. В.** Сократительная деятельность матки у беременных при позднем токсикозе. Вопр. охр. мат. и детства, 1977, № 8, с. 67—69.
- Абрамченко В. В., Донцов Н. И.** Способ центральной регуляции родовой деятельности диазепамом. Мат. V—VI конф. по изобретательству и рационализации в медицине. М., 1976, с. 35.
- Абрамченко В. В.** Прогнозирование родов в зависимости от характеристик прелимпарного периода. Вопр. охр. мат., 1976, № 2, с. 42—45.
- Абрамченко В. В., Донцов Н. И.** Новый спазмолитический препарат галидор. В кн.: Мат. V—VI конф. по изобретательству и рационализации в медицине. Л., 1976, с. 46.
- Абрамченко В. В., Донцов Н. И., Антонова В. А.** и др. Способ профилактики внутричерепной травмы в акушерской практике применением нейротропных средств в сочетании с холинолитиками и анальгетиками. В кн.: Мат. V—VI конф. по изобретательству и рационализации в медицине. Л., 1976, с. 38.
- Абрамченк оВ. В., Омелянюк Е. В.** Способ центральной регуляции сократительной деятельности матки при атипическом течении прелимпарного периода. Пед., акуш. и гинекология, 1977, № 5, с. 21—24.
- Абрамченко В. В., Морозов В. В., Варфоломеев Д. И.** Особенности течения родового акта и сократительной деятельности матки у рожениц при преждевременном излитии околоплодных вод. Вопросы охр. мат., 1978, № 5, с. 61—64.

- Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., Морозов В. В. и др. Регуляция родовой деятельности баралгином. Вопросы охр. мат., 1978, № 10, с. 24—28.
- Абрамченко В. В., Куталпя-Изория М. В. Опыт сочетанного применения центральных и периферических н-холинолитиков у рожениц со слабостью родовой деятельности. Акуш. и гинекология, 1979, № 6, с. 39—42.
- Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., Омельянюк Е. В. и др. Методические рекомендации по регуляции родовой деятельности спазмолитиками. Л., 1979.
- Абрамченко В. В., Корхов В. В., Колодина Л. Н. и др. Регуляция родовой деятельности нирроксаном у рожениц с поздним токсикозом. Пед., акуш. и гинекология, 1979, № 2, с. 12—14.
- Абрамченко В. В., Донцов Н. И. Регуляция родовой деятельности у рожениц при позднем токсикозе беременных бета-адреномиметиками. В кн.: Поздний токсикоз, Л., 1979, с. 122—126.
- Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., Гиршович В. В. Обезболивание родов дишпидологом у рожениц со слабостью родовой деятельности. Вопр. охр. мат., 1981, № 3, с. 47—51.
- Абрамченко В. В., Чхендзе А. Р. Сократительная деятельность матки у рожениц при различных формах позднего токсикоза. Сабчота медицина (ГССР), 1981, № 4, с. 45—50.
- Абрамченко В. В. Методика двухканальной внутривенной гистерографии. Каз. мед. журнал, 1981, № 5, с. 36—39.
- Абрамченко В. В., Донцов Н. И. Особенности родовой деятельности при позднем токсикозе беременных. Акуш. и гинекология, 1981, № 10, с. 45—48.
- Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., Варфоломеев Д. И. и др. Антиадренергические средства в акушерской практике. Методические рекомендации, Л., 1981.
- Абрамченко В. В., Новиков Е. И., Айнамов А. М. Опыт сочетанного применения окситоических средств и инфузионной терапии сиптилом. Здравоохранение Туркменистана, 1981, № 8, с. 81—89.
- Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., Стома Т. И. и др. Регуляция родовой деятельности спазмолитическими, анальгетическими, холинолитическими, адренергическими средствами. Методические указания, Л., 1982.
- Абрамченко В. В., Донцов Н. И., Новиков Е. И. и др. Опыт регуляции родовой деятельности простагландинами F_{2a} и E_2 . Здравоохранение Туркменистана, 1982, № 2, с. 24—27.
- Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., Гусев С. Ю. Новый метод регуляции родовой деятельности. Мат. II съезда акуш.-гинекологов Узбекистана. Ташкент, 1982, т. 2, с. 26—27.
- Абрамченко В. В., Варфоломеев Д. И. Диагностика нарушений сократи-

гельной деятельности матки и прогнозирование родов. Тез. докл. V съезда акуш.-гинеколог. РСФСР, М., 1982, с. 46—47.

