

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

ИЗДАНИЕ ПЕРВОЕ

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Под редакцией
М. Г. ЭЛЬДЕРА,
Ч. Х. ХЕНДРИКСА

Перевод с английского
И. И. ХОМУТОВОЙ



ИЗДАТЕЛЬСТВО · МЕДИЦИНА ·
МОСКВА
1984

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Mary Ellen Avery, AB, MD, SCD (HON.),
Thomas Morgan Rotch Professor of Pediatrics, Harvard Medical
School, Physician-in-Chief, Children's Hospital Medical Center,
Boston

Leiv S. Bakkeiteig, MD,
Professor of Social Medicine, Department of Community Medicine,
University of Trondheim

Ian G. Chalmers, MB BS, MSC, DCH, MFCM, MRCOG,
Director of the National Perinatal Epidemiology Unit, Oxford

Ronald A. Chez, MD,
Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology,
Pennsylvania State University at Milton S. Hershey Medical
Center, Hershey

Pamela A. Davies, MD, FRCP, DCH,
Reader in Paediatrics, Department of Paediatrics and Neonatal
Medicine, Institute of Child Health, Hammersmith Hospital,
London

Lilly M. S. Dubowitz, MD, DCH,
Research Fellow, Department of Paediatrics and Neonatal
Medicine, Institute of Child Health, Hammersmith Hospital,
London

Victor Dubowitz, BSC, PHD, MD, FRCP, DCH,
Professor of Paediatrics, Institute of Child Health,
Hammersmith Hospital, London

M. G. Elder, MD, FRCS, FRCOG,
Professor of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Obstetrics
and Gynaecology, Hammersmith Hospital, London

Denys V. I. Fairweather, MD, FRCOG,
Professor of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Clinical
Sciences, University College, London

Rudolph P. Galask, MD,
Professor of Obstetrics and Gynecology and Microbiology,
University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City

Louis Gluck, MD,
Professor of Pediatrics and Reproductive Medicine, University
of California, San Diego

Charles H. Hendricks, MD,
Professor and Emeritus Chairman, North Carolina Memorial
Hospital, Chapel Hill

Howard J. Hoffman, MA

Mathematical Statistician, Epidemiology and Biometry Research Program, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda

Rosamond A. K. Jones, MB BS, D OBST RCOG, MRCP,
Research Fellow, Department of Paediatrics and Neonatal Medicine, Institute of Child Health, Hammersmith Hospital, London

Ernest N. Kraybill, MD,

Associate Professor of Pediatrics, University of North Carolina, Chapel Hill

David T. Y. Liu, MPHIL (BIOENG.), MRCOG,

Lecturer, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Clinical Sciences, University College, London

M. C. Macnaughton, MD, FRCOG, FRCP (GLAS.),

Muirhead Professor of Obstetrics and Gynaecology, University of Glasgow, Royal Maternity Hospital, Glasgow

M. D. Mitchell, MA, DPHIL,

MRC Senior Fellow, Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford

R. G. Newcombe, MA, PH D, FSS,

Lecturer in Medical Statistics, Welsh National School of Medicine, Cardiff

E. J. Quilligan, MD,

Professor and Director of Maternal and Fetal Medicine, University of California Irvine Medical Center, Orange

Jack M. Schneider, MD,

Director of The Perinatal Center, Sutter Memorial Hospital, Sacramento

A. C. Turnbull, MA, MD, FRCOG,

Nuffield Professor of Obstetrics and Gynaecology, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford

Michael W. Varner, MD,

Fellow, Maternal—Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City

Nils Wiqvist, MD, PHD,

Professor and Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Gothenburg

СОДЕРЖАНИЕ

1. Масштабы и значение проблемы преждевременных родов 9
Ч. Хендрикс (C. Hendricks)
2. Эндокринные аспекты преждевременных родов 11
А. К. Тёрнбэлл, М. Д. Митчел (A. C. Turnbull, M. D. Mitchell)
3. Эпидемиология преждевременных родов (результаты продольного исследования рождаемости в Норвегии) 23
Л. С. Баккетейг, Х. Дж. Хоффман (L. S. Bakketeig, H. J. Hoffman)
4. Оценка степени риска преждевременных родов. 49
Р. Г. Ньюком, Й. Чалмерз (R. G. Newcombe, I. Chalmers)
5. Патологические причины преждевременных родов. 61
Е. Дж. Квиллигэн (E. J. Quilligen)
6. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности 73
М. В. Варнер, Р. Н. Галаск (M. W. Varner, R. P. Galask)
7. Аргументы в пользу невмешательства при преждевременных родах 88
Ч. Хендрикс (C. Hendricks)
8. Преждевременные роды: применение β -миметических препаратов 117
Р. А. Чез (R. A. Chez)
9. Преждевременные роды: рекомендации и противопоказания к применению других препаратов 140
Н. Вигвист (N. Wigvist)
10. Аргументы в пользу применения кортикостероидов 165
М. Э. Эйвери (M. E. Avery)
11. Противоположные мнения о целесообразности применения кортикостероидов 175
Л. Глюк (L. Gluck)

12. Вызывание преждевременных родов: почему, когда, как?	183
<i>М. К. Макнотон (M. C. Macnaughton)</i>	
13. Где принимать преждевременные роды?	198
<i>Дж. М. Шнейдер (J. M. Schneider)</i>	
14. Ведение преждевременных родов	214
<i>Д. Т. Й. Лиу, Д. В. И. Фэйруэзер (D. T. Y. Liu, D. V. I. Fairweather)</i>	
15. Лечение недоношенного ребенка	238
<i>Э. Н. Крайбилл (E. N. Krauybill)</i>	
16. Неврологическая оценка новорожденного — новый подход	254
<i>Л. М. С. Дубовиц, В. Дубовиц (L. M. S. Dubowitz, V. Dubowitz)</i>	
17. Исход для недоношенных детей	267
<i>Р. А. К. Джоунз, П. А. Дэвис (R. A. K. Jones, P. A. Davies)</i>	
18. Направления и перспективы дальнейших исследований	292
<i>М. Г. Эльдер (M. G. Elder)</i>	
Предметный указатель	296

1. МАСШТАБЫ И ЗНАЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Ч. ХЕНДРИКС (С. HENDRICKS)

Ни в одной из важных областей медицинской помощи за последнее десятилетие не достигнуто таких замечательных успехов, как в области ведения преждевременных родов и устранения их последствий. Всего 20 лет назад выживание ребенка, родившегося с массой тела менее 1000 г, или при сроке беременности менее 28 нед, если и не было редкостью, то все же казалось несколько необычным. Двадцать лет назад частота выживания детей, родившихся живыми с массой тела в пределах 1001—1500 г, составляла менее 50% по данным многих служб здравоохранения. Таким новорожденным часто суждено было умереть от респираторных расстройств, нарушений питания, сепсиса или невыявленного стресса под действием низких температур внешней среды.

В табл. 1 приведены примерные цифры выживаемости детей после нетравматических преждевременных родов в Мемориальной больнице штата Северная Каролина (США) за 1980 г. Цифры отражают общее число преждевременно родившихся детей, включая таковых с врожденными пороками развития, а также родившихся после преждевременного отхождения вод и кровотечения в III триместре беременности. Данные таблицы указывают на высокую вероятность выживания даже в группе детей с малой массой тела. В настоящее время выживает примерно 15% детей с массой тела 501—750 г, и, вероятно, в ближайшие несколько лет эти результаты будут улучшаться. Можно предположить, что выживать будут не менее 50% новорожденных с массой тела в пределах 751—1000 г. В группе ново-

Таблица 1

Приблизительные цифры вероятности выживания
после нетравматических родов
(по данным Мемориальной больницы штата Северная Каролина, США)

Масса тела, г	Частота выживания, %
501—750	15
751—1000	50
1001—1500	90
1501—2000	96—97
2001—2500	97—98

рожденных с массой тела 1001—1500 г выживаемость должна составить 90%, а в группе новорожденных с массой тела более 1500 г она составит 95%.

Как это ни парадоксально, такие, едва ли не сверхъестественные, успехи в свою очередь порождают все новые и новые проблемы по мере того как выживает все большее число недоношенных новорожденных. Таким образом, решение проблемы преждевременного рождения человека остается все таким же недостижимым, поскольку в группу преждевременно родившихся кандидатов на выхаживание включаются все более недоношенные дети в надежде на то, что в будущем удастся изыскать возможность их выхаживания.

Данная публикация ни в коей мере не является дидактическим «сборником рецептов» по коррекции различных аспектов преждевременных родов. Цель ее скорее в том, чтобы дать широкое представление о сущности проблемы в ее современном виде, с учетом всех «за» и «против». В книге всесторонне рассматриваются, например, такие актуальные вопросы, как целесообразность вмешательства в самопроизвольно начинающиеся преждевременные роды или назначение матери кортикостероидных препаратов перед плановыми преждевременными родами.

В целом назначение книги — осветить различные аспекты предмета, рассматриваемого как проблема медицинская, семейная и общественная.

Преждевременные роды будут описаны с эпидемиологических позиций, а также с точки зрения прогнозирования их вероятности. Будут вновь проанализированы старые вопросы: причина преждевременных родов? Что нового достигнуто в решении данной проблемы в свете достижений практической медицины? Как лучше решать проблему преждевременных родов? Где проводить родоразрешение? Кто должен в первую очередь отвечать за оптимальный уход за недоношенным новорожденным? Мы надеемся, что эта книга в какой-то мере поможет читателю лучше понять предмет, поскольку правильная перспектива создает фундамент для успешного и рационального решения любой трудной медицинской проблемы.

И наконец, хотелось бы надеяться, что в книге найдет отражение убежденность составителей в том, что современное состояние проблемы преждевременных родов как аспекта перинатальной охраны находится на высоком уровне и побуждает к новым исследованиям. Можно с уверенностью ожидать дальнейшего стремительного прогресса в этой области.

2. ЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

А. К. ТЕРНБЭЛЛ, М. Д. МИТЧЕЛ (A. C. TURNBULL, M. D. MITCHELL)

Рождение здорового, жизнеспособного ребенка в огромной степени зависит от правильного функционирования механизмов, которые начинают родовую деятельность при доношенной беременности, а затем обеспечивают самопроизвольное родоразрешение. Эти механизмы чрезвычайно надежны в отношении времени включения и эффективности. Такая надежность необходима потому, что любой дефект в данном процессе, ведущий к пролонгированию беременности или, что еще хуже, к преждевременным родам, повышает риск перинатальной заболеваемости и смертности. Преждевременные роды, как показывают исследовательские данные, являются причиной смерти детей в раннем неонатальном периоде в 85% случаев после исключения летальных врожденных пороков [45]. Для того чтобы предвидеть и вести преждевременные роды, необходимо более глубокое понимание как предшествующих им явлений, так и их течения. В данном обзоре представлен современный уровень знаний о гормональном фоне при преждевременных родах.

Экспериментальные исследования на животных показали, что решающим звеном в инициации родоразрешения является увеличение продукции кортизола надпочечниками плода [27, 51]. Результаты исследований на человеке менее убедительны, хотя после самопроизвольных родов был обнаружен кортизол в более высоких концентрациях в плазме крови пуповины, чем после планового кесарева сечения или после родов с искусственной стимуляцией [5, 25, 37]. Однако измерение уровня кортизола в крови, взятой из кожи головки плода, дало основание предположить, что обнаруженное при родах повышение концентрации кортизола в крови плода не предшествует родам, а является реакцией на родовый стресс [19]. Сравнимые данные по преждевременным родам получить невозможно. Несмотря на то что можно собрать кровь из пуповины после самопроизвольного преждевременного родоразрешения, искусственное вызывание родовой деятельности и плановое кесарево сечение производятся до срока только при наличии серьезной патологии. Тем не менее Мигрфу и соавт. [38, 39] продемонстрировали широкий диапазон концентрации кортизола в плазме крови пуповины у недоношенных новорожденных, причем более низкие уровни отмечались при развитии респираторного дистресс-синдрома (РДС). Следовательно, нельзя считать, что прежде-

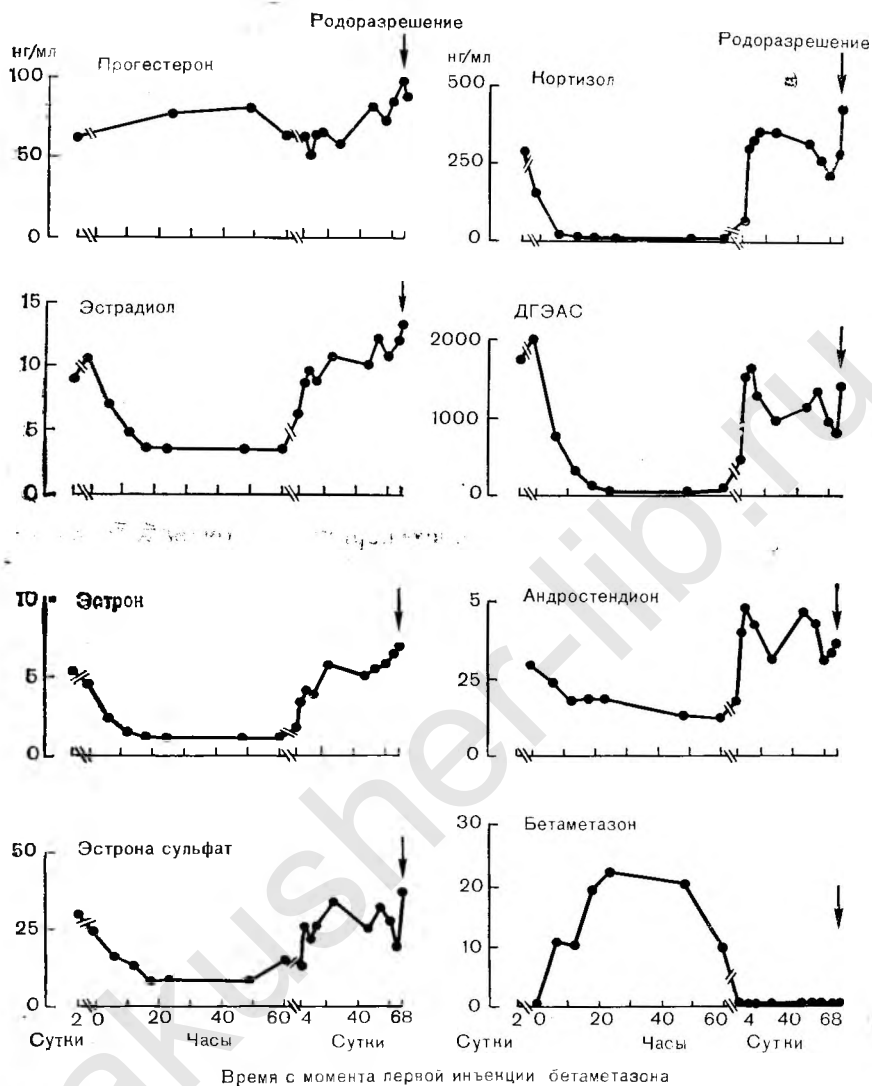


Рис. 1. Концентрация стероидных гормонов в плазме крови беременной, поступившей в стационар с преждевременными родами неясной этиологии и получавшей (начиная со времени 0) бетаметазон в дозе 12 мг/сут в течение 2 сут (неопубликованные данные).

временные роды всегда происходят в связи с повышением концентрации кортизола в плазме крови плода.

В исследованиях на овцах после удаления у плода гипофиза или надпочечника отмечено продление беременности [27, 51]. И наоборот, введение плоду кортизола или кортикотропного гормона (АКТГ) на поздних сроках беременности вызывает

родоразрешение. У человека при беременности анэнцефалом (но без гидрамниона) наблюдается увеличение расхождения в сроках родоразрешения [20], хотя в некоторых работах отмечено только пролонгирование беременности [9, 29, 32]. Обнаружено, что степень пролонгирования беременности при анэнцефалии находится в обратной зависимости от массы надпочечников плода при рождении [1]. Исследования по определению длительности беременности при наличии у плода гипоплазии надпочечников, но без серьезной патологии гипофиза [16, 41, 44] или при врожденном отсутствии надпочечников [43] дают противоречивые результаты. Однако у детей, родившихся преждевременно из-за неясной этиологии, выявлялась гиперплазия надпочечников, что соответствует данным о повышении экскреции дигидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) с мочой у недоношенных новорожденных [24]. Введение беременным глюкокортикоидов не вызывает преждевременных родов, хотя при перенашивании беременности отмечался стимулирующий эффект [30, 40].

Пренатальное введение бетаметазона используется в качестве попытки предотвратить РДС у детей, которые непременно родятся преждевременно [26]. Эта терапия подавляет стероидогенез в надпочечниках как матери, так и плода [18, 42], поскольку бетаметазон легко переходит через плацентарный барьер [2]. Снижаются не только уровни кортизола, но и концентрации ДГЭАС, продуцируемого сетчатой зоной надпочечника (рис. 1). Поскольку ДГЭАС является основным предшественником эстрогенов, уровни эстрадисла-17 β , как и следует ожидать, также понижаются.

Работы последних лет [6, 48] дают основание предположить, что в передней доле гипофиза плода на поздних сроках беременности происходят процессы созревания с переходом от секрети «фрагментов» АКТГ, сходных с α -меланотропином (α -МСГ) и кортикотропиноподобным пептидом средней доли гипофиза, к «настоящему» АКТГ. Более того, получены предварительные данные о том, что преждевременные роды связаны с преждевременным созреванием мозга плода и, следовательно, с возможным преждевременным трофическим воздействием на надпочечники. Хотя это, возможно, и соответствует патологически большой массе надпочечников плода, определяемой после преждевременного родоразрешения [1], но не соответствует высоким темпам экскреции ДГЭАС с мочой у недоношенных новорожденных [24], указывающим на сравнительную незрелость надпочечников.

Выдвигалось предположение, что источником трофической стимуляции надпочечников плода может служить пролактин; взаимодействуя с простагландином E_2 (PgE_2), он, возможно, играет определенную роль в механизме развития преждевременных родов [7]. Указывалось также на то, что измерение уровня пролактина могло бы дать ключ к проблеме развития

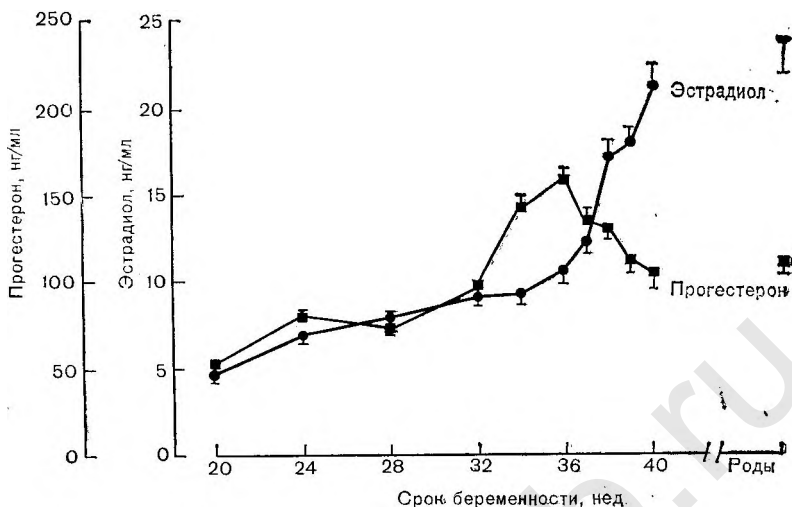


Рис. 2. Динамика уровней прогестерона и эстрадиола-17 β ($M \pm m$) в плазме крови 33 здоровых первородящих [52].

преждевременных родов. Нами изучена динамика изменения уровней пролактина в циркулирующей крови женщин, родивших в срок и преждевременно по неизвестным причинам (неопубликованные данные). Между двумя группами нет различий ни в направлении изменений, ни в уровнях пролактина.

Рассмотрим влияние прогестерона и эстрогенов. У овец за неделю перед родами наблюдается почти полное выведение прогестерона, а в последние сутки перед родами резкое увеличение уровня эстрогенов [27, 51]. Недавно полученные результаты определения концентраций прогестерона и эстрогенов в циркулирующей крови женщин (рис. 2) дают основание предположить, что изменения этих концентраций на поздних сроках беременности не стимулируют, а скорее облегчают развитие родовой деятельности женщин [52, 53]. Снижение уровня прогестерона в плазме перед родами отмечено всего в 2 случаях [12, 52], причем в работах, где отбор беременных осуществлялся по строгим критериям. Но даже при этом выведение прогестерона отмечается не всегда и не достигает такой степени выраженности, как у овец. Аналогичным образом подъем уровня эстрадиола в последний месяц беременности не бывает таким резким, как у овцы во время родоразрешения.

При преждевременных родах определялись самые различные концентрации прогестерона и эстрогенов в плазме крови, от низкого уровня прогестерона в сочетании с нормальным уровнем эстрадиола или нормального уровня прогестерона при высоком содержании эстрадиола до низкого уровня как прогестерона, так и эстрадиола [10, 13, 49]. Ссаро [11] предложил поня-

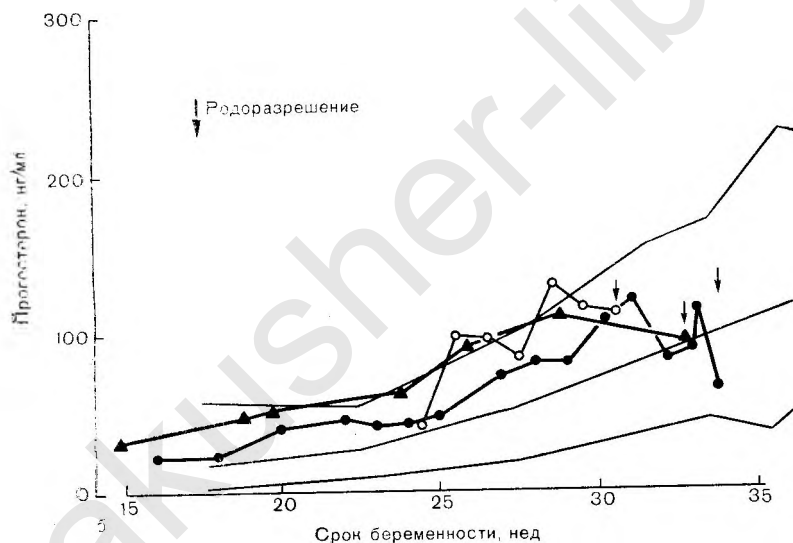
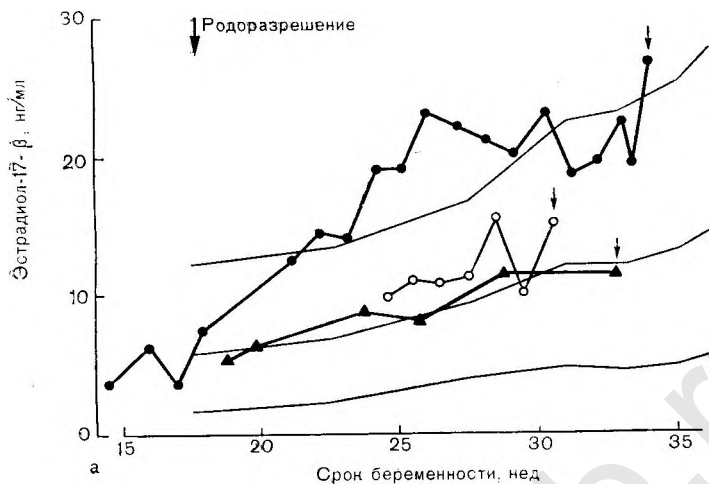


Рис. 3. Динамика уровней эстрадиола-17 β (а) и прогестерона (б) в плазме крови перед преждевременными родами у 3 беременных (неопубликованные данные).

тие «прогестероновая блокада» родов; именно его результаты указывают на связь между преждевременными родами и патологически низким содержанием прогестерона в циркулирующей крови [13]. Подобную картину Csapo наблюдал у женщин при невынашивании беременности ранних сроков [13]. Наши последние наблюдения (неопубликованные данные) не подтверждают результатов Csapo, из чего можно сделать вывод, что при всех

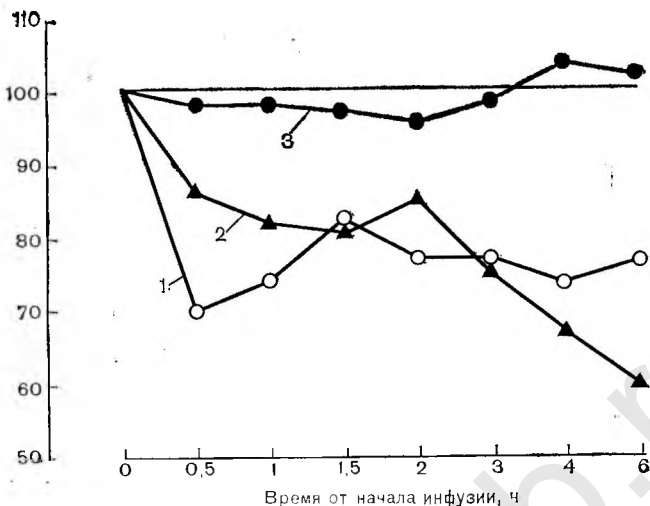


Рис. 4. Процентное изменение ($M \pm m$) уровней прогестерона (1), эстрадиола-17 β (2) и плацентарного лактогена человека (3) во время инфузии сальбутамола у 6 беременных, поступивших в стационар с преждевременными родами [3].

возможных многочисленных вариациях уровней прогестерона и эстрадиола-17- β последовательности и согласованности в патологических сдвигах уровней гормонов в плазме крови в последние недели и сутки перед преждевременными родами «неясного генеза» не существует (рис. 3). Однако при поздних сроках беременности в плодных оболочках обнаружено появление уникального прогестеронсвязывающего белка [46], так что незадолго до родов возможно происходит местное выведение прогестерона, не определяемого в плазме периферической крови.

Обычным методом контроля преждевременных родов является назначение β -симпатомиметиков (например, сальбутамола или ритодрина). Интересно отметить, что применение сальбутамола при преждевременных родах связано со снижением в циркулирующей крови уровней и прогестерона и эстрадиола, но не плацентарного лактогена человека [3] (рис. 4). Нам неясен механизм этих изменений, однако маловероятно, чтобы они играли роль в подавлении родовой деятельности.

Наложение швов на шейку матки используется в качестве профилактической меры при угрозе выкидыша при преждевременных родах, хотя первоначально этот метод предлагался для беременных с истмико-цервикальной недостаточностью [31, 47]. В результате этой процедуры резко повышаются уровни 13,14-дигидро-15-кето-простагландина F (PgFM), основного метаболита PgF в циркулирующей крови, что, возможно, указывает на выделение PgF $_{2\alpha}$ маткой или шейкой матки (рис. 5).

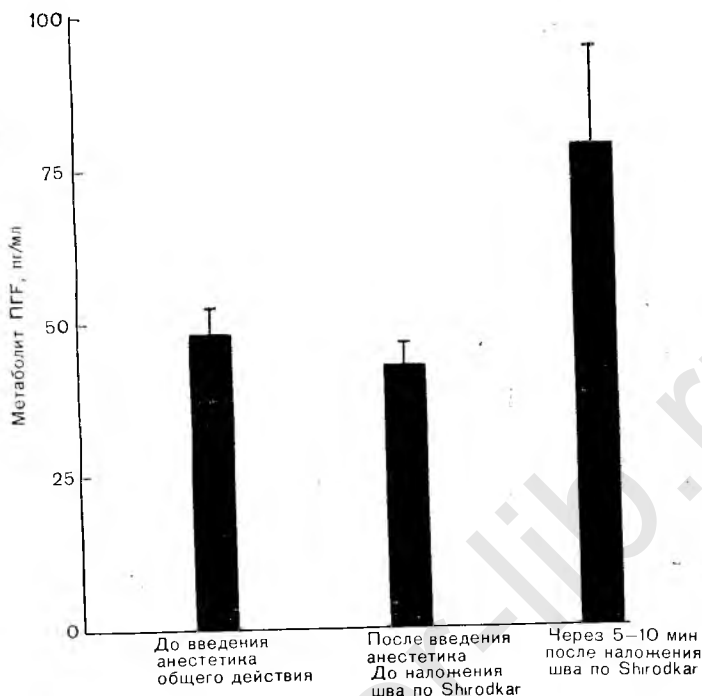


Рис. 5. Уровни метаболита простагландина F в плазме периферической крови ($M \pm m$, $n=10$) беременных до и после наложения шва на шейку матки при беременности 13—20 нед [4].

PgF_{2α} является мощным стимулятором активности миометрия, и этим можно объяснить повышение сократительной активности матки, отмеченное при наложении швов на шейку матки. Неизвестно, оказывает ли увеличение продукции PgF_{2α} длительное вредное действие на беременность. Следует отметить, что данные проведенного недавно ретроспективного исследования [23] указывают, что наложение швов на шейку матки не помогает снижению частоты преждевременных родов. Однако окончательные выводы относительно эффективности данной процедуры должны базироваться на результатах перспективных исследований.

В своих исследованиях по определению влияния наложения швов на шейку матки на уровни PgFM мы исходили из наблюдений, что влагалищное исследование или амниотомия при доношенной беременности моментально (в пределах 5 мин) ведет к повышению концентрации PgFM как в околоплодных водах, так и в плазме периферической крови [33, 34]. Амниотомия привела к наиболее резкому увеличению уровня PgFM, что не удивительно, так как плодные оболочки являются важным источником простагландинов [22, 28, 35]. Недавно нами были соб-

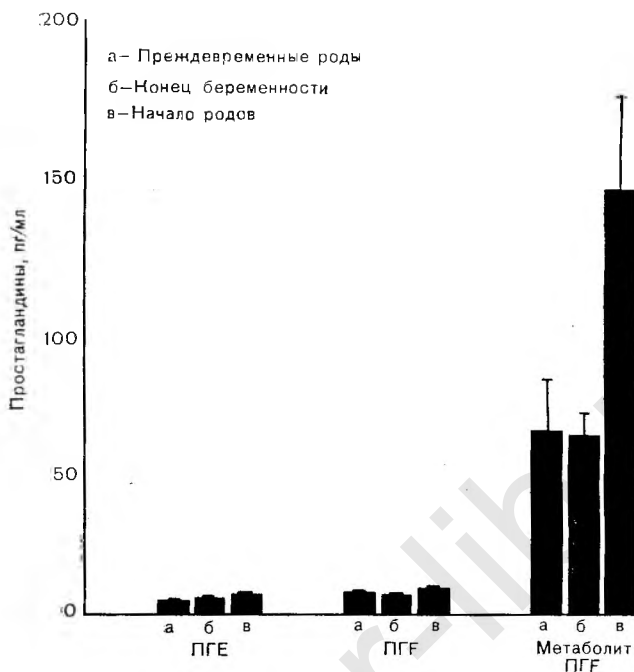


Рис. 6. Уровни простагландинов ($M \pm m$, $n=5-13$) в плазме крови беременных во время преждевременных родов (при беременности менее 37 нед), в конце беременности (более 34 нед) перед началом родов и в первом периоде родов при доношенной беременности [36].

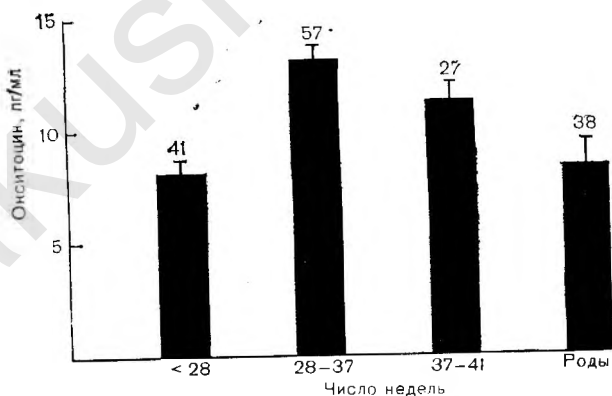


Рис. 7. Уровни окситоцина ($M \pm m$), число измерений (цифры над колонками) в плазме периферической крови во время беременности (неопубликованные данные).

раны пробы крови до и после влагалищного исследования у женщин с начинающимися преждевременными родами (при раскрытии шейки матки менее 4 см). Степень подъема уровней PgFM превышала таковую в контрольной группе женщин с аналогичными сроками беременности и даже у женщин с доношенной беременностью. Однако следует отметить, что мы не располагаем материалом для сравнения этих данных с влиянием влагалищного исследования во время родов при доношенной беременности. Тем не менее не исключено, что важным элементом механизма преждевременных родов является повышенная реакция матки на такие внешние раздражители, как влагалищное исследование или половое сношение. Подобная гипотеза могла бы объяснить, почему уровни PgFM в циркулирующей крови не были повышены в наших наблюдениях в начале преждевременных родов, тогда как в начале родов при доношенной беременности они повышены [36] (рис. 6). Эти данные подтверждены измерениями, проводившимися как в плазме крови, так и в околоплодных водах [21, 50].

Принято считать, что во время родов, особенно во втором триместре, выделяется окситоцин, хотя это практически выявлено только одной группой авторов [14, 15]. Нам не удалось обнаружить какое-либо повышение уровня окситоцина во время своевременных физиологических родов (рис. 7), что соответствует ранее сообщавшимся данным [8, 17, 54]. Маловероятно, чтобы повышение уровня окситоцина имело отношение к механизму развития преждевременных родов, однако нельзя исключать фактора изменения чувствительности миометрия, возможно, вследствие увеличения популяции рецепторов.

В заключение следует подчеркнуть, что все наши наблюдения по преждевременным родам основаны на случаях, не ос- лож- ден- ных очевидными патологическими процессами, ведущими к преждевременному рождению, а также, возможно, тормозящими рост плода. Такие нарушения, как, например, дородовое кровотечение, преэклампсия, внутриутробная задержка роста плода, многоводие, предрасполагают к преждевременным родам, и их наличие можно с уверенностью связать с патологическими изменениями уровней стероидных гормонов или простагландинов в плазме крови. В нашу же задачу входило выяснение механизмов развития преждевременных родов при нормальном клиническом течении беременности. Противоречивость данных, полученных различными авторами, может быть следствием включения в анализ случаев преждевременных родов в результате патологических нарушений течения беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anderson A. B. M., Lawrence K. M., Davies K. et al. Fetal adrenal weight and the cause of premature delivery in human pregnancy. — J. Obstet. Gynaec. Brit. CwIth, 1971, 78, 481—488.

2. *Anderson A. B. M., Sayers L., Jeremy, J. Y.* et al. Placental transfer and metabolism of betamethasone in human pregnancy. — *Obstet. and Gynec.*, 1977, **49**, 471—474.
3. *Bibby J. G., Higgs S. A., Kent A. P.* et al. Plasma steroid changes in pre-term labour in association with salbutamol infusion. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, 425—430.
4. *Bibby J. G., Brunt J., Mitchell M. D.* et al. The effect of cervical encircage on plasma prostaglandin concentrations during early human pregnancy. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1979, **86**, 19—22.
5. *Cawson M. J., Anderson A. B. M., Turnbull A. C., Lampe L.* Cortisol, cortisone and 11-deoxycortisol levels in human umbilical and maternal plasma in relation to the onset of labour. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1974, **81**, 737—745.
6. *Chard T., Silman R. E., Rees L. H.* The fetal hypothalamus and pituitary in the initiation of labour. — In: *The Fetus and Birth*, edited by J. Knight and M. O'Connor, 359—370. Amsterdam, Elsevier, 1977.
7. *Chez R. A.* In: *Pre-term Labour (Proceedings of the fifth study group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)*, edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, 121. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
8. *Cobo E.* Uterine and milk-ejecting activities during human labor. — *J. appl. Physiol.*, 1968, **24**, 317—323.
9. *Comerford J. B.* Pregnancy with anencephaly. — *Lancet*, 1965, **1**, 679—680.
10. *Cousins L. M., Hobel C. J., Chang R. J.* et al. Serum progesterone and estradiol-17 β levels in premature and term labor. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **127**, 612—615.
11. *Csapo A. I.* Progesterone 'block'. — *Am. J. Anat.*, 1956, **98**, 273—291.
12. *Csapo A. I., Knobil E., Van Der Molen H. J., Wiest W. G.* Peripheral plasma progesterone levels during human pregnancy and labor. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1971, **110**, 630—632.
13. *Csapo A. I.* The 'see-saw' theory of parturition. In: *The Fetus and Birth*, Ciba Foundation Symposium No. 47 (new series) edited by J. Knight, M. O'Connor, 159—195. Amsterdam, Elsevier, 1977.
14. *Dawood M. Y., Raghavan K. S., Pociask C.* Radioimmunoassay of oxytocin. — *J. Endocr.*, 1978, **76**, 261—270.
15. *Dawood M. Y., Raghavan K. S., Pociask C., Fuchs F.* Oxytocin in human pregnancy and parturition. — *Obstet. and Gynec.*, 1978, **51**, 138—143.
16. *Fleigner J. R. H., Schindler I., Brown J. B.* Low urinary oestriol excretion during pregnancy associated with placental sulphatase deficiency or congenital adrenal hypoplasia. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1972, **79**, 810—815.
17. *Gazarek F., Pohanka J., Talas M.* et al. Plasma oxytocin and oxytocinase levels in third trimester of pregnancy and at labour. — *Endocrinol. Exper.*, 1976, **10**, 283—287.
18. *Gennser G., Ohrlander S., Eneroth P.* Cortisol in amniotic fluid and cord blood in relation to prenatal betamethasone load and delivery. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **124**, 43—50.
19. *Gennser G., Ohrlander S., Eneroth P.* Fetal cortisol and the initiation of labour in the human. — In: *The Fetus and Birth*, edited by J. Knight and M. O'Connor, 401—420. Amsterdam, Elsevier, 1977.
20. *Honnebier W. J., Swaab D. F.* The influence of anencephaly upon intra-uterine growth of fetus and placenta and upon gestation length. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1973, **80**, 577—580.
21. *Johnson J. W. C., Dubin N. H., Calhoun S.* et al. Sequential prostaglandin metabolite values in pregnant patients delivering at term and pre-term. — *Proc. of Fourth International Prostaglandin Conference (Washington)*, 55, 1979.
22. *Keirse M. J. N. C., Turnbull A. C.* The fetal membranes as a possible source of amniotic fluid prostaglandins. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1976, **83**, 146—151.

23. *Keirse M. J. N. C., Rush R. W., Anderson A. B. M., Turnbull A. C.* Risk of preterm delivery in patients with previous preterm delivery and/or abortion. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, 81—85.
24. *Lauritzen C. H., Lehmann W. D.* Levels of chorionic gonadotropin in the newborn infant and their relationship to adrenal dehydroepiandrosterone. — *J. Endocrinol.*, 1967, **39**, 173—182.
25. *Leong M. K. H., Murphy B. E. P.* Cortisol levels in maternal venous and umbilical cord arterial and venous serum at vaginal delivery. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **124**, 471—473.
26. *Liggins G. C., Howie R. N.* A controlled trial of ante-partum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. — *Paediatrics*, 1972, **50**, 515—525.
27. *Liggins G. C., Fairclough R. J., Grieves S. A. et al.* The mechanism of initiation of parturition in the ewe. — *Rec. Progr. Hormone Res.*, 1973, **29**, 111—150.
28. *MacDonald P. C., Schulz F. M., Duenholter J. H. et al.* Initiation of human parturition: I, Mechanism of action of arachidonic acid. — *Obstet. Gynec.*, 1974, **44**, 629—636.
29. *Malpas P.* Postmaturity and malformations of the fetus. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1933, **40**, 1046—1053.
30. *Mati J. K. G., Horrobin D. F., Bramley P. S.* Induction of labour in sheep and in humans by single doses of corticosteroids. — *Brit. med. J.*, 1973, **2**, 149—151.
31. *McDonald J. A.* Suture of the cervix for inevitable miscarriage. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1957, **64**, 346—350.
32. *Milic A. B., Adamsons K.* The relationship between anencephaly and prolonged pregnancy. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1969, **76**, 102—112.
33. *Mitchell M. D., Flint A. P. F., Bibbly J. et al.* Rapid increases in plasma prostaglandin concentrations after vaginal examination and amniotomy. — *Brit. med. J.*, 1977, **2**, 1183—1185.
34. *Mitchell M. D., Keirse M. J. N. C., Anderson A. B. M.* Evidence for a local control of prostaglandins within the pregnant human uterus. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1977, **84**, 35—38.
35. *Mitchell M. D., Bibbly J., Hicks B. R., Turnbull A. C.* Specific production of prostaglandin E by human amnion in vitro. — *Prostaglandins*, 1978, **15**, 377—382.
36. *Mitchell M. D., Flint A. P. F., Bibbly J. et al.* Plasma concentrations of prostaglandins during late human pregnancy: influence of normal and preterm labour. — *J. clin. Endocr.*, 1978, **46**, 947—951.
37. *Murphy B. E. P.* Does the human fetal adrenal play a role in parturition? — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1973, **115**, 521—525.
38. *Murphy B. E. P.* Evidence of cortisol deficiency at birth in infants with the respiratory distress syndrome. — *J. clin. Endocrinol.*, 1974, **38**, 158.
39. *Murphy B. E. P.* Cortisol and cortisone levels in the cord blood at delivery of premature infants with and without the respiratory distress syndrome. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1974, **119**, 1112—1120.
40. *Nwosu U. C., Wallach E. E., Bolognese R. J.* Initiation of labour by intra-amniotic cortisol instillation in prolonged human pregnancy. — *Obstet. Gynec.*, 1976, **47**, 137—142.
41. *O'Donohoe N. V., Holland P. D. J.* Familial congenital adrenal hypoplasia. — *Arch. Dis. Childh.*, 1968, **43**, 717—723.
42. *Ohrlander S., Gennser G., Batra S., Lebech P.* Effect of betamethasone administration on estrone, estradiol-17 β and progesterone in maternal plasma and amniotic fluid. — *Obstet. Gynec.*, 1977, **49**, 148—153.
43. *Pakravan P., Kenny F. M., Depp R., Allen A. C.* Familial congenital absence of adrenal glands: evaluation of glucocorticoid mineralocorticoid and oestrogen metabolism in the perinatal period. — *J. Paediatr.*, 1974, **84**, 74—78.
44. *Roberts G., Cawdery J. E.* Congenital adrenal hypoplasia. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1970, **77**, 654—656.
45. *Rush R. W., Keirse M. J. N., Howat P. et al.* Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. — *Brit. med. J.*, 1976, **2**, 965—968.

46. Schwarz B. E., Milewich L., Johnston J. M. et al. Initiation of human parturition. V. Progesterone binding substance in fetal membranes. — *Obstet. Gynec.*, 1976, **48**, 685—689.
47. Shirodkar V. N. A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. — *Antiseptic*, 1955, **52**, 299—300.
48. Silman R. E., Chard T., Lowry P. J. et al. Human fetal pituitary peptides and parturition. — *Nature (London)*, 1976, **260**, 716—718.
49. Tambyraja R. L., Anderson A. B. M., Turnbull A. C. Endocrine changes in premature labour. — *Brit. med. J.*, 1974, **4**, 67—71.
50. Tambyraja R. L., Salmon J. A., Karim S. M. M., Ratnam S. S. F prostaglandin levels in amniotic fluid in premature labour. — *Prostaglandins*, 1977, **13**, 339—348.
51. Thorburn G. D., Challis J. R. G. and Robinson J. S. Endocrine control of parturition. — In: *Biology of the Uterus*, edited by R. M. Wynn, 653—732. New York, Plenum Press, 1977.
52. Turnbull A. C., Patten P. T., Flint A. P. F. et al. Significant fall in progesterone and rise in oestradiol levels in human peripheral plasma before the onset of labour. — *Lancet*, 1974, **1**, 101—104.
53. Turnbull A. C., Anderson A. B. M., Flint A. P. F. et al. Human parturition. — In: *The Fetus and Birth*, Ciba Foundation Symposium No. 47 (new series), edited by J. Knight, M. O' Connor, 427—452. Amsterdam, Elsevier, 1977.
54. Vasicka A., Kumaresan P., Hans G. S., Kumaresan M. Plasma oxytocin in initiation of labor. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **130**, 263—273.

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОДОЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РОЖДАЕМОСТИ В НОРВЕГИИ)

Л. С. БАККТЕЙГ, Х. ДЖ. ХОФФМАН (L. S. BAKKETEIG, H. J. HOFFMAN)

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды, приводящие к рождению недоношенного ребенка, являются одной из наиболее серьезных самостоятельных причин перинатальной смертности [20, 23, 39] и неонатальной заболеваемости, а также последующих нарушений состояния ребенка [32]. Поэтому проблема преждевременных родов представляет чрезвычайную важность как для здравоохранения в целом, так и для клинической практики. Уже несколько десятилетий эта область исследований находится в центре внимания эпидемиологов, однако ключей к разгадке этиологии данной патологии пока не найдено.

Иногда при преждевременном развитии родовой деятельности досрочного родоразрешения удается избежать — либо благодаря самопроизвольному прекращению родовой деятельности, либо с помощью успешного лечения [37]. Рассматривая эпидемиологию недоношенности, мы, скорее всего, имеем дело с ограниченной группой женщин из числа беременных с преждевременным началом родовой деятельности. Однако начало родовой деятельности не имеет четкого определения, и зачастую за нее принимают прелиминарные схватки [36]. В результате этого почти не имеется обширных эпидемиологических исследований, изучающих преждевременные роды как таковые. Эпидемиологов интересует не частота преждевременных родов, а распространение недоношенности.

Несмотря на большое число наблюдений именно преждевременного родоразрешения, информация о его эпидемиологии явно недостаточна. Это в какой-то степени связано с тем, что многие эпидемиологические исследования не дают требуемых сведений. Другая трудность вызвана изменением определений и терминологии в этой области, что затрудняет интерпретацию некоторых исследований прежних лет [28]. В отдельных работах путаницу вызвало применение термина «недоношенность», до недавнего времени охватывающего случаи досрочного рождения ребенка, или рождения ребенка с низкой массой тела, или и то, и другое вместе. Согласно данным последних конвенций Всемирной организации здравоохранения и других международных соглашений [40, 47], «недоношенным» следует считать ребенка, родившегося при сроках беременности менее 37 полных недель (или

менее 259 дней), начиная с первого дня последней менструации и до момента рождения или изгнания плода. Термин «низкая масса тела при рождении» рекомендуется применять в случаях, когда масса тела ребенка менее 2500 г, в то время как согласно старому определению низкой считалась масса тела в 2500 г и ниже [47]. Ранее употреблявшееся стандартное определение недоношенности [9, 18] предполагало менее 38 полных недель беременности (или менее 266 дней). Подобным образом «перенашивание» до настоящего времени определяют как все случаи рождения через 2 нед и более после срока.

В эпидемиологическом исследовании любые из приведенных выше определений — или даже другие определения — могут оказаться полезными в зависимости от цели работы. Нами был выбран еще более строгий критерий, рекомендуемый в настоящее время ВОЗ. Ранее уже было отмечено — и нами, и рабочей группой ВОЗ, — что смещение разделительной черты до «менее 36 полных недель беременности» дает лучшую корреляцию с критерием низкой массы тела — «менее 2500 г» [25, 46]. Кроме того, ВОЗ рекомендует странам-участницам включать в статистическую отчетность по недоношенности детей и случаи рождения их при сроках беременности менее 36 нед [28, 47]. Дети, родившиеся при сроках 36—38 нед, в большинстве случаев с массой тела более 2500 г имеют гораздо больше шансов выжить. Исходя из этих наблюдений, мы для данного исследования определяем недоношенность как рождение при сроках менее 36 полных недель беременности (или менее 252 дней).

Еще более разноречивы мнения по вопросу, что считать нижним пределом сроков беременности при определении недоношенности. Источником данных в нашем исследовании служила регистрационная система, известная под названием Норвежского медицинского реестра рождаемости. Она охватывает все живо- и мертворождения начиная с 16 нед беременности [5, 12]. В большинстве других стран или прочих территориально-статистических зон обычные статистические данные не включают в себя случаев недонашивания беременности при таких ранних сроках. В некоторых развитых странах трудно даже получить надежную и полную информацию по всем случаям рождения при сроках до 28 нед беременности. Поэтому попытки сравнить частоту распространения недоношенности и ее эпидемиологию в разных странах наталкиваются на большие препятствия.

В результате ограниченности имеющихся данных для определения распространенности недонашивания беременности многим авторам пришлось исходить не из частоты преждевременных родов, а из частоты рождения детей с низкой массой тела [18, 24]. К сожалению, колебания цифр рождаемости детей с низкой массой тела могут быть в равной степени обусловлены гипотрофией плода и недоношенностью его, а эти два исхода могут иметь совершенно различную этиологию. Аналогичным образом цифры рождаемости детей с низкой массой тела по-

могли косвенно проанализировать временные тенденции в структуре недонашивания беременности [16, 24]. Несмотря на некоторое снижение цифр рождаемости детей с низкой массой тела за последнее время, у нас нет особых оснований считать, что существенная доля наблюдаемого в последние годы значительного снижения перинатальной смертности [1, 3, 13, 16, 24] определяется снижением частоты рождения детей с низкой массой тела или недоношенных.

Несмотря на методологические трудности, возникающие при проведении научных исследований по проблеме недонашивания беременности, в нескольких работах авторам удалось установить связь различных факторов с преждевременными родами. Например, недонашивание ребенка связывают с такими факторами внешней среды, как местожительство [22, 45], профессия матери и характер ее работы во время беременности [22, 44], социальная принадлежность [7, 15, 21, 22] и объем антенатального ухода [22, 41, 43]. Установлено также, что к преждевременному рождению ребенка имеют отношение и многие параметры, характеризующие мать и течение беременности: расовая принадлежность [14, 15, 16, 25], возраст и число предыдущих родов (паритет) [15, 22, 25], наличие многоплодной беременности [26, 29], телосложение и масса тела матери [7, 15, 22, 44], курение [22, 30], употребление спиртных напитков [27, 35], качество питания [24, 42], некоторые заболевания и прочие патологические состояния во время беременности и родов [8, 22, 24, 33], длительность промежутка между родами [19], выкидыши, перинатальная смерть плода или рождение детей с низкой массой тела в анамнезе [2, 17, 22, 24, 37].

Большинство этих первых работ по эпидемиологии недонашивания основывались либо на имеющихся цифрах демографической статистики (естественного движения населения), либо на данных «поперечных» исследований. В настоящей главе будет рассмотрен вопрос об эпидемиологии недонашивания с использованием метода анализа данных продольного среза. Выделение групп матерей с различными исходами следующих друг за другом беременностей (преждевременные или своевременные роды) поможет пролить свет на механизм связи между различными факторами и наступлением преждевременных родов. Например, после первых трех родов матерей можно характеризовать как имеющие ноль, одно, два или три недонашивания. У матерей с одним недонашиванием связи с факторами внешней среды и материнского риска могут принципиально отличаться от таковых у матерей с двумя или более недонашиваниями. Аналогично, у матерей с недоношенной первой и единственной беременностью связь с факторами риска может отличаться от таковой у матерей, не доносивших вторую, третью и т. д. беременность. Более того, если женщина дважды недонашивала беременность, различия во взаимосвязях могут зависеть от того, когда имело место недонашивание: во время первой и вто-

рой, первой и третьей или второй и третьей беременностей. Кроме того, доношенный ребенок, родившийся у матери, имевшей в анамнезе один случай недонашивания или более, может быть подвержен большему риску перинатальной патологии, чем ребенок матери, не имеющей недонашиваний в акушерском анамнезе. Эти и подобные им вопросы и являются целью анализа эпидемиологических факторов риска в настоящем исследовании. При использовании продольного метода, основанного на анализе нескольких родов подряд у одних и тех же женщин, некоторые из ранее установленных связей между факторами внешней среды или материнского риска и недонашиванием, возможно, предстанут в новом свете или получат новую интерпретацию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Рождаемость в Норвегии регистрируется с помощью введенной в 1967 г. регистрационной системы, известной под названием Медицинского реестра рождаемости. Она охватывает все случаи живорождения и гибели плода, начиная с 16 нед беременности. Регистрационная запись содержит информацию о массе тела и состоянии новорожденного, сроках беременности к моменту родоразрешения, состоянии здоровья матери во время беременности, а также об осложнениях и вмешательствах во время родов.

За десятилетний период, с 1967 по 1976 г., было зарегистрировано 635 140 рождений. Однако представленный здесь анализ ограничивается наблюдениями 107 495 женщин, родивших первого и второго ребенка, и 30 979 женщин, родивших первых 3 или более детей (в результате одноплодной беременности) за это десятилетие. Всем новорожденным и их родителям даются неповторяющиеся личные номера, так что последующие рождения у одной и той же женщины легко проследить [2, 5, 12]. Аналогичным образом информация о смерти новорожденных, поступающая в регистрационную систему из Норвежского центрального статистического бюро, соотносится с информацией о рождениях при помощи личных номеров [4, 12]. Медицинский реестр рождаемости не дает сведений о социальных условиях, за исключением возраста матери, ее паритета, семейного положения и места жительства. Чтобы получить данные о социальных переменных, таких, например, как образование родителей, устанавливались дополнительные связи между данными карточки рождаемости и результатами национальной переписи населения 1970 г. [13].

Сроки беременности вычислялись исходя из даты первого дня последней менструации и даты рождения или изгнания плода. В настоящем исследовании недоношенность определяется как любое рождение при сроке беременности менее 36 полных недель (или менее 252 дней). Как было сказано выше, срок беременности в 36 нед более точно соответствует массе тела ре-

бенка в 2500 г при рождении, чем срок в 37 нед. В большинстве таблиц в отдельную группу выделяют тех матерей, у которых не были указаны точные сроки одного родоразрешения или более.

Искусственно вызванные роды из анализа не исключали, поскольку их процент при сроках беременности менее 36 нед невелик. Кроме того, неясно, что в этом ряду данных считать «вызыванием» родов, а что просто «стимуляцией». Проведение подобного анализа на материале только самопроизвольных родов не оказывало существенного влияния на результаты. Поэтому было решено представить данные по всем недоношенным новорожденным (не близнецам) без исключений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тенденция к повторению сроков недонашивания беременности

Риск недонашивания беременности, следующей непосредственно за одним — двумя преждевременными родами, продемонстрирован в табл. 2 на примере всех 27 677 матерей, родивших первых 3 детей (не близнецов) за изучаемый период. Из первоначальной группы в 30 979 матерей 3302 матери были исключены, так как у них не были указаны сроки родоразрешения в первой беременности или следующих из трех беременностей.

Из табл. 2 видно, что если первые роды не преждевременные, то только 4,4% вторых родов наступают раньше срока. Однако если первые роды развиваются преждевременно, то частота недонашивания второй беременности составляет 17,2%. Сравнение этих двух цифр показывает, что при недонашивании первой беременности относительный риск недонашивания последующей беременности составляет 3,9%. По данным табл. 2 видно также, что риск недонашивания последующей беременности еще более возрастает, если две предыдущие беременности закончились преждевременно (28,4% матерей рожают третьего ребенка недоношенным).

Таблица 2

Риск недонашивания беременности (Norway, 1967—1976)

Роды		Число матерей	Последующие преждевременные роды		Относительный риск
первые	вторые		число	%	
Своевременные		25 817	1128	4,4	1,0
Преждевременные		1860	320	17,2	3,9
Своевременные	Своевременные	24 689	637	2,6	0,6
Преждевременные	»	1540	88	5,7	1,3
Своевременные	Преждевременные	1128	125	11,1	2,5
Преждевременные	»	320	91	28,4	6,5

Кроме того, после каждого своевременных родов риск недонашивания последующей беременности уменьшается. Таким образом, после двух своевременных родов риск недонашивания третьей беременности сокращается до 2,6%.

Паритет

Общепризнанная зависимость между паритетом и низкой массой тела новорожденного, а также между паритетом и недонашиванием основана на анализе данных поперечных срезов. В исследованиях процент недонашиваний выводится после того, как группируются все первые роды, все вторые роды, все третьи роды и т. д. Полученная таким путем кривая зависимости имеет подковообразную форму и на рис. 8 выделена жирной линией.

Однако, если рассматривать отношения между паритетом и недонашиванием внутри групп женщин, исходя из числа рожденных детей, обнаруживается совершенно другая картина, о чем свидетельствуют пунктирные линии на рис. 8. Эти линии «выводятся» на основании числа женщин, родивших первых 2 детей, первых 3 детей или первых 4 детей за рассматриваемый период. Как показано на рисунке, процент недонашивания снижается с ростом паритета, но в целом он выше у более многодетных матерей.

Однако подковообразная жирная кривая на рис. 8 соответствует той же подборке данных, только сгруппированных согласно требованиям поперечного анализа. Следовательно, при поперечном анализе частота недонашивания ниже для вторых родов, чем для последующих, в основном потому, что в группу вторых родов в большинстве случаев входят женщины, родившие только дважды и имеющие более низкие цифры недонашивания. Поскольку частота недонашивания для третьих и четвертых родов должна непременно основываться на результатах обследования более многодетных матерей, у которых частота недонашивания в целом выше, здесь имеет место феномен избирательности, объясняющий несоответствие результатов поперечного и продольного анализа.

Хотя продольный анализ и выявляет погрешность поперечных исследований, его результаты дают повод для постановки ряда методических вопросов. Один из основных вопросов по продольному методу основывается на наблюдении, что матери, пережившие перинатальную смерть плода, возможно, имеют тенденцию к рождению большего числа детей, чем матери без подобного акушерского анамнеза. Такая тенденция известна как «самоотбор на беременность» [4, 6, 11]. Кроме того, если период наблюдения в продольном исследовании слишком короток, то результаты по имеющемуся к определенному моменту числу детей не будут отражать результатов, основанных на окончательном численном составе семьи у данной матери.

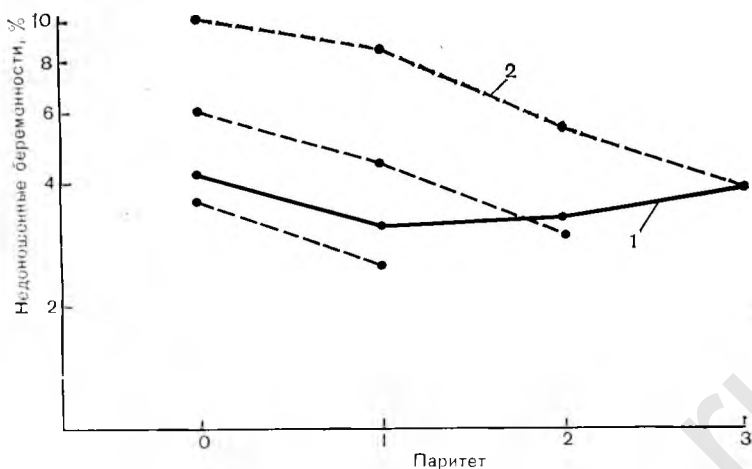


Рис. 8. Процент недоношенных беременностей по отношению к паритету у норвежских матерей, родивших первых двоих, троих или четверых детей (не близнецов) в 1967—1976 гг.: сравнение данных, полученных с помощью «поперечного» (1) и «продольного» (2) метода анализа.

Сравнение результатов, представленных на рис. 8 и 9, дает нам некоторое представление об этих двух потенциально запутывающих эффектах. На рис. 9, а показаны результаты продольного исследования по числу детей у одной матери после исключения тех семей, где имела место по крайней мере одна перинатальная гибель плода или более. Исключение семей с наличием перинатальной гибели плода примерно в 2 раза сократило цифры недоношивания. Тем не менее тенденция к уменьшению числа преждевременных родов с ростом паритета в рамках данного размера семьи прослеживается по-прежнему. Относительная разница в общих цифрах недоношивания у матерей 2, 3 или 4 детей также не изменяется.

Чтобы получить данные, в большей степени отражающие окончательное число детей в семье, на рис. 9, б показаны результаты дальнейшего исключения. Здесь анализируются показатели только матерей, родивших впервые в 1967 г. Кроме того, исключены семьи со случаями перинатальной гибели плода. Даже после исключения тех семей, где первый ребенок родился после 1967 г., частота недоношивания в принципе остается такой же, как показана на рис. 9, а. Разница заключается в том, что на рис. 9, б частота недоношивания первой и второй беременности у женщин, родивших 2—3 детей, почти одинакова. Кроме того, тенденция для матерей, родивших 4 детей (не близнецов) подряд, носит более линейный характер.

По рис. 9 ясно видно, что результаты продольного анализа нельзя объяснить тенденцией к быстрой компенсации за пери-

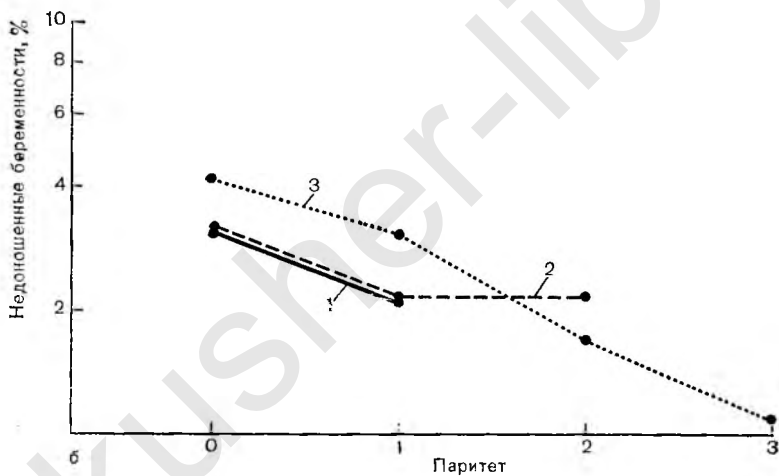
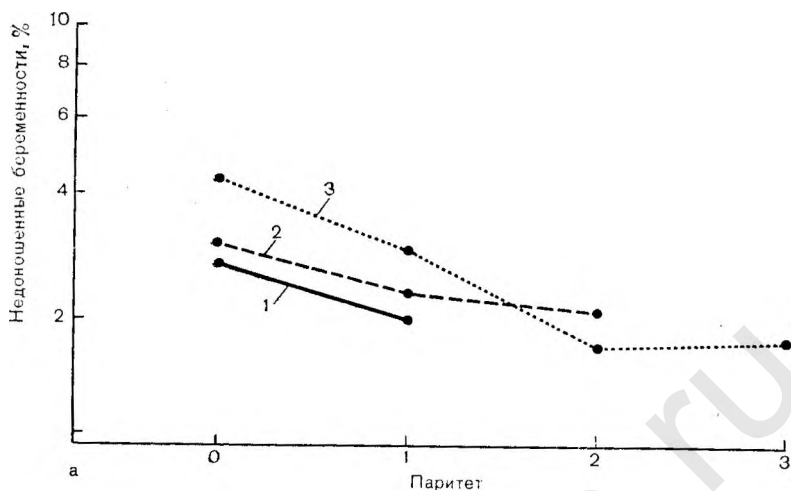


Рис. 9. Недоношенность по отношению к паритету и числу детей в семье (исключая случаи перинатальной гибели плода в анамнезе матерей): а — дети (не близнецы) 1967—1976 гг. рождения; б — дети (не близнецы) 1967—1976 гг. рождения, первый ребенок 1967 г. рождения. Число детей в семье: 1 — двое; 2 — трое; 3 — четверо.

натальную гибель в предыдущей беременности. Даже после исключения семей со случаями перинатальной гибели в семьях разного численного состава отмечается все же выраженное снижение частоты недоношивания по мере увеличения паритета. Более того, использование при анализе имеющихся размеров семьи по всей подборке данных за десятилетний период не оказывает существенного влияния на эту зависимость.

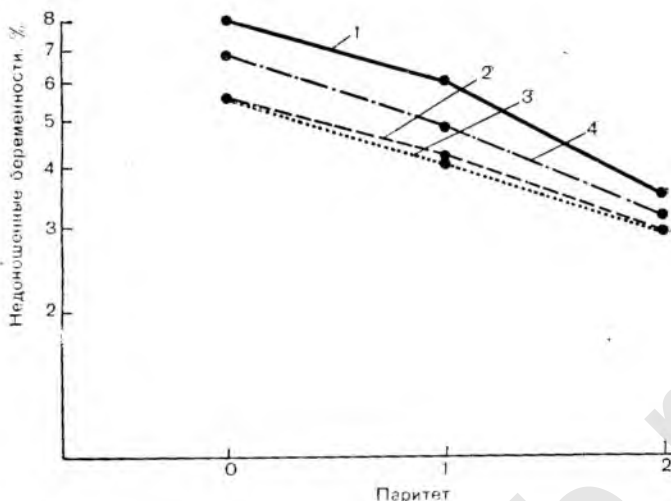


Рис. 10. Процент недоношенных беременностей по отношению к паритету и возрасту матери к моменту первых родов [у норвежских матерей, родивших только первых троих детей (не близнецов) в 1967—1976 гг.]. Возраст матери к моменту первых родов, годы: 1 — меньше 20; 2 — 20—24; 3 — 25—29; 4 — 30 и старше.

Возраст матери

Поскольку паритет и возраст матери тесно связаны, наряду с частотой недонашивания, мы проанализировали соотношения между этими двумя переменными в продольной подборке данных. На рис. 10 показан процент недонашивания при первой, второй и третьей беременности у матерей, родивших первых 3 детей (не близнецов) за десятилетний обзорный период. Данные сгруппированы по возрасту матерей к моменту первых родов.

Процент недонашивания выше у молодых матерей; частота недонашивания у них остается относительно повышенной при второй и третьей беременности. Женщины, рожаящие первого ребенка в возрасте 20—29 лет, имеют самую низкую степень риска недонашивания. Даже у женщин 30 лет и более степень риска недонашивания ниже, чем у женщин, ставших матерями до 20 лет.

Как видно по рис. 11, подобные взаимоотношения прослеживаются у матерей, родивших только первых 2 детей (не близнецов) за изучаемый период, причем первого ребенка в 1967 г. Таким образом, выделена группа матерей, большинство из которых ограничиваются рождением 2 детей. На рис. 11 матери 30 лет и старше делятся на две возрастные подгруппы: 30—34 года к моменту рождения первого ребенка и 35 лет и более.

При выделении матерей 35 лет и старше к моменту первых родов в отдельную группу для анализа на них приходится са-

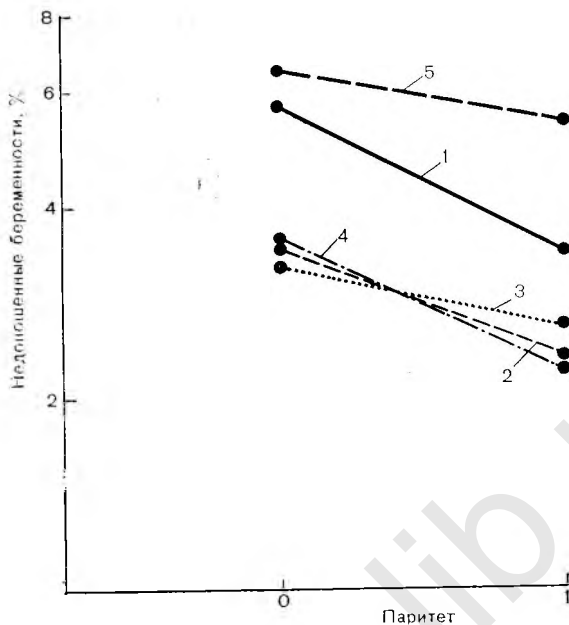


Рис. 11. Процент недоношенных беременностей по отношению к паритету и возрасту матери к моменту первых родов [У норвежских матерей, родивших только первого и второго ребенка (не близнецов) в 1967—1976 гг., причем первого в 1967 г.].

Возраст матери к моменту первых родов, годы: 1 — 20; 2 — 20—24; 3 — 25—29; 4 — 30—34; 5 — 35 и старше.

мый высокий риск недонашивания. Как и прежде, у женщин моложе 20 лет риск недонашивания также существенно выше. У женщин 35 лет и старше к моменту первых родов риск недонашивания второй беременности лишь незначительно снижается по сравнению с первой беременностью. Однако у более молодых женщин при второй беременности наблюдается выраженное снижение риска недонашивания.

В табл. 3 представлен другой способ определения суммарного эффекта влияния возраста матери и паритета на степень риска недонашивания. В эту таблицу вошли данные, полученные у всех 30 979 матерей, родивших первых 3 детей в течение рассматриваемого десятилетнего периода. В этой таблице матери группируются по возрасту и паритету к моменту не только первых, но и каждых родов.

При первых родах риск недонашивания выше в группах более молодых (моложе 20 лет) и более пожилых (35 лет и старше) матерей. При вторых и третьих родах риск недонашивания значительно возрастает у женщин моложе 20 лет. Однако в возрастной группе матерей 20—34 лет и 35 лет и более по мере роста паритета риск недонашивания снижается. В группе моло-

Т а б л и ц а 3

Процент недонашиваний в зависимости от паритета и возраста матери [по материалам обследования 30 979 матерей, родивших первых 3 детей (не близнецов) в Норвегии в 1967—1976 гг.]

Паритет	Возраст, годы	Общее число матерей	Процент недонашивания
0	<20	5735	7,9
	20—34	25062	5,6
	35 и старше	182	7,1
1	<20	1246	8,4
	20—34	29317	4,5
	35 и старше	416	4,8
2	<20	72	13,9
	20—34	29663	3,0
	35 и старше	1244	2,7

дых матерей эти цифры отличаются от приведенных выше результатов, так как там возрастные группы определялись только по возрасту при первых родах.

Из женщин, у которых не наблюдалось преждевременных родов во всех 3 группах по паритету (нерожавшие женщины, паритет-1, паритет-2), процент молодых матерей (моложе 20 лет) самый низкий. У матерей, не доносивших первую беременность, процент молодых женщин был выше (23—27), чем в группе женщин, родивших первого ребенка своевременно (16—22). В группе матерей, не доносивших все три беременности, 24,2% составили женщины моложе 20 лет к моменту первых родов, 7,7% были моложе 20 лет к моменту вторых родов и 4,4% были моложе 20 лет к моменту третьих родов.

Семейное положение

В табл. 4 показан процент незамужних матерей с учетом паритета и исхода беременности (преждевременные или своевременные роды). В каждой из 3 групп по паритету незамужних меньше всего среди женщин, не имевших недонашивания при первых трех родах: 11,4% — при первых родах, 2,8% — при вторых родах и 2,1% — при третьих родах. Подобно рассмотренному выше проценту молодых матерей, процент незамужних женщин выше среди матерей, не доносивших первую беременность независимо от исходов последующих.

При более высоких цифрах паритета также отмечается выраженной зависимостью между процентом незамужних матерей и частотой недонашивания.

Единственное исключение здесь составляют женщины, не доносившие беременность 3 раза подряд. Хотя к моменту пер-

Таблица 4

Процент матерей-одинок и частота недонашивания среди 30 979 матерей, родивших первых 3 детей (не близнецов) в Норвегии в 1967—1976 гг.

Последовательность родов			Общее число матерей	Процент матерей-одинок в каждой из групп по паритету		
первые	вторые	третьи		паритет		
				0	1	2
Недонашивание не отмечалось						
Н	Н	Н	24 052	11,4	2,8	2,1
Одни преждевременные роды						
П	Н	Н	1452	18,2*	4,9	2,3
Н	П	Н	1003	16,7	5,1*	2,9
Н	Н	П	637	12,1	4,6	4,6*
Двое преждевременных родов						
П	П	Н	229	21,0*	7,0*	3,9
П	Н	П	88	20,5*	4,5	8,0*
Н	П	П	125	15,2	8,0*	5,6*
Трое преждевременных родов						
П	П	П	91	23,1*	3,3*	1,1*
Исход не указан			3302	18,7	5,1	4,1
Итого:			30 979	12,8	3,3	2,5

Примечания: 1. П — преждевременные, Н — не преждевременные роды. 2. Звездочкой отмечены случаи преждевременных родов.

вых родов незамужними были 23,1% женщин этой подгруппы, ко времени вторых родов не замужем были только 3,3%, а к третьим родам — всего 1,1%.

Образование

Зависимость между уровнем образования матери и числом преждевременных родов представлена в табл. 5. В группе матерей, не имевших преждевременных родов, относительно меньше женщин с низким уровнем образования: только у 7,5% семилетнее среднее образование по сравнению с 10,2% во всех остальных группах, вместе взятых. Кроме того, 8,3% матерей, не имевших преждевременных родов, получили образование в объеме более 12 лет по сравнению с 5,9, 6,8, 5,5% матерей, родивших одного, двух и трех недоношенных детей соответственно.

Образование отца также анализировалось на основании данных о супругах, состоящих в браке к моменту рождения второго ребенка. Так, в группе не имевших преждевременных родов 13,4% отцов получили образование в объеме более 12 лет. В группах, имевших 1—3 преждевременных родов, соответствующий процент отцов с образованием в объеме более 12 лет составил 10,9; 9,2 и 11,4 соответственно. И наоборот, процент

Таблица 5

Образование матери (число полных лет обучения) и частота преждевременных родов по материалам обследования 30 979 женщин, родивших первых 3 детей (не близнецов) в Норвегии в 1967—1976 гг.

Число преждевременных родов	Общее число матерей	Число лет обучения, %				
		7	9	12	12	не указано
0	24 052	7,5	66,6	9,1	8,3	8,5
1	3092	8,9	69,1	8,6	5,9	7,6
2	442	12,0	60,4	9,0	6,8	11,8
3	91	7,7	73,6	4,4	5,5	8,8
Не указано	3302	10,9	67,0	6,8	6,8	8,6
Итого:	30 979	8,1	66,8	8,8	7,9	8,4

отцов, закончивших только 7 классов, составил 12,4 в семьях, не имевших преждевременных родов по сравнению с 13,8, 13,8 и 17,0% в семьях с одним, двумя и тремя недонашиваниями соответственно. Таким образом, берется ли в качестве критерия образование матери или отца, результаты совпадают, однако они не выявляют какого-либо существенного относительного риска. Возможно, значение фактора образования родителей снижает тот факт, что анализировались только данные национальной переписи населения 1970 г. Если бы можно было собрать подобные сведения в 1976 г., в конце периода исследования, то это позволило бы дать более реалистичную оценку значимости фактора образования родителей.

Осложнения беременности и родов

В нашей выборке токсикозы беременности у матерей с недонашиванием отмечались лишь незначительно чаще, чем у матерей, донашивших беременность. Относительный риск составил всего 1,2%. Однако, как показано в табл. 6, у матерей, родивших первого ребенка преждевременно, а последующих в срок, наблюдается тенденция к повышению частоты токсикозов. Частота токсикозов почти в 2 раза превышала таковую у прочих первородящих и оставалась повышенной при последующих беременностях у тех же матерей.

Интерпретировать данные табл. 6 следует с осторожностью, поскольку токсикоз не имеет четкого диагностического определения. Кроме того, у нас есть некоторые основания подозревать, что в системе отчетности, на которой основывается данное исследование, отмечались не все случаи токсикозов [31]. Тем не менее данные таблицы показывают, что частота токсикозов в этой группе выше почти на 50% при третьей беременности, чем при второй, независимо от сроков родоразрешения.

Таблица 6

Токсикозы и недонашивание у 30 979 матерей, родивших первых 3 детей
(не близнецов) в Норвегии в 1967—1976 г.

Последовательность родов			Общее число матерей	Процент токсикозов		
первые	вторые	третьи		паритет		
				0	1	2
Недонашивание не отмечалось			24 052	6,5	3,9	5,6
Н	Н	Н				
Одни преждевременные роды						
П	Н	Н	1452	10,1*	7,2	7,9
Н	П	Н	1003	4,6	2,8*	5,6
Н	Н	П	637	7,9	3,5	5,7*
Двое преждевременных родов			229	5,2*	3,9*	4,4
П	П	Н				
П	Н	П				
Н	П	П	88	6,8*	5,7	8,0*
Н	П	П	125	7,2	3,2*	5,6*
Трое преждевременных родов			91	6,6*	2,2*	5,5*
П	П	П				
Исход не указан			3302	8,1	3,9	5,8
Итого:			30 979	6,8	4,0	5,7

Примечания те же, что в табл. 4.

Таблица 7

Кровотечение во время беременности и недонашивание у 30 979 матерей,
родивших первых 3 детей (не близнецов) в Норвегии в 1967—1976 гг.

Последовательность родов			Общее число матерей	Процент кровотечений во время беременности		
первые	вторые	третьи		паритет		
				0	1	2
Недонашивание не отмечалось			24 052	1,5	1,9	2,4
Н	Н	Н				
Одни преждевременные роды						
П	Н	Н	1452	13,1*	3,1	3,0
Н	П	Н	1003	2,3	22,1*	5,3
Н	Н	П	637	2,7	3,5	22,8*
Двое преждевременных родов			229	17,9*	17,9*	5,2
П	П	Н				
П	Н	П				
Н	П	П	88	14,8*	8,0	11,4*
Н	П	П	125	8,0	28,0*	0,8
Трое преждевременных родов			91	16,5*	11,0*	24,2*
П	П	П				
Исход не указан			3302	2,1	3,4	4,3
Итого:			30 979	2,4	3,1	3,3

Примечания те же, что в табл. 4.

Таблица 8

Отношение частоты предлежания или отслойки плаценты к паритету и преждевременным родам у 30 979 женщин, родивших первых 3 детей (не близнецов) в Норвегии в 1967—1976 гг.

Последовательность родов			Общее число матерей	Процент предлежания или отслойки плаценты		
первые	вторые	третьи		паритет		
				0	1	2
Недонашивания не отмечалось			24 052	0,7	0,9	1,0
Н	Н	Н				
Одни преждевременные роды						
П	Н	Н	1452	13,0	1,2	1,8
Н	П	Н	1003	0,9	15,3	1,8
Н	Н	П	637	0,8	2,4	17,0
Двое преждевременных родов			229	15,7	13,1	0,4
П	П	Н				
П	Н	П				
Н	П	П	125	1,6	18,4	16,0
Трое преждевременных родов			91	16,5	11,0	12,1
П	П	П				
Исход не указан			3302	1,7	2,0	2,3
Итого:			30 979	1,6	1,7	4,7

Примечания те же, что в табл. 4.

Риск токсикозов был несколько более повышен при первой беременности, чем при второй.

В табл. 7 представлены результаты анализа другого медицинского осложнения беременности — кровотечения или угрожающего выкидыша, более непосредственно связанного с недонашиванием. Из женщин, родивших первого ребенка недоношенным, кровотечение во время беременности встречается относительно менее часто у матерей, родивших последующих 2 детей своевременно (в этой же группе отмечался самый высокий риск токсикозов). В отличие от токсикозов вероятность кровотечения меньше всего во время первой беременности, а также у женщин, доносивших все три беременности. Зависимость между недонашиванием и кровотечением во время беременности действительно велика: кровотечение отмечалось в 18,1% случаев при недоношенной беременности и только в 2,1% случаев при доношенной беременности. Относительный риск преждевременных родов у беременных с кровотечением составляет 7,4%.

Частота предлежания плаценты или ее преждевременной отслойки в связи с недонашиванием представлена в табл. 8. Картина здесь аналогична приведенной в табл. 7 по кровотечениям во время беременности. Однако связь между недонашиванием и предлежанием плаценты либо ее отслойкой еще более

Таблица 9

Отношение неправильного положения плода к паритету и недонашиванию у 30 979 матерей, родивших первых 3 детей (не близнецов) в Норвегии в 1967—1976 гг.

Последовательность родов			Общее число матерей	Неправильное положение плода, как осложнение родов, %		
первые	вторые	третьи		паритет		
				0	1	2
Недонашивания не отмечалось			24 052	2,3	2,4	2,5
Н	Н	Н				
Одни преждевременные роды						
П	Н	Н	1452	5,8*	3,9	3,2
Н	П	Н	1003	3,1	9,6*	3,4
Н	Н	П	637	2,7	1,7	10,2*
Двое преждевременных родов			229	7,0*	13,5*	5,2
П	П	Н				
П	Н	П				
Н	П	П	88	10,2*	8,0	8,0*
Н	П	П	125	7,2	14,4*	12,8*
Трое преждевременных родов			91	7,7*	11,0*	12,1*
П	П	П				
Исход не указан						
			3302	2,9	3,0	3,0
Итого:			30 979	2,7	2,9	2,9

Примечания те же, что в табл. 4.

очевидна: эта патология отмечалась в 14,6% беременностей, завершившихся преждевременными родами, и лишь в 0,9% доношенных беременностей. В этом случае относительный риск составляет 10,5% беременностей. Таким образом, наличие любого из этих двух патологических состояний плаценты весьма тесно связано с развитием преждевременных родов. Степень совпадения предлежания или отслойки плаценты с кровотечением во время беременности, по данным Норвежского медицинского реестра рождаемости, составляет всего около 20%. Следовательно, в целом эти осложнения беременности и родов имеют место примерно в 30% преждевременных родов.

Как показано в табл. 9, неправильное положение плода, главным образом тазовое предлежание, отмечалось почти в 3% всех родов. Однако при недонашивании этот тип осложнений встречался значительно чаще. Относительный риск неправильного положения плода при недонашивании в 3,3 раза выше, чем при своевременных родах, что согласуется с данными других авторов [10]. Данные табл. 9 показывают, что в группе матерей, родивших преждевременно 1—2 детей, частота неправильного положения плода была повышенной даже при своевременных родах.

Помимо кровотечения (начавшийся выкидыш), предлежания или отслойки плаценты и тазового предлежания, ни одно из

перечисленных заболеваний или осложнений беременности не было непосредственно связано с недонашиванием. Однако следует подчеркнуть, что характер информации данного статистического документа не позволяет подробно проанализировать такие состояния, как преждевременное отхождение вод, истмико-цервикальная недостаточность или аномалии развития матки.

Состояние новорожденного

В группе матерей, у которых только одни роды из трех были преждевременными, врожденные пороки развития в целом чаще встречались при недонашивании, чем при своевременных родах. Согласно результатам, представленным в табл. 10, у недоношенных детей от матерей, родивших преждевременно одного ребенка из 3, частота пороков развития не повышена. У матерей, родивших недоношенными более одного ребенка, не отмечалось очевидного повышения частоты врожденных пороков развития по сравнению с матерями, доносившими всех детей.

В табл. 11 дается более подробное разделение по категориям пороков развития. Здесь наблюдается определенная тенденция ко взаимосвязи между множественными пороками развития и недонашиванием. Однако повышенный риск пороков развития в семье с 3 детьми у единственного недоношенного ребенка в первую очередь определяется повышением частоты пороков развития центральной нервной системы.

Т а б л и ц а 10

Отношение частоты врожденных пороков развития к паритету и недонашиванию у 30 979 матерей, родивших первых 3 детей (не близнецов) в Норвегии в 1967—1976 гг.

Последовательность родов			Общее число матерей	Частота врожденных пороков (на 1000 рождений)		
первые	вторые	третьи		паритет		
				0	1	2
Недонашивания не отмечалось			24 052	31,1	26,8	27,9
Н	П	Н				
Одни преждевременные роды						
П	Н	Н	1452	81,3*	24,8	31,0
Н	П	Н	1003	26,9	72,8*	31,9
Н	Н	П	637	29,8	40,8	45,5*
Двое преждевременных родов			229	17,5*	26,2*	30,6
П	П	Н				
Н	П	П	125	48,0	64,0*	16,0*
Трое преждевременных родов			91	54,9*	0*	22,0*
П	П	П				
Исход не указан			3302	27,0	22,1	29,1
Итого:			30 979	32,9	28,1	28,6

Примечания те же, что в табл. 4.

Т а б л и ц а 11

Пороки развития и частота преждевременных родов у 30 979 матерей, родивших первых 3 детей (не близнецов) в Норвегии в 1967—1976 гг.

Число преждевременных родов	Общее число матерей	Общее число родов	Врожденные пороки (на 1000 рождений)				
			ЦНС	сердечно-сосудистая система	синдром Дауна	множественные пороки	всего
0	24 052	72 156	2,4	2,4	0,9	0,6	22,3
1	3092	9276	8,6	2,7	1,2	3,6	27,6
2	442	1326	3,8	2,3	0	3,0	23,4
3	91	273	3,7	0	0	0	22,0
Не указано	3302	9906	3,0	2,3	0,7	1,4	18,9
Итого:	30 979	92 937	3,0	2,4	0,9	1,0	22,5

Отношение частоты рождения детей с низкой массой тела к преждевременным родам представлено в табл. 12. Для каждой из групп по паритету процент новорожденных с массой тела менее 1500 г дается в левой колонке, а процент новорожденных с массой более 1500 г, но менее 2500 г указан в следующей колонке справа. В целом 72% недоношенных детей имели низкую массу тела при рождении (менее 2500 г). Если эту группу новорожденных разделить на подгруппы с массой тела менее и более 1500 г, то окажется, что у 35% недоношенных детей была очень низкая масса тела при рождении (менее 1500 г), а у 37% масса тела превышала эту границу.

В табл. 12 содержится также информация относительно различий в распределении низкой массы тела при рождении с учетом числа преждевременных родов и паритета. У недоношенных детей от матерей с двумя — тремя преждевременными родами была низкая масса тела чаще, чем у недоношенных детей, матери которых родили преждевременно только одного ребенка (78% в отличие от 69%). Кроме того, среди доношенных новорожденных от матерей, родивших еще одного и двух недоношенных детей, а также не родивших ни одного недоношенного ребенка, процент новорожденных с низкой массой тела составил, соответственно, 9,7; 4,3 и 1,9. Отсюда разное распределение массы тела при рождении даже у доношенных детей.

В табл. 13 представлено отношение показателей перинатальной смертности к недонашиванию беременности. В группе матерей, не родивших ни одного недоношенного ребенка, цифры перинатальной смертности снижались с каждым родами: от 30,6 на 1000 рождений при первых родах до 15,8 при вторых и 6,3 при третьих родах. По нашему определению, перинатальная смертность — это число случаев гибели плода начиная с 16 нед беременности плюс число живорожденных детей, погиб-

Таблица 12

Отношение массы тела при рождении к паритету и недонашиванию у 30 979 матерей, родивших первых 3 детей (не близнецов) в Норвегии в 1967—1976 гг.

Последовательность родов			Общее число матерей	Процент новорожденных с массой тела менее 1500 г и в пределах 1500—2499 г					
пер- вые	вто- рые	третьи		паритет-0		паритет-1		паритет-2	
				1500	1500— 2499	1500	1500— 2499	1500	1500— 2499
Недонашивания не отмечалось			24 052	0,2	2,9	0,1	1,3	0	1,2
Одни преждевременные роды									
Н	Н	Н	1452	39,3*	34,0*	0,1	3,4	0	2,2
Н	П	Н	1003	0,1	5,8	37,4*	31,7*	0,1	3,9
Н	Н	П	637	2,0	6,1	0,3	4,4	24,0*	35,8*
Двое преждевременных родов									
П	П	Н	229	47,2*	34,9*	35,8*	41,5*	0	5,7
П	Н	П	88	35,2*	45,5*	1,1	11,4	26,1*	37,5*
Н	П	П	125	0,8	14,4	49,6*	29,6*	40,8*	33,6*
Трое преждевременных родов									
П	П	П	91	50,5*	37,4*	46,2*	41,8*	26,4*	40,7*
Исход не указан			3302	3,1	6,5	2,1	4,8	1,4	3,8
Итого:			30 979	3,0	5,4	2,1	3,4	1,0	2,7

Примечания те же, что в табл. 4.

ших в первую неделю жизни на 1000 рождений (в знаменатель включаются и все случаи гибели плода). Перинатальная смертность в группе недоношенных новорожденных имеет тенденцию к снижению по мере роста паритета, что особенно заметно при рождении третьего ребенка. Как уже было сказано, здесь, очевидно, играет роль и тенденция к «самоотбору на беременность». В табл. 13 также показано, что смертность среди вторых и третьих доношенных детей выше в тех семьях, где имеются недоношенные дети.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью настоящего исследования было изучение характеристик групп матерей с различным акушерским анамнезом, т. е. наличием или отсутствием преждевременных родов. Нами применялся продольный анализ исходов следующих друг за другом родов у матерей, родивших первых 3 детей (не близнецов) за изучаемый десятилетний период.

Таблица 13

Зависимость перинатальной смертности от паритета и недонашивания у 30 979 матерей, родивших первых 3 детей (не близнецов) в Норвегии в 1967—1976 гг.

Последовательность родов			Общее число матерей	Число перинатальных смертей на 1000		
первые	вторые	третьи		паритет		
				0	1	2
Недонашивания, не отмечалось						
Н	Н	Н	24 652	30,6	15,8	6,3
Одни преждевременные роды						
П	Н	Н	1452	533,7*	12,4	11,7
Н	П	Н	1003	25,9	539,4*	10,0
Н	Н	П	637	28,3	34,5	298,3*
Двое преждевременных родов						
П	П	Н	229	545,9*	436,7*	13,1
П	Н	П	88	443,2*	45,4	352,3*
Н	П	П	125	24,0	552,0*	400,0*
Трое преждевременных родов						
П	П	П	91	582,4*	615,4*	296,7*
Исход не указан			3302	63,3	40,3	23,6
Итого:			30 979	64,1	42,7	18,0

Примечания те же, что в табл. 4.

В данный анализ вошли и искусственно вызванные роды. Однако проводился и отдельный анализ с исключением искусственно вызванных родов. После исключения женщин, у которых одни роды или более вызывались искусственно, в данную группу вошли 19 655 матерей с известными сроками родоразрешения в каждой из 3 первых беременностей. В общих чертах, взаимосвязи, выявленные в ограниченном наборе данных, были не только весьма сходными с изложенными выше, но и отличались, как правило, более выраженной зависимостью и несколько более высокой степенью относительного риска. Поскольку различие между «искусственно вызванными» и «самопроизвольными» родами в подобной документации зачастую довольно неопределенно, то мы предпочли представить результаты анализа всего набора данных.

Особого упоминания заслуживает довольно обширная группа случаев (3302), которые в таблицах расположены в графе «Исход не указан». Поскольку женщина попадает в данную группу при отсутствии сведений о сроках родоразрешения в любой из 3 беременностей, мы более внимательно рассмотрели закономерности отсутствия данных о сроках родов в этой группе. Было установлено, что у 93,2% матерей с «неуказанными» сроками родоразрешения, эта информация отсутствовала только по одним родам. Кроме того, не было ни одного случая, где

не приводились бы данные о сроках всех 3 родоразрешений. В настоящем исследовании мы не пытались делать выводы о недонашивании на основании дополнительной информации о массе тела новорожденного или его росте (длине тела от темени до пяток), которая часто содержится в Норвежском медицинском реестре рождаемости даже при отсутствии данных о сроках родоразрешения. Возможно, стоит попробовать вывести цифры частоты недонашивания при неуказанных сроках родоразрешения на основании данных о массе тела и длине тела новорожденного, однако это требует отдельного исследования. Рассмотрев тенденции регистрации сроков родоразрешения в данной группе матерей, мы вполне уверены, что неуказанные случаи недонашивания не окажут существенного влияния на наши выводы, основанные на приведенных выше сведениях. Так, анализ случаев с неуказанными сроками родоразрешения добавит не более 15% к каждой из восьми подгрупп, подобранных по последовательности родов.

В обзоре литературы по эпидемиологии недонашивания Terris, Gold [44] сделали в 1969 г. вывод, что слишком часто обнаруженная зависимость от предполагаемых этиологических факторов объясняется несопоставимостью параметров между обследуемой и контрольной группами. Особо отмечалась важность совпадения по таким факторам, как возраст матери, паритет, семейное положение, социальная и расовая принадлежность. В настоящем анализе нами показано, насколько трудно установить истинную связь между преждевременными родами и такими факторами, как паритет и возраст матери. Это осложняет анализ эпидемиологических факторов риска, поскольку паритет и возраст в свою очередь связаны с другими факторами, которые могут играть роль в этиологии преждевременных родов.

Совершенно очевидно, что некоторые замечания, сделанные на основе поперечного анализа, обусловлены применением данной методики, и, следовательно, интерпретация результатов таких исследований может потребовать переоценки. Так, до недавнего времени [4, 38] не подвергался сомнению тезис, что с возрастом паритета увеличивается как риск перинатальной смертности, так и риск преждевременных родов. Однако результаты настоящего анализа не дают оснований считать, что индивидуальный риск недонашивания увеличивается с увеличением паритета.

На характер взаимосвязи между возрастом матери и недонашиванием также накладывает отпечаток метод анализа. Как в продольных, так и в поперечных исследованиях, молодой возраст матери (меньше 20 лет) тесно связан с повышением риска преждевременных родов. Аналогичным образом, женщины 35 лет и старше подвергаются повышенному риску недонашивания первой беременности. Однако при применении описанного в данной работе метода продольного анализа, пожилой возраст

матери не находится в четкой взаимосвязи с увеличением риска недонашивания второй и третьей беременностей; исключение, возможно, составят женщины, рожаящие первого ребенка после 35 лет.

Кроме того, продольный метод позволяет довольно подробно рассмотреть медицинские факторы риска на протяжении последовательных беременностей у одной и той же женщины. Так, данные исследования показали, что маточное кровотечение во время беременности тесно связано с преждевременными родами, особенно в тех случаях, когда преждевременные роды следуют за нормальными (своевременными) первыми родами. Результаты исследования также подтверждают наличие тесной связи между преждевременными родами и преждевременной отслойкой либо предлежанием плаценты, но не указывают на выраженную тенденцию к повышению частоты этого осложнения у многорожавших женщин [34, 36, 37]. Результаты не показывают очевидной связи между токсикозами и недонашиванием, за исключением, пожалуй, тех случаев, когда токсикоз осложняет первую беременность. В исследовании не обнаружено никаких дополнительных связей между преждевременными родами и прочими патологическими состояниями матери (до беременности или во время нее). Хотелось бы вновь подчеркнуть, что ограниченный характер собранных данных, возможно, не позволил обнаружить некоторые реальные связи с неустановленными переменными.

Настоящее исследование отметило резкое возрастание риска повторения преждевременных родов. Так, у женщины, не дожившей первую беременность, риск вторых преждевременных родов увеличивается в 4 раза. В таком случае риск недонашивания последующей беременности увеличивается в 6—7 раз. В предыдущих работах показано, что тенденция к повторению недонашивания является частью более общей тенденции к повторению в последующих беременностях как сроков родоразрешения, так и массы тела новорожденного [2, 5].