Абрамченко В. В., Соколовский В. В., Баскаков В. П. и др. Способ стимуляции родовой деятельности. В кн.: Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике, Л., 1983, вып. 14, с. 14—15.

Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В., Корхов В. В. и др. Применение бета-адреномиметика тербуталипа (бриканила) для лечения дискоординированной родовой деятельности. Вопросы охр. мат., 1933, № 3, 26—28.

Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В., Битоева И. М. Профилактика аномалий родовой деятельности. Изд-во «Ир», Орджоникидзе, 1984, с. 62.

Абрамченко В. В., Варфоломеев Д. М., Гендель М. Г. Особенности сократительной деятельности матки при несвоевременном излитии околоплодных вод. Акуш. и гинекология, 1984, № 7, с. 45—47.

Абрамченко В. В., Гендель М. Г., Чудинов Ю. В. Сократительная деятельность матки при неосвоевременном излитии околоплодных вод по данным наружной гистерографии. Пед., акуш. и гинекология, 1984, № 5, с. 39—42.

Абрамченко В. В., Фридман В. И. Инкреторная функция плаценты при преждевременных и запоздалых родах как показатель фетоплацентарной недостаточности. В кн.: Сб. Плацентарная недостаточность, М., 1984, с. 20—23.

Абрамченко В. В., Корхов В. В., Макушева В. П., Омелянюк Е. В. Клинико-экспериментальные данные о применении бриканила в акушерской практике. Венгерская фармакотенарица, 1984, № 2, с. 56—58.

Абрамченко В. В., Белов Д. Ю., Ланцев Е. А. и др. Применение электроакупунктуры для регуляции родовой деятельности. Методические рекомендации, Л., 1985, с. 10.

Абрамченко В. В., Новиков Е. И. Современные представления о механизме возникновения родовой деятельности. Сов. медицина, 1985, с. 61—64.

Абрамченко В. В., Корхов В. В., Макушева В. П. и др. Опыт применения нового препарата простенона для подготовки беременных к родам и стимуляции родовой деятельности. Здравоохранение Эстонии, 1985, № 6, с. 405—407.

Абрамченко В. В., Немчин Т. А., Каплун И. Б. и др. Центральные эффекты пазепама на сократительную деятельность матки. Тез. докл. 12 Всесоюзной конф. по физиологии и патологии кортико-висцеральных взаимоотношений, посвященная 100-летию со дня рождения акад. К. М. Быкова, Л., «Наука», 1986, с. 77.