В табл. 14 подводятся итоги по нескольким факторам риска недонашивания на основании приведенных выше цифр. Что касается материнских факторов риска, то многорожавшие матери моложе 20 лет имеют самый высокий относительный риск — 5,2. Повышение степени риска в 2 раза и более наблюдается также у незамужних многорожавших женщин. Женщины, имеющие все три фактора риска — молодые, многорожавшие и незамужние, — подвержены еще более высокому относительному риску, но они составляют менее 1% матерей с риском недонашивания. Кроме того, у многорожавших зрелых женщин (старше 35 лет) риск преждевременных родов значительно снижен.

Самые высокие цифры относительного риска в этой таблице связаны с предлежанием или отслойкой плаценты и кровотечением во время беременности. Действительно, беременность заканчивается преждевременными родами, соответственно у 46 и

Таблица 14

Обобщенные данные по факторам риска преждевременных родов у 27 677 матерей, родивших первых 3 детей (не близнецов) в Норвегии в 1967—1976 гг.

Факторы риска	Процент беременных с данными факторами риска	Относительный риск	Прогностическая способность, %*
Материнские:			
первородящая, <20 лет	17,6	1,5	9
первородящая, ≥35 лет	0,6	1,1	8
первородящая, незамужняя	12,1	1,7	10
многорожавшая, <20 лет	1,8	5,2	11
многорожавшая, ≥35 лет	2,7	0,4	2
многорожавшая, незамужняя	2,7	2,0	8
Образование среднее или незаконченное среднее	92,0	1,4	5
Связанные с предыдущими родами**			
недонашивание	6,7	3,9	17
низкая масса тела новорожденного	8,3	3,5	15
кровоотечение во время беременности	2,4	2,6	13
отслойка или предлежание плаценты	1,6	2,8	14
токсикоз	6,6	0,7	4
неправильное положение плода	2,6	1,7	9
врожденный порок развития	3,4	0,8	5
Осложнения текущей беременности или родов			
кровоотечения во время беременности	2,9	7,4	32
предлежание или отслойка плаценты	1,6	10,5	46
токсикоз	5,5	1,2	6
неправильное положение плода	2,8	3,3	16
врожденный порок развития	3,8	2,0	10

* Прогностическая способность определяется как процент преждевременных родов при наличии фактора риска.

** Имеются в виду только первые роды, а риск недонашивания последующих беременностей вычисляется исходя из вторых родов.

32% беременных с этими состояниями. Кроме того, наличие одного из этих состояний во время предыдущей беременности указывает на вероятность последующих преждевременных родов. Врожденный порок развития в предыдущей беременности, однако, не означает увеличения риска недонашивания последующей беременности. Токсикоз во время предыдущей беременности также не имеет отношения к последующему недонашиванию. Существует, однако, связь между неправильным положением плода в предыдущей беременности и недонашиванием последующей.

Многие из упомянутых во введении возможных этиологических факторов, имеющих отношение к недонашиванию, в настоящем исследовании не рассматривались из-за отсутствия информации по этим факторам в изучаемой группе. Больше внимания следует также уделить взаимодействию факторов риска, что потребует дополнительных исследований.

В наших представлениях об этиологии преждевременных родов есть еще большие пробелы. О таком недостатке информации свидетельствует довольно низкая эффективность существующих систем предсказания риска, речь о которых пойдет ниже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практически все исследования по эпидемиологии преждевременных родов основывались на популяциях, сформированных по методу поперечного среза. Как показывает настоящая работа, такой подход дает частично неточные результаты. При использовании метода продольного среза организации исследования, при котором анализу подвергаются несколько последовательных беременностей у одних и тех же женщин, некоторые связи между материнскими факторами, перинатальным состоянием плода и новорожденного и недонашиванием видоизменяются, другие усиливаются, а третьи значительно ослабевают или совсем исчезают.

При изучении перинатального состояния плода и новорожденного было бы полезно принять во внимание разнородность акушерского анамнеза в популяции женщин детородного возраста. Данные, собранные методом продольного среза, по последовательным беременностям у одних и тех же матерей, облегчают сравнение между группами женщин с резко различными исходами беременности. Результаты таких исследований подводят нас ближе к пониманию различных исходов, так как в них учитываются индивидуальные особенности акушерского анамнеза отдельных женщин.

Поскольку продольные наборы данных, подобные описанному выше, уже появились и по другим популяциям, мы надеемся, что исследования методом продольного анализа будут существенно способствовать углублению наших знаний по эпидемиологии преждевременных родов и перинатальной эпидемиологии в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ashford J. R., Fryer J. G., Brimblecombe F. S. W. Secular trends in late fetal deaths, neonatal mortality and birth weight in England and Wales. - *Brit. J. Prev. soc. med.*, 1969, 23, 154—162.
2. Bakkeleig L. S. The risk of repeated preterm or low birth weight delivery. -- In: *The Epidemiology of Prematurity*, edited by D. M. Reed and F. J. Stanley. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 231—241, 1977.

3. *Bakketeig L. S., Hoffjan H. J., Sternthal P. M.* Obstetric service and perinatal mortality in Norway. — *Acta obstet. gynec. scand.*, 1978, Supplement 77, 19.
4. *Bakketeig L. S., Hoffjan H. J.* Perinatal mortality by birth order within cohorts based on sibship size. — *Brit. Med. J.*, 1979, 2, 693—696.
5. *Bakketeig L. S., Hoffjan H. J., Harley E. E.* The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, 135, 1086—1103.
6. *Bakketeig L. S., Hoffjan H. J.* Pregnancy order and reproductive loss. — *Brit. Med. J.*, 1980, 1, 716.
7. *Baird D.* The epidemiology of low birth weight: changes in incidence in Aberdeen, 1948—72. — *J. bios. Science*, 1974, 6, 323—341.
8. *Battaglia F. C., Simmons M. A.* The low-birth-weight infant. In: *Human Growth*, edited by F. Falkner and J. M. Tanner. London, Balliere Tindal, 1978.
9. *Battaglia F. C., Lubchenco L. O.* A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. — *J. Pediatr.*, 1967, 71, 159—163.
10. *Berendes H. W., Weiss W., Deutschberger J., Jackson E.* Factors associated with breech delivery. — *Am. J. Publ. Hlth*, 1965, 55, 708—719.
11. *Billewicz W. Z.* Some implications of self-selection for pregnancy. — *Brit. J. Prev. Social Med.*, 1973, 27, 49—52.
12. *Bjerkedal T., Bakketeig L. S.* Medical Registration of Births in Norway during the 5-Year Period 1967—71. Institute of Hygiene and Social Medicine, University of Bergen, Norway, 71, 1975.
13. *Bjerkedal T., Lund T. E.* Yrke og fødsel (Occupation and birth), Hygienisk Institutt, Universitet i Oslo, Norway, (in Norwegian only), 1978.
14. *Boldman R., Reed D. M.* Worldwide variations in low birth weight. In: *The Epidemiology of Prematurity*, edited by D. M. Reed and F. J. Stanley. 39—52. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1977.
15. *Chamberlain R., Chamberlain G., Howlett B., Claireaux A.* British Births, 1970. The First Week of Life. London, Heinemann, 1975.
16. *Chase H. C., Byrnes M. E.* Trends in «prematurity»: United States, 1950—1967. — *Am. J. Publ. Hlth*, 1970, 60, 1967—1983.
17. *Daling J. R., and Emanuel I.* Induced abortion and subsequent outcome of pregnancy. — *Lancet*, 1975, 2, 170—172.
18. *Dubowitz V.* The infant of inappropriate size. In: *Size at Birth* (Ciba Foundation Symposium 27, new series), 47—64. Amsterdam, Elsevier, 1974.
19. *Erickson J. D., Bjerkedal T.* Interpregnancy interval: Association with birth weight, stillbirth, and neonatal death. — *J. Epidemiol. Com. Hlth*, 1978, 32, 124—130.
20. *Erhardt C. L., Joshi G. B., Nelson F. G.* et al. Influence of weight and gestation on perinatal and neonatal mortality by ethnic group. — *Am. J. Publ. Hlth*, 1964, 54, 1841—1855.
21. *Fedrick-Golding J.* Predisposing factors of risk. In: *Perinatal Medicine*, edited by O. Thalhammer, K. Baumgardt and A. Pollak. Stuttgart, Thieme, 1979.
22. *Fedrick J., Anderson A. B. M.* Factors associated with spontaneous pre-term birth. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1976, 83, 342—350.
23. *Gruenewald P.* Growth and maturation of the fetus and its relationship to perinatal mortality. — In: *Perinatal Problems—The Second Report of the 1958 British Perinatal Mortality Survey*, edited by N. R. Butler and E. D. Alberman, 141—162. Edinburgh, Livingstone, 1969.
24. *Hemminki E., Starfield B.* Prevention of low birth weight and pre-term birth. *Milbank Memorial Fund Quarterly Bulletin*, 1978, 56, 339—361.
25. *Hoffjan H. J., Lundin F. E. Jr., Bakketeig L. S., Harley E. E.* Classification of births by weight and gestational age for future studies of prematurity. In: *The Epidemiology of Prematurity*, edited by D. M. Reed and F. J. Stanley, 297—333. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1977.
26. *Hoffjan H. J., Bakketeig L. S., Stark C. R.* Twins and perinatal mortality: A comparison between single and twin births in Minnesota and in Norway, 1967—1973. In: *Twin Research, Part B—Biology and Epidemiology*, edited

- by W. E. Nance, G. Allen and P. Parisi, 133—142. New York, Alan R. Liss, 1978.
27. *Kaminski M., Rumeau-Rouquette C., Schwartz D.* Alcohol consumption in pregnant women and the outcome of pregnancy. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 1978, **2**, 155—163.
 28. *Keirse M. J. N. C.* Epidemiology of preterm labour. In: *Human Parturition*, (Boerhaave Series, Vol. 15), edited by M. J. N. C. Keirse, A. B. M. Anderson, J. Bennebroek Gravenhorst, 219—234. The Hague, Martinus Nijhoff, 1979.
 29. *Mckeown T., Record R. G.* Observations on foetal growth in multiple pregnancy in man. — *J. Endocr.*, 1958, **8**, 386—401.
 30. *Meyer M. B., Jonas B. S., Tonascia J. A.* Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. — *Am. J. Epidemiol.*, 1976, **103**, 464—476.
 31. *National Central Bureau of Statistics.* Medical Birth Registration in 1975 and 1976. Statistics of the National Board of Health and Welfare. Stockholm, 1980.
 32. *Neligan G. A., Kolvin I., Scott D. M. C. L., Garside R. F.* Born too Soon or Born too Small. London, Heinemann, 1976.
 33. *Niswander K. R.* Obstetric factors related to prematurity. In: *The Epidemiology of Prematurity*, edited by D. M. Reed and F. J. Stanley, 249—264. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1977.
 34. *Niswander K. R., Gordon M.* The Women and their Pregnancies. DHEW (NIH) Publication No. 73—379, Washington DC, 1972.
 35. *Oulette E.* Adverse effects on offspring of ethanol alcohol abuse during pregnancy. — *New Engl. J. Med.*, 1978, **297**, 528—530.
 36. *Pritchard J. A., MacDonald P. C.* In: *Williams Obstetrics*, 15th Edn., New York, Appleton-Century-Crofts, 1976.
 37. *Ritchie K., McClure G.* Prematurity. — *Lancet*, 1979, **2**, 1227—1229.
 38. *Roman E., Doyle P., Beral V.* et al. Fetal loss, gravidity and pregnancy order. — *Early Human Development*, 1978, **212**, 131—138.
 39. *Rush R. W., Keirse M. J. N. C., Howat P.* et al. Contributions of preterm delivery to perinatal mortality. — *Brit. med. J.*, 1976, **2**, 965—968.
 40. *Second European Congress of Perinatal Medicine.* Working Party do discuss nomenclature. Based on gestational age and birth weight. — *Arch. Dis. Childh.*, 1970, **45**, 730.
 41. *Stanley F. J.* Medical care of the fetus and the risk of prematurity. In: *The Epidemiology of Prematurity*, edited by D. M. Reed and F. J. Stanley, 269—278. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1977.
 42. *Susser M., Stein Z.* Prenatal nutrition and subsequent development. In: *The Epidemiology of Prematurity*, edited by D. M. Reed and F. J. Stanley, 177—188. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1977.
 43. *Terris M., Glasser M.* A life table analysis of the relation of prenatal care to prematurity. — *Am. J. Publ. Hlth*, 1974, **64**, 869—875.
 44. *Terris M., Gold E. M.* An epidemiologic study of prematurity. I. Relation to smoking, heart volume, employment and physique. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1969, **103**, 358—370.
 45. *Terris M., Gold E. M.* An epidemiologic study of prematurity. II. Relation to prenatal care, birth interval, residential history and outcome of previous pregnancies. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1969, **103**, 371—379.
 46. *World Health Organization.* Report on Methodology Related to Perinatal Events. WHO Document ICD/74.4, 32. Geneva, 1974.
 47. *World Health Organization.* Recommended definition, terminology and formulae for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal death. — *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1977, **56**, 247—253.

4. ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Р. Г. НЬЮКОМ, И ЧАЛМЕРЗ (R. G. NEWCOMBE, I. CHALMERS)

ВВЕДЕНИЕ

Выявлено значительное число факторов, которые не только проявляются на ранних сроках беременности, но и связаны с развитием самопроизвольных преждевременных родов. Идея использования этих факторов для распределения беременных по определенным «категориям риска» очень заманчива. Теоретически, такой подход несомненно имеет существенные преимущества, так как позволяет рационально обосновать индивидуальную тактику антенатальной охраны, различную по характеру и интенсивности мероприятий для разных категорий риска. Следовательно, этот подход должен способствовать более раннему выявлению поддающихся коррекции отклонений от нормы.

В литературе описано несколько формальных систем оценки риска, позволяющих взвешивать одновременно ряд таких факторов, каждый из которых в отдельности оказывает относительно слабое отрицательное действие. Эти системы способствуют выявлению контингентов женщин с высокой степенью риска преждевременных родов или прочих неблагоприятных исходов беременности. Однако возникает вопрос: оправдывает ли себя такая формальная оценка степени риска, помогает ли она улучшить ведение беременности и ее исход и, если да, не достигнет ли тех же результатов компетентный клиницист, используя свой неформальный опыт?

Существуют некоторые общепринятые критерии, применимые как к формальной, так и к неформальной оценке степени риска. Диагностические процедуры должны быть безопасны и приемлемы для обследуемых женщин. По возможности они должны быть недорогими — затраты должны быть пропорциональны сравнительно низкой частоте неблагоприятных исходов беременности. Они должны быть надежны, т. е. количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов не должно превышать приемлемого уровня. Это необходимое, хотя и не единственное условие, лежащее в основе самого важного требования: чтобы применение данного диагностического теста в итоге приносило пользу обследуемой популяции в целом.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

В предыдущих работах уже была рассмотрена роль индивидуальных факторов, указывающих на возможный исход беременности [31]. Наборы факторов, указывающих на вероятность

различных неблагоприятных исходов беременности, как, например, преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода, мертворождение, гибель новорожденного в неонатальном периоде, не идентичны, хотя в значительной степени совпадают. В литературе [8, 9] убедительно продемонстрированы связи между общими факторами (длина и масса тела матери, ее семейное положение, социальная и расовая принадлежность, местожительство, курение) и массой тела новорожденного, сроками родоразрешения и перинатальной смертностью. Повышение частоты как преждевременных родов, так и задержки роста плода у низкорослых женщин, возможно, объясняется ограниченными возможностями внутриутробного роста [49]. Курение не оказывает большого влияния на длительность беременности, но, вероятно, тормозит темпы и качество роста плода [9]. Остальные факторы, пожалуй, носят скорее указательный, чем причинный характер, но это не должно препятствовать включению их в систему оценки степени риска.

Материнский возраст и паритет

Информацию о возрасте матери, паритете и промежутке времени между беременностями получить просто. Тем не менее очень трудно установить, как именно эти факторы причастны к этиологии неблагоприятного исхода беременности или — если поставить вопрос по-другому — как лучше использовать их в оценке степени риска. Рождение детей в большой степени дело выбора родителей, особенно теперь, при возможности искусственного аборта и наличии высокоэффективных методов контрацепции. Решение родить ребенка женщина с некоторым числом беременностей в прошлом принимает главным образом добровольно, с учетом своего возраста и давности последней беременности, а достигнув желаемых размеров семьи, она обычно больше не рождает. Выдвинуты две гипотезы относительно систематических различий между группами женщин с различными окончательными размерами семьи: репродуктивная компенсация [37], т. е. попытка заместить погибшего ребенка — зачастую вскоре после его смерти — и повышенная способность к деторождению у женщин, неоднократно утрачивающих ребенка [24]. Эти явления полезно было бы изучить методом продольного среза, при котором рассматриваются последовательные беременности у одной и той же женщины. Однако, к сожалению, такой анализ связан с рядом артефактов [54]. Аналогичным образом взаимосвязь между возрастом матери и исходом беременности осложняют артефакты отбора: лучший исход беременности в данной популяции неизменно связан с «модальным возрастом родов» (мода кривой частоты распределения в данной возрастной группе) в любых возрастных группах — и в 20 лет с небольшим, и под 30, и после 30 [36]. Кроме трудностей, связанных с такими переменными, как возраст матери и паритет,

взятыми по отдельности, проблему представляет и отделение эффекта возраста и паритета от групповых и внешних тенденций [38].

Промежуток времени между беременностями

То же самое относится и к промежутку времени между беременностями. Степень риска преждевременных родов особенно трудно определить, если предыдущая беременность была совсем недавно. Здесь статистическая отчетность на основании промежутка времени между родами сильно искажается тем фактом, что случаи, в которых последняя менструация перед текущей беременностью имеет место через 16 нед после предыдущих родов, будут только тогда включены в группу с промежутком между родами от одного года, когда роды произойдут не позднее, чем на 36 нед беременности. Таким образом, число случаев «короткой» беременности неизбежно будет преувеличено. Промежуток между двумя последними менструациями представляется более адекватным показателем, но даже и его интерпретация затруднена. Менструация между беременностями может не возобновиться, или менструальный цикл может восстановиться не полностью. Неуверенность относительно точных дней прихода менструации уменьшает ценность интерпретации этого фактора и, собственно, всех данных по преждевременным родам. В заключение следует сказать, что мы не исключаем возможности разумного использования сведений о возрасте, паритете и промежутке времени между беременностями, однако эти переменные следует рассматривать с большой осторожностью и оценивать, в первую очередь, в свете индивидуального акушерского анамнеза.

Акушерский анамнез

В отличие от указанных выше факторов акушерский анамнез является чрезвычайно информативным показателем вероятности риска, поскольку факторы, определяющие наличие его в текущей беременности, могли иметь место и в прошлом. Крайний случай такого повторения приводится в исследовании Freeman, Graves [17], где у 4 из 7 женщин, родивших первых трех детей с низкой массой тела, четвертый ребенок также родился с низкой массой тела. Однако обычно риск повторения значительно ниже, чем в приведенном примере.

Заболевания матери

Во многие системы оценки степени риска, наряду с описанными выше факторами общего характера, входят и такие медицинские факторы, как диабет, заболевания сердца и почек, эпилепсия, туберкулез, злокачественные новообразования и реуз-

изоиммунизация. Однако поскольку наличие этих факторов является специфической детерминантой ведения беременности, лучше не включать их в системы балльной оценки [39] и ограничить определение степени риска у женщин без указанных патологических состояний. Аналогичным образом одним из условий определения степени риска должно стать отсутствие многоплодной беременности и крупных пороков развития плода. Как и в случае с заболеваниями матери, здесь часто возможно раннее выявление патологии, возникают специальные вопросы в связи с ведением такой беременности, и статистическая оценка результатов определения степени риска на основании смешанных данных по одноплодным и многоплодным беременностям будет затруднена вследствие нарушения соответствия «один к одному» между информацией о матери и о плоде. Подобным образом и установленные наследственные состояния следует рассматривать отдельно.

Все указанные выше факторы определяются в ранние сроки беременности. По мере ее развития качество оценки степени риска может только улучшаться; тревожные симптомы и результаты анализов свидетельствуют о повышении степени риска, а их отсутствие снижает степень риска.

СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ РИСКА

Ниже перечислены авторы и авторские коллективы, предложившие формальные системы оценки риска не только для преждевременных родов, но и для широкого диапазона неблагоприятных исходов беременности.

- 1) Британская группа изучения перинатальной смертности [16, 18]*.
- 2) Гудвин (Goodwin) [19]*.
- 3) Несбит (Nesbitt) [30, 4]*.
- 4) Паперник-Беркхауэр (Papiernik-Berkhauer) [33, 34, 26, 27].
- 5) Рантакаллио (Rantakallio) [35].
- 6) Штембера (Stembera) [44, 45].
- 7) Залинг (Saling) [42, 32].
- 8) Бомпиани (Bompiani) [7, 21].
- 9) Донахью (Donahue) [13].
- 10) Хобель (Hobel) [23]*.
- 11) Мерсье (Mercier) [29].
- 12) Румо-Рукетт (Rumeau-Rouquette) [39—41, 25, 20].
- 13) Тальхаммер (Thalhammer) [47, 48].
- 14) Уилсон (Wilson) [52].
- 15) Дэвис (Davies) [12].
- 16) Хаэри (Haeri) [22]*.
- 17) Федрик (Fedrick) [15, 1]*.
- 18) Уильямс (Williams) [51]*.

* Выверенная система оценки степени риска (см. ниже).

Хотя эти системы оценки степени риска были разработаны для обучения врачей [19] или наилучшего распределения ресурсов [2], интерес к ним связан в основном со стремлением поставить на рациональную основу выявление групп беременных,

требующих дифференциальной профилактической и лечебной помощи. Однако даже если бы мы располагали абсолютно эффективным методом задержки родоразрешения, это не значило бы, что польза для плода непременно перевешивала бы опасность такого вмешательства для матери и плода. Если допустить, что в популяции рожениц некоторым ее членам показано специальное вмешательство, системы оценки степени риска должны быть ориентированы на выявление таких женщин [10].

Структура системы оценки степени риска должна быть довольно усложненной, чтобы придать соответствующий вес факторам, рассматриваемым как абсолютное противопоказание к вмешательству. Опасности, связанные со специальными вмешательствами, такими, как наложение швов на шейку матки и назначение токолитиков, хорошо известны; они подробно обсуждаются в 7-м разделе. Несовершенство прогностического аппарата непременно приводит к появлению ложноположительных и ложноотрицательных результатов. При необоснованном отнесении к категории высокого риска беременные подвергаются излишнему риску вмешательства, а сумма баллов, указывающая на низкий риск, опасна тем, что может вызвать неоправданное чувство безопасности [11, 46].

Прогностическая способность

Любая система оценки степени риска полезна только в том смысле, что делает возможным перспективное выявление групп высокого риска, а также определение степени риска [53]. При практическом применении система оценки риска преждевременных родов в группе высокого риска имеет важное значение, но при этом не является лишь характеристикой самой системы, так как в большой степени зависит от общей частоты преждевременных родов в акушерской популяции.

Поскольку порог, разделяющий группы высокого и низкого риска, устанавливается произвольно, надлежащую меру прогностической способности выражает p — расчетная вероятность того, что при выборе наугад двух беременностей (с преждевременным и своевременным родоразрешением) первая из них получила бы более неблагоприятную оценку в баллах [5, 6]. Этот метод обобщает точность и специфичность методов, предложенных Wilcoxon [50], Mann, Whitney [28] и статистически эквивалентен им, не будучи формально привязан к размерам выборки. Не основываясь на конкретных параметрах, данный метод позволяет проводить сравнение систем, полученных путем сложного, зачастую многовариантного анализа специфических исходных баз данных с системами, где балльная оценка отдельных компонентов дается произвольно. Величина 1,0 означает абсолютную способность к распознаванию, в то время как при отсутствии прогностической способности p приобретает значение 0,5.

Авторы системы оценки риска часто в своем стремлении продемонстрировать ее эффективность обращаются к «набору» родов, послужившему основой для ее создания; это можно назвать обратным выверением. Получаемая таким образом оценка прогностической способности чересчур оптимистична, и на то есть, в основном, две причины. Во-первых, коэффициенты, применяемые в шкале оценки риска, специально подбирались таким образом, чтобы достичь максимальной разграничительной способности, и, если исходная база данных ограничена, они будут отражать не только скрытые эффекты, но и капризы отбора. Во-вторых, интерпретация прогностических факторов — и даже такого исхода, как преждевременные роды, может быть различной у разных клиницистов, даже при очевидном использовании одной определенной системы оценки риска, в результате чего в руках врачей, работающих с такой системой, она окажется менее точным инструментом, чем в руках ее создателя. Следует поэтому дополнять результаты обратного выверения своим независимым — перспективным или ретроспективным — выверением, используя другие наборы данных.

Все перечисленные выше системы оценки риска оценивались в свете статистической величины r . Статистически приемлемые системы (помеченные звездочкой) подверглись независимому выверению на материале двух заданных баз данных: неблизнецовых новорожденных контрольной недели из Британского обзора по перинатальной смертности за 1958 г. [8, 9] и из Кардиффского обзора рождаемости [3]. Акушерский анамнез является настолько информативным фактором, что данные для выверения следует представлять отдельно для первородящих и многорожавших женщин; прогностическая способность обязательно будет выше в группе многорожавших.

В табл. 15, освещающей прогноз не только преждевременных родов, но и ряда других возможных исходов, показаны лучшие из представленных в литературе прогностических результатов по срокам беременности. Упомянутое выше независимое ретроспективное выверение дало более низкие цифры прогностической способности. Прогностическая способность усиливается с течением беременности; снизиться она и не может, однако обращает на себя внимание высокая степень ее усиления. Когда r достигает значений, которые можно было бы считать показанием к вмешательству, то пытаться задержать начало родов уже слишком поздно. На этой стадии более уместно говорить не о предсказании, а о прогнозе.

Если ограничиваться предсказанием исхода, скажем, при 28 нед беременности, то лучшие результаты в таких условиях дает прогностический индекс Федрика (Fedrick) [15] у многорожавших женщин. Этот индекс представляет собой произведение факторов относительного риска по следующим переменным: возраст, масса тела, курение, социальная принадлежность матери, наличие угрозы выкидыша в текущей беременности, выки-

Таблица 15

Лучшие прогностические результаты для данных сроков беременности по данным литературы

Сроки беременности	Библиографическая ссылка	Ограничения	Прогнозируемый исход	Выборочно	p
Ранние	[39]	Много- ро- жавшие	Мертворождение	По источ- нику	0,75
6-й месяц	[48]	—	Низкая масса тела при рождении	Независимо	0,80
28 нед	[15]	Много- ро- жавшие	Самопроизвольные преждевременные роды	По источ- нику	0,81
Пренатальный период	[27]	—	Преждевременные роды	Произвольно	0,87
Пренатальный период с учетом сроков беременности	[19]	—	Неонатальная гибель	Произвольно	0,95
Интранатальный период	[29]	—	Неонатальная гибель	Произвольно	0,96

дыши, перинатальная гибель, дородовое кровотечение, масса тела новорожденного в предыдущих беременностях. Оценочная шкала составлена и апробирована на материалах Британского обзора перинатальной смертности 1958 г. Применение предложенной автором произвольной дихотомической точки дает точность в 0,78 и специфичность в 0,76; прогностическая способность оценивалась в $p=0,81$ на основании полного объема информации о частотной дистрибуции отдельных результатов балльной оценки. Прогнозируемый исход определялся как самопроизвольные преждевременные роды, ведущие к рождению ребенка с массой тела менее 2500 г. Это имеет место только у 1,6% обследуемых многорожавших женщин, и только у 5,1% беременных, составляющих группу высокого риска, развиваются самопроизвольные преждевременные роды. Таким образом, необходимо соизмерить опасность вмешательства в 20 случаях с возможной пользой в одном.

Работу по усовершенствованию систем оценки риска можно вести в двух направлениях. Во-первых, при прогнозировании такого специфического исхода беременности, как преждевременные роды, уместно определять количество переменных, имеющих непосредственное отношение к исходу беременности (например, отражающих состояние шейки матки). В одном таком исследовании [14] было выделено три группы риска. Установлено, что в группе самого низкого риска наложение швов на шейку матки оказалось ненужным; в промежуточной группе такое вмешательство могло бы быть полезным, а в группе высокого риска этой меры было недостаточно для предотвращения самопроизвольного выкидыша или чрезвычайно ранних родов.

Во-вторых, можно сузить диапазон прогнозируемых исходов с целью более адекватного выбора профилактических мероприятий. Для этого на основании табулированных данных Кардиффского обзора рождаемости была сделана попытка разграничения самопроизвольных преждевременных родов, в которых схватки начались до отхождения вод, и тех, в которых до наступления схваток имел место самопроизвольный разрыв плодных оболочек. Эта очень ограниченная выборка не обладает прогностической способностью. Более того, прогностический индекс для одного из этих 2 вариантов наступления родов, даже при более высокой вероятности, будет связан с менее частым появлением события, и, таким образом, прогностическая способность шкалы высокого риска будет более низкой. Такое положение нельзя считать методическим усовершенствованием.

Рандомизированные исследования с контролем

Как проверить клиническую эффективность системы оценки риска? Перспективное исследование без контроля может оказаться неинформативным. Оно не позволяет судить об эффективности примененного лечения, поскольку выявленные случаи низкого риска не могут составить адекватную контрольную группу для проверки эффективности лечения в группе высокого риска. Адекватных данных о прогностической способности оно тоже дать не может. Ведь за исключением тех случаев, когда лечение в группе высокого риска не приносит пользы — а в этой ситуации даже идеальное различие не даст никакого практического эффекта, — такое лечение в случаях высокого риска улучшает прогноз и сокращает различие между исходами для групп низкого и высокого риска, вследствие чего значение p занижается.

Перспективное рандомизированное исследование с контролем является единственным адекватным тестом клинической ценности системы оценки риска. Оно должно быть связано со специфическим лечением в установленных случаях высокого риска; в случае дополнительного неспецифического ухода, поддержание таких дифференциальных стандартов чрезвычайно затруднено, так как действующие режимы имеют тенденцию к стремительному сближению [40].

По многим соображениям, образцовым рандомизированным исследованием с контролем для проверки полезности некой единицы информации в области перинатологии является испытание, проведенное Spellacy с соавт. [43], изучавших ценность информации об уровне плацентарного лактогена человека (ПЛЧ) в группе беременных высокого риска. Беременные поступали на обследование до того, как была получена соответствующая единица информации, и затем половину беременных лечили на основании этой информации, а остальных — вслепую. Это было легко осуществимо в исходной ситуации, когда единичей инфор-

мации являлся результат лабораторного анализа, который можно было полностью проигнорировать, не заглядывая в лабораторные записи до стадии анализа данных. Однако если единица информации представляет собой синтез собранных рутинных данных, на которых бы в любом случае основывалось и неформальное лечение, то это ослабляет контраст между экспериментальной и контрольной группами — особенно в тех случаях, когда клиницист хорошо знаком с формой системы оценки риска.

Априори мало вероятно, что система оценки риска, выведенная правильным математическим методом из определенной исходной базы данных, обеспечила бы значение p , не превышающее существенно 0,5, а клинический опыт квалифицированного врача-акушера вполне может способствовать соразмерно большему значению p , поэтому без какой бы то ни было предвзятости можно заключить, что формальная система оценки риска в перспективе даст лучшие результаты, особенно если учесть ее ограниченную замещаемость. По указанным выше причинам именно значение p , выведенное на основании данных контрольной группы, более точно отразит естественный анамнез, выраженный количественно в терминах системы оценки риска. Действительно, дефицит p , выведенного на материале экспериментальной группы, по сравнению с p контрольной группы, может использоваться как мерило эффективности лечения, разбавляющего прогностическое отношение, хотя для того, чтобы показать, что такой дефицит не является лишь результатом колебаний отбора, может потребоваться довольно большой размер выборки.

И наконец, идеальным направлением представляется выделение группы случаев, в которых конкретный тип предлагаемого медицинского вмешательства мог бы принести чистую пользу. Построение оценочной системы усложнит тот факт, что вмешательство может планироваться на разных стадиях беременности. Когда подходящая система будет создана, потребуется рандомизированное исследование с контролем для сравнения применения вмешательства по показаниям этой системы с вмешательством, подсказанным клиническим опытом врача. Здесь трудно подобрать переменные исхода, особенно когда потенциальную пользу для плода следует соизмерять с возможным риском для матери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если бы существовал эффективный метод предотвращения самопроизвольных преждевременных родов, который к тому же был бы безопасным, мы имели бы меньше оснований волноваться по поводу прогностического несовершенства систем оценки риска. Применение ныне существующих систем оценки риска для выявления женщин, нуждающихся в медицинском вмешательстве, еще нельзя считать безусловно полезным. Опасно-

сти, связанные с неоправданным медицинским вмешательством во множестве случаев ложноположительных результатов оценки степени риска, необходимо соизмерять с возможной пользой в каждом «действительно положительном» случае из числа всех беременностей, при которых применяют данное лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Adelstein P., Fedrick J.* Antenatal identification of women at increased risk of being delivered of a low birth weight infant at term. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, 8—11.
2. *Alberman E. D., Goldstein H.* The 'at risk' register: a statistical evaluation. — *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 1970, **24**, 129—135.
3. *Andrews J., Davies K., Chalmers I., Campbell H.* The Cardiff Birth Survey: development, perinatal mortality, birth weight and length of gestation. — In: *Genetic and Population Studies in Wales*, edited by Harper P. S., Sunderland E. University of Wales Press (in press).
4. *Aubry R. H., Pennington J. C.* Identification and evaluation of high risk pregnancy. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1973, **16**, 3—27.
5. *Berkson J.* Cost-utility as a measure of the efficiency of a test. — *J.A.S.A.*, 1947, **42**, 246—255.
6. *Birnbaum Z. W.* On a use of the Mann-Whitney statistic. — *Proceedings of the 3rd Berkeley symposium on Mathematical Statistics and Probability*, 1956, **1**, 13—17.
7. *Bompiani A., Romanini C., Oliva G. C.* et al. Selezione di alcuni indici di 'alto rischio perinatale' e valutazione della loro attendibilità. — *Ann. Ostetric., Gynec., Med. Perinat.*, 1973, **93**, 624—639.
8. *Butler N. R., Bonham D. G.* Perinatal Mortality. Edinburgh, Livingstone, 1963.
9. *Butler N. R., Alberman E. D.* Perinatal Problems. Edinburgh, Livingstone, 1969.
10. *Chalmers I., Richards M.* Intervention and causal inference in obstetric practice. In: *Benefits and Hazards of the New Obstetrics*, edited by T. Chard, M. P. M. Richards. Clinics in Developmental Medicine. London, Spastics Publications/Heinemann, 1977.
11. *Curzen P., Mountrose U. M.* The general practitioner's role in the management of labour. — *Brit. med. J.*, 1976, **2**, 1433—1434.
12. *Davies A. M., Harlap S.* Antenatal prediction of perinatal and neonatal mortality risk. World Health Organisation, MCH/WP/HR74, **1**, 1974.
13. *Donahue C. L., Wan T. T. H.* Measuring obstetric risks of prematurity. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1973, **116**, 911—915.
14. *Dumont M., Poizat C. L.* Etude d'un coefficient de la béance cervico-ischémique. — *J. Gynec. d'Obstet. Biol. Reprod.*, 1974, **3**, 981—995.
15. *Fedrick J.* Antenatal identification of women at high risk of spontaneous preterm birth. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1976, **83**, 351—354.
16. *Feldstein M. S., Butler N. R.* Analysis of factors affecting perinatal mortality. — *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 1965, **19**, 128—134.
17. *Freeman M. G., Graves W. L.* Risk of premature delivery among indigent Negro women based on past reproductive performance. — *Obstet. Gynec.*, 1969, **34**, 648—654.
18. *Goldstein H.* Predictors of birthweight and mortality risk. — In: *Perinatal Problems*, edited by N. R. Butler, E. D. Alberman, **42**, 56. Edinburgh, Livingstone, 1969.
19. *Goodwin J. W., Dunne J. T., Thomas B. W.* Antepartum identification of the fetus at risk. — *Canad. Med. Associat. J.*, 1969, **101**, 458—464.
20. *Goujard J., Hennequin J. F., Kaminski M.* et al. Prevision de la prématurité et du poids de naissance en debut de grossesse. — *J. Gynécol., Obstet. Biol. Reproduct.*, 1974, **3**, 45—59.

21. *Grella P., Fede T.* La gravidanza ed il parto a rischio. — *Min. Ginecol.*, 1975, **27**, 837—842.
22. *Haeri A. D., South J., Naldrett J.* A scoring system for identifying pregnant patients with a high risk of perinatal mortality. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.*, 1974, **81**, 535—538.
23. *Hobel C. J., Hyvarinen M. A., Okada D. M., Oh W.* Prenatal and intrapartum high-risk screening. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1973, **117**, 1—9.
24. *James W. H.* Stillbirth and birth order. — *Ann. Hum. Genet. (London)*, 1968, **32**, 151—162.
25. *Kaminski M., Goujard J., Rumeau-Rouquette C.* Prediction of low birth weight and prematurity by a multiple regression analysis with maternal characteristics known since the beginning of pregnancy. — *Intern. J. Epidemiol.*, 1973, **2**, 195—204.
26. *Kaminski M., Papiernik E.* Multifactorial study of risk of prematurity at 32 weeks. II. — *J. Perinat. Med.*, 1974, **2**, 37—44.
27. *Lambotte R.* Epidemiology of preterm labour. In: *Pre-term Labour (Proceedings of the 5th Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)*, edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, 40—41. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
28. *Mann H. B., Whitney D. R.* On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. — *Ann. Mathematic Stat.*, 1947, **18**, 50—60.
29. *Mercier G., Desjardins P. D.* Evaluation numérique de risque pendant la grossesse. — *L'Union Médicale du Canada*, 1973, **102**, 102—106.
30. *Nesbitt R. E. L., Aubry R. II.* High risk obstetrics II. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1969, **103**, 972—985.
31. *Newcombe R. G.* A critical review of risk prediction with special reference to the perinatal period. Ph. D. Thesis, University of Wales, 1979.
32. *Olivia Rodriguez J. A., Farnot Cardoso U., Pommier Gomez M., Valdes Vico P.* Evaluacion de un sistema de puntucion del riesgo durante la atencion prenatal. — *Gynec. Obstet. de Mexico*, 1976, **39**, (232), 85—89.
33. *Papiernik-Berkhauer E.* Coefficient de risque d'accouchement premature. — *Presse med.*, 1969, **77**, 793—794.
34. *Papiernik E., Kaminski M.* Multifactorial study of risk of prematurity at 32 weeks. I. — *Journal Perinat. med.*, 1974, **2**, 30—36.
35. *Rantakallio P.* Groups at risk in low birth weight infants and perinatal mortality. — *Acta Paediatr. Scand.*, supplement **193**, 1969.
36. *Resseguie L. J.* Changes in stillbirth ratios resulting from changing fashions in age at childbearing. — *Soc. Biol.*, 1973, **20**, 173—184.
37. *Resseguie L. J.* Influence of age, birth order and reproductive compensation on stillbirth ratio. — *J. Biosocial Science*, 1973, **5**, 443—452.
38. *Resseguie L. J.* Comparison of longitudinal and cross-sectional analysis. — *Am. J. Epidemiol.*, 1976, **103**, 551—559.
39. *Rumeau-Rouquette C., Kaminski M., Goujard J.* Prediction of perinatal mortality in early pregnancy. — *J. Perinat. Med.*, 1974, **2**, 196—207.
40. *Rumeau-Rouquette C., Bréart G., Deniel M.* et al. La notion de risque en périnatalogie. — *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 1976, **24**, 253—276.
41. *Rumeau-Rouquette C., Goujard J., Kaminski M.* et al. Risk indicators and environment — investigations in France. In: *Proceedings of the 8th World Congress of Gynaecology and Obstetrics*, Mexico City, 1976, edited by L. Castelazo-Ayala, C. MacGregor, 81—85. Amsterdam, Excerpta Medica, 1977.
42. *Saling E.* Prä maturitäts- und Dysmaturitäts-Präventions-Programm. — In: *Perinatale Medizin (4th German Congress for Perinatal Medicine, Berlin, 1971)*, edited by E. Saling, J. W. Dudenhausen. Stuttgart, Thieme, 1972.
43. *Spellacy W. N., Buhi W. C. and Birk S. A.* The effectiveness of human placental lactogen measurements as an adjunct in decreasing perinatal deaths. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1975, **121**, 835—844.

44. *Stembera Z., Znamenáček K.* Screening and differentiation of the high-risk pregnancy. — *Praktický Lékař*, 1970, **50**, 874—876.
45. *Stembera Z. K., Zezuláková J., Dittrichová J., Znamenáček K.* Identification and quantification of high risk factors affecting fetus and newborn. 4th European Congress of Perinatal Medicine, (Prague, 1974), edited by Z. K. Stembera, K. Poláček, V. Šabata, 400—406. Stuttgart, Thieme, 1975.
46. *Sureau C.* Le concept du aut risque dans la surveillance prénatale. — *Revue Internationale de Pédiatrie*, 1977, **72**, 39—44.
47. *Thalhammer O.* Verhütung von Frühgeburtlichkeit und pränataler Dystrophie. I. Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatologie, 1973, **177**, 169—177.
48. *Thalhammer O., Coradello H., Pollak A., Scheibenreiter S., Simbruner G.* Prospective and retrospective examination of an easily applicable score to predict the probability of premature birth defined by weight. — *J. Perinat. med.*, 1976, **4**, 38—44.
49. *Walton A., Hammond J.* The maternal effects on growth and conformation in Shire horse-Shetland pony crosses. — *Proceedings of the Royal Society (London)*, Series B, 1938, **125**, 311—335.
50. *Wilcoxon F.* Individual comparisons by ranking methods. — *Biomet. Bull.*, 1945, **1**, 80—83.
51. *Williams J.* A perinatal scoring system, currently undergoing prospective evaluation. (In preparation).
52. *Wilson E. W., Sill H. K.* Identification of the high risk pregnancy by a scoring system. — *New Zeal. Med. J.*, 1973, **78**, 437—440.
53. *World Health Organization.* Risk approach for maternal and child health care. Offset publication **39**, 1938.
54. *Yudkin P.* Pregnancy order and reproductive loss. — *Brit. Med. J.*, 1980, **1**, 715—716.

5. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Е. ДЖ. КВИЛЛИГЭН (E. J. QUILLIGAN)

Недонашивание остается одной из основных причин неонатальной заболеваемости и смертности. Как показало исследование, проведенное в Университете штата Северная Каролина (США), 65% неонатальной смертности приходится на долю детей с массой тела при рождении менее 1500 г [41]. Вред недонашивания не ограничивается смертельными исходами. У недоношенных детей значительно повышена частота неврологических нарушений — она колеблется в пределах 30—50% [10, 28].

Хотя нам известно, что некоторые состояния матери или плода связаны с повышенным риском недонашивания, считать их причиной преждевременных родов было бы слишком самонадеянно, ведь мы не знаем с точностью даже причины своевременных родов. В этой главе будет рассмотрена связь с состояниями матери и плода по отдельности для удобства дискуссии, с учетом, разумеется, возможной взаимосвязи.

МАТЕРИНСКИЕ ФАКТОРЫ

Акушерский анамнез

Общая репродуктивная способность женщины, пожалуй, наиболее отражение в ее акушерском анамнезе. Niswander [38] продемонстрировал удивительную связь между частотой рождения детей с массой тела менее 2500 г в результате настоящей беременности и исходом предыдущей беременности (выживанием детей). Если у женщины погиб новорожденный ребенок, то в следующей беременности риск рождения ребенка с массой тела менее 2500 г составляет 21,8% для белых и 30,5% для негритянок. Как показали Kaltrieder, Johnson [20], у женщин с тремя преждевременными родами в анамнезе при отсутствии своевременных родов частота последующих преждевременных родов составляет 59,7%, а у женщин с четырьмя своевременными родами в прошлом при отсутствии преждевременных родов частота недонашивания следующей беременности равна 9,8%. Это удивительное различие подтвердили и исследования Nobel [16], продемонстрировавшего методом множественного регрессионного анализа, что преждевременные роды в анамнезе являются наилучшим одиночным указанием на возможность недонашивания текущей беременности. Kierse с соавт. [21] показали, что недонашивание настоящей беременности связано с невынашиванием и недонашиванием в прошлом.

В обследованной группе из 8404 беременных частота недонашивания составляла 12,2% для женщин, перенесших два самопроизвольных аборта и более до наступления текущей беременности, и 2,3% для женщин, выносивших три беременности без самопроизвольного аборта. Теми же авторами установлено, что при двух преждевременных родах в анамнезе частота недонашивания составляет 62,5%, однако численность исследуемой группы очень невелика (5 из 8).

Женщины с плохим акушерским анамнезом являются, хотя бы отчасти, «продуктом» своей среды. Во многих работах отмечена повышенная частота недонашивания среди представительниц низших социально-экономических слоев населения [5, 12, 14]. Причины такого различия оценить трудно. Очевидным фактором представляется плохое питание. Исследования, проведенные в Гватемале [25], выявили повышение массы тела новорожденных, матери которых получали питание повышенной калорийности; однако, имело ли место снижение частоты недонашивания, установлено не было.

Dugald Baird [2] в своих классических исследованиях перинатальной смертности в Англии, Уэльсе и Шотландии продемонстрировал достоверное различие в цифрах перинатальной смертности в зависимости от длины тела матери: у низкорослых матерей (ниже 1,5 м) наблюдается более высокая перинатальная смертность. В низших социальных слоях преобладают женщины с малой длиной тела; однако связь между длиной тела матери и перинатальной смертностью прослеживалась независимо от социальной принадлежности. По мнению автора, такие результаты позволяют сделать вывод о том, что характер питания от рождения до зрелого возраста имеет первостепенное значение для физического развития и состояния здоровья матери. Если предположить, что увеличение числа недоношенных детей является одним из факторов повышения детской смертности, то данные исследования указывают на роль недостаточного питания в этиологии недонашивания. Однако работ, устанавливающих прямую связь между этими двумя факторами, почти нет по той причине, что точно определить сроки беременности очень трудно, особенно у женщин с недостаточным питанием, которые обычно обращаются за пренатальной помощью на поздних сроках беременности и зачастую не могут точно назвать дату последней менструации.

Искусственный аборт

Рост частоты преждевременных родов, возможно, объясняется значительным увеличением числа искусственных абортов за последнее десятилетие. В первоначальных сообщениях из Венгрии [23] указывалось на то, что после искусственного аборта риск преждевременных родов повышается. Это подтвердили и исследования, проведенные в Великобритании [51]. Кроме

того, исследование, проведенное в Нидерландах [46], не выявило достоверных различий в частоте родоразрешения до 32 нед беременности по трем группам первородящих: у женщин с одним искусственным абортom в прошлом она составила 3,6%, с одним самопроизвольным абортom — 3,0% и без аборта — 2,1%.

В большом совместном исследовании под руководством Всемирной организации здравоохранения [50] изучались данные по трем группам городов: в одну группу вошли Дебрецен, Лодзь и Варшава, в другую — Копенгаген, Ньюкасл и Хельсинки; в третью — Люблина и Стокгольм. Исследование продемонстрировало повышение частоты недонашивания после аборта, проведенного вакуумэксктором, по данным одного города, которые не были подтверждены в других. В Дебрецене, Лодзи и Варшаве отмечено существенное различие в цифрах преждевременных родов у группы женщин, у которых единственная предыдущая беременность была прервана с помощью аборта путем расширения шейки матки и выскабливания, и теми, у кого беременность завершилась рождением живого ребенка. В других городах этого не наблюдалось. Интересно отметить, что первоначально сообщения об увеличении частоты преждевременных родов поступили из тех городов Восточной Европы, где частота недонашивания и позже оставалась высокой. Возможно, это связано с практикой чрезмерного расширения цервикального канала при аборте в некоторых клиниках. В целом доклад ВОЗ, пожалуй, не продемонстрировал увеличения риска недонашивания беременности после аборта.