- Абрамченко В. В., Моисеев В. Н., Минин Н. Б.** Сравнительная оценка состояния центральной гемодинамики при различных способах введения в-адреноблокатора алулента для лечения дискоординированной родовой деятельности. Акуш. и гинекология, 1986, № 1, с. 47—48.
- Абрамченко В. В., Моисеев В. Н., Зайцев А. А. и др.** Применение клофелина в акушерской практике. Методические рекомендации. Л., 1986, с. 16.
- Бакшеев Н. С., Орлов Р. С.** Сократительная функция матки. Киев, «Здоровье», 1976.
- Вишневский А. А., Чайка В. К., Кулик Г. С.** Характеристика сократительной деятельности матки при поздних токсикозах беременных и при слабости родовой деятельности по данным наружной многоканальной гистерографии. Тез. докл. 12 Всесоюзного съезда акуш.-гинекологов. М., 1969, с. 37—38.
- Гранат Л. Н., Абрамченко В. В., Донцов Н. И.** Устройство для производства операции вакуум-экстракции. В кн.: Мат. V—VI конф. по изобретательству и рационализации в медицине. Л., 1976, с. 86—87.
- Закусов В. В., Островская Р. У.** Повышение устойчивости мышечной гипоксии под влиянием транквилизаторов бензодиазепинового ряда. Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 1971, № 2, с. 45—47.
- Йорданов Г., Райчев Р.** Влияние спазмолитиков на течение родов. В кн.: Второй национальный конгресс акуш.-гин. Болгарии. Варна, 1989, с. 38.
- Калганова Р. И.** Клинические аспекты физиологии и патологии сократительной деятельности матки. В кн.: Родовые силы и профилактика их нарушений, М., 1970, с. 69—81.
- Караш Ю. М.** Диагностика сократительной деятельности матки в родах. М. Медицина, 1982, с. 244.
- Китер А. А.** Руководство к изучению акушерской науки. СПб, 1857. 387 с.
- Клевницкий Я. С.** О некоторых путях и перспективах изучения сократительной деятельности матки. В кн.: Тез. докл. к 16 научн. сессии ИАГ АМН СССР. Л., 1964, с. 4—5.
- Кораблев Г. И.** Курс акушерской науки и женских болезней. М., 1841, с. 688.
- Куц., Дрождевич М., Врублевски Ц.** Гистохимические исследования миометрия у рожениц с первичной слабостью родовой деятельности. Акуш. и гинекология, 1981, № 5, с. 36—37.
- Лебедева Л. И., Орлов Р. С.** Функциональное состояние центральной нервной системы во время родового акта. Акуш. и гинекология, 1969, № 4, с. 7—14.
- Лызигов Н. Ф.** Преждевременное отхождение околоплодных вод. Минск. Беларусь, 1971, с. 127.

- Манжуловский В. 9., Херодинашвили Ш. Ш. Ранняя диагностика нарушений сократительной функции матки в профилактике перинатальной патологии. В кн.: 7-й съезд акуш.-гинекологов УССР. Тез. докл. Донецк, 1981, с. 173—174.
- Мануилова И. А., Орлова В. Г., Джураева М. К. Содержание эстрогенов, ацетилхолина и полинестеразы в крови при слабости родовой деятельности. Акуш. и гинекология, 1973, № 6, с. 16—19.
- Матвеев А. П. Курс акушерства для учащихся. Киев, 1856, с. 213.
- Медведева И. Н., Гордеева Г. Л., Рыбалко Е. Л. Перинатальная смертность при слабости родовой деятельности. В кн.: 7-й съезд акуш.-гинекологов УССР. Тез. докл. Донецк, 1981, с. 179—180.
- Мирошниченко В. П., Медведев В. А. Показатели тканевого дыхания у рожениц и родильниц при слабости родовой деятельности. Пед., акуш. и гинекология, 1978, № 4, с. 39—40.
- Михайленко Е. Т. Слабость родовой деятельности. Киев, Здоровья, 1978, с. 167.
- Михайленко Е. Т. Слабость родовой деятельности как одна из основных причин перинатальной смертности. В кн.: 7-й съезд акуш.-гин. УССР. Тез. докл., Донецк, 1981, с. 190—191.
- Михайленко Е. Т., Курский М. Д., Чуб В. В. Биохимия родового акта и его регуляция. Киев, Здоровья, 1980, 181 с.
- Николаев А. П. Слабость родовой деятельности и ее лечение. Киев: Госмедиздат УССР, 1956, с. 63.
- Озерянская А. Л., Лидская А. М. Некоторые вопросы физиологии и патологии сократительной деятельности матки. В кн.: Физиология и патология сократительной деятельности матки. Свердловск, 1976, с. 5—12.
- Оноприенко Н. В. К вопросу о классификации нарушений сократительной функции матки. В кн.: Новые методы исследования и терапии в акушерстве и гинекологии. Саратов, 1968, т. 58, с. 36—48.
- Орлов Р. С. Физиология гладкой мускулатуры. М.: Медицина, 1967, с. 256.
- Передерий А. А., Грищенко И. И., Гречанина Е. А. Некоторые генетические аспекты слабости родовой деятельности. В кн.: Гуморальная регуляция родовой деятельности и лечение ее нарушений. Харьков, 1976, с. 76—83.
- Персианинов Л. С. Регуляция родовой деятельности. В кн.: Труды 12 Всесоюзного съезда акуш.-гин. М., 1971, с. 77—95.
- Персианинов Л. С., Железнов Б. И., Богоявленская Н. В. Физиология и патология сократительной деятельности матки. М.: Медицина, 1975, с. 359.
- Петров В. А. Слабые родовые боли. Ж. Лукии и желских болезней, 1902, т. XVI, с. 369—422.
- Петченко А. И. Клиника и терапия слабости родовой деятельности. Л.: Медицина, 1956, с. 156.