Конизация шейки матки

Как сообщали Miller, Todd [34] в 1937 г., конизация шейки матки связана с повышением частоты недонашивания. В недавнем обзоре статей по этому вопросу Weber, Obel [47] отметили, что частота недонашивания колеблется от 0 до 33%. Большинство обследуемых групп были сравнительно немногочисленны, и ни в одной из работ не принимались в расчет прочие факторы, такие, как предыдущие беременности. По мнению Weber, Obel, данные литературы не подтверждают мнения о том, что конизация шейки связана с повышенной частотой преждевременных родов.

Jones, Sweetnam, Hibbard [18] проанализировали акушерский анамнез 76 женщин, имевших беременность после конизации шейки матки. Для каждой из них подбирали контрольную группу из 4 женщин по следующим параметрам:

- 1) рождение одного ребенка;
- 2) возраст матери;
- 3) паритет;
- 4) социальная принадлежность;
- 5) сроки родоразрешения.

У женщин, перенесших конизацию шейки, частота преждевременных родов была достоверно выше, чем в контрольной группе. Интересно отметить, что частота недонашивания первой беременности после конизации составляла 11% (6 из 55 беременностей), в то время как при второй беременности она составила 40% (4 из 10 беременностей). К сожалению, число случаев слишком мало, чтобы делать окончательные выводы, кроме того, в работе, вероятно, не учитывались преждевременные роды в прошлом.

В исследовании, проведенном Lee [26], сравнение исходов беременности проводилось у женщин, перенесших удовлетворительную и неудовлетворительную конизацию шейки матки. «Удовлетворительной» считалась конизация без разрывов, одинаковая на всех участках, размерами 2 см в диаметре и 2 см в длину вдоль цервикального канала до границы плоского и цилиндрического эпителия включительно. Частота преждевременных родов составила 3 из 26 в группе с «удовлетворительным» конусом и 5 из 16 в группе с «неудовлетворительным».

Врожденные пороки развития

Врожденные пороки развития матки, такие, как матка с перегородкой и двойная матка, как уже сообщалось, связаны со значительным повышением частоты преждевременных родов [5], которая достигает 30%. Bennett, Berry [4] исследовали ультразвуком матки женщин, родивших до 37-й недели беременности. У 8 женщин (16,3%) были обнаружены врожденные аномалии дна матки; в то же время у 100 беременных контрольной группы, родивших в срок, аномалий дна матки не установлено. Поскольку в общей популяции рожаящих женщин частота этой аномалии составляет менее 0,5%, для ее обнаружения осмотрительному врачу следует обследовать всех преждевременно рожаящих женщин бимануально или с помощью ультразвука, гистеросальпингографии или гистероскопии. Это особенно важно потому, что хирургическая коррекция порока может обеспечить нормальное развитие последующих беременностей [17].

Курение матери

Наиболее выраженным отличием плода женщины, курящей во время беременности, является снижение массы его тела. На рис. 12, взятом из работы MacMahon, Alpert, Salper [30], кривая распределения массы тела новорожденных от курящих матерей выражено смещена влево. С курением также связано и некоторое сокращение продолжительности беременности, которое в какой-то степени зависит от числа сигарет, выкуривае-

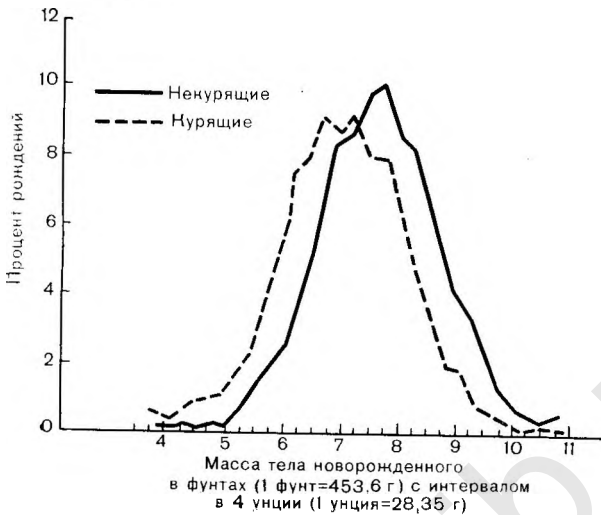


Рис. 12. Зависимость массы тела новорожденного от курения матери (выкуривание 20 и более сигарет в день во время беременности) [30]. С разрешения редколлегии и издателей Американского эпидемиологического журнала American Journal of Epidemiology.

мых за день (рис. 13) [33]. Влияние курения на плод, очевидно, обусловлено действием двух составных компонентов сигаретного дыма, окиси углерода и никотина. Окись углерода связывается с гемоглобином, в результате чего снижается оксигенация крови матери; таким образом, чем больше окиси углерода, тем меньше кислорода поступает к плоду. По данным Cole, Hawkins, Roberts [7], средний уровень карбоксигемоглобина составил 1,2% у некурящих и 4,1% у курящих беременных. Никотин оказывает сосудосуживающее действие, а также вызывает высвобождение эпинефрина. Lehtovista, Forss [27] изучали действие курения на межворсинчатый кровоток и отметили его снижение сразу же после курения с последующим возвращением к норме не ранее чем через 15 мин. Нетрудно представить себе, как эти два фактора — повышение содержания окиси углерода и снижение маточного кровотока — могут привести к снижению массы тела плода. Почему же и роды наступают преждевременно, объяснить пока не удается.

Ятрогенные состояния

Как отметили Bennett, Berry [4], 27% преждевременных родов в их наблюдениях явились результатом намеренных акушерских вмешательств. Большинство вмешательств было произведено по серьезным акушерским показаниям, но в каждой

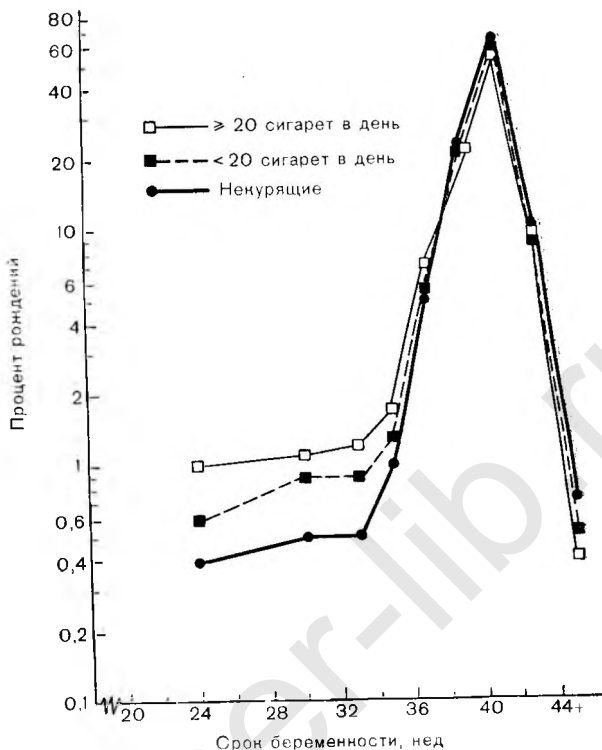


Рис. 13. Зависимость продолжительности беременности от степени курения матери, по данным исследования перинатальной смертности в Канадской провинции Онтарио [33]. (С разрешения Urban, Schwarzenberg.)

группе было несколько непредвиденных преждевременных родов, вызванных плановой стимуляцией родовой деятельности или плановым повторным кесаревым сечением. По сообщению Flaksman, Vollman, Benfield [11], 5,4% преждевременных родов, наблюдаемых ими, были ятрогенного происхождения. Ни в одном из случаев анализ соотношения лецитин/сфингомиелин в околоплодных водах или ультразвуковое измерение плода не проводились до родов. В этой группе из 32 новорожденных 1 умер и у 3 были обнаружены дефекты. При имеющихся на сегодняшний день технических возможностях плановое повторное кесарево сечение следует проводить только в том случае, если срок беременности определялся с помощью ультразвука до наступления 20 нед или если соотношение лецитин/сфингомиелин в околоплодных водах указывает на зрелость плода (более 2,0).

С теми же критериями следует подходить к плановому вызыванию родовой деятельности, хотя в настоящее время показания к этой процедуре должны быть очень ограничены.

Проблемы медицинского характера

Диабет и гипертоническая болезнь не обязательно вызывают самопроизвольные преждевременные роды, но некоторые медицинские состояния действительно имеют тенденцию сокращать продолжительность беременности. Niswander [13, 39, 40] отметил повышенную частоту рождения детей с низкой массой тела у женщин, страдающих астмой, гипертиреозом, гломерулонефритом, мочеполовыми инфекциями с температурой выше 38 °С, алкоголизмом, наркоманией и пороками сердца.

Острый пиелонефрит и аппендицит во время беременности обуславливают повышение частоты преждевременных родов. В обоих случаях одна из имеющихся теорий объясняет этиологию возникновения преждевременных родов раздражением матки от прилегающего воспаленного органа. В развитии родов при воспалительных заболеваниях указывалось и на роль двух других факторов — повышения температуры и влияния бактериальных эндотоксинов. Kullander [54] обнаружил, что введение беременным крольчихам липополисахаридов вызывало значительное повышение температуры. Впоследствии частота преждевременных родов у этих животных (50%) приближалась к таковой в группе крольчих, получавших окситоцин для вызывания родов, и была достоверно выше, чем в контрольной группе, получавшей гипертонический раствор. Можно было бы предположить прямое действие липополисахарида на миометрий; однако тот факт, что большинство родоразрешений произошло на 2-й час после введения липополисахарида, а после введения окситоцина все родоразрешения произошли в течение 1-го часа, свидетельствует против прямого действия. Кроме того, Wiedermann, Stone, Pataki [49] установили прямой стимулирующий эффект эндотоксина от *Escherichia coli* на миометрий *in vitro*.

У беременных, ранее леченных по поводу аденом гипофиза, частота преждевременных родов составила 37% [31]. По данным Jurgensen, Taubert [19], у 6 из 10 женщин, получавших бромкриптин, отмечались недостаточность цервикального канала и недонашивание, в то время как Singer, Cooke и Tachman [45] не обнаружили повышения частоты недонашивания у 43 женщин, получавших бромкриптин.

Истмико-цервикальная недостаточность

Истмико-цервикальная недостаточность в первую очередь опасна возможностью выкидыша во II триместре беременности, но может также быть причиной преждевременных родов. Ее классическая картина — безболезненные быстрые роды или самопроизвольный аборт, при недоношенной и доношенной беременности. Пожалуй, это один из наиболее частых случаев гипердиагностики в акушерстве, причем диагноз истмико-

цервикальной недостаточности в большой мере ретроспективен, т. е. если в анамнезе имел место безболезненный быстрый выкидыш во II триместре или преждевременное родоразрешение и при следующей беременности на шейку матки накладывается круговой шов, чтобы беременность благополучно завершилась в срок, то говорится об истмико-цервикальной недостаточности у данной женщины. Конкретная форма истмико-цервикальной патологии обычно остается неизвестной, хотя в некоторых случаях, очевидно, имеется дефект в волокнах внутреннего зева шейки матки.

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПЛОДОМ

Многоплодная беременность

При многоплодии длительность беременности, как известно, сокращается по сравнению с беременностью одним плодом. По данным McKeown, Record [29], средняя продолжительность беременности одним плодом составляет 280,5 дня, двумя плодами — 261,6 дня, тремя — 246,8 дня и четырьмя — 236,8 дня. Это снижение продолжительности беременности приписывают чрезмерному растяжению матки и развитию сокращений по достижении мышечными волокнами критической длины.

Многоводие

Многоводие приводит также к перерастяжению матки, причем его частота колеблется в пределах 0,4—1,6% [43]. Kirbinen, Jouppila [22] установили на материалах 14 248 родов в университетской акушерско-гинекологической клинике г. Оулу (Финляндия), что многоводие встречается в 0,4% случаев. Роды были преждевременными в 37,8% случаев беременности одним плодом и в 35,7% случаев многоплодной беременности. В 30% таких беременностей были отмечены аномалии развития плода. Многие авторы наблюдали связь между многоводием и значительным повышением частоты развития диабета и эритробластоза [3, 22, 43, 35]. Высокая перинатальная смертность (42—69%) в этих случаях объясняется увеличением частоты врожденных пороков развития и недонашивания.

Неправильное положение плода

При тазовом предлежании плода частота недонашивания составляет около 20%. В начале III триместра беременности в тазовом предлежании находятся около 20% плодов; таким образом, при родах, развивающихся в этот период, частота тазовых предлежаний значительно повышается.

Плацентарные факторы

Некоторые авторы утверждают, что при предлежании плаценты частота преждевременных родов примерно в 5 раз выше, чем при нормальном ее положении [40]. Точные цифры частоты недонашивания в этом случае будут в какой-то степени зависеть от тактики ведения данного контингента беременных после постановки диагноза.

Преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты также связывают с высокой частотой недонашивания (примерно в 4 раза выше нормы). Причина преждевременной отслойки неизвестна. Mengert с соавт. [32] установили, что отслойку плаценты могло бы вызвать сдавление поллой вены, однако Pritchard [42] не считает это основным фактором. В качестве причины отслойки плаценты называли дефицит фоллиевой кислоты [15]; однако Whalley с соавт. [48] обнаружили у беременных с отслойкой плаценты нормальный уровень фолатов. Травма живота беременной ведет к отслойке плаценты менее чем в 1% случаев [42]. Как предлежание плаценты, так и отслойка нормально прикрепленной плаценты имеют тенденцию повторяться при последующих беременностях, поэтому оба этих нарушения являются постоянным фактором недонашивания.

Преждевременный разрыв плодных оболочек

Преждевременный разрыв плодных оболочек определяют по-разному. Согласно удобному рабочему определению, это — отсутствие развития родовой деятельности в течение 1 ч после отхождения вод. Пользуясь этим определением, Burchell [6] установил, что частота преждевременного разрыва плодных оболочек составляет 23%. Причина преждевременного разрыва оболочек не совсем ясна. Danforth, McElin, States [8] не обнаружили никаких признаков слабости в плодных оболочках при проверке их на разрыв. Artal с соавт. [1] получили сходные результаты, но показали при этом, что преждевременно разорвавшиеся плодные оболочки были тоньше в месте разрыва, чем оболочки, разорвавшиеся самопроизвольно во время родов. Ими также установлено, что модуль упругости на периплацентарном участке оболочки был ниже в оболочках, разорвавшихся преждевременно.

Инфекция

Инфекция плода или околоплодных вод связана с повышением частоты недонашивания. Преждевременные роды могут вызвать следующие возбудители инфекции [44]: 1) вирусы (цитомегаловирус, Herpes simplex, краснуха, оспа, гепатит); 2) бактерии (*Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*,

Listeria monocytogenes, *Vibrio fetus*, *Salmonella typhosa*);
3) простейшие (*Toxoplasma gondii*).

По данным Naeve [36], 17% случаев гибели плода и новорожденного было связано с инфицированием околоплодных вод при целом плодном пузыре. Эти смерти явились, в основном, результатом недоношенности. He [37] продемонстрировал, что основным фактором, связанным с инфицированием, является низкое социально-экономическое положение беременной.

Преждевременное начало родов связано и со множеством других факторов. До тех пор пока мы не будем знать больше об основных механизмах своевременных родов, все эти факторы следует рассматривать как потенциальные причины недонашивания и пытаться устранить их.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Artal R., Sokol R. J., Neuman M., Burstein A. H., Stojkov J.* The mechanical properties of prematurely and non-prematurely ruptured membranes: Methods and preliminary results. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **125**, 655—659.
2. *Baird D.* The evolution of modern obstetrics. — *Lancet*, 1960, **2**, 557—564.
3. *Barry A. P.* Hydramnios. A survey of 100 cases. — *Irish J. Med. Science*, 1953, **6**, 257—264.
4. *Bennett M. J., Berry J. V. J.* Preterm labor and congenital malformation of the uterus. — *Ultras. Med. a. Biol.*, 1979, **5**, 83—85.
5. *Blair R. G.* Pregnancy associated with congenital malformations of the reproductive tract. — *J. Obstet. a. Gynaec. Brit. Emp.*, 1960, **67**, 36—42.
6. *Burchell R.* Premature spontaneous rupture of the membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, **88**, 251—255.
7. *Cole P. V., Hawkins L. H., Roberts D.* Smoking during pregnancy and its effect on the fetus. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.*, 1972, **79**, 782—787.
8. *Danforth D., Mcelin T., States H.* Bursting tension of fetal membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1953, **65**, 480—490.
9. *Fedrick J., Anderson A. B. M.* Factors associated with spontaneous preterm birth. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1976, **83**, 342—350.
10. *Fitzhardinge P. M.* Follow-up studies on the low birth weight infant. — *Clin. in Perinatol.*, 1976, **3**, 503—516.
11. *Flaksman R. J., Vollman J. H., Benjild D. G.* Iatrogenic prematurity due to elective termination of the uncomplicated pregnancy. A major perinatal health care problem. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, **132**, 885—888.
12. *Gardiner S.* In discussion of Hendrick's paper (reference 14). — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, **97**, 619—620.
13. *Gordon M., Niswander K., Berendes H., Kantor A.* Fetal morbidity following potentially anoxicogenic conditions. VII. Bronchial asthma. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1970, **106**, 421—429.
14. *Hendricks C. H.* Delivery patterns and reproductive efficiency among groups of different socioeconomic status and ethnics origins. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, **97**, 608—624.
15. *Hibbard B., Jeffcoate T.* Abruptio placenta. — *Obstet. Gynec.*, 1966, **27**, 155—167.
16. *Hobel C. J.* The ABC's of Perinatal Medicine. — In: *Major Mental Handicap: Methods and Cost of Prevention.* Ciba Foundation Symposium 59 (new series), 53. Amsterdam, Elsevier, 1978.
17. *Jones H. W., Delfs E., Jones G. E. S.* Reproductive difficulties in double uterus. The place of plastic reconstruction. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1956, **72**, 865—883.

18. Jones J. M., Sweetnam P., Hibbard B. M. The outcome of pregnancy after cone biopsy of the cervix: a case control study. — Brit. J. Obstet. Gynaec., 1979, 86, 913—916.
19. Jurgensen O., Taubert H.-D. Cervical incompetence and premature delivery after bromocriptine therapy for infertility. — Lancet, 1977, 2, 203—204.
20. Kaltrieder B., Johnson J. Patients at high risk for low birth weight delivery. — Am. J. Obstet. Gynec., 1967, 124, 251—256.
21. Kierse M. J. N. C., Rush R. W., Anderson A. B. M., Turnbull A. C. Risk of preterm delivery with previous preterm delivery and/or abortion. — Brit. J. Obstet. Gynaec., 1978, 85, 81—85.
22. Kirbinen P., Jouppila P. Polyhydramnion. A clinical study. — Ann. Chirur. Gynaec. Fen., 1978, 67, 117—122.
23. Kotosek A. In: 4th European Congress of Perinatal Medicine, (Prague, 1974) edited by Z. K. Stembera, K. Poláček, V. Sabata, Stuttgart, Thieme, 1975.
24. Kurlander S. Fever and parturition. An experimental study in rabbits. — Acta Obst. Gynaec. Scand., (Supplement), 1977, 66, 77—85.
25. Lechtig A., Delgado H., Lasky R. et al. Maternal nutrition and fetal growth in developing countries. — Am. J. Dis. Child., 1975, 129, 553—556.
26. Lee N. H. The effect of cone biopsy on subsequent pregnancy outcome. — Gynec. Oncol., 1978, 6, 1—6.
27. Lentovista P., Forss M. The acute effect of smoking and the intervillous blood flow of the placenta. — Brit. J. Obstet. Gynaec., 1978, 85, 729—731.
28. Lubchenko L. D., Delevoria-Papadopoulos M., Seares D. Long-term follow-up studies of prematurely born infants. II. Influence of birth weight and gestational age on sequellae. — J. Pediat., 1972, 80, 509—512.
29. Mcheown T., Record R. Observations on fetal growth in multiple pregnancies in man. — J. Endocr., 1952, 8, 386—401.
30. Macmahon B., Alpert M., Salper E. J. Infant weight and parental smoking habits. — Am. J. Epidemiol., 1965, 83, 247—261.
31. Magyar D. M., Marshall J. R. Pituitary tumors and pregnancy. — Am. J. Obstet. Gynec., 1978, 132, 739—751.
32. Mengert W., Goodrou J., Campbell R., Haynes D. Observations on the pathogenesis of premature separation of the normally implanted placenta. — Am. J. Obstet. Gynec., 1953, 66, 1104—1112.
33. Meyer M. B. Effect of maternal smoking at altitude on birth weight and gestation. — In: The Epidemiology of Prematurity, edited by D. M. Reed, F. J. Stanley, 81—104 Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1977.
34. Miller N. G., Todd O. E. Conization of the cervix. — Surg. Gynec. Obstet., 1938, 67, 265—268.
35. Murray S. R. Hydramnios. A study of 846 cases. — Am. J. Obstet. Gynec., 1964, 88, 65—67.
36. Naeye R. L. Causes of perinatal mortality in the US. Collaborative Perinatal Project. — J.A.M.A., 1977, 237, 228—229.
37. Naeye R. L. Coitus and Associated amniotic fluid infections. — New Engl. J. Med., 1979, 301, 1198—1200.
38. Niswander K., Gordon M. The Women and their Pregnancies. Philadelphia. DHEW Publication, NIH No. 73—379, 1972.
39. Niswander K., Berendes H. Effect of maternal cardiac disease on the infant. — Clin. Obstet. Gynec., 1968, 11, 1026—1040.
40. Niswander K. C. Obstetric factors related to prematurity. — In: The Epidemiology of Prematurity, edited by D. M. Reed, F. J. Stanley. 249. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1977.
41. Paul R. H., Koh K. S., Monfared A. H. Obstetric factors influencing outcome in infants weighing from 1001—1500 g. — Am. J. Obstet. Gynec., 1979, 133, 503—507.
42. Pritchard J. Genesis of severe placenta abruption. — Am. J. Obstet. Gynec., 1970, 108, 22—27.
43. Queenan J. T., Gadow E. C. Polyhydramnios chronic versus acute. — Am. J. Obstet. Gynec., 1970, 108, 349—355.

44. *Remington J. T., Klein J. O.* Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant, 6, Philadelphia, W. B. Saunders, 1976.
45. *Singer A., Cooke I. D., Tachman E.* Cervical incompetence and premature delivery after bromocriptine therapy for infertility. — *Lancet*, 1977, 2, 503.
46. *Vander Slikke J. W., Trejfers P. E.* Influence of induced abortion on gestational duration in subsequent pregnancies. — *Brit. Med. J.*, 1978, 1, 270—272.
47. *Weber T., Obel E.* Pregnancy complications following conization of the uterine cervix. — *Acta obstet. gynec. scand.*, 1979, 58, 259—263.
48. *Whalley P. G., Scott D. E., Pritchard J. A.* Maternal folate deficiency and pregnancy wastage. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1969, 105, 670—678.
49. *Wiedermann J., Stone M. L., Pataki R.* Urinary tract infections and uterine activity. I. Effect of *Escherichia coli* endotoxins on uterine motility in vitro. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 84, 290—296.
50. *World Health Organization Task Force.* Gestation, birth weight and spontaneous abortion in pregnancy after induced abortion. — *Lancet*, 1979, 1, 142—145.
51. *Wright C. S. W., Campbell S., Bragley S.* Second-trimester abortion after vaginal termination of pregnancy. — *Lancet*, 1972, 1, 1278—1279.
52. *Zabriskie J. R.* Pregnancy and the malformed uterus. Report of 92 cases. — *West. Surg.*, 1962, 70, 293—296.

6. ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

М. В. ВАРНЕР, Р. П. ГАЛАСК (M. W. VARNER, R. P. GALASK)

Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности (ПРПО) породила множество лечебно-диагностических тактик.

В большинстве лечебных протоколов продолжительность безводного промежутка определяется по отношению к двойственному риску недоношенности ребенка в результате преждевременных родов и инфекции как причины долгого невмешательства. В свете все новых достижений в области охраны здоровья матери и новорожденного старые рекомендации требуют переоценки. Для этого мы провели критический обзор литературы и проанализировали все случаи ПРПО, зарегистрированные в клиниках Университета штата Айова (США) за период с 1 июля 1977 г. по 31 декабря 1979 г.

Не предлагая абсолютных и окончательных решений этой проблемы, мы считаем, что обзор современных теорий относительно этиологии ПРПО и ведения беременности при этой патологии может оказать неоценимую помощь практическому врачу-акушеру.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология ПРПО при своей очевидной вторичности по отношению к множественным факторам до сих пор остается загадкой. Частота этой патологии колеблется в пределах от 0,7 [22] до 2,1% [5] всех беременностей; за ее счет значительно пополняются цифры перинатальной смертности. К возможным этиологическим факторам относятся шеечные и влагалищные инфекции или колонизация некоторыми видами бактерий, недостаток питательных веществ, патофизиология плодных оболочек, истмико-цервикальная недостаточность и прочие аномалии матки, а также перерастяжение матки вследствие многоводия или многоплодной беременности. ПРПО зачастую связан с аналогичным фактом, приведшим к развитию преждевременных родов или нет, во время предыдущей беременности.

По мнению многих клиницистов, восходящая инфекция не опасна при целом плодном пузыре, так как риск инфицирования прямо пропорционален длительности безводного промежутка [61]. Однако становится все более очевидным, что плодные оболочки не просто механический барьер на пути инфекции. Во многих работах сообщалось о колонизации и инфекции около-

плодных вод во время родов при целом плодном пузыре [16, 35, 54, 57, 64]. Частота колонизации околоплодной жидкости в родах при доношенной беременности достигает 10% [42]. Из околоплодных вод бактерии могут попасть в дыхательные пути плода и вызвать пневмонию, попасть в слуховой проход и вызвать отит или менингит; у новорожденного может и не быть классических проявлений инфекции. Развитие амнионита и перинатального сепсиса при целом плодном пузыре чаще всего наблюдается у недоношенных детей, чьи родители принадлежат к низшим социально-экономическим слоям.

Интраамниальной инфекцией при целом плодном пузыре пытаются объяснить раннее развитие неонатальной инфекции β -гемолитическим стрептококком группы Б, поскольку летальный сепсис поражает новорожденного так скоро после разрыва плодных оболочек, что нельзя предположить поступление микроорганизмов только через цервикальный канал. Выявление у беременной колоний стрептококка группы Б во влагалище при наличии ПРПО некоторые авторы считают показанием к проведению курса лечения антибиотиками [22, 63], хотя частота неонатального сепсиса и низка по сравнению с частотой влагалищного инфицирования. Отсутствие у матери антитела к стрептококкам группы Б 3-го типа при наличии цервикальной стрептококковой колонизации может, по мнению Baker, Casper [9], указывать на восприимчивость плода к инфекции. Поскольку инфицирование половой системы трудноустранимо, до тех пор пока проблема не будет понята полностью, не следует широко применять антибиотики для борьбы с инфицированием влагалища до наступления сроков родоразрешения.

Несколько авторов [3, 27, 34, 47] сообщали о взаимосвязи между инфицированием матери гонококком Нейсера и ПРПО. Опасность заболевания новорожденного хорошо известна и недавно рассмотрена вновь [39]. Ward с соавт. [67] убедительно описали механизм инвазии гонококков в эпителий маточной трубы. Подобный механизм клеточной инвазии с последующим лизисом клеток может лежать в основе повышения частоты ПРПО при наличии у матери гонококковой колонизации или инфекции, хотя документального подтверждения эта гипотеза пока не имеет.

Bobitt, Ledger [18] изучали околоплодную жидкость в момент разрыва плодных оболочек и отметили высокую частоту положительных результатов посевов. Ими установлена связь между большим количеством бактерий (более 1000 на 1 мл околоплодной жидкости), низкой массой тела новорожденного и последующим развитием инфекции. Как полагают авторы, преждевременному отхождению вод может предшествовать скрытая инфекция околоплодной жидкости. Хотя имеется сообщение о связи между наличием лейкоцитов в осадке околоплодной жидкости и развитием инфекций [44], по мнению других авторов, оно не имеет диагностической ценности [3, 18, 26].

Отсутствие лейкоцитов, как показывают данные литературы, коррелирует с отсутствием инфекции, однако наличие лейкоцитов не всегда связано с ней.

К микроорганизмам, способным вызвать заболевание матери или новорожденного, относится и часть собственной влагалищной и цервикальной флоры беременной. У таких женщин часто нет никаких симптомов даже в случае последующего развития инфекции новорожденного. Хотя, как показали исследования, количество некоторых грамотрицательных факультативных и анаэробных бактерий неуклонно снижается по мере приближения срока родоразрешения, повышенная частота инфекций у недоношенных новорожденных обычно связана с этими микроорганизмами, что указывает на участие в возникновении заболевания нескольких механизмов [31].

Эндотоксины грамотрицательных бактерий повышают возбудимость матки, а гистологическое исследование децидуальной ткани животных выявило значительный некроз после воздействия эндотоксинов [72]. По последним данным, децидуальная ткань и плодные оболочки синтезируют активизирующие матку простагландины, в особенности $PgF_{2\alpha}$; эти ткани могут накапливать в себе эстерифицированную арахидоновую кислоту. Возможное разрушение децидуальной ткани эндотоксином в результате местной или общей инфекции, вероятно, высвобождает большое количество предшественников простагландинов, которые в свою очередь преобразуются с помощью простагландинсинтетазы в простагландины, вызывая преждевременные роды. Вопрос о том, оказывает ли грамотрицательный эндотоксин прямое действие на мембранный потенциал, стабильность и последующий разрыв оболочек, еще не изучался.

Дефицит питательных веществ в качестве причины ПРПО предлагают Antal с соавт. [5], выявившие достоверное снижение уровня меди в сыворотке крови как у плодов, так и у матерей в случае преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности. Хотя уровни меди из плодных оболочек как в группе с преждевременным излитием вод, так и в контрольной группе были сходными, они указывали на то, что ограниченное поступление меди может изменить рост и созревание компонентов соединительной ткани в хориоамниальных оболочках. Сниженное содержание меди, возможно, отражает уменьшенное содержание прогестерона и эстрадиола, наблюдаемое у беременных с ПРПО [25]. Wideman, Baird, Balding [69] сообщили о повышении частоты ПРПО у беременных с острым дефицитом аскорбиновой кислоты.

При наложении швов на шейку матки по поводу истмикоцервикальной недостаточности как наиболее частое осложнение отмечался ПРПО [1].

Изучены механические свойства оболочек плодного пузыря. Взаимосвязи между прочностью оболочек и ПРПО установлено не было [56]. Выявлено, что оболочки, взятые от беременных

с преждевременным и своевременным отхождением вод, способны вынести большую нагрузку, чем требуется в родах. Травматизация матки не представляется важным фактором, однако может служить объяснением в некоторых отдельных случаях.

Изучая плодные оболочки доношенной беременности при преждевременном и своевременном отхождении вод, Artal с соавт. [6] показали, что у некоторых беременных на участке разрыва преждевременно повредившиеся оболочки тоньше и менее упруги, чем на участке имплантации плаценты. Parry-Jones, Priya [55] также отметили значительное снижение упругости оболочек, разорвавшихся до наступления родовой деятельности независимо от сроков беременности. Позже Lavery, Miller [45] высказали предположение, что преждевременный разрыв оболочки, возможно, связан с изменением ее толщины вследствие острого и хронического стресса.

В работе Milingos с соавт. [51] отмечена существенная зависимость между преждевременным разрывом плодных оболочек и пониженным атмосферным давлением, хотя и без разграничения случаев доношенной и недоношенной беременности.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Мысль о внутриутробном инфицировании плода была впервые высказана в описании сепсиса *in utero*, сделанном в 1902 г. Ballantyne [10]. Однако еще в 50-е годы внимание ученых было направлено на изучение материнской заболеваемости и смертности, а требование активного вмешательства в интересах плода высказывалось сравнительно редко. В 60-е годы материнской инфекции все еще отводилась ведущая роль, но все больше авторов признавали, что основной причиной перипатальной заболеваемости и смертности, особенно в случаях ПРПО, является не инфекция, а недоношенность [52]. За последнее десятилетие показатели выживаемости новорожденных были улучшены в результате стремительного прогресса медицинской техники, позволившего улучшить точность предсказания степени зрелости легких плода и успешно лечить новорожденных как с незрелыми легкими, так и с сепсисом.

В настоящее время к осложнениям по-прежнему относят инфекцию матери и плода, чаще всего респираторный дистресс-синдром (РДС). В соответствии с этим решение о вмешательстве или невмешательстве после преждевременного отхождения вод зависит не только от полученной клинико-диагностической информации по каждому случаю, но и от общих цифр заболеваемости и смертности в любом медицинском учреждении. Совершенно очевидно существование выраженных различий между различными группами населения, районами страны и даже больницами в черте одного города. Поэтому рекомендации столичного центра с преимущественно плохо обеспеченным материально населением могут не подойти для сельского населения среднего достатка.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ПРПО основывается на наличии непрекращающихся водянистых выделений из влагалища. Хотя разрыв плодного пузыря может проявиться внезапным очевидным отхождением околоплодной жидкости, ПРПО довольно трудно диагностировать при незначительных и непостоянных водянистых выделениях. Последние следует отличать от влагалищных выделений при лейкорее, от подтекания мочи или разжижения цервикальной слизи, часто предшествующего началу родовой деятельности. Врач должен обратить внимание при влагалищном осмотре с помощью стерильного зеркала, нет ли в своде влагалища скопления околоплодной жидкости, а также провести тест с нитразиновой бумажкой (превратится ли желтый цвет в фиолетовый) [15]. Последняя реакция может дать ложноположительный результат при наличии в препарате мочи, крови, цервикальной слизи, присыпки от резиновых перчаток, смазки, используемой при влагалищном осмотре, поэтому интерпретация результатов требует осторожности. При микроскопическом исследовании излившейся во влагалище околоплодной жидкости, после воздушной сушки отмечается рисунок папоротника, а влагалищные выделения феномена кристаллизации не дают [40]. Можно также окрасить околоплодную жидкость 0,1% раствором сульфата нильского голубого и после пятиминутной реакции проверить наличие плоских клеток плода, окрашенных в оранжевый цвет. Atlay, Sutherst [7] рекомендовали также для подтверждения положительного результата использовать трансабдоминальную интраамниальную инстилляцию 5 мл красителя Эванса голубого. При разрыве оболочек краситель появится во влагалище через 30—40 мин. Этот метод, однако, следует применять только в тех редких случаях, когда диагноз должен быть абсолютно точным.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

После постановки диагноза ПРПО акушер должен принять решение о наиболее рациональном методе ведения беременной и ее плода. Наличие в районе Отделения интенсивной терапии новорожденных с достаточно высокими цифрами выживания недоношенных детей позволяет оказать необходимую помощь на месте. Однако если такого отделения в районе нет или цифры выживаемости в имеющемся отделении недопустимо низки, то беременную рекомендуется доставить в центральный специализированный стационар. Подробнее этот вопрос будет рассмотрен в 15-м разделе.

При выборе метода ведения следует руководствоваться как материнскими, так и плодными факторами, учитывая при этом некоторые имеющиеся в литературе общие принципы:

- 1) ПРПО чаще встречается у беременных, принадлежащих к низшим социально-экономическим слоям населения [53];

2) инфекционные осложнения чаще наблюдаются у беременных из низших социально-экономических слоев населения [65];

3) инфекционная заболеваемость повышается с увеличением продолжительности безводного промежутка и обратно пропорциональна сроку беременности;

4) частота осложнений недоношенности, особенно связанных с незрелостью легких, обратно пропорциональна сроку беременности;

5) чем раньше по срокам беременности происходит ПРПО, тем выше частота выпадения пуповины, что указывает на определенную взаимосвязь между размерами плода и его неправильным положением [17].

Внедрение протоколов по ПРПО в практику многих акушерских учреждений отражает их отношение к указанным выше общим принципам. Хотя в некоторых учреждениях этим протоколам следуют весьма строго, они очень различаются. Основным моментом протокола является соотнесение риска инфекции в случае невмешательства в развитие беременности с риском недоношенности вследствие раннего вмешательства. Тип протокола находится в явной зависимости от клинического опыта конкретного учреждения, что подчеркивает важность для врача критического анализа опыта своего учреждения.

По мнению большинства клиницистов, при диагнозе ПРПО и сроке беременности более 36 нед, а также при отсутствии акушерских противопоказаний показано искусственное вызывание родов.

О случаях, когда ПРПО происходит на фоне отсутствия родовой деятельности при сроке беременности менее 36 нед или при неточно установленном сроке, в литературе имеются самые разные рекомендации. Поскольку самопроизвольные роды при сроках беременности до 36 нед имеют место реже, чем при доношенной беременности, акушер вынужден делать выбор между риском недонашивания в результате раннего вызывания родов и риском развития инфекции в результате пролонгирования беременности.

Авторы, изучавшие беременных из городского и плохо обеспеченного материально населения [68], высказывались за немедленное родоразрешение во всех случаях преждевременного отхождения вод из соображений опасности материнской заболеваемости и смертности. Эта рекомендация исходит из отмеченной связи между увеличением безводного промежутка и развитием хориоамнионита. В данной популяции беременных частота хориоамнионита достигает 46% [41].

Burchell [20] сообщал об удвоении частоты перинатальной смертности с каждыми сутками, прошедшими после преждевременного отхождения вод, и неуклонном повышении риска материнской смертности с увеличением продолжительности безводного промежутка.

Некоторые авторы [19, 20, 30] рекомендуют при преждевременном отхождении вод профилактическое назначение антибиотиков. Однако исследования с двойным слепым контролем не смогли продемонстрировать преимуществ пренатальной терапии антибиотиками ни для плода, ни для новорожденного, хотя материнская заболеваемость в послеродовой период снижалась [36, 46]. К потенциальным осложнениям профилактического приема антибиотиков относится вероятность развития резистентных к ним бактерий, влияния на результаты посевов у новорожденных, невыявления последующих перинатальных инфекций и лекарственных реакций. Отдельные авторы рекомендуют применение антибиотиков в начале родов, если латентный период превышает 24 ч, но это, как показывают данные литературы, не приводит к существенному снижению перинатальной заболеваемости или смертности [32].

Большинство исследований, рекомендующих активный метод ведения беременности, проводилось среди плохо обеспеченного материально городского населения до 1970 г., когда неонатология еще не сделала современных успехов. В недавно опубликованном докладе по аналогичной популяции беременных многие из ранее описанных осложнений [60] были незначительными.

Активное ведение беременности и родов при ПРПО связано с довольно высокой частотой перинатальных осложнений вследствие недоношенности и в первую очередь незрелости легких.

Хотя несколько ретроспективных исследований [8, 37] не выявили защитного эффекта, последние данные дают основание предположить, что созревание легких плода в случае ПРПО происходит более быстрыми темпами. Richardson с соавт. [58] продемонстрировали, что повышение соотношения лецитин/сфингомиелин у таких беременных происходит раньше ожидаемого срока, а снижение частоты РДС при ПРПО отмечалось другими авторами [13, 14, 66, 70, 71]. В большинстве работ указывается на снижение частоты РДС только после латентного периода, составляющего 16—48 ч. Bauer, Stern, Golle [12] выявили повышение уровней кортикостероидов в крови пуповины при осложнении беременности преждевременным отхождением вод. Smith, Worthington, Maloney [62] установили при ПРПО аналогичное повышение содержания кортикостероидов в околоплодной жидкости. Последнее наблюдение подтверждает предположение о том, что благотворное воздействие на плод связано со «стрессом» в период между разрывом плодных оболочек и родоразрешением.

Большинство авторов высказываются за изучение легких плода во всех случаях, когда это возможно и безопасно, для облегчения выбора индивидуальной тактики ведения беременности, особенно при неустановленных сроках беременности и степени зрелости легких плода. Оно должно включать в себя амниоцентез под контролем ультразвука, поскольку в околоплодной жидкости из влагилица соотношение лецитин/сфинго-

миелин может оказаться завышенным вследствие загрязнения пробы материнской кровью. В будущем определение содержания фосфатидилглицерола в околоплодной жидкости, возможно, поможет решить эту проблему [33] — не исключено, что ПРПО ускоряет продукцию фосфатидилглицерола [21].

При отсутствии крови или мекония в околоплодных водах альтернативным методом оценки степени зрелости легких плода может служить простой в исполнении пенный тест [23]. Внимание исследователей привлекает и метод спектрофотометрии околоплодной жидкости при 650 нм [24, 59], хотя его диагностическая ценность пока не установлена [4]. В работах последних лет при ПРПО рекомендуется выжидательная тактика, обеспечивающая созревание легких плода [14, 29, 38, 49], при этом темпы роста плода не замедляются [2].

Однако при наличии у матери влагалищной герпетической инфекции выжидательная тактика противопоказана. Сочетание ПРПО, жизнеспособного плода и активной вирусной инфекции (*Herpes simplex*) шейки матки, влагалища или вульвы является показанием к кесареву сечению в пределах 4 ч после разрыва оболочек. Хотя контакт с вирусной инфекцией во время родов приводит к клинически проявляющемуся заболеванию новорожденного только в 50% случаев, такой уровень риска неприемлем из-за высокой смертности (65%), а также высокой частоты тяжелых неврологических осложнений у выживших новорожденных.

В клиниках Университета штата Айова мы придерживаемся выжидательной тактики ведения беременности при ПРПО. Она включает в себя одно влагалищное обследование с помощью стерильного зеркала при поступлении в больницу с целью констатации ПРПО, а также сбора околоплодной жидкости для анализа на степень зрелости плода и посевов. Двуручное обследование проводится только по акушерским показаниям. Во время первого осмотра берется мазок из цервикального канала с целью выявления β -гемолитических стрептококков группы А или Б, или *Neisseria gonorrhoeae* для выделения группы беременных с повышенным риском инфицирования. Беременную госпитализируют, и, пока воды подтекают, у нее ежедневно берут анализ крови на лейкоциты и каждые 4—6 ч измеряют температуру тела и частоту пульса, а также частоту сердцебиения плода. Профилактический прием антибиотиков не практикуется.

Для подтверждения сроков беременности по показаниям проводится ультразвуковое исследование. Одновременно с ним по возможности проводится амниоцентез с целью получения околоплодной жидкости для анализа на степень зрелости плода и посевов. Только околоплодная жидкость, полученная путем амниоцентеза, позволяет при посеве установить наличие скрытой внутриутробной инфекции. Кроме того, собранную околоплодную жидкость можно исследовать под микроскопом на лейкоциты и бактерии, хотя ценность этих данных в настоящее

время вызывает споры. Проводится также определение соотношения фосфат/цинк [43], которое, как сообщалось, коррелирует с антибактериальным действием околоплодной жидкости. Возможно, в будущем удастся доказать, что отсутствие антибактериальной активности является указанием на повышенную вероятность восходящей инфекции. Однако прежде, чем рекомендовать этот метод к внедрению в практику, необходимо оценить его более тщательно.

Чтобы документально обосновать клиническое мнение о том, что применение упомянутой выше тактики консервативного ведения беременности не привело к повышению частоты осложнений, мы проанализировали все случаи ПРПО, зарегистрированные в клиниках Университета штата Айова за период с 1 июля 1977 г. по 31 декабря 1979 г. За это время в клиники поступила 91 беременная с подтвержденным ПРПО; родилось 100 детей при сроках беременности 28—36 нед. Мертворождений не отмечено, все случаи включены в подборку для анализа. Сроки беременности определялись на основании сообщения о дате последней менструации, осмотров на ранних сроках беременности, ультразвукового исследования и определения сроков по методу, предложенному Ballard [11].

Т а б л и ц а 16

Сравнение цифр перинатальной выживаемости и сроков беременности при наличии ПРПО

Сроки беременности, нед	Общая выживаемость, %	ПРПО в целом, % (n=100)	ПРПО в течение 48 ч, % (n=65)
28—29	46,5	100	100
30—31	76,7	82	90
32—33	96,1	100	100
34—35	97,1	100	100
36	99,5	100	100
Итого:	89,6	97	98,4

За данный тридцатимесячный период отмечено 3 случая гибели новорожденных в связи с тяжелым РДС и последующим внутрочерепным кровоизлиянием, так что перинатальная смертность составила 3%. В табл. 16 представлен общий процент выживаемости (по всем новорожденным при беременности, осложненной ПРПО) [28]. Из-за небольшой численности обследуемой группы результаты не имеют статистической достоверности. Тем не менее они определенно демонстрируют, что консервативное ведение случаев ПРПО не увеличило цифр перинатальной смертности по данному медицинскому учреждению.

В табл. 17 и 18 представлены показатели частоты наблюдаемых инфекционных осложнений. Частота амнионита (6,6%)

Таблица 17

Сравнения результатов изучения влияния продолжительности безводного промежутка на частоту развития амнионита

Продолжительность безводного промежутка	Частота, % по данным:							
	[66]		[52]		[60]		Университета штата Айова	
<24 ч	4/100	4	3/79	4	5/17	29	0/11	0
24—48 ч	4/18	22	4/41	10	Не указано		2/20	10
>48 ч	12/35	33	5/31	16	»	»	4/60	6,7
>1 нед	Не указано		Не указано		6/23	26	1/15**	6,6
Итого:	20/153	13,1	12/151	7,7	24,90*	26,7	6/91	6,6

* Сюда входят и 50 случаев ПРПО с безводным промежутком от 24 ч до 1 нед с частотой амнионита 26% (13/50).

** Это число входит в общую цифру 4/60 — см. предыдущую строку.

не превышала уровня, отмеченного в других исследованиях последних лет [52, 60, 66]. Возможно, она отражает общее удовлетворительное состояние питания в популяции беременных.

У 5 из 100 новорожденных отмечен бактериологически подтвержденный сепсис. У каждого из 5 детей были выделены соответственно β -гемолитические стрептококки группы Б, *Enterobacter cloacea*, *Staphylococcus eundermidis*, хламидии или смешанная культура пептострептококков и пептококков.

В табл. 19 приведены данные по снижению риска РДС по прошествии 24 ч с момента разрыва оболочек. На рис. 14 сравниваются данные, полученные у детей, рожденных после без-

Таблица 18

Влияние продолжительности безводного промежутка на частоту подтвержденного посевом неонатального сепсиса

Продолжительность безводного промежутка, ч	Частота, % по данным:					
	[52]		[66]		Университета штата Айова	
<24	2/79	2,5	2/100	2	0/13	0
24—48	2/41	4,8	3/53*	5,6	1/22	4,5
>48	2/31	6,4	Не указано		4/65	6,1
Итого:	6/151	3,8	5/153	3,3	5/100	5

* Включая все случаи длительности ПРПО >24 ч.

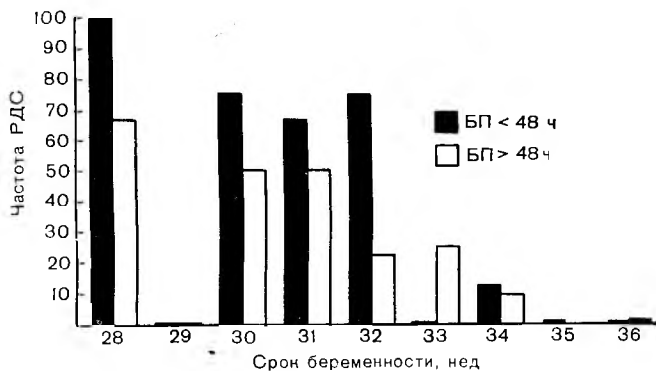


Рис. 14. Влияние длительности безводного промежутка (БП) при ПРПО на разных сроках беременности на частоту развития РДС.

водного промежутка менее и более 48 ч. У последних частота РДС ниже, чем у первых.

Эти результаты подтверждают мнение, что консервативный план ведения случаев ПРПО наиболее приемлем для контингента беременных, поступающих в нашу клинику.

Альтернативой консервативному ведению случаев преждевременного отхождения вод при недоношенной беременности является плановое родоразрешение после введения стероидных гормонов.

Таблица 19

Влияние продолжительности безводного промежутка на частоту РДС

Продолжительность безводного промежутка, ч	Частота, % по данным:							
	[66]		[58]		[52]		Университет штата Аиова	
<24	60/100	60	27/42	64	7/79	8,8	7/13	53,8
24—48	6/18	33	4/10	40	7/41	17,1	5/22	22,7
48—72	1/10	10	1/3	33	4/31*	12,9	5/23	21,7
>72	0/25	0	2/9	22	Не указано		9/42	21,4
Итого:	67/153	43,8	34/61	53	18/151	11,9	26/100	26,0

* Включая все случаи безводного промежутка длительностью >48 ч.

Имеющиеся экспериментальные данные, при всей своей спорности указывают на возможность ускорения созревания легких плода с помощью дородовой терапии глюкокортикоидами без повышения уровня инфекционной заболеваемости [48, 50]. Преимущества и недостатки назначения глюкокортикоидов более подробно рассматриваются в 10-м и 11-м разделах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности наблюдается в 0,7—2,1% беременностей. Это состояние опасно в основном двумя последствиями: инфекцией, риск которой увеличивается по мере роста продолжительности безводного промежутка, и осложнениями, развившимися в связи с незрелостью новорожденного, в особенности РДС, риск которых с удлинением безводного промежутка снижается. В какой момент активное вмешательство должно прийти на смену выжидательной тактике, зависит от особенностей каждого конкретного случая, специфики данного контингента беременных и данного медицинского учреждения. Важно, чтобы врач знал об этих факторах во избежании серьезных ошибок при выборе тактики ведения беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Aarnoudse J. G., Huisjes H. J.* Complications of cerclage. — *Acta Obstet. gynec. scand.*, 1979, **58**, 225—257.
2. *Albrecht R. C., Cefalo R. C., Lewis P. E., Smith J. P.* Fetal growth after premature rupture of membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **127**, 869—870.
3. *Amstey M. S., Steadman K. T.* Asymptomatic gonorrhea and pregnancy. — *J. Am. Ven. Dis. Association*, 1976, **3**, 14—16.
4. *Arias F., Andrinopaulos G., Pineda J.* Correlation between amniotic fluid optical density, L/S ratio, and fetal pulmonary maturity. — *Obstet. Gynec.*, 1978, **51**, 152—155.
5. *Artal R., Burgeson R., Fernandez F. J., Hobel C. J.* Fetal and maternal copper levels in patients at term with and without premature rupture of membranes. — *Obstet. Gynec.*, 1979, **53**, 608—610.
6. *Artal R., Sokol R. J., Neuman M.* et al. The mechanical properties of prematurely and non-prematurely ruptured membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **125**, 655—659.
7. *Atlay R. D., Sutherst J. R.* Premature rupture of the fetal membranes confirmed by intra-amniotic injection of dye (Evans blue T-1824). — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1970, **108**, 993—994.
8. *Bada H. S., Alojipan L. C., Andrews B. F.* Premature rupture of membranes and its effect on the newborn. — *Ped. Clin. North Am.*, 1977, **24**, 491—500.
9. *Baker C. J., Kasper D. L.* Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. — *New Engl. J. Med.*, 1976, **294**, 753.
10. *Ballantyne J. W.* Manual of Antenatal Pathology and Hygiene: The Foetus. 221. Edinburgh, Wm. Green and Son, 1902.
11. *Ballard J. L., Kazmaier K., Driver M.* A simplified assessment of gestational age. — *Ped. Res.*, 1977, **11**, 374.
12. *Bauer C. R., Stern L., Colle E.* Prolonged rupture of membranes associated with a decreased incidence of respiratory distress syndrome. — *Pediatrics*, 1974, **53**, 7—12.
13. *Berkowitz R. L., Bonta B. W., Warshaw J. E.* The relationship between premature rupture of the membranes and the respiratory distress syndrome. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **124**, 712—718.
14. *Berkowitz R. L., Kantor R. D., Beck G. J., Warshaw J. E.* The relationship between premature rupture of the membranes and the respiratory distress syndrome. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, **131**, 503—508.
15. *Berlind M. W.* Test for ruptured bag of waters. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1932, **24**, 918.

16. *Benirschke K.* Routes and types of infection in the fetus and newborn. — *Am. J. Dis. Child.*, 1960, **99**, 714—721.
17. *Biskind J. J., Biskind L. A.* Premature rupture of the membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1957, **73**, 750—753.
18. *Bobitt J. R., Ledger W. R.* Unrecognized amnionitis and prematurity: a preliminary report. — *J. Repr. Med.*, 1977, **19**, 8—12.
19. *Breese M. W.* Spontaneous premature rupture of the membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, **81**, 1086—1093.
20. *Burchell R. C.* Premature spontaneous rupture of the membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, **88**, 251—255.
21. *Bustos R., Kulovich M. V., Gluck L.* et al. Significance of phosphatidylglycerol in amniotic fluid of complicated pregnancies. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, **133**, 899—903.
22. *Christensen K. K., Christensen P., Ingemarsson K.* et al. A study of complications in preterm deliveries after prolonged premature rupture of the membranes. — *Obstet. and Gynec.*, 1976, **48**, 570—677.
23. *Clements J. A., Platzker A. C., Tierney D. F.* et al. Assessment of the risk of the respiratory-distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. — *New Engl. J. Med.*, 1972, **286**, 1077—1081.
24. *Copeland W., Jr., Stempel L., Lott J. A.* et al. Assessment of a rapid test on amniotic fluid for estimating fetal lung maturity. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, **130**, 225—226.
25. *Cousins L., Hobel C. J., Chang R. J.* et al. Serum progesterone and estradiol 17-beta levels in premature and term labor. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **127**, 612—615.
26. *Dobek A. S., Carpenter J. L., Listus H., Gibbs R.* Analysis of amniotic fluid taken during intrauterine fetal monitoring. Fifteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, American Society for Microbiology, 1975.
27. *Edwards L. E., Barrada M. I., Haman A. A.* et al. Gonorrhoea in pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, **132**, 637—642.
28. *Erenberg A.* Unpublished data.
29. *Fayez J. A., Hasan A. A., Jonas H. S., Miller G. L.* Management of premature rupture of the membranes. — *Obstet. Gynec.*, 1978, **52**, 17—21.
30. *Flowers C. E., Donnelly J. F., Creadrick R. N.* et al. Spontaneous premature rupture of the membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1958, **76**, 761—772.
31. *Goplerud C. P., Ohm M. J., Galask R. P.* Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperium. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **126**, 858—868.
32. *Gysler R.* Der vorzeitige Polensprung. — *Zbl. Gynak.*, 1978, **100**, 1162—1172.
33. *Hallman M., Kulovich M., Kirkpatrick E.* et al. Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: Indices of lung maturity. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **125**, 613—617.
34. *Handsfield H. H., Godson W. A., Holmes K. K.* Neonatal gonococcal infection. I. Orogastric contamination with *Neisseria gonorrhoeae*. — *J.A.M.A.*, 1973, **225**, 697—701.
35. *Harwick H. J., Iuppa J. B., Fokety F. R., Jr.* Microorganisms and amniotic fluid. — *Obstet. and Gynec.*, 1969, **33**, 256—259.
36. *Huff R. W.* Antibiotic prophylaxis for puerperal endometritis following premature rupture of the membranes. — *J. Repr. Med.*, 1977, **19**, 79—82.
37. *Jones M. D., Jr., Burd H. T., Bowes W. A., Jr.* et al. Failure of association of premature rupture of membranes with respiratory distress syndrome. — *New Engl. J. Med.*, 1975, **292**, 1253—1257.
38. *Kappy K. A., Cetrulo C. L., Knuppel R. A.* et al. Premature rupture of the membranes: A conservative approach. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, **134**, 655—661.
39. *Kohen D. P.* Neonatal gonococcal arthritis: Three cases and review of the literature. — *Pediatrics*, 1974, **53**, 436—440.
40. *Kovaks D.* Crystallization test for the diagnosis of ruptured membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, **83**, 1257—1260.

41. *Lanier R. L., Jr., Scarbraugh R. W., Fillingim D. W., Baker R. E., Jr.* Incidence of maternal and fetal complications associated with rupture of membranes before onset of labor. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, **93**, 398—404.
42. *Larsen B., Galask R. P.* Protection of the fetus against infection. — *Seminars in Perinatology*, 1977, **1**, 183—193.
43. *Larsen B., Snyder J. S., Galask R. P.* Bacterial growth inhibition by amniotic fluid II. Reversal of amniotic fluid bacterial growth inhibition by addition of a chemically defined medium. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1974, **119**, 497—501.
44. *Larsen J. W., Goldkrand J. W., Hanson T. M., Miller C. R.* Intrauterine infection on an obstetric service. — *Obstet. and Gynec.*, 1974, **43**, 838—845.
45. *Lavery J. P., Miller C. E.* Deformation and creep in the human chorioamniotic sac. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, **134**, 366—375.
46. *Lebherz T. B., Hellman L. P., Madding R., Ancil A., Arje S. L.* Double-blind study of premature rupture of the membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, **87**, 218—225.
47. *Ledger W. J.* Premature rupture of membranes and influence of invasive monitoring techniques upon fetal and newborn infection. — *Seminars in Perinatology*, 1977, **1**, 79—87.
48. *Liggins G. C., Howie R. N.* A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. — *Pediatrics*, 1972, **50**, 515—525.
49. *Martin J. E.* Management of premature rupture of the membranes. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1973, **14**(4), 213—225.
50. *Mead P. B., Clapp J. F.* The use of betamethasone and timed delivery in management of premature rupture of the membranes in the preterm pregnancy. — *J. Reprod. Med.*, 1977, **19**, 3—7.
51. *Melingos S., Messinis I., Diakomanolis D.* et al. Influence of meteorological factors on premature rupture of fetal membranes. — *Lancet*, 1978, **2**, 435.
52. *Miller J. M., Purkin M. J., Crenshaw C. Jr.* Premature labor and premature rupture of membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, **132**, 1—6.
53. *Naeye R. L., Blanc W. A.* Relations of poverty and race to antenatal infection. — *New Engl. J. Med.*, 1970, **283**, 555—560.
54. *Naeye R. L., Dellinger W. S., Blanc W. A.* Fetal and maternal features of antenatal bacterial infections. — *Pediatrics*, 1971, **48**, 733—739.
55. *Parry-Jones E., Priya S.* A study of the elasticity and tension of fetal membranes and of the relation of the area of the gestational sac to the area of the uterine cavity. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1976, **83**, 205—212.
56. *Polishuk W. J., Kohane S., Peranio A.* The physical properties of fetal membranes. — *Obstet. and Gynec.*, 1962, **20**, 204—210.
57. *Prevedouakis C. N., Stringou-charalabis E., Kaskarelis D. B.* Bacterial invasion of amniotic cavity during pregnancy and labor. — *Obstet and Gynec.*, 1971, **37**, 459—461.
58. *Richardson C. J., Pomerance J. J., Cunningham M. D.* et al. Acceleration of fetal lung maturation following prolonged rupture of the membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **118**, 1115—1118.
59. *Sbarra A. J., Michlewitz H., Selvaraj R. J.* et al. Correlations between amniotic fluid optical density and L/S ratio. — *Obstet. and Gynec.*, 1976, **48**, 613—615.
60. *Schrieber J., Benedetti T.* Conservative management of preterm premature rupture of the fetal membranes in a low socioeconomic population. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1980, **136**, 92—96.
61. *Schubeck F., Benson R. C., Clark W. W.* et al. Fetal Hazard after rupture of the membranes. — *Obstet. and Gynec.*, 1966, **28**, 22—31.
62. *Smith B. T., Worthington D., Maloney A. H. A.* Fetal lung maturation. III. The amniotic fluid cortisol/cortisone ration in preterm human delivery and the risk of respiratory distress syndrome. — *Obstet. and Gynec.*, 1977, **49**, 527—531.
63. *Stewardson-Krieger P. B., Gotoff S. P.* Risk factors in early onset neonatal group B streptococcal infections. — *Infection*, 1978, **6**, 50—53.

64. *Stroup P. E.* Amniotic fluid infection and the intact fetal membrane. — *Obstet. Gynec.*, 1962, **19**, 736—739.
65. *Tafari N., Ross S. M., Naeye R. L.* et al. Failure of bacterial growth inhibition by amniotic fluid. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **128**, 187—189.
66. *Thibeault D. W., Emmanouildes G. C.* Prolonged rupture of fetal membranes and decreased frequency of respiratory distress syndrome and patent ductus arteriosus in preterm infants. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **129**, 43—46.
67. *Ward M. E., Robertson J. N., Englefield P. M., Watt P. J.* Gonococcal infection: Invasion of the mucosal surfaces of the genital tract. — In: *Microbiology-1975*, edited by D. Schlessinger. 188—199. Washington, American Society of Microbiology, 1975.
68. *Webster A.* Management of premature rupture of the fetal membranes. — *Obstet. Gynec. Survey*, 1969, **24**, 485—496.
69. *Wideman G. L., Baird G. H., Balding D. F.* Ascorbic acid deficiency and premature rupture of fetal membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, **88**, 592—595.
70. *Worthington D., Maloney A. H. A., Smith B. T.* Fetal lung maturity. I. Mode of onset of premature labor. — *Obstet. and Gynec.*, 1977, **49**, 275—279.
71. *Yoon J. J., Harper R. G.* Observations on relationship between duration of rupture of the membranes and the development of idiopathic respiratory distress syndrome. — *Pediatrics*, 1973, **52**, 161—168.
72. *Zahl P. A., Bjerknes C.* Induction of decidual-placental hemorrhage in mice by the endotoxins of certain gram-negative bacteria. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1943, **54**, 329.

7. АРГУМЕНТЫ В ПОЛЬЗУ НЕВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Ч. ХЕНДРИКС (С. HENDRICKS)

ЕСТЬ ЛИ ПОЛЬЗА ОТ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВАМИ?

Применение токолитических веществ для сохранения беременности вошло в обычную акушерскую практику почти во всех развитых странах. Систематического изучения эффективности и общей безопасности применения токолитиков пока не проводилось.

Многое в клинической практике репродукции человека возникало опытным путем и через некоторое время отвергалось по мере того как видоизменялся стиль лечения, и неэффективность некоторых предлагаемых методов лечения становилась очевидной. Например, чтобы предотвратить начало или прекратить развитие преждевременных родов, в течение многих лет назначали морфин в довольно больших дозах. Всего 25 лет назад было объективно продемонстрировано, что применение морфина даже в больших дозах лишь незначительно понижает сократительную способность матки [10] и еще меньше времени прошло с тех пор, как выяснилось, что применение другого алкалоида опия, демерола (петидина) может даже активизировать сокращения матки [49]. Кроме того, присутствие морфина в организме женщины, которая может родить в ближайшие несколько часов, в настоящее время можно считать потенциальной угрозой для здоровья новорожденного, если ребенок родится до того, как препарат будет полностью метаболизирован.

История вопроса подавления преждевременной родовой деятельности

Многое можно узнать, изучив практические методы ведения преждевременных родов, описанные в литературе за последние четверть века. Рассмотрим несколько статей об успешном ведении угрожающих или начавшихся преждевременных родов, опубликованных в интервале с 1955 по 1979 г. (табл. 20). В 1955 г. Abrahamson, Reid описывают применение релаксина в клинике угрожающих досрочных родов. Из пяти женщин, прошедших лечение на 29—31-й неделе беременности, все родили в интервале 36—40 нед беременности, т. е. эффективность лечения составила 100%. В 1955 г. Majewski, Jennings сообщили о применении «вещества, расслабляющего матку» — очевидно, релаксина, который вводили для подавления уже начавшихся

Т а б л и ц а 20

Терапевтическое вмешательство при угрозе преждевременных родов за последние 25 лет (применение релаксина, алкоголя, β -миметических препаратов, антипростагландинов и иглоукальвания: все эти средства, по отзывам, давали превосходные результаты в исследованиях без контрольных групп)

Литературный источник	Средство	Показания к применению	Критерий успеха	Число рожавших	Число успешных случаев	Процент успеха
[1]	Релаксин	Родовые схватки (на 29—31 нед)	Роды (36—40 нед)	5	5	100
[38]	»	Преждевременные роды	Схватки приостановлены	20	16	80
[39]	»	То же	То же	79	54	68,4
[20]	Этанол	Преждевременные роды (при целом плодном пузыре)	Задержка на 72 ч	52	35	67
[4]	Орципреналин	Возможные преждевременные роды	Роды в 36 нед или позже	30	21	70
[34]	Сальбутамол	Преждевременные роды	Задержка на 24 ч	88	75	85
[44]	Ритодрин	Угроза преждевременных родов	Беременность продлена как минимум на 24 ч	64	56	87,5
			Задержка на 1 нед	52	42	81
[15]	Сальбутамол	Преждевременные роды	Задержка на 24 ч	14	12	86
[40]	Сальбутамол	Преждевременные роды	Продление на 24 ч (при наличии целого плодного пузыря)	28 17	11 8	39,3 47,1
[60]	Тербуталин	Роды до 36 нед	Продление минимум на 72 ч	50	39	78
[42]	Фенотерол	Преждевременные роды (28—36 нед)	Продление беременности как минимум на 1 нед	47	41	87,2
[63]	Индометацин	Преждевременные роды	Продление беременности как минимум на 1 нед	50	40	80,0
[59]	Иглоукальвание	То же	Беременность доношена до срока	12	11	91,7

преждевременных схваток. В первой своей работе на эту тему эти авторы установили, что препарат способствовал сохранению беременности у 16 женщин из 20 (80%). Двумя годами позже они описали расширенное исследование о применении того же препарата, однако несмотря на «корректировку результатов» (более 10% женщин, на которых этот препарат не оказал действия, были по разным причинам исключены из окончательных подсчетов), частота успешного сохранения беременности снизилась до 68,4%. Неоткорректированная величина составила всего 61,3% [39].

В 1967 г. Fuchs с соавт. [20] опубликовали свою первую работу о применении этанола для сохранения беременности. Они обнаружили, что препарат оказался неэффективным во всех 16 случаях, когда плодный пузырь в начале терапии оставался целым, и у 35 женщин (67%) беременность сохранялась еще в течение минимум 72 ч от начала терапии.

Результаты последующих работ приведены в табл. 20. Подавляющее большинство исследований, выполненных в прошлом десятилетии, касается применения β -миметиков для сохранения беременности. Baillie, Meehan, Tuack [4] обнаружили, что после применения орципреналина в случаях, диагностированных как возможные преждевременные роды, родоразрешение совершалось в сроки 36 нед или позже у 21 из 30 беременных (70%).

Liggins, Vaughan [34] изучали действие сальбутамола для продления беременности по крайней мере на 24 ч, пока кортикостероиды, введенные матери, не окажут своего влияния, ускоряя созревание легких у плода. Эти авторы добились успеха в 75 случаях из 88 (85%). Renaud с соавт. [44] применяли ритодрин при угрозе преждевременных родов. Беременность была сохранена не менее чем на 24 ч в 56 случаях из 64 (87,5%), а в 42 случаях из 52 (81%) наблюдалась задержка родов на целую неделю. Dawson, Davies [15], изучая различные аспекты действия сальбутамола на организм плода и матери, обнаружили задержку родов по крайней мере на 24 ч у 12 из 14 женщин (86%). Martin, McDevitt [40] также изучали действие сальбутамола, но, по их данным, роды наступали более чем через 24 ч после лечения до родов только в 11 случаях из 28 (39,3%). Из 17 женщин, у которых плодный пузырь был цел, 8 (47%) сохраняли беременность в течение 24 ч и более, но только в 3 из 11 случаев (27%), когда разрыв плодного пузыря уже произошел беременность сохранялась свыше 24 ч.

Wallace с соавт. [60] изучали действие тербуталина у 50 женщин, у которых роды начались до истечения 36 нед. У 39 женщин из 50 (78%) беременность сохранялась еще в течение 72 ч и более. Ng, Tamby Raja, Ratnam [42] сообщили о прекращении преждевременных схваток при назначении фенотерола. Им удалось сохранить беременность на неделю или более в 41 случае из 47 (87,2%).

Zuckerman, Reiss, Rubenstein [63], пользуясь другим фармакологическим подходом, применили антипростагландин индометацин для сохранения беременности. При таком лечении удалось продлить беременность более чем на одну неделю в 40 случаях из 50 (80%). У этих 50 женщин с живым плодом, которым подавлялись преждевременные схватки, наблюдалось 5 случаев перинатальной смертности.

Немедикаментозный метод подавления преждевременных родов был предложен Tseui, Lai, Sharma [59]. В ходе исследования по вызыванию родов при помощи иглоэлектростимуляции определенных точек в действительности понижает сократительную деятельность матки. Применяя это открытие, они назначили 12 женщинам с начавшимися преждевременными родами сеанс акупунктуры дважды в день в течение первых 3 дней, а потом 2 раза в неделю в амбулаторных условиях на протяжении всей беременности; 11 из 12 женщин (91,6%) доносили беременность.

Все описанные выше исследования имели следующие общие черты:

1. У женщин, по мнению врачей, либо начались преждевременные роды, либо существовала угроза их развития.

2. Почти всеми авторами был отмечен высокий уровень эффективности лечения (не ниже 67%, а в 7 из 11 работ успешное лечение составило 80% и более).

3. Исследования не включали никаких контрольных групп. Имеются большие различия и нет четких указаний по поводу того, какой срок беременности был у женщин к моменту начала лечения. Критерии успеха колебались от задержки на 24 ч (три работы) до задержки минимум на 72 ч (две работы) и сохранения беременности не менее чем до 36 нед.

Обзор клинических исследований с контрольными группами

Ни в одном из перечисленных выше исследований не производились рандомизированный подбор женщин и одновременное обследование группы с плацебо, составленной также по принципу случайного подбора. Если не иметь одновременно контрольную группу при проведении такого рода исследования, то практически невозможно составить представление об эффективности данного препарата. Стремясь углубить понимание данной проблемы, Nemminki, Starfield [24] провели всестороннюю оценку препаратов, применявшихся профилактически или терапевтически для сохранения беременности. Им удалось найти в литературе 18 работ, опубликованных с 1953 по 1977 г., где эффективность токолитических веществ сравнивалась с таковой у контрольной группы. В 8 исследованиях с контрольной группой препарат назначался профилактически, т. е. его начинали давать на ранней стадии беременности, чтобы продлить ее и, тем самым, вывести за временные пределы критических сроков, на-

иболее опасных для группы повышенного риска беременности. В остальных 10 работах вмешательство было терапевтическим, т. е. лекарственная терапия применялась в случаях, когда врачи считали, что преждевременные роды начались или угрожающие надвигаются. Только в 13 исследованиях проведено сравнение лекарственного препарата с плацебо. Авторы выявили целый ряд факторов, затрудняющих сравнение групп, получавших препарат, и групп, получавших плацебо. Среди выявленных ими проблем имеют место следующие:

1. Произвольное исключение некоторых беременных.
2. Дополнительные процедуры, включая наложение швов на шейку матки у беременных лечебной группы.
3. Большое количество других препаратов, несистематически применяемых как в лечебной группе, так и в группе с плацебо.
4. Примеры численного несоответствия лечебных групп, где различные лекарственные препараты сравниваются между собой, а также численного несоответствия лечебных групп группам с плацебо.

Выводы из этого обзора опубликованных за четверть века работ, ставивших своей целью предупредить или взять под контроль уже начавшиеся преждевременные роды, едва ли можно назвать обнадеживающими. Только в двух исследованиях лечебного характера указывается на то, что препарат был эффективнее плацебо. Только в одной работе лечебного характера и одной профилактического описывается некоторое улучшение прогноза для плода. Из всех 18 работ только в 13 приведены сведения о гибели плода и только в трех — о состоянии новорожденного. Ни одна из работ не включала результатов динамического наблюдения за детьми в возрасте одного года или старше. Соображения по поводу исследований профилактического характера, описанных Hemminki, Starfield, будут высказаны ниже в этой же главе.

Сравнительные исследования с применением плацебо

Приходится прикладывать немало усилий, чтобы обнаружить какую-либо крупную публикацию, в которой лечение плацебо было бы одним из полностью сравнимых параметров. С 1973 г. опубликовано шесть исследований, где этанол, различные β-миметические препараты и раствор сульфата магния сравниваются по эффективности с плацебо. В табл. 21 представлены результаты всех этих работ. Вызывает сожаление то, что в некоторых из них довольно велико несоответствие между числом женщин, получавших препараты, и тех, кто получал плацебо, несмотря на то, что эти исследования были запланированы как рандомизированные для выполнения двойным слепым методом. Тем не менее они в совокупности представляют собой имеющуюся на сегодняшний день информацию, которая может дать представление об эффективности назначения лекарственных

Таблица 21

Результаты немногочисленных исследований двойным слепым методом, по сравнению эффективности токолитических препаратов и плацебо. (Работы, удовлетворяющие всем необходимым требованиям или большей их части, опубликованные начиная с 1971 г.)

Литературный источник	Препарат	Число обследованных женщин		Эффективность лечения, %	
		лечебная группа	с применением плацебо	лечебная группа	с применением плацебо
[61]	Ритодрин	35	33	27(77,1)	17(51,5)
[62]	Этанол	21	21	17(80,9)	8(38,1)
[11]	Нилдрий	43	41	37(86,0)	29(70,7)
	Изоксуприн	60		45(75,0)	
	Этанол	50		35(70,0)	
[26]	Тербуталин	15	15	13(86,7)	4(26,7)
[53]	Этанол	38	9	14(36,8)	4(44,4)
	Раствор сульфата магния	31		24(77,4)	
[51]	Ритодрин	14	15	4(28,6)	4(26,7)
Итого:		307	134	216(70,4)	66(49,2)

препаратов по сравнению с плацебо при клиническом ведении преждевременных родов. Имеются результаты медикаментозного лечения (всего 307 женщин) и для сравнения — результаты лечения плацебо (134 женщины).

В каждой из этих работ освещается один вопрос: пролонгирует ли применение этого препарата беременность в случае развития преждевременных родов? Ни одна из работ не была запланирована так, чтобы эффективно разрешить проблему: улучшается ли при этом прогноз исхода беременности для плода, или такого улучшения нет? Необходимо отметить (см. табл. 21), что средняя эффективность медикаментозного лечения в опубликованных работах составила 70% (в диапазоне 28,6—87,6%), в то время как средняя эффективность плацебо для продления беременности составила 49,2% (26,7—70,7%).

Анализируя эти результаты, хочется сделать вывод, что эффективность лекарственного лечения соответствует лишь тому проценту объявленного успеха, на который она превосходит успешное применение одного плацебо, т. е. около 20%. Однако это показывает, что в соответствии с произвольным определением успешности применения некоторая доля успеха, возможно, и в самом деле объясняется применением лекарств. Тем не менее около $\frac{2}{3}$ «успехов», на которые претендуют исследования без контрольных групп, объясняются действием плацебо или неумением четко распознавать такие преждевременные роды, которые при отсутствии коррекции приведут к родоразрешению.

Смысл и значение таких эффектов объяснить трудно. Простое продление беременности на 72 ч могло бы ощутимо улуч-

яшить исход беременности, однако это никак не доказано. Если критерий успеха состоит в том, чтобы продлить беременность до 37 нед или больше, то эффективность препарата будет связана с вопросом, на какой стадии беременности началось лечение. При таком широком спектре критериев успеха в интерпретации полученных результатов невозможно дать оценку в целом препарату или плацебо. Самое большее, можно сказать, что в соответствии с критериями, произвольно выбранными учеными, лечение плацебо бывает эффективным примерно в половине случаев, в то время как лекарственная терапия лишь немного успешнее.

Влияние лекарственной терапии на уровень недоношенности в большой популяции

Теоретически, если выполнить своевременно в достаточном объеме эффективное вмешательство, то частоту преждевременных родов можно свести к нулю. Чтобы произошло такое невероятное событие, необходимо решить множество сложнейших задач, в том числе предотвратить кровотечения из любого источника в III триместре беременности, предотвратить разрыв плодного пузыря или нейтрализовать его последствия, не допускать задержки внутриутробного роста плода. Конечно, нереально было бы ожидать столь радикального снижения частоты недоношенности. Однако представляется возможным высказать предположение, что достаточно широкое применение эффективного средства за определенное время приведет к снижению общей частоты рождения детей с низкой массой тела. Опыт ФРГ за последние годы дает нам хотя и ограниченное, но тем не менее очень интересное доказательство от противного. Kubli [31] сообщает, что в ФРГ β -миметический препарат фенотерол

Т а б л и ц а 22

Частота рождения детей с массой тела меньше 2500 г в ФРГ за 1972—1975 гг. (За годы, когда фенотерол постепенно находил широкое применение в ФРГ, общая частота рождения недоношенных детей оставалась почти постоянной.) (Из работы [31], с разрешения Королевской коллегии акушеров и гинекологов)

Показатели	Годы			
	1972	1973	1974	1975
Общее число родов (живыми детьми)	701 000	632 000	626 373	600 512
Число рождений живых детей с массой тела 500—2500 г	39 010	36 771	36 461	35 361
Частота рождений живых детей с массой тела 500—2500 г, %	5,56	5,81	5,82	5,88
Частота рождений живых и мертвых детей с массой тела 500—2500 г, %			6,22	6,26

начали применять в ограниченном количестве с 1970 г., а затем к 1974 г. его стали широко использовать в практике немецких акушеров. Kubli [31] считает, что ежегодное потребление этого препарата в 1977 г. беременными немецкими женщинами достигло уровня 6 000 000 таблеток по 5 мг и 1 000 000 ампул по 0,5 мг. Несмотря на такие огромные дозы фенотерола, частота рождения детей, страдающих гипотрофией, примерно на 600 000 случаев в год оставалась практически неизменной в течение 1975 г., последнего, по которому Kubli смог получить полные данные (табл. 22).

Снижение перинатальной смертности

Если врачебное вмешательство будет успешным, то, очевидно, должно наблюдаться определенное снижение перинатальной смертности. Во всех исследованиях с контрольной группой, включенных в обзор Hemminki, Starfield, количество смертей как в лечебной группе, так и в группе с плацебо было слишком незначительно, чтобы судить о пользе вмешательства или о его отсутствии.

В 1976 г. Fuchs [21] подробно описывает свой опыт применения этанола для сохранения беременности. Из 319 новорожденных в работе Fuchs уровень неонатальной смертности составил 135 на 1000 рождений. Разделение по массе тела при рождении приведено в табл. 23. Нет данных об уровне неонатальной смертности у беременных в случаях преждевременных родов, когда врачебное вмешательство в той же больнице не

Таблица 23

Сравнение показателей неонатальной смертности в группе новорожденных, матерям которых вводили этанол для сохранения беременности, с показателями неонатальной смертности среди всех родившихся живых детей в другой больнице, где подавление преждевременных родов не производилось

Масса тела новорожденных, г	Живорожденные дети от матерей, получавших этанол для подавления родов [21]		Все живорожденные дети с массой тела более 500 г (Мемориальная больница штата Северная Каролина)			
			октябрь 1972 — декабрь 1975 г.		январь 1976 — сентябрь 1979 г.	
	неонатальная смертность	частота на 1000 родов	неонатальная смертность	частота на 1000 родов	неонатальная смертность	частота на 1000 родов
500—750	3/3	1000,0	7/7	1000,0	23/27	851,9
751—1000	19/22	863,6	8/10	800,0	25/56	446,4
1001—1500	10/35	285,7	14/50	280,0	15/149	100,7
1501—2000	7/40	175,0	3/114	26,3	9/230	39,1
2001—2500	3/58	51,7	3/225	13,3	11/366	30,1
2500	0/153	0,0	3/2939	1,0	7/4155	1,7

проводилось. В описанной работе из анализа исключены многие случаи преждевременного разрыва плодных оболочек, все преждевременные отслойки плаценты или предлежание плаценты, когда кровотечение было таким сильным, что потребовалось вмешательство, рождения мертвого плода или плода с врожденными уродствами, а также осложнения у матери или у плода, требующие немедленного родоразрешения.

Несмотря на то что сравнение данных, представленных отдельными медицинскими учреждениями, проводить нельзя, однако небезынтересно приблизительно сопоставить результаты по группе, получавшей этанол, и данные другой больницы, где, за единичными исключениями, не принято было сохранять беременность при помощи этанола или β -миметических препаратов. В этой больнице (см. табл. 23) уровень неонатальной смертности (включая все случаи преждевременного разрыва плодного пузыря и отслойки и предлежания плаценты, когда требовалось оперативное вмешательство, а также все врожденные уродства) был поразительно низким для учреждения, где активное врачебное вмешательство не практикуется. В период с 1972 по 1975 г. (за это время была выполнена значительная часть работы Fuchs о применении этанола) среди детей, родившихся с массой тела 1501—2000 г при отсутствии вмешательства, уровень неонатальной смертности составил $\frac{1}{6}$ от отмеченного у женщин, получавших этанол. У новорожденных с массой тела 2001—2500 г неонатальная смертность в группе женщин, получавших алкоголь, была в 3 раза выше по сравнению с результатами, полученными в больнице, где назначение лекарственных препаратов не практиковалось. После 1975 г. в этой больнице, где вмешательство не проводилось, обнаружился новый феномен, а именно — быстро растущая выживаемость детей с очень низкой массой тела при рождении. С января 1976 г. до сентября 1979 г. смертность новорожденных с массой тела 501—750 г снизилась с 1000 на 1000 рождений до 852 на 1000. Смертность в группе с массой тела 751—1000 г уменьшилась с 800 до 446 на 1000 рождений. В группе новорожденных с массой тела 1001—1500 г смертность снизилась с 280 до 101 на 1000 рождений. Трудно удержаться от заключения, что повышение мастерства педиатров в обращении с сильно недоношенными новорожденными сыграло главную роль в таком резком изменении картины неонатальной смертности. Ни малейшей доли этого улучшения нельзя приписать применению токолитических веществ.

Рассмотрев все изложенное выше, мы теперь можем в какой-то мере ответить на вопрос: «Полезно ли назначение лекарственных препаратов для сохранения беременности». Представляется, что явление, диагностируемое как преждевременные роды, примерно в половине случаев прекратится само по себе, и примерно в половине случаев окажется эффективным применение плацебо. Терапия токолитическими препаратами действи-

тельно резко понижает сократительную активность матки, если препараты эти давать в соответствующей дозировке, однако нельзя доказать, что снижение сократительной активности матки связано с улучшением исхода родов для плода. В настоящее время в литературе нет данных, показывающих, что широкое применение лекарственных препаратов изменило общий уровень недонашиваемости в какой-либо популяции.

Пока еще в литературе нет убедительных доказательств, что назначение лекарственных препаратов способствует снижению перинатальной смертности. В недавно опубликованных статьях Barden, Peter, Merkatz [5], Merkatz, Peter, Barden [4] описывают проведенное в нескольких центрах исследование, которое было запланировано с целью решения этого вопроса. Эти авторы действительно обнаружили, что частота неонатальной смертности в группе, получавшей ритодрин, была ниже, чем в контрольной группе. К сожалению, более половины всех женщин контрольной группы получали этанол, и только 66 женщинам за все время исследования назначали плацебо. В работе приведены результаты обследования 223 женщин, у которых применяли ритодрин. Таким образом, невозможно объективно сравнить показатель перинатальной смертности в группе женщин, получавших ритодрин, с таковым у женщин контрольной группы, получавших плацебо.

ПРИНОСИТ ЛИ НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВРЕД?

Применение лекарственных веществ не должно представлять собой какого-либо существенного риска для матери или для плода, иначе оно неприемлемо.

Риск для матери

Использование этанола для сохранения беременности оказывает серьезные побочные действия на организм матери, связанные с подавлением глюкогенеза и возникновением гипогликемии. Острый лактоацидоз при внутривенном введении этанола с целью сохранения беременности наблюдали Ott, Hayes, Polin [43]. Отмечалась также острая аспирационная пневмония [23]. Угрожающая жизни респираторная депрессия наблюдалась у одной женщины, направленной в нашу больницу из другого района после внутривенного введения этанола.

Наиболее выражена и потенциально важна такая патологическая реакция материнского организма на токолитические препараты типа β -миметиков, как легочная гипертензия. Выраженный синдром ее в настоящее время описан только в связи с введением кортикостероидов, назначенных для ускорения созревания легких плода, и β -миметика, который должен был отсрочить роды до тех пор, пока не подействуют кортикостероиды. Не менее 27 случаев легочной гипертензии подробно описаны

Т а б л и ц а 24

Отек легких после применения токолитических препаратов
в сочетании с кортикостероидами

Литературный источник	Страна	Препарат	Число случаев	Примечания
[31]	ФРГ	Фенотерол и кортикостероиды	9	У всех наблюдался отек легких. Два смертных случая: один — в результате вирусного миокардита, второй — в результате врожденной кардиомиопатии
[17]	Великобритания	Ритодрин и бетаметазон	1	Отек легких и сердечная недостаточность справа
[55]	США (Бостон)	Тербуталин и кортикостероиды	1	Отек легких
[46]	США (Северная Каролина)	Тербуталин и дексаметазон	9	» »
[57]	Голландия	Ритодрин, индометацин и бетаметазон	1	» »
[18]	США (Южная Каролина)	Раствор сульфата магния и бетаметазон	2	» »
[27]	США (Миссури)	Тербуталин и кортикостероиды	4	» »
Итого			27	

или упомянуты в недавних публикациях (табл. 24). Kubli [31] сообщает, что в ФРГ зарегистрировано 8 случаев отека легких у беременных, которым вводили фенотерол и кортикостероиды. Одна из этих женщин умерла, и смерть ее, по данным вскрытия, была вызвана вирусным миокардитом. Затем Kubli сообщил еще об одном случае смерти в своей больнице: патологоанатом при вскрытии объяснил эту смерть врожденной кардиомиопатией, причем первичной анатомической аномалией был всего лишь небольшой стеноз подклапанной артерии легкого. Эта женщина получала фенотерол и кортикостероиды. О смерти в США беременной, принимавшей ритодрин на фоне недиагностированной идиопатической гипертензии, сообщили Barden, Peter, Merkatz [5]. Эти авторы отметили аналогичный случай смерти в Бельгии: женщина получала ритодрин, кортикостероиды и другие препараты.

Elliott с соавт. [17] сообщают еще об одном случае отека легких, когда ритодрин назначали вместе с бетаметазоном. Stubblefield [55] наблюдал сходный случай после применения

тербуталина в сочетании с дексаметазоновой терапией. Rogge, Young, Goodlin [46] сообщают о 3 подобных случаях, наблюдаемых в своем учреждении, и упоминают дополнительно еще о 6 случаях в северной Калифорнии, где тербуталин вводили одновременно с применением кортикостероидов. Tinga, Aarnoudse [57] сообщают об отеке легких, развившемся после лечения ритодрином, индометацином и бетаметазоном. Jacobs, Knight, Agias [27] наблюдали еще 4 случая отека легких после терапии β -миметиками и глюкокортикоидами. Нельзя сказать, что отек легких при ведении преждевременных родов возникает только в связи с применением β -миметиков. На это указывает тот факт, что Elliott с соавт. [18] наблюдали 2 женщин с отеком легких после применения бетаметазона, причем в качестве токолитического средства был использован раствор сульфата магния.

Явления отека легких часто возникают незаметно после повторного или длительного введения токолитических β -миметиков; этот процесс может проявиться даже через 12 ч после родов, уже после отмены препарата. Tinga, Aarnoudse [57] предположили, что проблема эта объясняется задержкой натрия и воды. Rogge, Young, Goodlin [46] высказали мысль, что механизм действия объясняется сочетанием увеличения объема циркулирующей крови, усиления частоты пульса и резкого прекращения приема препарата.

Rogge, Young, Goodlin [46] отметили, что примерно одна из 6 их женщин, получавших тербуталин с бетаметазоном для сохранения беременности, жаловалась на боль в области грудины. По мнению авторов, это, возможно, является продромом клинического синдрома. Riess [45] описал случай, когда ритодрин применяли без сопутствующих кортикостероидов. В этом случае у ранее исключительно здоровой женщины возникла боль за грудиной, отдававшая в плечо, шею и руку при внутривенном введении ритодрина. На ЭКГ были обнаружены признаки диффузной ишемии. Боль в сердце прекратилась через 2 ч после отмены ритодрина. Chew, Lew [12] через 12 ч после введения малой дозы сальбутамола с целью сохранения беременности наблюдали желудочковую эктопическую аритмию в связи с гипокалиемией. В анамнезе у беременной не было никаких сердечных заболеваний. Авторы высказали предположение, что у этой женщины повышена чувствительность к нарушениям ЭКГ, и эта чувствительность была выявлена под действием сальбутамола.

Другой недостаток комбинированного введения β -миметических препаратов и дексаметазона состоит в том, что оно вызывает изменения в метаболизме глюкозы и инсулина. По сообщению Thomas, Dove, Alberti [56], введение такого комплекса веществ вызывает повышение концентрации глюкозы и инсулина в плазме. Steel, Parboosingh [52] отметили, что такое сочетание увеличивает потребность в инсулине у страдающих диабетом. Borberg с соавт. [6], наблюдая 2 здоровых беременных,

проходивших такую терапию, обнаружили значительное повышение уровня глюкозы и инсулина. Позже они наблюдали развитие кетоацидоза у женщины, страдающей диабетом, и отметили, что если лечить нуждающуюся в инсулине только одним дексаметазоном, то у нее потребность в инсулине резко повышается. На основании этого был сделан вывод, что «диабетогенный эффект β -симпатомиметических препаратов и дексаметазона может усиливаться от сочетанного их приема, так что при их назначении следует регулярно определять количество глюкозы в плазме, особенно у женщин с нарушением толерантности к глюкозе».

Необходимо иметь в виду, что токолитические препараты в самом деле оказывают на беременную действие, выходящее за пределы простого подавления сократительной активности матки. Основные причины описанных выше осложнений особенно тесно связаны с сердечно-легочной системой и с углеводным обменом.

Чтобы свести к минимуму риск серьезных осложнений, были составлены списки различных заболеваний и нарушений у беременных, при которых одна или более схем лечения этими препаратами противопоказаны. Лечение с использованием β -миметиков противопоказано женщинам, страдающим диабетом, гипертонической болезнью и заболеваниями сердца. При применении этанола к этому списку следует отнести женщин с декомпенсированными заболеваниями печени и тех, кто ранее успешно излечился от алкоголизма. К сожалению, подавляющее большинство осложнений, о которых нам известно на данный момент, возникает не у тех, кто имеет в анамнезе серьезные заболевания типа диабета или хронической болезни сердца. В большей части осложнения развивались у женщин, которым ранее не были диагностированы эти тяжелые заболевания, и лишь в некоторых случаях, когда скрытая фаза тяжелой болезни, по-видимому, проявилась под действием описанных схем сохранения беременности.

Врачу, собирающемуся применить фармакологические средства для сохранения беременности, уместно было бы серьезно спросить себя: оправдана ли польза от предполагаемого эффекта для плода тот риск, которому подвергнется мать?

Риск для плода

Отмечено статистически значимое повышение частоты синдрома респираторного страдания у детей, рожденных от матерей, которым не удалось сохранить беременность при помощи этанола, по сравнению с новорожденными, имеющими ту же массу тела, но рожденными от матерей, не получавших никакого лечения [22]. У очень маленьких недоношенных детей, родившихся после введения этанола, отмечалась внутриутробная депрессия ЦНС [48, 13].

Что касается осложнений, возникающих у плода в связи с применением β -миметических препаратов, то в этой области выполнено только одно систематическое исследование. Вгау, Purkin [8] изучали, как влияет на детей, родившихся недоношенными, введение в материнский организм изоксуприна. Авторы сравнили результаты преждевременных родов для 43 детей, чьи матери получали изоксуприн, с группой из 107 детей, матерям которых этот препарат не назначали. Было обнаружено, что у женщин, которым пытались сохранить беременность при помощи изоксуприна, новорожденные чаще страдали гипотонией, гипогликемией и гипокальциемией. У 40% детей, родившихся после лечения матерей изоксуприном, отмечалась кишечная непроходимость, по сравнению с 10% детей в группе, где матерям не назначали изоксуприна. Смертность в группе получавших изоксуприн составила 16% по сравнению с 5% в нелеченной группе. Гипотония и смертные случаи особенно часты в группе детей со сроком внутриутробного развития 26—31 нед. Чаще всего гипотония и смерть наблюдались у детей, родившихся не позже чем через 8 ч с начала изоксуприновой терапии. В связи с обсуждением материнских осложнений стоит подчеркнуть, что частота неонатальных осложнений имеет прямое отношение ко времени возникновения и степени тяжести сердечно-сосудистых нарушений у матери.

Изоксуприн — ни в коем случае не единственный β -миметический препарат, приводящий к неонатальным осложнениям. Epstein, Nichols, Stubblefield [19] наблюдали 12 новорожденных, чьи матери получали либо фенотерол, либо тербуталин. Эти авторы обнаружили значительную и в ряде случаев устойчивую гипогликемию. Последняя была особенно выражена у женщин, которым токолитическое лечение прекратили меньше чем за 24 ч до родов. Они также установили, что концентрация инсулина в сыворотке из пуповины была выше в этой группе, где наблюдалась устойчивая гипогликемия.

Применение раствора сульфата магния в качестве токолитического препарата, по данным литературных источников, не связано с неблагоприятными результатами для плода. Однако этот препарат многие годы применяли в качестве антиконвульсивного средства при преэклампсии. Появился целый ряд сообщений [7, 35, 36, 58], указывающих, что раствор сульфата магния, возможно, вызывает депрессию новорожденных. Stone, Pritchard [54] не обнаружили никаких доказательств того, что применение этого препарата повлияло на уровень перинатальной смертности в их больнице.

Крупномасштабных исследований с участием контрольной группы, которые продемонстрировали бы безопасность использования токолитических препаратов, еще не проводилось. Более того, за исключением описанной выше работы по применению изоксуприна, почти нет публикаций, где сравнивается показатель перинатальной смертности у детей, чьи матери получали

токолитические вещества, и таковой у детей, чьи матери не получали этих препаратов.

В целом представляется, что осложнения со стороны плода бывают тяжелее, если плод преждевременно рождается во время введения препарата или вскоре после его отмены. Видимо, для чрезвычайно недоношенного плода не показано рождение под «грузом» большой дозы этанола или под влиянием β -миметических препаратов. Те, кто говорит о «хороших результатах» применения токолитических веществ, должны включать в свой список осложнений и плачевную судьбу тех детей, чье рождение не удалось задержать применением токолитиков, но которые испытали на себе тяжесть метаболической нагрузки от токсичных доз токолитических препаратов.