- Старостина Т. А., Ельцова-Стрелкова В. М., Голощапова О. В.** Патогенез, клиника и терапия первичной слабости родовых сил. Акуш. и гинекология, 1983, № 8, с. 6—9.
- Терентьева Л. С.** Особенности сократительной функции матки при слабости родовой деятельности у многоплодных. Акуш. и гинекология, 1980, № 7, с. 24—27.
- Тимошенко Л. В.** Слабость родовой деятельности. Киев: Здоровья, 1965, с. 191.
- Толочников Н. Ф.** Способы измерения силы сокращения матки во время родов при стоячих водах. Мед. вестник, 1870, № 10, с. 81—83.
- Толочников П. Ф.** Учебник акушерства. М., 1898, 812 с.
- Ушакова Л. И., Кузин В. Ф.** Использование ЭВМ для прогнозирования слабости родовой деятельности. Акуш. и гинекология, 1979, № 6, с. 22—23.
- Хасин А. З.** Метод математического анализа гистерограмм. Акуш. и гинекология, 1971, № 12, с. 31—35.
- Хасин А. З., Колчевский В. И., Захаров И. Ф.** Тонусометр. В кн.: Физические методы и вопросы метрологии биомедицинских измерений. М., 1978, с. 187—188.
- Хечинашвили Г. Г.** Клиническое значение определения готовности организма женщины к родам. Л.: Медицина, 1974, с. 192.
- Хечинашвили Г. Г., Оганджаниянц В. И., Абрамченко В. В.** Метод рефлекторного возбуждения и усиления родовой деятельности воздействием электрических импульсов на генитальные зоны слизистой оболочки носа. В кн.: Тр. 11 Всесоюзного съезда акуш.-гиг., М., 1965, с. 331—333.
- Хурасев Б. Ф., Ереценко Н. А.** Особенности сократительной деятельности матки и внутриматочного давления при раннем излитии околоплодных вод и профилактическом применении спазмоанальгетиков. В кн.: Тез. докл. 5 съезда акуш.-гиг. РСФСР. М., 1982, с. 260—261.
- Цирельников Н. И.** Гистофизиология плаценты человека. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1980, с. 184.
- Чернега М. Я.** Аспекты патогенеза, профилактики и лечения слабости родовой деятельности. Пед., акуш. и гинекология, 1980, № 6, с. 52—54.
- Яковлев И. И.** Аномалии родовых сил в современном клинико-физиологическом представлении. В кн.: Клинико-физиологические наблюдения за функцией половой и мочевой системы у беременных и небеременных женщин. Л., 1957, с. 7—38.
- Яковлев И. И.** О сущности аномалии родовых сил и рекомендуемые акушерские мероприятия. Акуш. и гинекология, 1961, № 5, с. 3—14.
- Янпольский С. Д.** Патология родового акта по Сорану Эффресскому. Ж. акушерства и женских болезней, 1898, № 6, с. 800—826.