МОЖНО ЛИ РЕШИТЬ ПРОБЛЕМУ ПУТЕМ ВРАЧЕБНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА?

Вопрос о том, способны или нет подобные вещества резко понижать сократительную способность матки, здесь не оспаривается. Было четко и неоднократно сказано, что токолитические препараты снижают сократительную активность матки на любой стадии родоразрешения, при условии применения достаточно высоких доз. Каждый применяемый в настоящее время препарат подавляющего действия имеет соответствующее фармакологическое обоснование для использования его с этой целью.

Чего мы добиваемся?

Следует поставить вопрос, на что мы надеемся, вводя токолитический препарат при раскрытии шейки матки, например, на 4 см. При подобных обстоятельствах остается в лучшем случае всего несколько часов до того, как произойдут роды. Критический вопрос в этом случае следующий: сможет ли простое снижение сократительной активности матки свести к нулю не только уже развившуюся стадию родовых схваток, но и предстоящие им недели предродовой деятельности, объективные доказательства которой имеют место? Никто еще не доказал, что процесс этот может быть в значительной степени обратим.

Тогда, возможно, подлинная проблема заключается не в том, можно или нельзя остановить «клинически активные» родовые схватки, а, скорее, в том, почему родовые схватки начались преждевременно, и это логически подводит нас еще к одному критическому моменту в рассуждениях.

Определение групп риска в отношении невынашивания

По причинам, которых мы не понимаем, но которые связаны в разной степени с социально-экономическим положением, у определенной группы женщин наблюдается тенденция к преж-

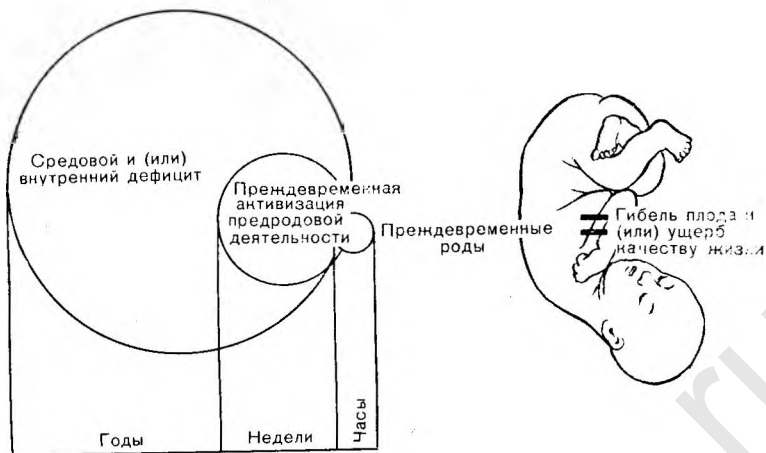


Рис. 15. Зависимость преждевременных родов от воздействия факторов внешней и внутренней среды. Преждевременные роды чаще всего бывают у женщин, живущих под влиянием отрицательных воздействий окружающей среды или каких-либо внутренних дефицитов, которые как бы «заранее программируют» их на недонашивание беременности. Эти факторы обычно действуют в течение длительного времени. Через несколько недель после преждевременно появившихся предродовых признаков развиваются сами преждевременные роды.

двременим родам. Представляется, что внешние влияния, действовавшие, возможно, в течение всей предшествующей жизни женщины, могут явиться решающими факторами, обуславливающими преждевременные роды (рис. 15).

Внешние факторы. Доказано, что у лиц, которые в детстве были плохо обеспечены материально, преждевременные роды наступают примерно в 2 раза чаще, чем у остальных [25]. Склонность к невынашиванию беременности является одним из ряда связанных между собой явлений, которые ограничивают репродуктивную функцию, другими факторами является тенденция к развитию инфекций (особенно инфекций мочеполовой системы), *abruptio placentae* (отслойке плаценты) и самопроизвольному аборту, а также к преждевременным родам.

Внутренние факторы. Определенные лица также, по-видимому, являются носителями собственных факторов, приводящих как к преждевременным родам, так и к замедлению внутриутробного роста плода. Классическим примером являются беременные женщины с тяжелым пороком сердца; в этом случае часто можно заранее предвидеть и преждевременные роды, и рождение ребенка с чрезвычайно низкой массой тела. К другим внутренним факторам могут быть отнесены физиологическая недостаточность нижнего сегмента матки и генетические причины.

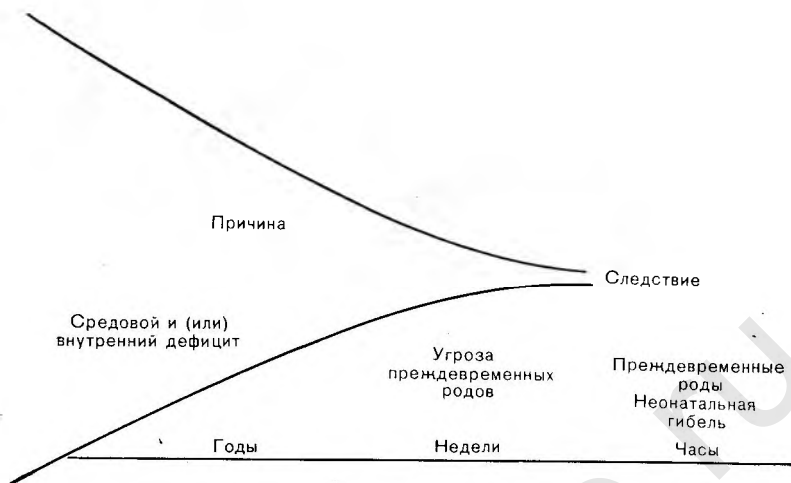


Рис. 16. Эффект от вмешательства на ранней или средней стадии предродовых процессов в зависимости от его выраженности и времени. Преждевременные роды есть следствие сложной цепи причинно-следственных отношений. Таким образом, можно считать, что врачебное вмешательство есть скорее попытка исправить результаты, а не стремление воздействовать на причину преждевременных родов.

Случаи заранее запрограммированных преждевременных родов

Keirse с соавт. [30] отметили, что женщины, которые неоднократно рожали до истечения 37 нед, подвержены повышенному риску произвольных преждевременных родов и в последующих беременностях. Решающую роль в работе этих авторов играет вывод, что имевшие место ранее медицинские аборт в I триместре не служат показателями риска в отношении последующего невынашивания, в то время как отмечавшиеся ранее самопроизвольные аборты во II триместре с большей определенностью указывают на такой риск. Исследование, выполненное в Оксфорде, показало, что для женщины с одними преждевременными родами в анамнезе риск невынашивания последующей беременности составляет 37%, а для женщин с двумя или более преждевременными родами такой риск достигает уже 70%. Этот вопрос подробнее обсуждается в 3-м разделе.

Итак, мы видим, что существует множество причин, как внешних, так и внутренних, которые, возможно, оказывают влияние на течение всей беременности, и которым суждено привести в действие силы, вызывающие преждевременное родоразрешение. Таким образом, преждевременные роды являются лишь результатом действия весьма непонятных причин. Вмешательство с целью сохранения беременности можно расценивать как попытку лечить результат, вместо того, чтобы исключить его причину (рис. 16).

Попытки исключить причину

В течение многих лет предпринимались попытки вмешаться в течение беременности на ранней стадии (профилактически), чтобы добиться улучшения результатов. Некоторые из этих работ носили диетологический характер. Например, в 1937 г. Ley [33] лечил 10 женщин, имеющих в анамнезе привычный аборт, вводя им внутримышечно в течение беременности витамин С в дозах, которые по тем временам считались большими. Девять беременностей закончились рождением живых детей, что составило 90%. Currie [14] в 1937 г. назначал масло из зародышевой части зерна пшеницы в течение всей беременности 50 женщинам. У 37 из них в анамнезе было 130 беременностей, которые привели к рождению всего 16 жизнеспособных детей. После лечения у этих женщин родилось 37 детей; у 15 женщин, у которых наблюдалась угроза аборта, лечение этим маслом привело к доношиванию 14 беременностей (93%).

Rosenfeld [47] в 1938 г. сообщил о лечении 20 случаев привычного аборта путем внутримышечного введения один раз в неделю 5 мл плазмы крови от женщины с нормальной беременностью. Доза повышалась, если во время лечения у беременной открывалось кровотечение. Лечение закончилось рождением живых здоровых детей в 19 случаях из 20 (95%).

Профилактически проводилось лечение гормонами. Например, Elden [16] в 1938 г. лечил 8 женщин с привычным абортom при помощи прогестерона. Каждой женщине было введено *in toto* (всего) 10—44 МЕ прогестерона (одна международная единица прогестерона равна 1 мг). Обычная доза составляла 1 МЕ внутримышечно раз в неделю. Если возникала угроза преждевременных родов или открывалось кровотечение, временно назначались дозы порядка 4 МЕ прогестерона через день. Elden пришел к выводу, что для доношивания беременности достаточно введения до 1 МЕ прогестерона в неделю. Шесть женщин из 8 родили жизнеспособных детей (75%). Эффективность прогестерона в дозе 1 мг/нед поразительна, если вспомнить, что плацента, по-видимому, вырабатывает прогестерон на уровне 1000 мг/сут на протяжении большей части III триместра беременности.

Smith, Smith [50] сообщали в 1949 г. о влиянии диэтилстильбэстрола на течение и исход беременности. Они сравнили 387 женщин с первой беременностью из леченой группы с остальными 555 беременными впервые, которые наблюдались в это же время и не получали диэтилстильбэстрола, и выявили, что у леченых женщин значительно снизилась частота токсикозов беременности. Частота самопроизвольных преждевременных родов осталась без изменений, хотя масса тела у детей в этом случае была больше, чем в контрольной группе. Из 43 недоношенных детей, родившихся у леченых женщин, ни один

не умер, в то время как в контрольной группе погибли 9 детей из 69.

Hemminki, Starfield [24] провели 8 исследований с участием контрольной группы, в которых фармакологическое вещество применялось с профилактической целью. Только в одной из работ профилактического характера есть некоторые указания на то, что прогноз для плода улучшился. Наилучший результат, приведенный в статье Hemminki, Starfield, принадлежит Johnson с соавт. [28], назначавших α -гидроксипрогестерон капроат женщинам с репродуктивными нарушениями в анамнезе. Johnson с соавт. впоследствии увеличили число наблюдаемых беременных с 43 в 1975 г. до 64, описанных в 1979 г. [29]. Результаты их исследований представляются обнадеживающими, и свою работу они продолжают.

Hemminki, Starfield [24] принадлежат к тем исследователям, которые считают, что клинические испытания без контрольной группы неоправданы. Они ставят под сомнение целесообразность применения токолитических веществ в качестве элемента общепринятой стандартной акушерской практики и добавляют: «Поскольку конечной целью применения лекарств является улучшение прогноза для новорожденного, то трудно понять, каким образом такая практика возникла в отсутствие подтверждающих результатов в клинических исследованиях с контрольной группой. Возможно, эта практика отражает склонность врачей применять любой препарат, если он кажется безвредным и основан на приемлемых физиологических принципах».

ПОЧЕМУ ТРУДНО ПРАВИЛЬНО ОЦЕНИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТОКОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ?

Мы находимся сейчас в том удивительном положении, когда назначение лекарственных препаратов, достоинства которых не доказаны, стало нормой в клинике угрожающих и фактических преждевременных родов во многих развитых странах, хотя такая терапия еще ни разу не была подвергнута критическому изучению. Давайте рассмотрим ряд причин, которые мешают медикам оценить пользу таких фармакологических подходов для клиники сохранения беременности.

Трудности диагностики преждевременных родов

Около половины женщин, у которых клинически определяют состояние преждевременных родов, впоследствии вынашивают беременность еще довольно продолжительное время. Неоспоримо, что у многих женщин в III триместре беременности бывают приступы болезненных схваток, и многие из них поступают в больницы для наблюдения. После обычного обследования в течение некоторого времени почти половину таких женщин отправляют домой, так как предполагаемые схватки у них не

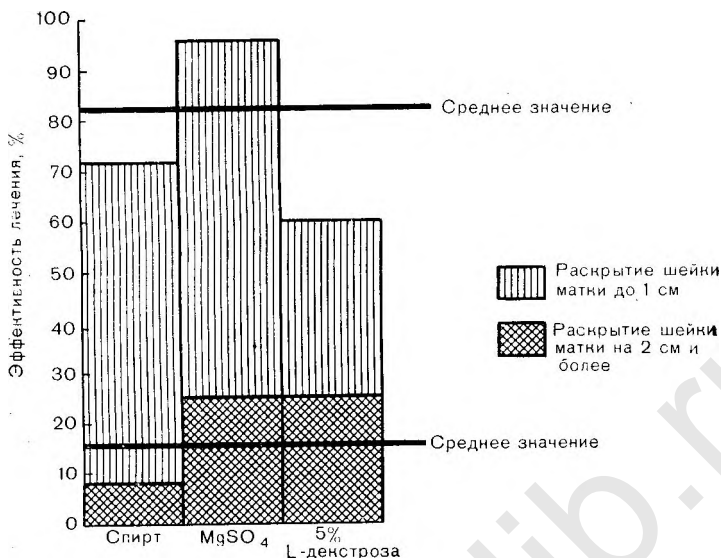


Рис. 17. Зависимость эффективности лечения преждевременных схваток от степени раскрытия шейки матки в момент начала врачебного вмешательства. В упомянутом исследовании более чем у 80% женщин беременность можно было сохранить, если лечение начиналось при раскрытии шейки матки на 1 см или меньше. Однако при расширении шейки матки на 2 см и более перед началом терапии лечение было успешным только у 15% беременных.

усиливаются. Проявляется ли в этом недостаточность диагностики или нечто вроде эффекта плацебо от того, что женщина побывала в больнице и наблюдалась у врача, мы никогда не узнаем.

Трудность диагностики преждевременных родов, безусловно, играет определенную роль в выборе тактики лечения этого состояния. Steer, Petrie [53] обнаружили, что если шейка матки в начале терапии раскрыта не более чем на 1 см, то у 83% женщин беременность будет продолжать развиваться до успешного исхода, т. е. сократительную деятельность удастся остановить на один день или больше. У женщин этой группы, получавших этанол, лечение было успешным в 73% случаев, у женщин, принимавших раствор сульфата магния, — в 96%, а в группе с «плацебо» (5% водный раствор декстрозы) — в 60% случаев (рис. 17). Однако если в момент начала лечения шейка матки была раскрыта на 2 см и более, то результаты оказывались совсем другими. В этом случае только 16% беременностей сохранялись 24 ч и дольше. В группе леченных этанолом беременность успешно сохранялась у 8% женщин, в то время как раствор сульфата магния и 5% водный раствор декстрозы оказывались эффективными в 25% случаях каждый. На основании этих результатов Steer, Petrie делают вывод, что «как этанол,

так и раствор сульфата магния оказывают определенный эффект при лечении с целью сохранения беременности. По-видимому, этот эффект непосредственно связан со степенью раскрытия шейки матки в момент начала терапии. Если лечение начать, пока шейка матки раскрылась не более чем на 1 см, то весьма вероятно, что преждевременные родовые схватки прекратятся». Возможна и другая интерпретация: у женщины с болезненными схватками и раскрытием шейки матки на 2 см и более скорее можно предположить истинные преждевременные роды, чем у женщины с раскрытием шейки матки всего на 1 см или меньше.

Любопытно, что сама беременная играет очень активную роль в постановке диагноза преждевременных родов. Anderson [2] сообщает, что в Оксфорде 3% беременных поступают в больницу до срока с очевидными схватками, но без кровотечения и при беременности одним плодом. Только половина этих женщин действительно рождает до срока, включая женщин с разрывом плодного пузыря. Если из этой группы исключить беременных с разрывом плодного пузыря, сглаженной шейкой матки и с раскрытием ее на 2 см и более, то только у $\frac{1}{4}$ женщин действительно будут иметь место преждевременные роды. Anderson делает вывод, что, если плодный пузырь не нарушен, то чрезвычайно трудно предсказать преждевременные роды у таких женщин, за исключением случаев, когда шейка матки уже значительно сглажена и раскрытие составляет 4—5 см. К ним, очевидно, относятся беременные, на которых скольконибудь эффективное вмешательство могло бы оказать наиболее выраженное благотворное влияние. К сожалению, в работах по изучению действия токолитических препаратов на тех беременных, у которых процесс преждевременных родов уже дошел до этой стадии, обычно исключают из дальнейшего участия в исследовании вследствие устойчиво прогрессирующих родов.

Этическая сторона «неприменения эффективного лечения»

Если какая-либо процедура нашла широкое применение в клинической практике, то ее очень трудно оценить объективно. Как заявил Fuchs [20] в своей первой статье (1967) о применении этанола с целью сохранения беременности: «Запланировано исследование с контрольной группой, но его нелегко проводить на кафедре, все сотрудники которой стали убежденными сторонниками благотворного действия алкоголя». К чести исследователя, он сумел организовать и успешно провести сравнительное изучение применения этанола и плацебо [62]. Другим ученым пришлось гораздо труднее при решении вопроса — оправдано или нет применение плацебо, поскольку сами они были твердо убеждены в ценности предлагаемого вида вмешательства. Baillie [4], говоря о применении орципреналлина, заметил: «Здесь требуется исследование с контрольной группой,

но следует тщательно обдумать этическое обоснование того, что контрольная группа не получит лечения, которое представляется эффективной формой терапии». Liu, Blackwell [37], изучая сравнительное применение аминофиллина и сальбутамола с целью подавления преждевременных родов, заявили: «В идеале следует проводить сравнение с нелеченой контрольной группой, но такая схема была отвергнута по этическим соображениям».

Убедительных доказательств эффективности какого-либо препарата по сравнению с плацебо в клинике сохранения беременности не имеется. Однако, несмотря на этот факт, в последние годы наблюдается все возрастающая тенденция сравнивать один непроверенный препарат с другим непроверенным препаратом, чтобы определить, какой из них «лучше» как токолитик. Частично это, по-видимому, происходит вследствие убежденности клиницистов в том, что все токолитические препараты действительно способны улучшать исход беременности. Кроме того, некоторые исследователи отрицательно относятся к изучению действия плацебо. Обсуждая вопрос, почему действие ритодрина сравнивалось с действием этанола, а не плацебо, Fuchs [21] заявил, что «было бы неразумно применять плацебо, когда имеется в наличии эффективный препарат, т. е. этанол». Wallace с соавт. [60] также считают, что препараты следует сравнивать один с другим, а не с плацебо: «Поскольку предшествующие исследования показали, что симпатомиметические средства являются эффективными ингибиторами активности матки, то для подавления ее сократительной деятельности мы сочли неразумным сначала применять плацебо». В результате они предложили наблюдаемым ими беременным лечение этанолом или тербуталином на выбор. Из 50 женщин на лечение этанолом не согласилась ни одна, поэтому сравнение не состоялось.

Приведенные выше примеры свидетельствуют об убеждении клиницистов, что лечение одним или несколькими препаратами гораздо предпочтительнее, чем вообще отсутствие терапии. За этим стоит уверенность в том, что сохранение беременности при помощи лекарственных препаратов может дать лучший результат, чем тот, который может наступить при отсутствии лечения. Однако, несмотря на мнение сторонников применения того или иного токолитического препарата, безынтересно было бы выяснить, в какой степени беременность сохраняется у женщин, получавших при преждевременных родах только плацебо. Трудно обнаружить сколько-нибудь значительную публикацию, где лечение плацебо занимало бы равноправное место среди сравниваемых препаратов. Это, возможно, поколебало бы представление многих исследователей о неэтичности неприменения никаких препаратов при преждевременных родах.

Этично ли назначать токолитические препараты, если эффективность их не совсем доказана и если применение их в данной ситуации может оказаться опасным для здоровья матери или ребенка, или обоих вместе?

Явление акселерации

Wallace с соавт. [60] сделали следующее любопытное заявление: «Преувеличенный диагноз и отсюда преувеличенное лечение преждевременных родов с применением безопасного токолитика не представляют собой излишнего акушерского вмешательства». (Упомянутый выше «безопасный» токолитик — это тербуталин.) Такое утверждение представляется разумным. Однако очевидные результаты, достаточные преувеличенные диагностически и лечением, непосредственно связаны со способностью клинициста сохранять объективность по отношению к эффективности того или иного вида вмешательства.

Чем чаще без показаний применяется любое неэффективное лечение, тем выше процент случаев, когда результаты представляются хорошими. Например, в случаях, когда риск перинатальной смертности в группе повышенного риска составляет 10%, а в остальной популяции равен нулю, то лечение всех беременных из группы повышенного риска плюс лечение того же числа женщин, не имеющих к тому показаний, автоматически снизит смертность в группе леченых наполовину. Таким образом, создается внешнее впечатление, что показатели для женщин, относящихся к группе высокого риска, резко улучшились.

Если воодушевленный этим явным снижением смертности с 10 до 5% в результате лечения врач затем рекомендует профилактическое применение препаратов здоровым женщинам, число которых в 4 раза больше, чем женщин из группы повышенного риска, то результаты будут выглядеть еще перспективнее, потому что смертность тогда составит всего 2%. И только когда обнадеженный таким явным улучшением врач станет назначать эту наверно не дающую эффекта терапию всем женщинам подряд, он вернется к реальности и поймет, что на фактические результаты все это лечение не оказало никакого влияния, разумеется, если предположить, что само лечение не вызвало никаких отрицательных явлений.

Один такой случай был описан недавно. Lazar с соавт. [32] сообщили, что они накладывали шов на шейку матки у 5% беременных в течение нескольких месяцев с февраля 1971 г. по 1972 г. За второй период (1973 г. и 1974 г.) частота зашивания шейки матки достигла 18% случаев от общего числа женщин, находящихся в акушерском отделении. Авторы не упомянули о самом важном: что между частотой преждевременных родов всей популяции женщин в первом и втором случаях не наблюдалось статистически достоверных различий. Они обнаружили, однако, что 23% из всех женщин, которым шов накладывали на шейку матки рожали преждевременно, в то время как в численно превосходящей группе женщин с зашитой шейкой матки, составляющей 18% от общего числа наблюдаемых, частота преждевременных родов составила только 11%.

У женщин, которым шов не накладывали, частота преждевременных родов составила 7,7% в первом периоде и 6,2% во втором периоде — эта разница не имеет статистической достоверности.

Воодушевленные такими хорошими результатами, выразившимися в уменьшении частоты преждевременных родов у тех женщин, которым накладывали шов на шейку матки, Lazag и его сотрудники сочли необходимым срочно организовать совместное рандомизированное исследование для оценки всех преимуществ наложения шва.

Более трезвый взгляд на наложение шва на шейку матки выражают медики из Оксфорда. Keirse с соавт. [80] провели сравнительное изучение беременных, имеющих в анамнезе дефекты репродуктивной функции, и сравнивали женщин, которым накладывали шов на шейку матки, с женщинами, которым шов не накладывали. При этом они не смогли выявить какого-либо пролонгирования беременности или уменьшения частоты преждевременных родов у тех, кому накладывали шов. Относительно этого вопроса Anderson [3] заявил: «Я сомневаюсь, что довольно механический подход к проблеме сохранения беременности, заключающийся в том, что ребенку «зашивают выход» — поможет предотвратить преждевременные роды».

Можно довольно уверенно сделать заключение, что злоупотребление назначением любого лекарственного препарата даст одинаковый эффект, т. е. исход лечения у всех женщин, наблюдаемых вместе с женщинами из группы повышенного риска, улучшится. Это улучшение будет пропорционально числу женщин из группы малого риска, которым проводится лечение этими препаратами. Но никакого влияния на общую перинатальную смертность населения это иметь не будет. Внешне хорошие результаты способствуют ускоренному внедрению метода. Чем чаще препарат применяется при отсутствии к тому показаний, тем «лучше» результаты. Чем лучше результаты, приписываемые широкому применению лекарства, тем больше веры в сам метод, тем больше проявляется тенденция к расширению показаний для вмешательства и тем больше в свою очередь снижается перинатальная смертность, приближаясь к общему уровню для всего населения, но никогда не превосходя его.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятно, вопрос о том, желательно или нет назначение лекарственных препаратов при преждевременных родах, требует тщательного пересмотра. Есть какое-то отсутствие логики в том, что сначала женщину серьезно предупреждают о вреде употребления алкоголя во время беременности. Затем, когда у этой женщины начинаются преждевременные роды, и когда плод ее испытывает максимальный риск от того, что не готов

приспособиться к внеутробному существованию, ей в качестве лекарства назначают такое количество этанола, что она совершенно пьянеет, и возникает опасность развития аспирационной пневмонии или даже угрожающего жизни ацидоза. Это безусловно вредно для плода. Вероятно, это первый случай в истории, когда считается неэтичным назначать беременной женщине β -миметические препараты, которые в целом, как было продемонстрировано, способны вызвать боль за грудиной, документально подтвержденную ишемическую болезнь сердца, а введенные в сочетании с кортикостероидами — даже легочную гипертензию и смерть.

Правило *primum non nocere* («во-первых, не вреди», лат.) не следует отвергать во имя лечения, польза которого не доказана, в то время как вред, который оно в некоторых случаях наносит матери и плоду, очевиден. Если терапия не приносит пользы и потенциально опасна для матери или ребенка, нет смысла ее применять.

Недостаточно сказать, что эти лекарственные препараты не годятся для матерей с сердечно-сосудистой патологией, которых следует выявлять и наблюдать отдельно от женщин, которым такие лекарства можно назначать. Два смертных случая в ФРГ и один в США объяснялись заболеваниями сердца. В каждом из этих случаев смерть была связана с применением β -миметического препарата [54].

Внедрение в медицинскую практику возможных новшеств, не имеющих под собой логической основы, может оказать глубокое влияние на всю систему медицинского обслуживания. Стоит таким процедурам получить широкую популярность в области акушерства, как потом потребуется очень длительное время, чтобы изжить их из клинической практики, даже и после того, как будут собраны убедительные доказательства их неэффективности и потенциальной опасности. Например, мы раньше лечили угрожающий аборт такими препаратами, как экстракт желтого тела, эстрогены в сочетании с прогестероном или один прогестерон. Даже после того, как было совершенно очевидно продемонстрировано, что ни одно из этих веществ само по себе или в сочетаниях не влияет на сохранение беременности при угрожающем аборте, практика их применения продолжалась: многие врачи считали, что вреда от этого нет и что будет психологически правильно предложить беременной хоть какое-нибудь лечение. Потребовалось очень много времени, чтобы отучить новое поколение врачей от подобных беспричинных действий. Теперь, по-видимому, создано такое же положение с применением токолитических препаратов.

Можно совершенно точно предсказать, что в течение ближайших лет широкое использование токолитических препаратов для сохранения беременности будет продолжаться. По причинам, о которых мы уже говорили, это стремление к активному вмешательству внешне приведет к якобы «хорошим результа-

там», а эти препараты будут и дальше назначать все большему и большему числу беременных. Среди принимающих токолитические препараты будет постоянно расти доля женщин, которые с самого начала ни в каком лечении не нуждаются; убеждение же врачей в ценности этого вида лечения будет укрепляться, потому что исход беременности почти всегда будет благоприятным. Прискорбно, что использование таких препаратов будет сокращаться только после того, как достаточно большое число женщин умрут в результате их применения. Позволю себе высказать предположение, что применение этих препаратов прекратится прежде, чем будут полностью изучены их действие, степень их безопасности для плода и влияние на перинатальный исход.

В передовой статье Британского медицинского журнала (*British Medical Journal*) [9] приведено тщательно обдуманное резюме по обсуждаемому вопросу: «Принимая во внимание все обстоятельства и рассуждая с точки зрения исхода беременности для плода, применение лекарственных препаратов с целью сохранения беременности обычно не является необходимостью, часто неэффективно, а иногда приносит вред. В самом деле, если ретроспективно проанализировать все случаи угрожающих и начавшихся преждевременных родов, то выясняется, что специфическое лечение потенциально пригодно лишь для относительно немногих женщин. В большинстве случаев либо осложняющие факторы диктуют необходимость немедленного родоразрешения, либо уже при поступлении у беременной идут активные схватки. Более вероятно, что перинатальная заболеваемость и смертность снизятся, если уделять основное внимание выявлению беременных женщин, относящихся к группе повышенного риска, и более ранней их госпитализации, а также принять меры, чтобы обеспечить появление на свет детей группы повышенного риска в оптимальных условиях перинатальных центров».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abramson A., Reid D. E.* Use of relaxin in treatment of threatened premature labor. — *J. clin. Endocr.*, 1955, **15**, 206—209.
2. *Anderson A.* In: *Pre-term Labour (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)*, edited by A. Anderson, R. Beard, M. J. Brudenell, P. M. Dunn, 4. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
3. *Anderson A.* In: *Pre-term Labour (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)*, edited by A. Anderson, R. Beard, M. J. Brudenell, P. M. Dunn, 48. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
4. *Baillie P., Meehan F. P., Tyack A. J.* Treatment of premature labor with orciprenaline. — *Brit. Med. J.*, 1970, **4**, 154—155.
5. *Barden T. P., Peter J. B., Merkatz I. R.* Ritodrine hydrochloride: a betamimetic agent for use in preterm labor. I. Pharmacology, clinical history, administration, side effects and safety. — *Obstet. and Gynec.*, 1980, **56**, (1), 1—6.

6. *Borberg C., Gillmer M. D. G., Beard R. W., Oakley N. W.* Metabolic effects of beta-sympathomimetic drugs and dexamethasone in normal and diabetic pregnancy. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, 184—189.
7. *Brady J. P., Williams H. C.* Magnesium intoxication in a premature infant. — *Pediatrics*, 1967, **40**, 100.
8. *Brazy J. E., Purkin M. D.* Effects of maternal isoxsuprine administration on preterm infants. — *J. of Pediatr.*, 1979, **94**, 444—448.
9. *Editorial.* Drugs in threatened premature labour. — *Brit. Med. J.*, 1979, **1**, 71.
10. *Caldeyro-Barcia R., Alvarez H., Poseiro J. J.* Action of morphine on the contractility of the human uterus. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1955, **6**, (2), 171—188.
11. *Castren O., Gummerus M., Saarikoski S.* Treatment of imminent premature labour. — *Acta obstet. gyn. scand.*, 1975, **54**, 95—100.
12. *Chew W. C., Lew L. C.* Ventricular ectopics after salbutamol. — *Lancet*, 1979, **2** (9156—7), 1383—1384.
13. *Cook L. N., Shott R. J., Andrews B. F.* Acute transplacental ethanol intoxication. — *Am. J. dis. Child.*, 1975, **129**, 1075—1076.
14. *Currie D.* Vitamin E in treatment of habitual abortion. — *Brit. med. J.*, 1937, **2**, 1218—1219.
15. *Dawson A. M., Davies H. J.* The effect of intravenous and oral salbutamol on fetus and mother in premature labor. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1977, **84**, 348—353.
16. *Elden C. A.* The treatment of habitual abortion by progesterone. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1938, **35**, 648—652.
17. *Elliott H. R., Abdulla U., Hayes P. J.* — *Brit. med. J.*, 1978, **2**, 799.
18. *Elliot J. P., O'Keefe D. F., Greenberg P., Freeman R. K.* Pulmonary edema associated with magnesium sulfate and betamethasone administration. — *Am. J. Obstet. and Gynec.*, 1979, **134** (6), 717—719.
19. *Epsten M. F., Nicholls E., Stubblefield P. G.* Neonatal hypoglycemia after beta-sympathomimetic tocolytic therapy. — *Obstet. and Gynec. Surv.*, 1979, **34**, 759—761.
20. *Fuchs F., Fuchs A. R., Poblete V. G., Risk A.* Effect of alcohol on threatened premature labor. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, **99**, 627.
21. *Fuchs F.* Prevention of prematurity. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **126**, 809—817.
22. *Fuchs F.* Discussion of previous reference. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **126**, 820.
23. *Greenhouse B. S., Hook R., Hehre F. W.* Aspiration pneumonia following intravenous administration of alcohol during labor. — *J.A.M.A.*, 1969, **210**, 2392—93.
24. *Hemminki E., Starfield B.* Prevention and treatment of premature labour by drugs: review of controlled clinical trials. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, 411—417.
25. *Hendrick C. H.* Delivery patterns and reproductive efficiency among groups of differing socioeconomic status and ethnic origins. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, **97**, 608—624.
26. *Ingemarsson I.* Effect of terbutaline on premature labor—a double-blind placebo-controlled study. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **125** (4), 520—524.
27. *Jacobs M. M., Knight A. B., Arias F.* Maternal pulmonary edema resulting from betamimetic and glucocorticoid therapy. — *Obstet. and Gynec.*, 1980, **56**, (1), 56—59.
28. *Johnson J. W. C., Austin K. L., Jones G. S. et al.* Efficacy of 17 α -hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. — *New Engl. J. Med.*, 1975, **293** (14), 675—680.
29. *Johnson J. W. C., Lee P. A., Zachary A. S. et al.* High-risk prematurity—progestin treatment and steroid studies. — *Obstet. and Gynec.*, 1979, **54** (4), 412—417.
30. *Keirse M. J. N. C., Rush R. W., Anderson A. B. M., Turnbull A. C.* Risk of pre-term delivery in patients with previous pre-term delivery and/or abortion. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, (2), 81—85.

31. *Kubli F.* In: Pre-term Labour (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) edited by A. Anderson, R. Beard, M. J. Brudenell, P. M. Dunn, 1977, 218—220.
32. *Lazar B. S., Dreyfus J., Gueguen S., Papiernik E.* Comparison of two successive policies of cervical cerclage for the prevention of pre-term birth.—*Europ. J. Obstet. Gynec. Repr. Biol.*, 1979, 9 (5), 307—312.
33. *Ley L.* Treatment of habitual abortion with Vitamin C.—*Munch. med. Wschr.*, 1937, 84, 1814—1816.
34. *Liggins G. C., Vaughan G. S.* Intravenous infusion of salbutamol in the management of premature labor.—*J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1973, 80, 29—33.
35. *Lipshitz P. M., English I. C.* Hypermagnesemia in the newborn infant.—*Pediatrics*, 1967, 40, 865.
36. *Lipshitz P. M.* The clinical and biochemical effects of excess magnesium in the newborn.—*Pediatrics*, 1971, 47, 501—509.
37. *Liu D. T. Y., Blackwell R. J.* The value of a scoring system in predicting outcome of pre-term labour and comparing the efficacy of treatment with aminophylline and salbutamol.—*Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, 85, 418—424.
38. *Majewski J. I., Jennings T.* A uterine relaxing factor for premature labor.—*Obstet. and Gynec.*, 1955, 5, 649—652.
39. *Majewski J. T., Jennings T.* Further experiences with a uterine-relaxing hormone in premature labor.—*Obstet. and Gynec.*, 1957, 9, 322—325.
40. *Martin D. H., McDevitt D. G.* Salbutamol in the management of premature labour: a preliminary report.—*Ir. J. Med. Sci.*, 1977, 146, 424—429.
41. *Merkatz I. R., Peter J. B., Barden T. P.* Ritodrine hydrochloride: a betamimetic agent for use in preterm labor II. Evidence of efficacy.—*Obstet. Gynec.*, 1980, 56 (1), 7—12.
42. *Ng S. C., Tambyraja R. L., Patnam S. S.* Inhibition of preterm labour with fenoterol.—*Singapore J. Obstet. Gynaec.*, 1979, 10 (1), 17—22.
43. *Ott A., Hayes J., Polin J.* Severe lactic acidosis associated with intravenous alcohol for premature labor.—*Obstet. and Gynec.*, 1976, 48 (3), 362—364.
44. *Renaud R., Iremann M., Gandar P., Flynn M. J.* The use of ritodrine in the treatment of premature labor.—*J. Obstet., Gynec. Brit. Cwlth.*, 1974, 81, 182—186.
45. *Ries G. H.* Kasuistische mitteilung uber dass auftreten einer myokardischämie unter medikamentöser tokolyse mit ritodrin (pre-par).—*Geburts. u. Frauenheilk.*, 1979, 39, 33—37.
46. *Rogge P., Young S., Goodlin R.* Pulmonary edema.—*Lancet*, 1979, 1, (8124), 1026—1027.
47. *Rosenfeld S. S.* Habitual abortion: treatment by injection of pregnancy serum.—*New York State J. Med.*, 1938, 38, 440—443.
48. *Seppala M., Rasha N. C. R., Tamminen Y.* Ethanol elimination in a mother and her premature twins.—*Lancet*, 1971, 1, 1188.
49. *Sica-Blanco Y., Rozada H., Remedio M. R.* Effect of mepredine on uterine contractility during pregnancy and labor.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 97, 1096—1100.
50. *Smith O. W., Smith G.* The influence of diethylstilbestrol on the progress and outcome of pregnancy as based on a comparison of treated and untreated primigravidas.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1949, 50, 994—1005.
51. *Spellacy W. N., Cruz A. C., Birk S. A., Buhl W. C.* Treatment of premature labor with ritodrine: a randomized controlled study.—*Obstet. and Gynec.*, 1979, 54 (2), 220—223.
52. *Steel I. M., Parboosingh J.* Insulin requirements in pregnant diabetics with premature labour controlled by ritodrine.—*Brit. med. J.*, 1977, 1, 880.
53. *Steer C. M., Petrie R. H.* A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, 129 (1), 1—4.
54. *Stone S. R., Pritchard J. A.* Effect of maternally administered magnesium sulfate on the neonate.—*Obstet. and Gynec.*, 1970, 35, 574—577.

55. *Stubblefield P. G.* Pulmonary edema occurring after therapy with dexamethasone and terbutaline for premature labor: a case report. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, **132**, 341—342.
56. *Thomas D. J. B., Dove A. F., Alberti K. G. M. M.* Metabolic effects of salbutamol infusion during premature labour. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1977, **84**, 497—499.
57. *Tinga D. J., Aarnoudse J. G.* Post-partum pulmonary edema associated with preventive therapy for premature labour. — *Lancet*, 1979, **1**, (8124), 1026.
58. *Tsang R. C.* Neonatal magnesium disturbances. — *Am. J. Dis. Child.*, 1972, **124**, 282—293.
59. *Tsuei J. J., Lai Y. F., Sharma S. D.* The influence of acupuncture stimulation during pregnancy. — *Obstet. and Gynec.*, 1977, **50** (4), 479—488.
60. *Wallace R. L., Caldwell D. L., Ansbacher R., Otterson W. H.* Inhibition of premature labor by terbutaline. — *Obstet. and Gynec.*, 1978, **51**, 387—392.
61. *Wesselius-de Casparis A., Thiery M., Yo Le Sian A.* et al. Results of double-blind, multicentre study with ritodrine in premature labour. — *Brit. med. J.*, 1971, **3**, 144—147.
62. *Zlatnik F. J., Fuchs F.* A controlled study of ethanol in threatened premature labor. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1972, **112**, 610—612.
63. *Zuckerman H., Reiss U., Rubinstein I.* Inhibition of human premature labor by indomethacin. — *Obstet. and Gynec.*, 1974, **44**, 787—792.

8. ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ: ПРИМЕНЕНИЕ β -МИМЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Р. А. ЧЕЗ (R. A. CHEZ)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время имеются четыре основные группы фармакологических препаратов, применяемых для сохранения беременности: раствор сульфата магния, этанол, ингибиторы простагландинсинтетазы и β -адренергические стимуляторы. В настоящее время последние все шире применяются, их называют также β -агонистами или β -миметическими препаратами. Первоначально они вошли в фармакопею как бронхорасширяющие средства, а теперь их назначают женщинам при преждевременных родах в виде таблеток, аэрозолей, подкожных или внутривенных инъекций. В целом они применяются с переменным успехом, не являются специфическими токолитическими препаратами и вызывают побочные явления самой различной степени тяжести. Я считаю, что в ближайшие несколько лет большинство акушеров будут предлагать беременным именно β -миметические препараты. Я также думаю, что постепенно их заменят токолитические препараты более избирательного действия.

β -Адренергические реакции

Расслабление клетки миометрия — это результат действия β_2 -адренергетиков. Есть и другие явления, связанные с β_2 -адренергетиками, имеют также место реакции, опосредованные β_1 -, α_1 -, α_2 -адренергетиками и допаминергетиками. Exton [16], Steer [46] проанализировали известную на сегодня информацию об адренергетических рецепторах. Большая часть этой информации получена недавно. Изучение рецепторов проходит сейчас на молекулярном уровне; прослеживаемые физиологические изменения соотносятся с кинетическими явлениями *in vitro*; выявляются и изучаются видовые различия. В свете полученных знаний пересматривается общепринятая классификация биохимических и биофизических реакций на стимуляцию рецепторов агонистами и антагонистами. Хотя границы между ними не очень четкие, а иногда накладываются друг на друга, но если клиницист разбирается в стандартной классификации β -адренергических рецепторов, это поможет предугадать системные реакции на применение β -миметических препаратов, не имеющих отношения к матке. Ahlquist [1] распределил адренергические рецепторы в соответствии с действием ряда катехоламинов — эпинефрина, норэпинефрина и изопротеренола. Он разграничил группы α - и β -препаратов по силе воздействия. Изо-

протеренол обладает наиболее сильным воздействием на β -рецепторы, а норэпинефрин — на α -рецепторы. Lands с соавт. [27] далее подразделили рецепторы на β_1 и β_2 , опять-таки в соответствии с их относительной реактивностью на симпатомиметические амины. В настоящее время уже получены новые данные о молекулярной природе рецепторов на поверхности клетки, и мы знаем, что связывание вещества с рецептором есть явление быстрое и обратимое.

Sutherland, Robinson, Butcher [48] открыли фермент клеточной мембраны — аденилатциклазу, установив таким образом связь между β -адренергическим рецептором и биохимическими изменениями в клетке. Эти изменения происходят по принципу каскада: от образования циклического АМФ через активацию зависимой белковой киназы и фосфорилиацию метаболических ферментов к воздействию на концентрацию ионов кальция в цитозоле. Концентрация ионов кальция в цитозоле является важным регулятором активности ферментов, и многие клеточные процессы протекают с изменением обмена кальция в цитозоле.

Взаимодействие волокон миозина и актина определяет сократительную способность. Важным регуляторным процессом является фосфорилирование легкой цепи миозина под действием кальцийзависимой специфической киназы. β -Миметические препараты стимулируют производство циклического АМФ.

Механизм действия β -миметического препарата скорее всего опосредован связыванием препарата с β -рецептором клетки миометрия. В результате происходит стимуляция аденилатциклазы, которая приводит к образованию циклического аденозинмонофосфата из его предшественника. Последующая активация белковой киназы и другие действия ферментов включают механизмы накопления и вызывают снижение концентрации свободно циркулирующих ионов кальция в цитозоле. Снижение концентрации ионов кальция расслабляет мышечную клетку и тем самым миометрий. Таким образом, β -миметические препараты являются токолитическими.

β -Рецепторы представляют собой часть общей адренергической системы организма. Нет данных, что β -рецептор клетки миометрия отличается от β -рецепторов, имеющих в других частях тела. Расслабление матки — это реакция β_2 . β_2 -Адренергическая стимуляция связана также с расширением бронхов, гликогенолизом печени и мышц, выделением инсулина панкреатической β -клеткой и расширением периферических артериол. β_1 -Адренергические реакции включают ионотропное и хронотропное воздействие на миокард, разложение жиров и расслабление тонкого кишечника.

β -МИМЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

β -Миметические препараты, применяемые с целью сохранения беременности, в фармакологическом отношении представляют собой симпатомиметические амины. Innes, Nickerson [24]

дают подробную информацию по этой проблеме. В целом эти препараты обладают способностью возбуждать деятельность периферической, сердечной и центральной нервной системы, подавлять активность периферической нервной системы и метаболические изменения. Нельзя избирательно активизировать только β_1 - или только β_2 -рецепторы. Клиническое проявление только одного определенного эффекта в организме женщины зависит от дозы препарата. Препараты, оказывающие сходное действие, различаются по степени активности. Наконец, эндокринные и другие физиологические изменения, вызванные беременностью, возможно, создают среду, усиливающую или понижающую реактивность рецепторов.

Фенилэтиламин представляет собой исходное соединение для симпатомиметических аминов. Подотдел токолитических веществ чаще всего имеет замещения гидроксильных групп на 3-й, 4-й и 5-й части бензольного кольца. Два атома углерода и конечная аминогруппа боковой цепи группы этиламина допускают и другие замещения. Степень или размер замещения на аминогруппы, а также наличие гидроксильных групп в позициях 3 и 5 способствуют избирательной стимуляции β_2 -рецепторов. К этой категории относятся все препараты, применяемые в настоящее время в клинике с целью сохранения беременности: орципреналин, тербуталин, фенотерол, изоксуприн, ритондин и сальбутамол.

Наличие 5-гидроксильной группы несколько снижает эффективность препарата при приеме внутрь вследствие усиленного желудочно-кишечного метаболизма. Кроме того, замещение на атомах углерода алифатической части видоизменяет чувствительность к окислению моноамином и к соотношению периферической и центральной стимуляции. Оптический изомеризм двух атомов углерода может также повлиять на степень как периферической, так и центральной активности.

Чистого β_2 -стимулятора не существует. Однако о таких препаратах говорится в рекламных объявлениях и некоторых медицинских статьях. Возможно, такая идея возникла вследствие различий в системах приема, назначаемых с различными терапевтическими целями. Некоторые из β -миметических препаратов, применяемых для сохранения беременности, поступают на рынок как препараты для лечения бронхиальной астмы, поскольку оказывают бронхолитическое действие. Если препарат назначается в виде аэрозолей, перорально или подкожно для лечения бронхиальной астмы, активность β_1 не наблюдается. Однако при больших дозах, назначаемых внутривенно для сохранения беременности потенциальная активность β_1 часто проявляется. Эти препараты свободны от прямой α -активности.

Токолитические вещества не метаболизируются ни моноаминоксидазой, ни катехолметилтрансферазой. Точный путь метаболизма этих препаратов в клетках миометрия неизвестен. В соответствии с методом введения, они выделяются почками

либо в свободном, либо в конъюгированном виде, причем в последнем случае благодаря деятельности печени и желудочно-кишечного тракта. Внутривенный метод введения обеспечивает гораздо более сильное биологическое действие, чем пероральный. Хотя данных о результатах у беременных женщин очень мало, период полураспада препаратов измеряется в минутах при внутривенном введении, и продолжается в течение 4 ч при пероральном приеме. Сведений о накоплении препаратов в тканях не имеется, экскреция в основном заканчивается через 12 ч.

Клиническое применение (эффективность)

В большинстве сообщений по этой проблеме говорится об успешном применении β -миметических препаратов для сохранения беременности. Далее, в сравнении с другими терапевтическими средствами, использованными в контрольных группах, β -миметические препараты обычно дают более хорошие результаты, как, например, в следующих сравнительных исследованиях: ритодрин и этанол [23, 35], тербуталин и плацебо [23], ритодрин и плацебо [53], изоксуприн, нилидрин, этанол и плацебо [11] и изоксуприн и плацебо [12, 13]. Неблагоприятные результаты получены при сравнении следующих препаратов: сальбутамола с этанолом [42] и ритодрина и плацебо [44].