О Г Л А В Л Е Н И Е

Введение	3
Глава I. Краткие сведения об анатомии и физиологии адренергической системы	8
1. 1. Общие функции и структура адренергических нейронов	8
1. 2. Значение катехоламинов в регуляции функций организма	12
1. 3. Взаимоотношения между адренергическими и холинергическими нейронами	16
1. 3. 1. Холинергические влияния на адренергические нейроны	16
1. 3. 2. Адренергические влияния на холинергические нейроны	22
1. 4. Адренергическая система при физиологическом и патологическом течении беременности, родов, послеродового периода	28
Глава II. Клиническая фармакология антиадренергических средств	37
2. 1. Адреноблокирующие вещества	37
2. 1. 1. Альфа-адреноблокаторы	37
2. 1. 2. Бета-адреноблокаторы	42
2. 1. 3. Вещества, нарушающие образование адренергического медиатора	47
2. 1. 4. Производные имидазола и имидазолина	48
2. 2. Бета-адреномиметики	49
2. 3. Ганглиоблокирующие вещества	56
Глава III. Фармакокинетика адренергических и антиадренергических средств у беременных	60
3. 1. Изменение метаболических показателей при приеме адренергических и антиадренергических препаратов	61
3. 2. Влияние адренергических средств на сердечно-сосудистую систему при беременности	65
3. 3. Бета-адреномиметики и сердечно-сосудистая система	68
3. 4. Биосинтез и секреция гормонов при применении адренергических средств	74
Глава IV. Определение организма женщины к родам.	
4. 1. Современные представления о причинах возникновения родовой деятельности	80
4. 2. Методы диагностики готовности организма женщины к родам	86
4. 2. 1. Определение зрелости шейки матки	90
4. 2. 2. Оценка тонуса и сократительной способности матки	92
4. 2. 3. Определение чувствительности матки к окситоцину	93
4. 2. 3. Цитологическое исследование влагалищных мазков	95
4. 2. 5. Изменение некоторых физических и биохимических свойств секрета желез шейки матки в конце беременности как показатель готовности организма женщины к родам	98
Глава V. Аномалии родовой деятельности	101
5. 1. Этиология и патогенез слабости родовой деятельности	101
5. 2. Особенности клинического течения родов при слабости родовой деятельности	106
5. 3. Методы диагностики нарушений сократительной деятельности матки в родах	109
Глава VI. Подготовка беременных при патологическом прелиминарном периоде	116
6. 1. Прелиминарные схватки в сопоставлении с готовностью организма к родам	119
6. 2. Состояние шейки матки с одновременными кольпцитологическими исследованиями беременных с прелиминар-	

	ным периодом	120
6. 3.	Сократительная деятельность матки у беременных с пре- лиминарным периодом по данным наружной пятиканаль- ной гистерографии	122
6. 3. 1.	Сократительная деятельность матки при патологичес- ком прелиминарном периоде	123
6. 4.	Определение возбудимости миометрия при прелими- нарном периоде	125
6. 5.	Течение родов при различном характере и длительности предшествующих им прелиминарных схваток	126
6. 6.	Тактика ведения беременной при прелиминарных схватках	129
6. 6. 1.	Методика введения диазепема	131
6. 6. 2.	Бета-адреномиметики в подготовке беременных к родам	139
6. 6. 3.	Методика лечения патологического прелиминарного периода	142
Глава VII.	Регуляция родовой деятельности при аномалиях ро- довой деятельности	145
Глава VIII.	Регуляция родовой деятельности адренергическими средствами	185
8. 1.	Регуляция родовой деятельности адреноблокирующим средством отечественного производства—пирроксаном	188
8. 2.	Регуляция родовой деятельности бета-адреномиметичес- кими препаратами (партусистен, ютопар, ритодрил, бриканил)	200
8. 3.	Сочетанное применение бета-адреномиметиков с проста- гландинами и окситоцином	226
Глава IX.	Роль адренергических средств в перивитальной ох- ране плода и поворожденного	230
9. 1.	Предоперационный токолиз при производстве операции кесарева сечения	237
9. 2.	Лечение плацентарной недостаточности	238
Литература		256

Валерий Васильевич Абрамченко
Шота Ильич Нацвлишвили

ПОДГОТОВКА БЕРЕМЕННЫХ К РОДАМ И
РЕГУЛЯЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
АДРЕНЕРГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

Тбилисская типография № 12. Ул. Уш. Чхеидзе, 8.
Зав. № 988. УЭ 04142 Тир. 2000.

Цена 2 р. 25 к.