Достоверность сравнений и определение эффективности применения можно оспаривать. С точки зрения клинициста, вопрос состоит в том, насколько назначение β -миметических препаратов лучше, чем другие методы лечения, и что значит успешное применение. Мне не хочется приводить процентные соотношения, заимствованные из медицинских публикаций, хоть я «уверен» на основании личного опыта и данных литературы, что для сохранения беременности использование β -миметических препаратов лучше и результативнее, чем соблюдение постельного режима с гидратацией, прием этанола и раствора сульфата магния.

Проанализируем медицинскую литературу по данному предмету. Даже если не учитывать, что стандартного определения преждевременных родов нет, что этиология их многообразна, что многое зависит от того, цел или разорван преждевременно плодный пузырь, определение критериев успешного применения многих препаратов остается спорным. Некоторые (но не все) из нижеисследующих показателей в разное время принимались за критерии успеха: количество дней отсрочки до родов; число родов, отсроченных по меньшей мере до 36 нед беременности; частота неонатальной смертности, частота рождения детей с массой тела более 2499 г; частота респираторного дистресс-синдрома и срок внутриутробного развития плода в момент рождения. Критерием успешного применения можно считать

также число детей, родившихся с массой тела более 1250 или 1500 г или родившихся после 33 нед внутриутробного развития, поскольку в настоящее время такие новорожденные довольно часто выживают в большинстве неонатальных центров. В более узком смысле, успешным можно считать число родов, которые удалось задержать по крайней мере на 48 ч, пока принимались другие терапевтические меры, такие, как возбуждение поверхностно-активных веществ кортикостероидами.

Исходя из опубликованных сведений, можно считать, что по каждому из этих критериев результаты, полученные в группе больных, леченных β -миметическими препаратами, обычно оказывались значительно лучше таковых в контрольной группе.

Наиболее часто применяются пять β -миметических препаратов. Проводились исследования, где один β -миметический препарат сравнивался с другим в плане β_2 -избирательности и связанного с этим отсутствием побочных реакций, а также по эффективности в плане снижения частоты и силы сокращения матки [11, 31, 32, 38, 39, 40].

Изучение одного вещества, сравнительные исследования действия нескольких веществ отличаются друг от друга по целому ряду параметров, таких, как контрольные группы женщин, у которых применялось плацебо; назначение постельного режима, гидратации, одновременный прием других медикаментов; способ введения; схема дозировки, включая величину дозы и продолжительность курса; длительность постельного и амбулаторного режима; или срок беременности, на котором началась терапия. При многоцентровых исследованиях, в популяциях женщин могут наблюдаться большие различия: 1) в этиологии преждевременных родов у разных подгрупп; 2) в скорости подбора обследуемых; 3) в сроках подбора достаточного числа обследуемых для сравнения; 4) в числе обследованных; 5) в причинах отсева обследуемых. Когда впоследствии общие результаты объединяются, важные различия иногда стираются или исчезают.

Далее, хотя исследователь-клиницист считает своим правом рандомизированный подбор обследуемых, перспективный сбор данных, применение плацебо и «двойной слепой» метод исследования, реальная клиническая практика диктует иное. Например, «двойной слепой» метод и принцип плацебо, могут оказаться невыполнимыми, поскольку физиологические изменения, вызванные действием медикаментов, подскажут исследователю, к какой группе принадлежит обследуемая. Кроме того, на клинициста-исследователя оказывают психологическое давление сотрудники больницы, если они верят, что тот или иной препарат эффективен, и знают, какое именно вещество получает наблюдаемая. Недавняя работа по применению ритодрина отражает многие из этих моментов [3, 35].

β -Миметические препараты можно применять как активные токолитические средства для сохранения беременности. Недав-

но Агентство США по вопросам питания и медикаментов одобрило применение ритодрина в Америке для сохранения беременности, и, таким образом, теперь мы имеем стандарт, с которым можно сравнивать другие, не имеющие официального одобрения токолитические вещества. Могут выявиться различия в избирательном действии на мышцы матки и отсутствие других специфических влияний, поэтому крайне необходимо проведение дополнительных клинических исследований на соответствующей научной методологической основе [19].

Клиническое применение (побочные действия на организм матери)

Побочные действия β -миметических препаратов объясняются их воздействием на рецепторы β_1 и β_2 , имеющих в других органах. Все имеющие место в настоящее время агонисты вызывают те или иные побочные явления, причем у разных женщин они проявляются по-разному. Частота и сила их снижаются при приеме внутрь по сравнению с инъекциями, что объясняется действием принципа биодоступности.

Стимуляция β_1 -адренергических рецепторов приводит к хронотропным и ионотропным воздействиям, которые в сочетании усиливают сердечный выброс. Так, Bieniartz, Ivankovich, Scomenga [5] путем прямых измерений установили его увеличение на 50%. Частота пульса может возрасти на 15—50 ударов; это, по-видимому, связано с дозой препарата. Адренергическая стимуляция повышает проводимость импульса через предсердия, сокращает рефрактерный период в атриовентрикулярном узле и ускоряет проводимость через систему Гиса — Пуркинье. Наступление тахикардии и ее степень соответствуют началу сокращений матки и степени его активности [32]. Нет данных, что метаболический субстрат и потребность сердца в кислороде могут превысить норму при такой степени тахикардии, и в работе, где определенно изофермент креатинкиназы МВ [34], не установлено повреждений миокарда. Больные ощущают сердцебиение, боль за грудиной, причем иногда настолько сильную, что необходимо бывает уменьшить дозу препарата.

Стимуляция β_2 -рецептора приводит к расширению артериол сердечной мышцы, скелетных мышц, органов брюшной полости и почечной сосудистой системы. Усиливается периферическое кровообращение [37]. Это может привести к относительной гипотонии с понижением диастолического давления на 20 мм рт. ст. Систолическое давление может остаться неизменным, повыситься или понизиться на 20 мм рт. ст. [2, 12, 28, 32, 38]. Полученное в результате среднее артериальное давление либо остается неизменным, либо понижается. Напряжение пульса изменяется незначительно или совсем не изменяется. Гипотония

стимулирует барорецепторы, что может привести к усилению сердечного выброса и относительной гипертонии. У больных наблюдаются симптомы беспокойства, приливы крови к лицу, ощущение тепла и иногда — головокружение. Целенаправленная внутривенная гидратация кристаллоидным раствором перед вливанием β -миметического препарата и положение беременной на левом боку сводит к минимуму частоту и выраженность гипотонии.

По-видимому, у женщин с гипертонией беременности, получающих β -миметические препараты, не возникает специфической чувствительности к гипотонии или гипертонии. Miller с соавт. [36] обнаружили у таких больных возрастающую гипоксию плода и ацидемию.

Об отеке легких сообщается в нескольких работах, авторы которых выявили одну или несколько больных из изучаемой группы [2, 14, 41, 47, 51]. Это явление, в частности, наблюдалось при внезапном прекращении приема препарата после родов без надлежащего подавления лактации, в особенности в тех случаях, когда одновременно с β -миметическими препаратами вводились кортикостероиды для ускорения созревания легких у плода. У таких женщин ранее не отмечалось никаких сердечно-сосудистых заболеваний и никаких симптомов отечности тканей. Выдвигалось мнение, что отек легких происходит вследствие увеличения объема крови и низкого коллоидного осмотического давления, но это не подтвердилось. В каждом случае отмена препарата приводила к быстрому восстановлению нормального ОЦК и осмотического давления.

У наблюдаемых были изучены степень перераспределения кровотока через расширенные русла периферических сосудов и вероятность усиления маточного кровотока [10, 25, 30]. Измерения у людей необходимо проводить косвенным методом с применением радиоактивных изотопов. Один ученый, работавший с ксеноном, не обнаружил доказательств увеличения кровотока, а другой, применявший индий, такие доказательства нашел. Необходимо выяснить также, чувствительны ли артерии матки и плаценты к β -миметической стимуляции. Очевидно, в этом аспекте представляет интерес сообщение Huszar, Bailey [22] о том, что гладкая мускулатура в ворсинках и сосудах плаценты содержит актин и миозин. Их взаимодействие осуществляется при помощи фосфорилирования, на регуляторные цепи которого влияет уровень кальция, а поток ионов кальция вызывается секрецией циклического АМФ. β -Адренергические рецепторы обнаружены во фракциях оболочек плаценты человека [54]. Поэтому следует рассмотреть теоретическую возможность того, что маточно-плацентарный кровоток у женщины может изменяться под действием адренергических миметиков и антагонистов.

Фирмы-изготовители предлагают β -миметические препараты в качестве бронхорасширяющих средств, поскольку они приво-

дят к повышению максимальной скорости выдоха, снижению сопротивления выдыхаемому потоку и увеличению жизненной емкости легких. Теоретически возможно, что повышенная доза β -миметического препарата, введенная постоянно получающей этот препарат женщине, вызовет парадоксальную реакцию сужения бронхов вследствие привыкания к препарату.

Симпатомиметические амины стимулируют центральную нервную систему. У беременных, получающих эти препараты, наблюдается дрожание, нервозность, беспокойство, тремор рук, сонливость и головокружение.

Гиперадренергическое состояние является одним из признаков гиперфункции щитовидной железы. У беременных с неподдающимся лечению тиреотоксикозом прием препарата этой группы может вызвать тиреоидный криз.

Кроме того, у принимавших β -миметические препараты наблюдались и другие явления, включая аллергический дерматит [21], непроизвольное мочеиспускание, при больших дозах — снижение количества тромбоцитов, обусловленное воздействием этих препаратов на активность аденилатциклазы в тромбоцитах человека [26].

У многих обследованных возникает тошнота, а у некоторых — рвота. Этиологически это может происходить вследствие возбуждения центральной нервной системы или прямого влияния β_1 -миметического препарата на тонкий кишечник, желудок и желчный пузырь, с понижением тонуса и двигательной активности.

После избыточной катехоламиновой стимуляции и других средовых изменений может наблюдаться снижение числа β -адренергических рецепторов [46]. При применении β -миметических препаратов для сохранения беременности отмечалось быстрое привыкание к ним [29, 56].

Когда роды начинаются после курса терапии, их длительность не увеличивается, частота развития дистоции шейки матки и послеродовой атонии не повышается.

По причинам, которые пока не выяснены, в двух наблюдениях было обнаружено понижение, а в одной — повышение содержания прогестерона в периферической крови [4, 12, 55]. Уровень 17β -эстрадиола повысился или не изменился [4, 55]. Нарушений в содержании плацентарного лактогена не обнаружено [4, 43, 55].

Стимуляция производства циклического АМФ приводит к фосфорилированию гликогенолитических ферментов печени с последующей гипергликемией. Опасно также повышение резистентности инсулина в периферической крови. Длительность гипергликемии при парентеральном введении β -миметических препаратов не изучена. Однако при длительном пероральном приеме не наблюдалось нарушения глюкозного баланса или гипергликемии [6]. Степень и длительность гипергликемии, может, возможно, являться диагностическим признаком невыяв-

ленного диабета во время беременности, но может также зависеть от питания матери.

Гиперинсулинемия возникает как вследствие реакции на гипергликемию, так и в результате прямой стимуляции β_2 -рецепторов клеток островков поджелудочной железы. Повышение уровня С-пептида обусловлено присутствием его в проинсулине. Неясно, имеется ли здесь прямое воздействие на α -клетку поджелудочной железы или обнаруженный в отдельных случаях повышенный уровень глюкагона является следствием гипергликемии у женщин с относительной нехваткой инсулина [2, 6, 8, 17, 33, 43, 45, 49, 50].

Многие ученые считают, что сахарный диабет является противопоказанием к применению β -миметических препаратов. Однако если клиницист понимает, что у беременной может начаться гипергликемия, и каждый час следит за уровнем глюкозы в крови, соответственно увеличивая количество экзогенного инсулина, то таким образом можно поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови. У беременных, страдающих диабетом, отмечался кетоацидоз, и метаболические изменения у них были слишком резко выражены, может быть вследствие относительной нехватки инсулина [45, 50]. Одновременное введение дексаметазона для ускорения созревания легких плода способствует тому, что вызванная β -миметическими препаратами гипергликемия проявляется очень остро у страдающих диабетом, но у здоровых женщин это, возможно, и не так.

Усиленный приток калия в клетку происходит как отражение обусловленного инсулином поступления глюкозы в клетку, а также как непосредственное воздействие на натриево-калиевую транслокацию и, возможно, на проницаемость мышечной клетки. В результате возникает гипокалиемия [52], но изменений на ЭКГ обычно не наблюдается, и отрицательных результатов не выявлено. Поскольку это не истинное истощение запасов калия в организме, а перераспределение из внеклеточного отдела во внутриклеточный, то заместительная терапия не нужна.

По прекращении вливания быстро наступает нормализация. Изменений содержания магния, кальция и фосфата в крови не обнаружено [49].

β_1 -Стимуляция разложения жиров вызывает мобилизацию свободных жирных кислот и глицерола. Высокий уровень свободных жирных кислот приводит к усилению синтеза ацетоацетил-КоА, а затем β -оксибутирата и ацетоацетата. Усиленный гликогенолиз в мышечной ткани связан с повышением содержания лактата в циркулирующей крови. Высказано предположение, что глюконеогенез усиливается в присутствии большого количества субстрата. Определенные органические кислоты, образующиеся в результате усиленного кетогенеза и повышенного мышечного гликогенолиза, могут вызвать снижение рН в материнской крови.

Первостепенную важность имеет вопрос: насколько безопасен препарат? В экспериментах на животных LD_{50} значительно превышает нормальный терапевтический диапазон, и, возможно, такое же соотношение имеет место и у человека. Сотни тысяч женщин получали эти препараты. Смертные случаи у матерей отмечаются очень редко, хотя сообщалось по меньшей мере о 2 таких наблюдениях [2]. У одной из женщин был обнаружен вирусный миокардит, у другой — врожденная кардиомиопатия. Нужно всегда помнить, что воздействие β_1 -миметического препарата может привести к выявлению ранее недиагностированного заболевания миокарда или способствовать развитию такого заболевания. Страдающие легочной гипертензией или имеющие суженный выход из левого желудочка, как, например, при гипертрофическом субаортальном стенозе, получающие терапию с целью подавления родовой деятельности, чаще подвергаются особому риску по мере усиления сердечного выброса. Если бы у беременных чаще снимали ЭКГ, то, вероятно, можно было бы заметить наличие аритмий. Отрицательное влияние общей анестезии галогенизированными углеводами при акушерской необходимости особенно опасно для страдающих аритмией сердца. Следует учесть, что сопутствующая гипокальциемия, вероятно, еще более осложняет это состояние.

Степень этих биохимических и биофизических изменений для любой индивидуальной больной предсказать невозможно. Кроме того, реакции на β_1 - или β_2 -раздражители не являются одинаковыми у всех женщин. Дополнительно к свойствам того или иного отдельного препарата очевидны большие различия в индивидуальной чувствительности женщин, а следовательно, и разное количество β_1 - и β_2 -рецепторов в любом органе или ткани. Поскольку у нас нет специфического маточного релаксанта, то необходимо помнить о возможности таких изменений, быть начеку и соответственно регулировать дозу препарата и схему его приема.

Клиническое применение (влияние на плод и новорожденного)

β -Миметические препараты проникают через плаценту человека. По кинетике перехода, объему распределения и константам равновесия у нас очень мало данных.

У плода человека имеются β -рецепторы, но стимулирующее действие препарата на клетки плода (или чувствительность плода к препарату) связано со сроком внутриутробного развития и со способностью плода метаболизировать этот препарат путем экскреции и связывания. Присутствие в плаценте и плоде катехолметилтрансферазы и моноаминоксидазы не имеет значения для метаболизма β -миметических препаратов в силу особенностей их химической структуры. Наблюдаемые у плода

изменения нельзя четко определить как непосредственные или вызванные фармакологически изменениями в материнском организме. В качестве примера можно привести нарушения частоты пульса, рН и уровня глюкозы в плазме плода.

Вообще говоря, изменения частоты пульса у плода непоследовательны, они наступают позже и нормализуются раньше, чем у матери. Сообщалось об учащении у плода пульса на 20 ударов в минуту после введения матери препарата [52]. Возможно, эти изменения не выходят за пределы нормальной вариабельности пульса. Кроме того, увеличение определяется как функция от первоначальной частоты сердцебиения плода, которую принимают за основу. А эта частота, возможно, уже отклонилась от нормы вследствие имеющегося у матери заболевания. Пульс также может изменяться как функция действия В-миметических препаратов на мать, как, например, в развившейся гипотонии. При инъекции β-миметического препарата в кожу головки плода проявилось его прямое действие на частоту сердцебиения [2].

После введения матери β-миметического препарата, обнаруживается, что уровень газов в крови у плода может увеличиваться, уменьшаться или оставаться без изменений. β-Рецепторы стимулируют разложение жиров и мышечный гликогенолиз, увеличивая, таким образом, уровень фиксированных органических кислот в организме матери, что может привести к снижению рН материнской крови. В дополнение к этому потенциальному косвенному источнику понижения рН плода, органические кислоты, производимые материнским организмом, также проникают через плаценту и прямо воздействуют на рН плода. Возможно, также, что агонист, вызывая разложение жиров и мышечный гликогенолиз у плода, производит в нем самом органические кислоты. Изучение газового состава крови плода и рН в его жидких средах, проведенное на женщинах, которым назначали β-миметические препараты для сохранения беременности, следует отличать от тех клинических исследований, в которых применялись инъекции препарата в больших дозах в экстренных случаях для лечения или предотвращения острого страдания плода. В этих случаях у плода уже могут быть различные отклонения. Врач стремится прекратить родовые схватки, чтобы создать среду для нормализации параметров при помощи физиологических механизмов.

Гипергликемия плода документально подтверждена у матерей с гипергликемией, развившейся на фоне приема β-миметических препаратов. В этих случаях гипергликемия плода вторична и возникает при помощи градиента трансплацентарной диффузии и/или прямого действия на гликогенолиз и глюконеогенез печени плода. Теоретически, вызванная таким образом гипергликемия плода при наличии ранее существовавшей гипоксии, обусловленной заболеванием матери, может усилить тенденцию к ацидемии и ацидозу плода.

По сравнению с контрольной группой в группе, где применялись β -миметические препараты, наблюдалась более высокая масса тела у новорожденных [10, 53]. Однако если размеры плода с самого начала соответствуют сроку внутриутробного развития, то масса тела при рождении может и не увеличиться. И, напротив, если до лечения наблюдалось замедление внутриутробного роста плода, то больше вероятности, что он увеличится в размерах. В качестве причины этого явления выдвигалась как хроническая гипергликемия плода, так и постоянно увеличенный кровоток матки с сопутствующим переносом питательных субстратов и газов, однако подтверждающих данных нет. Кроме того, многим женщинам в случае преждевременных родов предписывается постельный режим, что, возможно, достаточно для ускорения роста ранее гипотрофичного плода.

Обычно наблюдается значительное снижение частоты респираторного дистресс-синдрома у детей, родившихся после лечения матери β -миметическими препаратами во время беременности [7], но причинная связь неясна. Отмечено ускоренное созревание легких плода в условиях хронического внутриутробного стресса. Многие причины преждевременных родов связаны с хроническим «внутриматочным» стрессом. Другая связанная с этим перемена — количество выигранных при помощи эффективного токолиза дней, нужных для нормализации образования поверхностно-активных веществ. Прямых доказательств того, что β -миметические препараты непосредственно влияют на образование поверхностно-активных веществ у человека, не имеется, хотя в исследованиях на лабораторных животных такие данные получены.

Epstein, Nicholls, Stubblefield сообщают о 8 новорожденных с гипогликемией, продолжающейся в течение нескольких часов после их рождения. Матери этих детей получали β -миметические препараты [15]. Наблюдалась относительная гиперинсулинемия. Положение обострялось, если роды наступали вскоре после введения матери препарата в больших дозах. Brazu, Purkin [9] провели ретроспективный анализ данных о 43 детях, родившихся от матерей, которых лечили β -миметическими препаратами. По сравнению с контрольной группой, в леченой группе чаще наблюдались гипотония, гипокальциемия, гипогликемия, гипербилирубинемия, чаще встречалась непроходимость кишечника и избыточная желудочная секреция.

О специфических гиперадренергических реактивных состояниях у новорожденных сообщений не было. Некоторые клинические признаки таких состояний невозможно отличить от обычных незрелых механизмов гомеостаза, существующих у недоношенных детей. Следует помнить, что в буквальном смысле сотни тысяч женщин получали эти препараты в различных дозах до самых родов. Многие из них рожали в больницах, где новорожденных выхаживали умелые клиницисты в отделениях интенсивной терапии новорожденных. Скудость сообщений об отрица-

тельных последствиях позволяет с определенной уверенностью предположить, что эти препараты относительно безопасны в перинатальный период.

Greysz с соавт. наблюдали детей в течение 2 лет с момента рождения [18]. Их рост и развитие представляются нормальными. В различных отчетах и обзорах упоминаются и другие текущие длительные исследования, и ни в одном из них нет очевидных доказательств каких-либо аномалий умственного и физического развития. Разумеется, открытым остается теоретический вопрос о тонких изменениях, которые трудно выявить, поскольку для того, чтобы учесть все переменные, влияющие на развитие преждевременно родившегося ребенка, требуется провести обследование большого числа лиц. Однако, принимая во внимание метаболизм препарата, характер мест связывания и рецепторов, а также типы биофизических и биохимических изменений, связанных с адренергической стимуляцией, нет оснований предполагать, что у детей возникнут какие-либо нарушения в младенчестве или детском возрасте. Хотя экстраполировать экспериментальные данные не полагается, однако приятно сознавать, что чрезвычайно высокие дозы препаратов не вызвали никаких необычных реакций в экспериментах на крысах, мышах, кроликах, морских свинках, собаках и беременных овцах.

Клиническое применение (протокол, принятый в штате Пенсильвания)

Мы пользуемся этим протоколом в настоящее время. Он был разработан доктором Дж. Дж. Ботти с целью стандартизации применения β -миметического препарата тербуталина для сохранения беременности. Протокол этот пригоден для систематического применения любого другого β -миметического препарата, который врач решит назначить. Протокол представлен в виде, облегчающем составление информационно-инструктивного документа для среднего медицинского персонала, врачей-стажеров и других акушеров.

Диагностика преждевременных родов

Диагноз преждевременных родов ставится при сроке беременности менее 37 нед, если сокращения матки происходят по крайней мере каждые 7—10 мин, длятся не менее 30 с и наблюдаются по крайней мере в течение 30 мин. Наличие сокращений и их частота должны быть подтверждены регистрацией на гистерографе.

Проводится один осмотр органов малого таза, чтобы определить степень раскрытия и сглаженности шейки матки, предлежание и состояние плодного пузыря. Лечение следует назначать в следующих случаях:

1. При раскрытии шейки матки на 2 см и более у беременных впервые, на 3 см и более у беременных повторно.

2. Всем беременным с разрывом плодного пузыря. Разрыв плодного пузыря документально подтверждается обнаружением околоплодных вод во влагалище при положительной реакции на нитразин, папоротниковидной реакцией мазка и наличием клеток плода в мазке, обработанном нильским голубым сульфатом.

3. Всем беременным со сглаживанием шейки матки на 75% или более.

4. Всем беременным с прогрессирующим раскрытием или сглаживанием шейки матки.

Критерии целесообразности лечения

Женщинам можно проводить лечение, если срок беременности составляет 20—36 нед при целом плодном пузыре и 27—33 нед при разрыве плодного пузыря.

Противопоказания к лечению

Противопоказания для лечения могут носить медицинский и акушерский характер. Однако индивидуальный уход способствует тому, что наиболее распространенные противопоказания из абсолютных превращаются в относительные:

1. Гипертония беременности.
2. Отслойка плаценты или маточное кровотечение неясной этиологии. Беременных с устойчивым подтвержденным предлежанием плаценты лечить можно.
3. Аномалии развития плода, несовместимые с жизнью.
4. Мертвый плод.
5. Хориоамнионит.
6. Доброкачественная гипертоническая болезнь — артериальное давление 150/90 или больше.
7. Пороки сердца — включая ревматические и врожденные.
8. Гиперфункция щитовидной железы.
9. Сахарный диабет — инсулинзависимый или диабет беременных.
10. Страдание плода.
11. Высокая температура или гипоксия у матери.
12. Шейка матки раскрыта на 5 см и более.

Цели лечения

Для женщин с целым плодным пузырем основная задача заключается в том, чтобы сохранять беременность по меньшей мере до 37 нед. При разрыве плодного пузыря беременность можно сохранять, если со стороны плода или матери не возникнут показания к немедленному родоразрешению. Терапию

данным препаратом можно назначить повторно на протяжении беременности, если снова будет возникать угроза ее прерывания.

Цель введения препарата заключается в том, чтобы свести число сокращений матки во время инфузии до менее одного за каждые 15 мин. Если после 2 ч терапии частота сокращений по-прежнему превышает одно на каждые 15 мин, то можно попробовать альтернативный метод лечения.

Побочные действия препарата

Ниже перечислены некоторые побочные действия, которые могут наблюдаться при вливании препарата. Беременную следует предупредить о связанных с этим симптомах.

1. Тахикардия у беременных при вливании препарата в максимальных дозах, частота сердцебиения может повыситься до 120—130 ударов в минуту. Об усиленном сердцебиении необходимо сообщить врачу. Тахикардия свыше 130 ударов в минуту может потребовать прекращения вливания.

2. Тахикардия плода. Нередко частота сердцебиения доходит до 170 ударов в минуту. Следует обратить внимание на периодические изменения, указывающие на страдание плода. Если частота сердцебиения плода превысит 180—200 ударов в минуту, требуется уменьшить скорость вливания препарата.

3. Гипертония матери. Систолическое давление не должно повышаться более чем на 20 мм рт. ст.

4. Гипотония матери. Диастолическое давление не должно снижаться менее чем на 20 мм рт. ст., а систолическое — не меньше чем на 35 мм рт. ст. Перемена положения беременной или введение кристаллоидного раствора должны улучшить ее состояние.

5. Ощущение сердцебиения у матери; стесненность в груди, приступ стенокардии и одышка — все эти признаки нужно внимательно оценивать, поскольку препарат может вызвать отек легких и желудочковую форму тахикардии, особенно у женщин с невыявленным заболеванием сердца. При возникновении упомянутых выше симптомов нужно постепенно снизить скорость вливания или даже совсем прекратить его. Нарушенный сердечный ритм также может быть показанием к прекращению вливания.

6. Головная боль у матери. Если это единственный симптом и артериальное давление не повышено, то этот признак не имеет значения.

7. Гипергликемия матери. Может наблюдаться небольшая обратимая гипергликемия. При уровне, превышающем 200 мг/дл, можно ввести 5 ЕД обычного (растворимого) инсулина, но скорость вливания снижать не надо.

8. Ацидемия матери, или кетоацидоз. Гипергликемия и повышенный уровень лактата и свободных жирных кислот могут

вызвать ацидемию и у матери, и у плода. В таком случае нужно уменьшить скорость вливания, совсем прекратить его или, при необходимости, ввести инсулин.

9. Гипокалиемиа может развиться как следствие опосредованного инсулином отложения гликогена в клетках. Если гипокалиемиа возникнет, заместительную терапию проводить не следует.

Дозировка

Описываем применяемую нами схему для тербуталина. Сначала беременной внутривенно вводят большую дозу тербуталина (250 мкг) в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида через внутривенный катетер в течение 3 мин. 10 мг тербуталина добавляют в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида, обеспечивая концентрацию 20 мкг/мл. Начинают вливание со скоростью 10 мкг/мин, затем скорость увеличивают на 5 мкг/мин через каждые 30 мин. Если вливание со скоростью 30 мкг/мин в течение 30 мин не окажет видимого воздействия на сокращения матки, врач решает либо прекратить лечение, либо увеличить скорость вливания, либо применить другой токолитический препарат. Считается, что эффект достигнут, если матка сокращается один раз в каждые 15 мин. На таком уровне вливание продолжается еще 6 ч. Затем скорость вливания можно уменьшать на 5 мкг/мин с интервалами в 30 мин, если сокращения при этом не усиливаются вновь. Когда скорость вливания снизится до 10 мкг/мин, одновременно начинают вводить тербуталин подкожно и перорально. Доза для подкожного введения составляет 250 мкг каждые 6 ч; введение прекращается через 72 ч. Доза для перорального приема составляет 5 мг каждые 6 ч. Такая дозировка сохраняется или уменьшается по усмотрению врача. В целом пероральное лечение продолжается не менее 5 дней после прекращения схваток.

Вливание считается неэффективным, если токолизис не наступил через 2 ч от начала введения максимальной дозы, назначенной акушером. В таком случае следует постепенно снижать скорость вливания на 10 мкг каждые 30 мин до полного прекращения.

Схема дозировки ритодрина, рекомендованная и испытанная Barden, Peter, Merkatz [3], включает в себя первоначальную дозу 100 мкг/мин, которая увеличивается на 50 мкг/мин каждые 10 мин, до прекращения схваток или достижения максимальной дозы 350 мкг/мин. По достижении эффекта вливание продолжается по крайней мере в течение 12 ч после наступления токолизиса; после этого доза для внутривенного вливания постепенно снижается. За 30 мин до прекращения вливания беременная получает 10 мг ритодрина перорально. Эта доза дается через каждые 2 ч 12 раз. Затем каждые 4—6 ч женщина получает по 10—20 мг ритодрина перорально (максимальная суточная доза составляет 120 мг), пока врач закончит лечение.

В совместном исследовании, проведенном несколькими научными центрами в США, изучалось применение фенотерола. Вливание начинается со скоростью 1 мкг/мин в течение 10 мин. Затем добавляется по 0,5 мкг/мин через каждые 10 мин, пока не уменьшатся сокращения матки или не возникнут тяжелые побочные реакции, или не потребуются вливание со скоростью свыше 4 мкг/мин. Вливание продолжается в течение еще 11 ч с момента достижения эффективного уровня. За полчаса до прекращения вливания беременная принимает 5 мг препарата перорально. Эту дозу она получает 12 раз через каждые 4 ч, а затем каждые 6 ч, пока плод не достигнет нужного срока внутриутробного развития.

Ведение беременной во время вливания

1. Активность матки регистрируется постоянной гистерографией для оценки сокращений, что является обязательным, особенно в период вливания препарата.

2. Осмотр органов малого таза повторяется, если максимальная скорость введения препарата не оказала никакого воздействия на сокращение матки.

3. Другие медикаменты — медикаменты антагонистического действия (пропанол или те, которые могут вызвать побочные реакции) — как и большие дозы анальгетиков, следует применять с осторожностью или отказаться от их использования. При необходимости в случае тошноты можно дать противорвотное.

4. Диета и активность — активность ограничена постельным режимом. Поскольку при родах может потребоваться наркоз, через рот беременной ничего не дают, кроме кусочков льда.

Ведение беременной после вливания

1. Препарат продолжают вводить подкожно и перорально в соответствии с протоколом.

2. Беременную переводят в палату, если через 6 ч после прекращения вливания не наблюдается повышенной активности матки.

3. Электрофизиологический контроль за частотой сердцебиения плода и активностью матки можно прекратить через 8 ч после окончания вливания.

4. Жизненно важные показатели, (дыхание, сердцебиение и артериальное давление), а также частоту сердцебиения плода и активность матки следует определять каждые 4 ч в течение суток. Затем — в каждую смену.

5. Диета, двигательная активность и назначение других лекарственных препаратов предоставляются на усмотрение врача.

6. После окончания подкожных инъекций препарата можно ставить вопрос о выписке беременной.

7. В отношении женщины с разрывом плодного пузыря лучше всего придерживаться тактики невмешательства, если нет признаков инфекции или страдания плода.

8. После выписки домой беременная может заняться своими обычными делами. Ей рекомендуется воздержаться от спринцевания, половой жизни и принятия ванн.

9. Если после выписки у беременной снова начнутся схватки, то можно опять назначить ей тот же препарат.

Распоряжения врача

Письменные распоряжения врача относятся к внутривенному введению препарата.

1. Постельный режим на левом боку в наклонном или горизонтальном положении.

2. Никакой еды через рот во время внутривенного вливания, только кусочки льда. Санация рта и губ.

3. Артериальное давление, частоту сердцебиения и дыхания у матери измерять каждые 10 мин во время внутривенного вливания; все жизненно важные показатели определять каждые 30 мин во время контрольного периода и периода уменьшения дозировки. Зовите врача, если диастолическое давление упадет на 20 мм рт. ст. по сравнению с контрольным, если систолическое давление снизится на 35 мм рт. ст., или частота сердцебиения матери превысит 120 ударов в минуту.

4. Температуру измерять каждые 4 ч (при разрыве плодного пузыря — каждые 2 ч).

5. Применять «внешний» монитор плода вместе с токодинамометром.

6. Измерять артериальное давление перед началом, во время и после окончания внутривенного вливания.

7. Клинический анализ крови делать каждые 24 ч, если нет инфекции, кровотечения и разрыва плодного пузыря; при преждевременном разрыве плодного пузыря и маточном кровотечении — каждые 6 ч.

8. Определить группу крови и проверить на наличие антител.

9. Проводить бактериологическое исследование мочи.

10. Определять количество сахара в крови перед вливанием и затем раз в 4 ч до конца процедуры.

11. Определять содержание кальция в плазме крови перед вливанием, затем каждые 4 ч до конца процедуры.

12. 1000 мл изотонического раствора натрия хлорида вливать сначала 500 мл за 30 мин, затем по 2 мл/мин.

13. β -Миметический препарат вливать при помощи капельницы согласно схеме.

Оценка новорожденного

Выполняется при рождении ребенка у женщины, получавшей β -миметические препараты.

1. Определение глюкозы, калия и кальция в сыворотке крови из пуповины; тесты повторить через 1 и 2 ч после рождения.
2. Газы в крови пуповины — рН, P_{CO_2} , P_{O_2} , алкалоз.
3. Контроль относительно билирубинемии, непроходимости кишечника и гипотонии.

Памятка

Необходимо:

1. Провести полный физический осмотр, включая осмотр органов малого таза.
2. Получить 30-минутную запись сокращений матки по данным токодинамометра.
3. Поставить диагноз преждевременных родов.
4. Удостовериться, что беременной можно назначать β -миметические препараты для токолизиса.
5. Рассказать беременной о действии препарата.
6. Написать распоряжения.
7. Сделать анализ крови беременной.
8. Начать внутривенное вливание изотонического раствора натрия хлорида.
9. Начать внутривенное вливание препарата через капельницу по схеме.

ЗАМЕЧАНИЯ И ВЫВОДЫ

Изоксуприн был впервые применен для сохранения беременности 20 лет назад [20]. Предполагается, что β -миметические препараты в течение ряда лет будут основным фармакологическим средством для подавления преждевременных родов, и что они более эффективны, чем постельный режим. Их можно применять более длительно и вводить гораздо разнообразнее, чем этанол или раствор сульфата магния. Кроме того, они не оказывают такого потенциально вредного действия на плод, как имеющиеся в наличии ингибиторы простагландинсинтетазы. Специфического маточного β_2 -релаксанта не существует. Поэтому клиницистам будет встречаться публикация и рекламные сообщения о различных β -миметических препаратах, где в процентном отношении сравниваются их токолитические преимущества и приводится сравнительная частота отрицательных побочных действий.

Соотношение клинических преимуществ и риска — один из основных способов сравнения препаратов, но такое соотношение рассчитать не всегда просто. В чем состоят преимущества лечения? Количество ли дней сохраненной беременности, размеры ли ребенка, заболеваемость и смертность новорожденных, или возможность повторно применять один и тот же препарат? Отрицательные воздействия, будь то изменение частоты сердцебиения, артериального давления или биохимического статуса ма-

тери, тоже вызывают дискуссию. Более того, есть и другие переменные, затрудняющие такого рода сравнения: отсутствие стандартизации в отношении самой высокой допустимой дозы препарата, различия в методах введения и продолжительности поддержания его концентрации на нужном уровне, путей обеспечения сохранения терапевтической концентрации. Не решен, кроме того, вопрос, считать ли возобновление родовых схваток, называемое также отсутствием реакции на препарат, достаточным клиническим показателем того, что дальнейших попыток токолизиса предпринимать не следует.

Мне кажется, что клиницист должен научиться применять один из этих препаратов. В США получил одобрение Управление по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств ритодрин, однако тербуталин и фенотерол представляются удовлетворительными его заменителями. Эти три препарата, а также сальбутамол и орципреналин находят применение и в других странах.

Я считаю, что эти препараты нужно использовать по определенному протоколу так, чтобы дозировка, метод введения и длительность применения находились в соответствии. Прежде чем переходить на лечение другим медикаментом, врачу-клиницисту следует изучить публикации результатов достаточно широкого исследования, где отмечались бы значительные различия в исходе лечения или других важных переменных. β -Миметические препараты нельзя считать панацеей как вследствие физиологических механизмов, вызывающих роды, так и в результате разнообразной этиологии преждевременных родов [57].

Примечание. Я не смог включить в свой обзор статьи, написанные не по-английски, а также материалы, взятые из документов различных европейских конференций, семинаров и симпозиумов. Последние можно найти в США лишь случайно. Сожалею, что не смог воспользоваться высказанными соображениями и дополнительными данными, подтверждающими мои выводы. Тем не менее я уверен, что мнения и выводы, представленные в этой главе, отражают общее мнение ученых-клиницистов на данный момент.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ahlquist R. P.* A study of the adrenotropic receptors. — *Am. J. Physiol.*, 1948, 153, 586—600.
2. *Anderson A., Beard R., Brudenell J. M., Dunn P. M.* (editors). Pre-term Laobur (Proceedings of the 5th Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
3. *Barden T. P., Peter J. B., Merkatz I. R.* Ritodrine hydrochloride: a betamimetic for use in preterm labor. Part I: Pharmacology, clinical history, administration, side effects, and safety. — *Obstet. Gynec.*, 1980, 56, 1—6.
4. *Bibby J. G., Higgs S. A., Kent A. P.* et al. Plasma steroid changes in preterm labour in association with salbutamol infusion. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, 85, 425—430.

5. *Bieniarz J., Ivankovich A., Scommenga A.* Cardiac output during ritodrine treatment in premature labor. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1974, **118**, 910—920.
6. *Blouin D., Murray M. A. F., Beard R. W.* The effect of oral ritodrine on maternal and fetal carbohydrate metabolism. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1976, **83**, 711—715.
7. *Boog G., Ben Brahim M., Gandar R.* Beta-mimetic drugs and possible prevention of respiratory distress syndrome. — *Brit. J. Obstet. a Gynaec.*, 1975, **82**, 285.
8. *Borberg C., Gillmer M. D. G., Beard R. W., Oakley N. W.* Metabolic effects of beta-sympathomimetic drugs and dexamethasone in normal and diabetic pregnancy. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, 184—189.
9. *Brazy J. E., Pupkin M. J.* Effects of maternal isoxsuprine administration on preterm infants. — *J. Pediat.*, 1979, **94**, 444—448.
10. *Brettles J. P., Renaud R., Gandar R.* A double-blind investigation into the effects of ritodrine on uterine blood flow during the third trimester of pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **124**, 164—168.
11. *Castren O., Gummerus M., Saarikoski S.* Treatment of imminent premature labor — a comparison between the effects of nylidrin chloride and isoxsuprine chloride as well as of ethanol. — *Acta Obstet. gynec. scand.*, 1975, **54**, 95—100.
12. *Csapo A. I., Herczeg J.* Arrest of premature labor by isoxsuprine. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **129**, 482—491.
13. *Das R. K.* Isoxsuprine in premature labor. — *J. Obstet. Gynaec. of India*, 1969, **19**, 566—575.
14. *Elliot H. R., Abdullah U., Hayes P. J.* Pulmonary oedema associated with ritodrine infusion and betamethasone administration in premature labor. — *Brit. med. J.*, 1978, **2**, 799—800.
15. *Epstein M. F., Nicholls E., Stubblefield P. G.* Neonatal hypoglycemia after beta-sympathomimetic tocolytic therapy. — *J. Pediat.*, 1979, **94**, 499—453.
16. *Exton J. H.* Mechanisms involved in alpha adrenergic phenomena: role of calcium ions in action of catecholamines in liver and other tissues. — *Am. J. Physiol.*, 1980, **238**, 83—812.
17. *Fredholm B. B., Lunell N. O., Persson B., Wager J.* Actions of salbutamol in late pregnancy: Plasma cyclic AMP, insulin, and C-peptide, carbohydrate and lipid metabolites in diabetic and nondiabetic women. — *Diabetologia*, 1978, **14**, 235—242.
18. *Freysz H., Willard D., Lehr A., Messer J.* A long term evaluation of infants who received a beta-mimetic drug while in utero. — *J. Perinatal. Med.*, 1977, **5**, 94—99.
19. *Hemminki E., Starfield B.* Prevention and treatment of premature labor by drugs: review of controlled clinical trials. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, 411—417.
20. *Hendricks C. H., Cibils L. A., Pose S. V., Eskes T. K. A. B.* The pharmacologic control of excessive uterine activity with isoxsuprine. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, **82**, 1064—1078.
21. *Horowitz J. J., Creasy R. K.* Allergic dermatitis associated with administration of isoxsuprine during premature labor. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, **131**, 225—226.
22. *Huszar G., Bailey P.* Relationship between actin-myosin interaction and myosin light chain phosphorylation in human placental smooth muscle. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, **135**, 718—726.
23. *Ingemarsson I.* Effect of terbutaline on premature labor: a double-blind placebo-controlled study. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **125**, 520—524.
24. *Innes I. R., Nickerson M.* Norepinephrine, epinephrine, and the sympathomimetic amines. — In: *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, edited by L. S. Goodman and A. Gilman. New York, MacMillan, 1975.
25. *Kauppila A., Kuikka J., Tuimala R.* Effect of fenoterol and isoxsuprine on myometrial and intervillous blood flow during late pregnancy. — *Obstet. a Gynec.*, 1978, **352**, 558—562.

26. *Kutti J., Olsson L. B., Lundborg P., Freden K.* The peripheral platelet count in response to intravenous infusion of salbutamol. — *Acta med. Scand.*, 1977, **201**, 515—517.
27. *Lands A. M., Arnold A., McAuliff J. P.* et al. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. — *Nature*, 1967, **214**, 597—598.
28. *Lauersen N. H., Merkatz I. R., Tejani N.* et al. Inhibition of premature labor: a multicenter comparison of ritodrine and ethanol. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **127**, 837—845.
29. *Liggins G. C., Vaughan G. S.* Intravenous infusion of salbutamol in the management of premature labor. — *J. Obstet. Gynec. Brit. Com.*, 1973, **80**, 29—33.
30. *Lippert T. H., Degrandi P. B., Fridrich R.* Actions of the uterine relaxant, fenoterol on uteroplacental hemodynamics in human subjects. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **125**, 1093—1098.
31. *Lipshitz J., Baillie P., Davey D. A.* A comparison of the uterine β -2 adrenergic selectivity of fenoterol, hexoprenaline, ritodrine, and salbutamol. — *South African med. J.*, 1976, **50**, 1969—1972.
32. *Lipshitz J., Baillie P.* Uterine and cardiovascular effects of beta-2 selective sympathomimetic drugs administered as an intravenous infusion. — *South African med. J.*, 1976, **50**, 1973—1977.
33. *Lunnell N. O., Joelsson I., Larsson A., Persson B.* The immediate effect of a beta-adrenergic agonist (salbutamol) on carbohydrate and lipid metabolism during the third trimester of pregnancy. — *Acta obstet. gynec. Scand.*, 1977, **56**, 475—478.
34. *Meinen K., Breinl H., Schmidt E. W., Wellstein A.* Study to confirm the lack of severe cardiac side-effects following treatment with the beta-adrenergic drug fenoterol. — *Gynec. and Obstet. Investig.*, 1978, **9**, 319—324.
35. *Merkatz I. R., Peter J. B., Barden T. P.* Ritodrine hydrochloride: a betamimetic agent for use in preterm labor. Part II: Evidence of efficacy. — *Obstet. and Gynec.*, 1980, **56**, 7—12.
36. *Miller F. C., Nochimson D. J., Paul R. H., Hon E. H.* Effects of ritodrine hydrochloride on uterine activity and the cardiovascular system in toxemic patients. — *Obstet. and Gynec.*, 1976, **47**, 50—55.
37. *Ragni N., Pint P. F., Bentivoglio G.* et al. Poly-plethysmographic study on the effects of ritodrine on the cardiovascular system of patients in labor. — *Brit. J. Obstet. Gynec.*, 1979, **86**, 866—872.
38. *Richter R.* Evaluation of success in treatment of threatening premature labor by betamimetic drugs. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **127**, 482—486.
39. *Richter R., Hinselmann M. J.* The treatment of threatened premature labor by betamimetic drugs: a comparison of fenoterol and ritodrine. — *Obstet. Gynec.*, 1979, **53**, 81—87.
40. *Ryden G.* The effect of salbutamol and terbutaline in the management of premature labor. — *Acta Obstet. gynec. scand.*, 1977, **56**, 293—296.
41. *Rogge P., Young S., Goodlin R.* Postpartum pulmonary edema associated with preventive therapy for premature labor. — *Lancet*, 1979, **1**, 1026—1027.
42. *Sims C. D., Chamberlain G. V. P., Boyd I. C., Lewis P. J.* A comparison of salbutamol and ethanol in the treatment of preterm labor. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, 761—776.
43. *Spellacy W. N., Cruz A. C., Buhi W. C., Birk S. A.* The acute effects of ritodrine infusion on maternal metabolism: measurements of levels of glucose insulin, glucagon, triglycerides, cholesterol, placental lactogen, and chorionic gonadotropin. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, **131**, 637—642.
44. *Spellacy W. N., Cruz A. C., Birk S. A., Buhi W. C.* Treatment of premature labor with ritodrine: a randomized controlled study. — *Obstet. and Gynec.*, 1979, **54**, 220—223.
45. *Steel J. M., Parboosingh J.* Insulin requirements in pregnant diabetics with premature labour controlled by ritodrine. — *Brit. med. J.*, 1977, **1**, 880—881.

46. *Steer M. L.* Adrenergic receptors.—*Clin. Endocrin. Metabolism*, 1977, **6**, 577—598.
47. *Stubblefield P. G.* Pulmonary edema occurring after therapy with dexamethasone and terbutaline for premature labor: a case report.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, **132**, 341—342.
48. *Sutherland E. W., Robison G. A., Butcher R. W.* Some aspects of the biological role of adenosine 3,5'-monophosphate (cyclic AMP).—*Circulation*, 1968, **37**, 279—306.
49. *Thomas D. J. B., Dove A. F., Alberti K. G. M. M.* Metabolic effects of salbutamol infusion during premature labor.—*Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1977, **84**, 497—499.
50. *Thomas D. J. B., Gill B., Brown P., Subbs W. A.* Salbutamol-induced diabetic keto-acidosis.—*Brit. med. J.*, 1977, **2**, 438.
51. *Tinga D. J., Aarnoudse J. G.* Postpartum pulmonary edema association with preventive therapy for premature labor.—*Lancet*, 1979, **1**, 1026.
52. *Unbehaun V.* Effects of sympathomimetic tocolytic agents on the fetus.—*J. Perinat. med.*, 1974, **2**, 17—29.
53. *Wesselius-de Casparis A., Thiery M., Yo Le Sian A. et al.* Results of a double-blind multicenter study with ritodrine in premature labor.—*Brit. med. J.*, 1971, **3**, 144.
54. *Whitsett J. A., Johnson C. L., Noguchi A. et al.* Beta adrenergic receptors and catecholamine-sensitive adenylate cyclase of the human placenta.—*J. clin. Endocrin.*, 1980, **50**, 27—32.
55. *Ylikorkala D., Kauppila A., Tuimala R. et al.* Effects of intravenous isoxsuprine and ritodrine, with and without concomitant dexamethasone, on fetoplacental and pituitary hormones and cyclic adenosine monophosphate during late pregnancy.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, **130**, 302—306.
56. *Ziliani M., Aller J.* Action of orciprenaline on uterine contractility during labor, maternal cardiovascular system, fetal heart rate, and acid-base balance.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1971, **109**, 1073—1078.
57. *Zlatnick F. J.* The applicability of labor inhibition to the problem of prematurity.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1974, **113**, 704—706.

9. ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ: РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ

Н. ВИКВИСТ (N. WIKQUIST)

При медикаментозном подходе к сохранению беременности выбор лекарств ограничен. β -миметические соединения являются основным, если не единственным типом препаратов, которые в настоящее время используются в клинической практике. Как уже было сказано в предыдущих главах, для такого использования есть основания. Кроме того, хорошо известно, что в острых ситуациях β -миметические препараты иногда не могут привести матку в спокойное состояние. В том случае, когда схватки необходимо остановить любыми средствами, чтобы дать плоду возможность выжить, может возникнуть потребность в других альтернативных или дополнительных фармакологических веществах.

В настоящем обзоре рассматривается возможная выгода от применения различных альтернативных препаратов. Однако основное внимание будет уделено средствам, подавляющим простагландинсинтезу, — этого требует и обоснование их применения в качестве токолитиков и их противоречивая природа по отношению к риску для плода.

ПРОГЕСТАГЕНЫ

Значение прогестерона для поддержания беременности и для инициации родов было четко прослежено на нескольких видах животных, однако в организме человека эта его роль пока остается неясной [54, 56]. На человеке оказалось невозможно выявить последовательные изменения концентрации прогестерона в периферической крови перед началом родовых схваток. В отсутствие таких изменений Csapo [11] предложил гипотезу о местном блокировании миометрия — уровень прогестерона в прилежащих к плаценте участках матки значительно выше, чем в других участках миометрия. Эта гипотеза подтверждается данными Barnes, Kumar, Goodno [3], а также Runnebaum, Zander [47], которые обнаружили в миометрии, расположенном под плацентой, более высокую концентрацию прогестерона, чем в других сегментах матки. Однако эти результаты не нашли подтверждения в недавних работах Batra, Bengtsson [4]. Гипотеза о блокировании миометрия подверглась критике по нескольким пунктам [12]. Во-первых, миометрий, расположенный под плацентой, пронизан венозными лакунами, которые дрени-

руют ретроплацентарное пространство, наполненное кровью, содержащей прогестерон в очень высоких концентрациях. В биохимических исследованиях концентрации прогестерона в миометрии не были откорректированы с учетом концентрации стероида в этой крови. Во-вторых, неясно, как прогестерон выводится из ретроплацентарного пространства. В-третьих, матка способна концентрировать прогестерон из плазмы при помощи специфических рецепторных белков, так что можно ожидать определенного градиента от плазмы к миометрию; и наконец, если подавляющее действие прогестерона на миометрий зависит от его взаимодействия с рецепторным белком цитоплазмы, то важна не концентрация стероида в плазме, а степень занятости рецепторов. Представляется, что насыщение рецепторов может произойти при относительно низкой концентрации прогестерона.

Kumar, Goodno, Barnes [31] вводили внутривенно прогестерон в больших дозах женщинам при преждевременных родах, что приводило к кратковременному снижению активности матки (уменьшалась главным образом частота сокращений). Однако доза была так велика, что могла вызвать неспецифические реакции, следовательно, результаты едва ли могут иметь физиологическое значение. Ряд других исследователей [5, 13, 28, 41] вводили прогестерон или синтетические гестагены для сохранения беременности, однако они не смогли выявить никакого подавления сокращений матки.

Хотя прогестерон очень быстро связывается с цитоплазматическими рецепторами, его действие на активность миометрия проявляется только через довольно долгий промежуток времени. Поэтому, если матка уже начала сокращаться, поздно пытаться восстановить уровень прогестерона. Однако есть некоторые сведения о том, что прогестогены могут предупреждать наступление преждевременных родов, если назначать их в более ранние сроки беременности [44, 51]. Такую возможность несколько лет назад Johnson с соавт. [29] изучали в своем перспективном рандомизированном исследовании «двойным слепым» методом. Изучаемым препаратом был 17α -оксипрогестерон капроат (17α ОНР-С), а наблюдались только женщины, у которых, судя по их акушерскому анамнезу, имелась высокая степень риска преждевременных родов. Средняя длительность беременности у женщин, получавших 17α ОНР-С составила $38,6 \pm 1,4$ нед, что было значительно больше, чем в группе с плацебо ($35,2 \pm 6,2$ нед, $p < 0,025$). Были обнаружены ощутимые различия в массе тела новорожденных в лечебной группе и группе с плацебо. Уровень перинатальной смертности в лечебной группе (0%) был значительно ниже, чем в группе с плацебо (27%). Однако надежность полученных результатов ставится под сомнение из-за различий между группами по таким параметрам, как частота наложения швов на шейку матки, применение β -миметических препаратов и некоторых других факто-

ров. Несмотря на такие недочеты, это, наверное, одно из немногих исследований с контрольной группой, опубликованных по данной теме. Ни у матери, ни у плода не наблюдалось осложнений, характерных для прогестагеновых препаратов, однако изучаемая популяция была слишком мала, чтобы подтвердить эффективность такого лечения, а также определить конкретные размеры риска для матери и плода. В настоящее время практически нет ни фундаментальных, ни клинических данных для того, что обосновать широкое клиническое применение прогестагенов для подавления или предотвращения преждевременных родов.

ЭТАНОЛ

Представления о роли нейрогипофизарных гормонов в физиологии родов с годами менялись. Однако недавние наблюдения указывают на то, что окситоцин материнского организма, возможно, играет важную роль в развитии и течении родовой деятельности [53]. Во время беременности уровень окситоцина в циркулирующей крови держится на нижней границе нормы, а перед началом физиологических срочных родов он как будто немного повышается. Во время родов происходит его дальнейший рост, так что максимальные значения обычно наблюдаются во второй период родов. Существуют некоторые разногласия относительно того, носит ли секреция окситоцина циклический характер или тонический, который обеспечивает устойчивый уровень окситоцина. В целом показано, что введение этанола подавляет выделение окситоцина задней долей гипофиза [15].

После первых сообщений в 1965 г. F. Fuchs с соавт. [14], A. R. Fuchs с соавт. [16] опубликовали ряд экспериментальных и клинических работ о применении этанола и стали основными пропагандистами этого вида терапии. С тех пор в их больнице более 450 женщин с преждевременными родами прошли лечение этанолом. Этот метод получил широкое распространение, особенно в США, где β_2 -миметические соединения типа β_2 были разрешены к применению для предотвращения преждевременных родов только в 1980 г. Сначала в течение 2 ч производится нагрузка этанолом по 75 мл/(кг·ч) в виде 10% раствора, затем доза этанола уменьшается до 1,5 мл/(кг·ч) и дается в течение следующих 10 ч. У женщин, поступивших с целым плодным пузырем, общий успех определялся по прекращению схваток или задержке родов не менее чем на 72 ч и составлял около 65%. Однако ретроспективное обследование 165 родившихся живыми детей в сравнении с контрольной группой показало, что у новорожденных с массой тела 1000—1500 г, если их матери получали этанол, оценка по шкале Апгар сразу после рождения была значительно ниже, а уровень неонатальной смертности выше, чем в контрольной группе [16]. Кроме того, в группе, где применялся этанол, чаще встречался респираторный дист-

ресс-синдром, особенно у детей с массой тела выше 2000 г. Эта проблема, по-видимому, чаще всего возникала у детей, которые родились после неудачи данной терапии, когда в крови матери еще оставалось некоторое количество этанола.

Авторы делают вывод, что в случае, когда применение этанола явно не прекращает схватки, терапию следует поскорее отменить, чтобы до родов из организма матери удалить по возможности больше этанола.

Те же исследователи сравнили действие этанола и ритодрина, показав, что применение β -миметических препаратов дает лучшие результаты, чем этанол. Sprearing [52] провел такую же работу по сравнению этанола и сальбутамола. Родовая деятельность была приостановлена на 48 ч и более у 32% женщин первой группы и у 60% женщин второй группы. Однако статистической достоверности это различие не имеет, поскольку обследованы были всего 22 женщины в одной и 20 женщин в другой группе. Для беременных и для врачей сальбутамол был более приемлем, чем этанол. Gruff [19] не смог обнаружить различия между действием этанола и глюкозы для сохранения беременности. При терапии этанолом отмечены также такие осложнения, как лактоацидоз, аспирационная пневмония и метаболический ацидоз [40], а также нервная депрессия после окончания терапии [18]. Тошнота, рвота, головная боль и беспокойство представляют собой частые, но менее опасные побочные реакции при внутривенном вливании этанола.

В заключение можно сказать, что хотя этанол, как было доказано, обладает определенной способностью прекращать схватки, однако β -миметические препараты более приемлемы для беременных и, возможно, связаны с меньшей частотой неонатальной заболеваемости, чем этанол. Можно было бы утверждать, что механизм действия этанола отличается от такого у β -миметических препаратов и что сочетание этих двух методов могло бы усилить эффективность лечения. Однако в Европе, где есть широкий выбор β_2 -адренергических стимуляторов, едва ли найдутся больницы, где терапия этанолом рекомендуется в качестве основной. Но как бы ни смотрел на это тот или иной врач, ясно, что алкоголь, который всегда есть в наличии, все же может пригодиться в критических ситуациях, когда β -миметических препаратов не будет под рукой.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Ионы кальция имеют решающее значение для активации актомиозина, и как препараты, подавляющие переход внеклеточного кальция через возбудимые мембраны внутрь клетки, оказывают расслабляющее действие на сокращения гладкой мускулатуры как *in vitro*, так и *in vivo* [62]. Антагонисты кальция применяются главным образом для лечения ишемической болезни сердца, но потенциально могут применяться и как то-

колитические препараты. Однако следует учитывать, что в больших дозах эти препараты нарушают атриовентрикулярную проводимость. Из препаратов этого типа наиболее широко применяется верапамил, который и использовали в сочетании с β -миметическим средством, чтобы смягчить сердечно-сосудистые осложнения, характерные для последнего [36]. Но при тех дозах, в каких можно применять верапамил, он не оказывает никакого или почти никакого действия на миометрий.

Нифедипин меньше влияет на атриовентрикулярную проводимость и более избирательно действует на сократительную способность миометрия. При пероральном приеме в дозах 10—30 мг наблюдается значительное подавление маточной активности как у беременных, так и небеременных женщин [1]. Обнаружено, что нифедипин уменьшает амплитуду сокращений матки.

Anderson [1] назначал нифедипин 10 женщинам со значительными сокращениями матки на 28—35-й неделе беременности. Первичная доза *per os* составила 20—30 мг, а затем наблюдаемые получали 10 или 20 мг через каждые 5—7 ч. Такой терапии оказалось достаточно, чтобы вызвать уменьшение или полное прекращение маточной активности у всех женщин. Побочные реакции у беременных включали кратковременные приливы крови к лицу и умеренную тахикардию (обычно не более чем на 25 ударов в минуту выше нормы). Изменения пульса плода наблюдались редко, и у всех новорожденных после родов отмечалось хорошее состояние. Эти предварительные данные представляют большой интерес, но поскольку эффективность и побочные явления данного препарата недостаточно хорошо известны, едва ли можно рекомендовать его для широкого применения прежде, чем будут завершены дальнейшие эксперименты на животных и клинические исследования. Теоретически во время родов препарат может отрицательно повлиять на работу миокарда плода.

ИНГИБИТОРЫ ПРОСТАГЛАНДИНСИНТЕАЗЫ

Независимо от причины и характера патофизиологического процесса при преждевременных родах, по-видимому, существует одно звено в цепи событий, которое играет определяющую роль, приводя в действие весь процесс. Это — локальное выделение простагландина в больших количествах эпителием матки, плодными оболочками и другими тканями [22, 31]. Эти соединения не только активизируют миометрий, но, как полагают, действуют также на соединительную ткань, вызывая размягчение шейки матки и даже ослабление прочности плодных оболочек [21]. $\text{PgF}_2\alpha$ и PGE_2 энергично стимулируют матку. Это единственные эндогенные простагландины, которые в какой-то мере изучены в процессе преждевременных родов. Однако метаболиты арахидоновой кислоты включают также неустойчивые эндо-

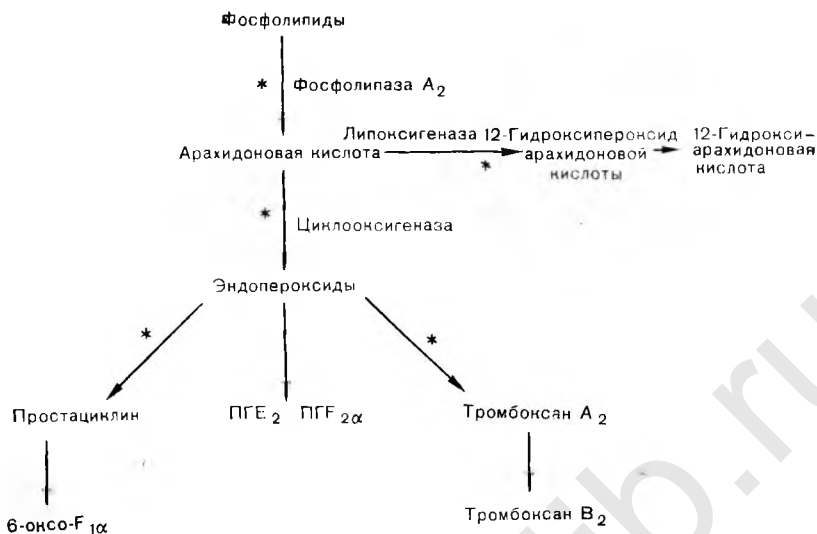


Рис. 18. Схема метаболизма арахидоновой кислоты. Звездочкой отмечены стадии ферментов, которые можно избирательно подавлять [63]. (С разрешения д-ра А. Ingelman-Sundberg, Скандинавской Ассоциации Акушеров и Гинекологов.)

пероксиды простагландина PgD_2 , простаглицлин (PgI_2), тромбоксан A_2 и другие соединения, которые, возможно, так или иначе играют в процессе какую-то роль. Противовоспалительные препараты, такие, как ацетилсалициловая кислота, индометацин, фенаматы, напроксен и другие, подавляют синтез простаглицлинов [60]. Происходит это путем воздействия на фермент циклооксигеназу и влияет на первую ступень метаболической конверсии арахидоновой кислоты (рис. 18). Это означает, что при введении ингибиторов простаглицлинсинтетазы снижается образование почти всех последующих соединений, что обычно приводит к частичному или полному подавлению сократительной активности матки [61]. Имеются вещества, оказывающие избирательное действие на отдельные участки метаболической цепи. Однако эти соединения токсичны и пригодны к использованию только в системах *in vitro*. Таким образом, препараты, действующие на ступени циклооксигеназы и приводящие к общему подавлению синтеза простаглицлинов — это, в настоящее время, единственные вещества, которые можно применять в клинической практике (рис. 19).

Уровень простагландина и преждевременные роды

Вопрос об участии простагландина в физиологии родовой деятельности рассматривается ниже. Нам только следует подчеркнуть, что имеются лишь минимальные данные о том, что

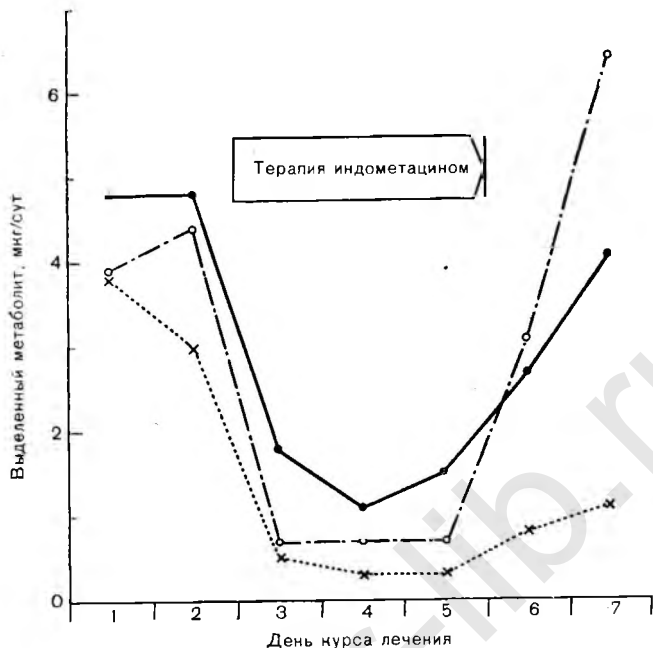


Рис. 19. Экскреция с мочой основного метаболита PGI_1 и PGI_2 — 7 α -гидрокси-5,11-дикетотетранор-простан-1,16-диевой кислоты у 3 женщин, получавших индометацин (4 раза 50 мг/сут) на 3–5-й день эксперимента [25]. (С разрешения редактора и издателей журнала «Сообщения о биохимических и биофизических исследованиях». Biochemical and Biophysical Research Communications.)

концентрация PgF и PgE в крови, моче и околоплодной жидкости имеет тенденцию к повышению в последние несколько дней перед нормальными срочными родами. В то же время есть четкие указания на то, что эти уровни существенно повышаются в начале активных схваток [30]. Для преждевременных родов такие данные, по вполне понятным причинам, гораздо труднее получить и интерпретировать. При подобных обстоятельствах по этическим причинам невозможно брать пробу околоплодной жидкости при помощи трансабдоминального амниоцентеза, а уровень простагландина в околоплодной жидкости, взятой из шейки матки или из влагалища, бывает повышенным вследствие разрыва плодного пузыря.

Остается исследовать содержание простагландина в периферической крови, однако такие определения не позволяют отличать общие реакции от изменений в матке, а кроме того, они не отражают подробностей внутриматочных процессов. Маточные кровотечения или некротизирующие фиброиды представляют собой патологические явления, которые могут специфически воздействовать на синтез и выделение простагландина [66].

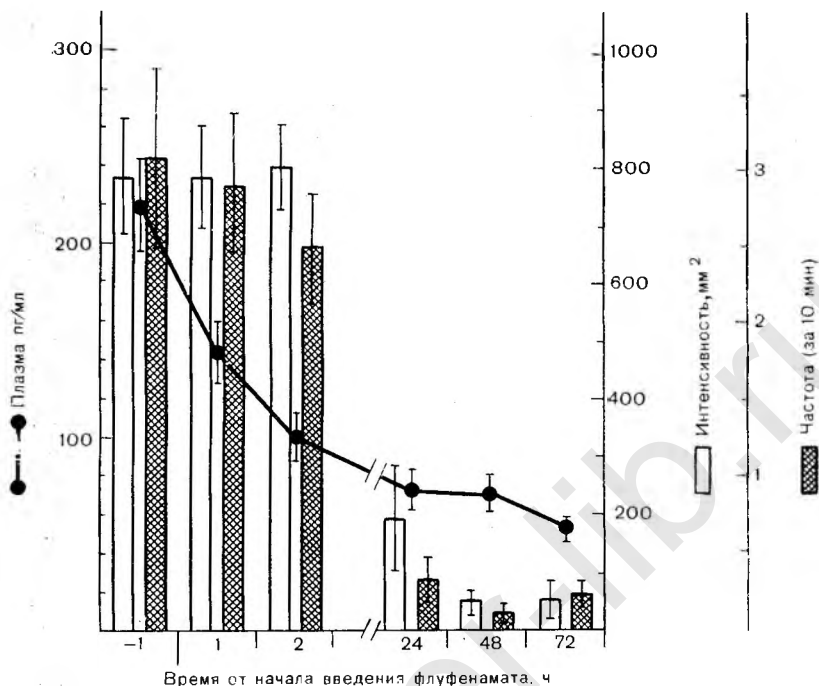


Рис. 20. Влияние флуфенамовой кислоты на уровень 15-кето-13, 14-дигидроПГ_{2α} в плазме крови и на сокращения матки у женщин с преждевременными родами [50]. (С разрешения редактора и издателей журнала «Гинекологические и акушерские исследования», Gynec. Obstet. Investigation.)

Другая проблема связана с методами определения простагландинов в плазме. Тот факт, что при взятии пробы крови из тромбоцитов образуются и выделяются первичные простагландины, обесценивает данные многих ученых, пытавшихся определить уровень первичных простагландинов в плазме. Измерение основного метаболита, 13, 14-дигидро-15-кето-PgF_{2α} (PgFM), исключает ошибки, связанные со взятием крови, и позволяет сделать некоторые выводы.

Преждевременные роды, по определению, есть состояние, в котором налицо сокращения типа родовых схваток. Следовательно, можно ожидать, что уровень простагландина в это время будет повышенным, как при физиологических срочных родах [31]. У 5 женщин, поступивших с преждевременными родами, Wiquist, Lundstrom, Green [66] определяли в плазме концентрации PgFM, который не образуется при взятии крови, методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии. У 4 из этих женщин уровень простагландина соответствовал нормальной беременности (40—60 пг/мл), а у 5-й, вступившей в более ак-

тивную фазу родов, концентрация простагландина была близка к уровню, характерному для нормальных срочных родов (450 пг/мл). Пероральный прием индометацина в дозе 100 мг/сут снизил значения PgFM до непрослеживаемых или низких концентраций, за исключением случая с развившейся родовой деятельностью, которая быстро перешла в родоразрешение. Schwartz с соавт. [50] определяли концентрацию метаболита простагландина в плазме у 18 женщин с преждевременными родами радиоиммунным методом. Они обнаружили, что средний уровень метаболита составил 200 пг/мл, что гораздо выше нормальных его значений на данной стадии беременности. Введение флуфенамовой кислоты в дозе 0,8—1,2 г/сут привело к снижению средней концентрации метаболита, так что после одного дня лечения его уровень достигал уже порядка 40—70 пг/мл (рис. 20). Весьма вероятно, что концентрация простагландинов в периферической крови соответствует уровню активности матки и состоянию шейки. На ранней стадии преждевременных родов наблюдаются нормальные или низкие концентрации простагландинов, а на более активной стадии — высокие.

Токолитическое действие

Критерии для подбора наблюдаемых представляют одну из трудностей объективной оценки действия токолитических веществ при преждевременных родах. Значительное число беременных, поступающих с симптомами преждевременных родов — это женщины с так называемыми ложными схватками. У других беременных сразу после госпитализации схватки быстро ослабевают сами собой. Поэтому неизвестно, следует ли объяснять снижение сократительной активности матки действием токолитического препарата или же госпитализацией и соблюдением постельного режима.

Однако доказательства токолитической активности ингибиторов простагландинсинтеазы можно получить в различных экспериментальных ситуациях. Waltman, Tricomi, Palav [58] изучили влияние индометацина на продолжительность аборта, вызванного введением гипертонического солевого раствора во II триместре беременности. Выяснилось, что индометацин в дозе 200 мг/сут увеличивает среднюю продолжительность аборта с обычных 36 до 68 ч, что представляет статистически достоверную разницу. Кроме того, интенсивные, частые, спастического характера сокращения матки типичны для женщин с дисменореей во время менструации. Такой характер сокращений матки остается неизменным в течение многих часов, и существенные отклонения легко уловить. На рис. 21 представлена запись маточных сокращений у такой женщины, сделанная при помощи маточного микродатчика. Ректальное введение 100 мг индометацина привело к определенному снижению амплитуды и частоты сокращений, и боли прекратились [33]. Разумеется, пато-

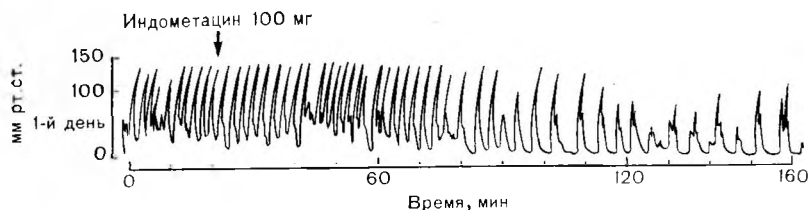


Рис. 21. Влияние 100 мг индометацина, введенного в прямую кишку, на сократительную деятельность матки. В первый день менструации с дисменореей [33] (больная Г. К.). (С разрешения редактора и издателей журнала «Простагландины».)

физиологические механизмы дисменореи и преждевременных родов совершенно различны. Однако эта запись в числе многих других показывает, что обычно применяемые дозы препаратов, подавляющих синтез простагландина, поступают в матку в эффективных концентрациях, и релаксация матки заметна уже через 60—90 мин после введения препарата.

Объективные данные о влиянии этих ингибиторов на схватки при преждевременных родах можно также получить с помощью внешнего стандартизированного наблюдения за частотой сокращений перед началом терапии во время нее и после. В этом плане особенно информативны случаи, где сократительная активность матки была умеренно повышена в течение длительного времени: у этих женщин можно было сравнивать периоды терапии и интервалы между ними. Рис. 22 показывает частоту сокращений матки у женщины, поступившей в больницу с преждевременными родами. Сократительная активность матки наблюдалась при помощи внешней токометрии в течение часа и более ежедневно на протяжении месяца. За это время беременная трижды получала курс napроксена. Во время приема частота сокращений явно снижалась, а вне приема схватки возобновлялись [65]. Аналогичным образом наблюдались 10 женщин, поступивших в наше отделение с началом преждевременных родов. У них в среднем отмечалось 17 маточных сокращений в час, но через час после перорального приема 500 мг napроксена частота сокращений снижалась до девяти. Через 2 ч сокращения снижались до 5 в час. Лечение napроксеном продолжалось, беременные получали по 275 мг препарата 4 раза в день, и через 24 ч частота сокращений уменьшилась до 2—4 в час и оставалась на таком уровне несколько дней. В работе Schwartz с соавт. [50] 18 женщинам давали флуфенамовую кислоту, и у них наблюдалось подобное же снижение сократительной активности матки (см. рис. 20).

Токолитическое действие ингибиторов простагландинсинтазы было также продемонстрировано в связи с физиологическими срочными родами. Reiss с соавт. [45] вводили индометацин (один суппозиторий, содержащий 100 мг препарата)

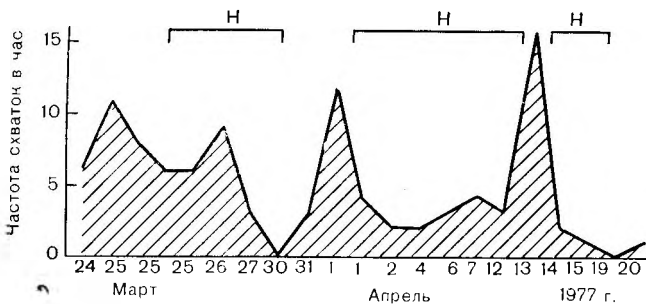


Рис. 22. Частота сокращений матки при преждевременных родах, записанная методом внешней токометрии, во время орального приема напрокссена и в перерывах между лечебными периодами (у больной С. П., 28 лет, поступившей на 27-й неделе беременности).

16 женщинам, из которых 14 находились в активной фазе родов. У 7 маточная сократительная активность полностью прекратилась, у 7 других процесс родов существенно замедлился, а на двоих суппозиторий не оказал никакого действия. Однако эти две женщины родили через час после введения индометацина.

Можно сделать вывод, что ингибиторы простагландинсинтетазы в адекватной дозировке могут понизить или прекратить сократительную активность при преждевременных родах при условии, что терапия начнется не слишком поздно. Следует, однако, подчеркнуть, что токолитическая эффективность этих препаратов у разных женщин значительно отличается. Иногда заметного снижения активности матки не наблюдается, а в других случаях тонус матки быстро снижается до нормы, схватки полностью прекращаются и даже происходит реверсия сглаживания шейки. Причина такого многообразного действия этих препаратов, может быть, заключается в том, что простагландины помимо стимуляции миометрия, обладают и другими свойствами, и что синтез простагландина подавляется только частично. Общий эффект, вероятно, связан с величиной дозы и массой тела беременной, а также со скоростью и степенью поглощения этих соединений из желудочно-кишечного тракта или слизистой оболочки прямой кишки.

Клиническая эффективность

Хотя доказательства токолитического действия ингибиторов простагландинсинтетазы, представляются довольно убедительными, это, разумеется, не то же самое, что клиническая эффективность в плане существенного продления беременности. Первый клинический отчет был опубликован в 1974 г. Zuckerman, Reiss, Rubinstein [67], после чего появилось еще не менее 15 работ (табл. 25). Большинство из них представляют собой исследования открытого типа, в которых ингибиторы проста-

Т а б л и ц а 25

**Применение ингибиторов простагландинсинтетазы
при преждевременных родах**

Препарат	Доза, мг/сут	Длительность терапии, дни	Срок беремен- ности, нед	Число беремен- ных	Литера- турный источник
Индометацин	200—300	1—42	28—35	50	[7]
»	150	14	20—36	69	[17]
»	100	5	26—37	29	[20]
»	100—200	10	27—36	42	[23]
»	150	1	26—35	15	[37]
»	100	2 дня после пре- кращения схва- ток	26—35	20	[52]
»	100—200	1—84*	20—34	51	[59]
»	200—300	Один день после прекращения схваток	24—36	300	[68]
Флуфенамовая кислота	800—1200	4	28—36	18	[50]
Напроксен	1000	5—7	24—32	10	[65]

* В большинстве случаев в течение 7—21 дня.

гландинсинтетазы назначались перорально или вводились в прямую кишку. Однако критерии подбора, такие, как степень раскрытия шейки, целостность плодного пузыря, длительность лечения (1—80 дней), потребность в дополнительной терапии (β -миметические препараты, этанол), а также критерии успешности лечения в разных работах очень сильно отличались. Поэтому представляется беспредметной попытка сравнивать процент успеха в разных исследованиях открытого типа. Однако почти все авторы считают, что их попытки оттянуть преждевременные роды при помощи ингибиторов простагландинсинтетазы были довольно успешными.

Несколько исследований включали рандомизированную контрольную группу, сформированную случайным подбором, и эти исследования могут дать объективные сведения об эффективности ингибиторов простагландинсинтетазы. Gamissans с соавт. [17] сравнивают две схемы лечения: беременные по принципу случайного подбора получали либо индометацин с ритодрином, либо плацебо с ритодрином (табл. 26). Обе лечебные группы были подобраны с учетом срока беременности, числа предшествовавших родов (паритета) и токолитического индекса. По сравнению с плацебо, в группе с индометацином результаты были значительно лучше по таким параметрам, как продление срока беременности, масса тела новорожденных и частота возникновения повторных «кризов» преждевременной родовой деятельности.

Таблица 26

Результаты лечения преждевременных родов в исследовании
с контрольной группой

Показатели	При сохраненном плодном пузыре		При разрыве плодно- го пузыря	
	P+П (n=44)	P+И (n=41)	P+П (n=27)	P+И (n=28)
Задержка родов на несколько дней	25,7	44,2	18,7	22,8
Роды до 37 нед	27	15 (p<0,0125)	22	21
Повторная угроза «родов»	23	10 (p<0,005)	17	18
Смерть плода и новорожденно- го	5	2	2	2
Масса тела новорожденного, г	2 550	2 799	2 149	2 215
Меконий в амниотической жид- кости	5	2	2	1
Оценка по шкале Апгар мень- ше 7	15	7	8	8
pH в артерии пуповины	7,29	7,32	7,28	7,28
Респираторный дистресс-синд- ром	1	1	0	1
Легочная гипертензия	0	0	0	1
Наблюдение новорожденных детей (6—24 мес): выраженная аномалия ЭКГ психометрический тест (Brunet-Lezine)	2	1		
	100,59%	100,66%		

Примечание. И — индометацин, P-ритодрин, П — плацебо [17].

Spearing [52] провел сравнительное исследование нескольких препаратов: этанола (22 случая), этанола и индометацина (20 случаев) и сальбутамола (20 случаев). Схватки прекратились на 48 ч и дольше соответственно, у 32, 70 и 60%, роды были задержаны на 14 дней или более у 36, 50 и 60% женщин. Результаты применения этанола с индометацином оказались значительно лучше, чем одного этанола. Однако автор счел, что статистические тесты здесь имеют сомнительную достоверность, поскольку группы обследуемых очень невелики. У плода осложнений не наблюдалось, но работа была прервана вследствие опубликованных сообщений о возможной опасности для сердечно-легочной системы плода, например преждевременного закрытия ductus arteriosus. Niebyl с соавт. [37] в больнице Джона Хопкинса провели клиническое исследование с контрольной группой. Тридцать женщин методом случайного подбора были распределены на две группы: одни получали 24-часовой курс индометацина (25 мг 6 раз в день), а другие — плацебо. Только у одной из 15 женщин в группе с индометацином схватки за 24 ч не прекратились, в то время как в группе с плацебо у 9 женщин из 15 они продолжались.

Со статистической точки зрения эти данные не представляют убедительного доказательства клинической эффективности ингибиторов простагландинсинтетазы. Однако следует помнить, что почти такое же положение сложилось с β -миметическими препаратами — объективные доказательства их эффективности представить сложно. Иногда отдельные случаи могут дать больше информации, чем целые группы весьма разнородных наблюдений.

РИСК ДЛЯ ПЛОДА

Сердечно-легочное кровообращение

Нарушение сердечно-легочного кровообращения плода представляет собой не только самое серьезное осложнение при применении ингибиторов простагландинсинтетазы, но и одно из немногих существенных осложнений, имеющих документальное подтверждение в клинической литературе. Наиболее поразительное действие этих препаратов заключается в преждевременном закрытии артериального протока и выраженном повышении легочного артериального давления. Эти изменения могут вызвать повышение легочного сопротивления вследствие развития гладкой мускулатуры кровеносных сосудов легких и вызванных этим затруднений по поддержанию надлежащего кровотока в легких. Однако такое повышенное сопротивление может быть компенсировано сбросом излишней крови в левое предсердие через овальное отверстие. Таким образом, заращение артериального протока не обязательно, не всегда приводит к острому заболеванию плода. При рождении кислородное напряжение в крови повышается и служит главным стимулом для закрытия артериального протока, хотя механизм действия кислорода остается неясным. Возможно, под действием ингибиторов простагландинсинтетазы этот важный процесс каким-то образом нарушается, так же как и нормальное постнатальное кровообращение, что может привести к синдрому упорной легочной гипертензии с парадоксальной ситуацией открытого артериального протока и упорного сохранения кровообращения по плодному типу [8].

В настоящее время есть четкие доказательства того, что эндогенные простагландины помогают поддерживать проходимость артериального протока плода до рождения. Эти простагландины образуются в основном внутри сосудистых стенок, но, может быть, также поступают в проток вместе с циркулирующей кровью. Судя по относительной силе действия различных простагландинов, наиболее вероятным кандидатом для поддержания проходимости артериального протока является PGE_2 . Однако есть данные, что простациклин (PGI_2), обладающий сосудорасширяющим действием, является основным продуктом обмена арахидоновой кислоты в протоке, и вопрос в том, какое

именно вещество поддерживает пренатальную проходимость протока — более активный PGE_2 или более распространенный Pgl_2 . Выказывалось предположение, что основную роль здесь играет PGE_2 , а Pgl_2 , возможно, дополняет его действие на мышечные клетки и предотвращает механическую закупорку сосуда, воздействуя на агрегацию тромбоцитов. Однако следует отметить, что Pgl_2 и его метаболиты оказывают такой же сильный релаксирующий эффект на ткани протока, как и производные PGE_2 [9].

Эксперименты на животных

Подробности о последствиях введения ингибиторов простагландинсинтетазы во время беременности получены в основном в экспериментах на животных. Биохимические исследования показали, что синтез простагландина полностью активизирован в протоке внутриутробного ягненка [42] при беременности 0,7 от всего срока беременности, а телят [43] — 0,4. Введение ингибиторов простагландинсинтетазы, например, овце в начале III триместра беременности вызывает впоследствии блокировку протока. Изучение крыс (применялся метод заморозки тела целиком) указывает на то, что вместе с тем эти соединения или совсем не влияют, или влияют очень незначительно на диаметр протока до истечения срока беременности [48]. Эти результаты показывают, что существует большое различие между видами и что данные экспериментов на животных следует экстраполировать на людей с большой осторожностью.

Novy [38] вводил индометацин внутривенно в течение 24 ч беременным макакам резус. Никаких существенных изменений в оксигенации плода не наблюдалось, хотя уровень индометацина в крови пуповины был достаточно высок, чтобы существенно затормозить синтез простагландина. Не наблюдалось значительных изменений в пульсе плода или в параметрах газа в артериальной крови плода, это может означать, что частичное или полное заращение артериального протока, если и имеет место, несущественно отражается на оксигенации плода, а также, что индометацин в таких дозах не оказывает отрицательного воздействия на маточное плацентарное и пуповинное кровообращение. Если допустить, что заращение артериального протока произошло, то эффективный сердечный выброс может осуществляться шунтированием через овальное отверстие. Эта точка зрения находит подтверждение в работе Olley с соавт. [39], где выявлено, что у внутриутробного ягненка просвет артериального протока после введения индометацина уменьшается в диаметре на 60%, в то время как величина P_{O_2} в сонной артерии не изменялась [39]. Сходные результаты получили Neuman, Rudolph [27], вводя ацетилсалициловую кислоту ягнентам *in utero*. Несмотря на то что артериальный проток заметно сузился и укоротился, а рассчитанное сосудистое сопротивление

протока значительно повысилось, кровоток по нему уменьшился только на 16%. Даже при полном закрытии протока, например при хирургическом перевязывании, плод в матке может выжить. Однако при этих обстоятельствах наблюдается постепенное утолщение свободной стенки правого желудочка с последующей гипертрофией желудочка. Если непроходимость артериального протока in utero сохраняется более 2 нед, то появляются симптомы желудочковой недостаточности [24].

В работе Novy [38] постоянное пероральное применение индометацина беременным макакам резус (ежедневная доза 15—30 мг/кг) начиная со 150-го дня беременности, привело к гибели 50% плодов и выраженному маловодию. Однако следует отметить, что эта доза была в 3—6 раз выше дозы, назначаемой беременным женщинам. Кроме того, в экспериментах на обезьянах введение индометацина продолжалось еще 2—3 нед после родов (нормальная беременность длится 168 дней). Только у одного из восьми плодов масса желудочка была больше нормы. Рост плода и плаценты продолжался.

Важную проблему представляют возможные различия фармакокинетики ингибиторов простагландинсинтетазы между организмами матери и плода. Как показали Traeger, Noschel, Zaumseil [55], период полураспада индометацина в плазме составляет 2,5 ч у молодых женщин и 14,7 часа у новорожденных. Однако Mannaugh, Novy [34] обнаружили, что концентрации индометацина в крови луповины плодов макаки резус колебались в тех же пределах, что и соответствующая концентрация у их матерей после длительного перорального приема препарата; это указывает, что индометацин проходит через плаценту и что во время постоянного введения препарата, возможно, устанавливается равновесие между его уровнем в плазме матери и плода. Сходные концентрации ингибиторов простагландинсинтетазы в плазме матери и плода были получены Turner, Collins [57] у женщин, принимающих салицилаты.

Плод и новорожденный ребенок

Связь между легочной гипертензией у новорожденного и подавлением синтеза простагландинов находит документальное подтверждение в ряде информаций из различных неонатальных центров [2, 32, 35]. Wilkinson, Aynsley-Green, Mitchell [64] недавно сообщили о том, что обнаружили упорную легочную гипертензию и аномальные уровни PgE у 3 недоношенных детей, чьи матери получали напроксен. Одна двойня и один ребенок родились на 30-й неделе внутриутробного развития, хотя матерям не давали напроксен с целью отсрочить роды. О подавлении синтеза простагландина свидетельствовал очень низкий уровень PgE в плазме циркулирующей крови плода. Артериальный проток оставался закрытым, несмотря на признаки легочной гипертензии и острой гипоксемии. Интересно также

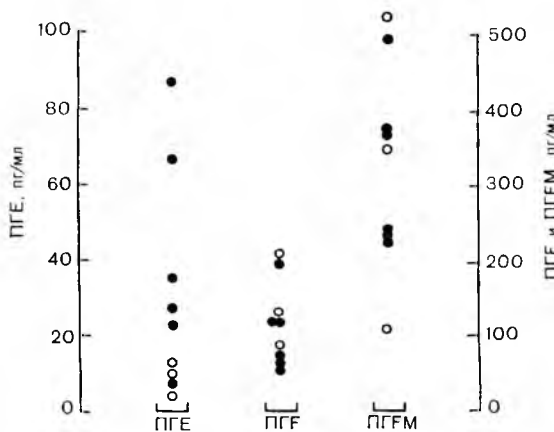


Рис. 23. Концентрации ПГЕ, ПГФ и метаболита ПГФ в плазме 3 новорожденных с упорной легочной гипертензией (белые кружки) по сравнению с концентрациями тех же веществ у 6 недоношенных детей без сердечно-легочной патологии (черные кружки) [64]. (С разрешения редактора и Ассоциации Британских медиков.)

было отметить, что концентрация $PgF_{2\alpha}$ и его метаболита оставалась на уровне, нормальном для данного срока беременности, что указывает на дифференцированное воздействие ингибиторов простагландинсинтетазы в подобных случаях (рис. 23).

Клинические данные о частоте сердечно-легочных осложнений у плода после лечения преждевременных родов этими препаратами накопились особенно за последние несколько лет. Некоторые из этих работ представляют собой исследования на небольшом количестве беременных, с начавшимися преждевременными родами; у других авторов это ретроспективный анализ исхода беременности и родов у большого числа женщин, постоянно принимавших салицилаты, или отчеты об отдельных случаях гибели плода. Возможно, довольно часто применение ингибиторов простагландинсинтетазы не отражается в отчетах, по крайней мере в Западной Европе, и потому истории болезней из педиатрических центров недостаточно информативны, чтобы оценить частоту сердечно-легочных осложнений. Легочная гипертензия может развиваться у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом и без него, даже если на них не воздействовали ингибиторами простагландинсинтетазы. Частота легочной гипертензии возрастает с повышением степени недоношенности.

Оценить частоту сердечно-легочных нарушений после применения ингибиторов простагландинсинтетазы, вероятно, лучше всего на основании отчетов по материалам различных клинических испытаний, в которых выполнялось тщательное педиатрическое обследование новорожденных. В табл. 27 приведены сводные данные по таким исследованиям. Они включают материалы обследований 730 матерей, получавших эти препараты во время беременности. Семнадцать детей родились с симптомами и признаками легочной гипертензии. Это означает, что более 2% новорожденных от таких матерей страдали данным

Таблица 27

Сердечно-легочные осложнения у новорожденных после введения матери ингибиторов простагландинсинтетазы

Название препарата	Число обследованных	Число случаев упорной легочной гипертензии у новорожденных		Литературный источник
		заболеваемость	неонатальная смертность	
Индометацин	50	0	0	[7]
»	10	5	2	[10]
»	69	1	0	[17]
»	29	4	0	[20]
»	42	0	0	[23]
»	15	0	0	[37]
»	14	0	0	[45]
»	29	5	1	[46]
»	20	0	0	[52]
»	51	0	0	[59]
»	9	0	0	[66]
»	300	0	0	[68]
Салицилат	64	0	0	[57]
Флуфенамовая кислота	18	1	0	[65]
Напроксен	10	1	0	[65]
Итого:	730	17	3	

осложнением. Однако 14 из 17 через несколько дней выздоровели, что сводит неонатальную смертность по этой причине до $>0,5\%$. Всего у 730 матерей умерли 52 ребенка, включая внутриутробную и неонатальную смертность.

Таким образом, общая перинатальная смертность составила 7%. Эта цифра, разумеется, очень приближенная из-за больших различий в таких показателях, как тип и доза препарата, сроки беременности, период времени между приемом последней дозы препарата и родоразрешением и массой тела ребенка при рождении.

Исходя из сообщений различных авторов, частота легочной гипертензии бывает весьма различной. Csaba, Sulyok, Ertl [10], вводя индометацин по схеме 100—200 мг/сут в течение 1—2 дней незадолго перед родами, обнаружили, что 5 женщин из 10 родили детей с симптомами легочной гипертензии, в то время как Reiss с соавт. [45] не смогли найти ни одного случая в группе из 14 женщин, которым вводили по 100 мг индометацина в начале нормальных срочных родов. Grella, Zanor [20] сообщают о 4 случаях легочной гипертензии у 29 женщин, Rubatelli с соавт. [46] — о 5 случаях в группе из 29 женщин, а Zuckerman, Harpag-Kerbel [68] не обнаружили ни одного случая среди 300 женщин, которых лечили ингибиторами простагландинсинтетазы для сохранения беременности.

Оценить данные, приведенные в табл. 27, трудно, потому что большинство результатов взято из исследований без контрольных групп. В работе Gamissans с соавт. [7] проводится сравнение двух схем лечения: индометацин с ритодрином и плацебо с ритодрином. У детей от матерей, получавших плацебо с ритодрином, не наблюдалось ни одного случая легочной гипертензии, в то время как в группе, где в схему лечения входил индометацин, у одного ребенка обнаружены признаки этого заболевания. Этот случай имел место в группе из 26 женщин, которые рожали в период терапии индометацином. Между группами не отмечено различий по таким параметрам, как наличие мекония в околоплодной жидкости, оценка по шкале Апгар, рН в крови артерии пуповины, частота респираторного дистресс-синдрома, постнатальная ЭКГ и психометрический тест через 6—24 мес после рождения.

Niebuл с соавт. [37] опубликовали рандомизированное исследование у 30 женщин, которым проводился 24-часовой курс индометацина или плацебо. В группе, получавшей индометацин, не наблюдалось случаев легочной гипертензии. Не обнаружено различий между группами по таким параметрам, как внутриутробная гибель плода или неонатальная заболеваемость или смертность. Van Ketz с соавт. [59] недавно опубликовали результаты очень тщательного исследования без контрольной группы, где индометацин вводился 51 женщине в случае угрозы преждевременных родов с 20-й по 34-ю неделю беременности. Женщины получали по 25 мг индометацина 3—4 раза в день в течение 3 нед и более. Не было ни одного подтверждающего случая сердечно-легочных нарушений. Средняя масса тела детей при рождении составила 2500 г, и отмечено 8 случаев перинатальной смерти. В 3 случаях из 8 нельзя было с определенностью исключить вероятной связи между введением препарата и смертельным исходом. У одной из этих женщин в анамнезе было девять самопроизвольных абортов во II триместре беременности, и ей было проведено 2 пятидневных курса лечения индометацином, начиная с 24-й недели беременности. Сердцебиение плода прекратилось примерно за 30 мин до родов; вскрытие не производилось. У второй женщины имелись признаки истмико-цервикальной недостаточности, в связи с чем ей дважды зашивали шейку матки. У беременной развилась внутриматочная инфекция, и она родила чрезвычайно истощенный плод с массой тела 300 г. В третьем случае у женщины на 30-й неделе начались преждевременные схватки, затем произошел разрыв плодного пузыря и наступила смерть плода в результате внутрижелудочкового кровоизлияния.

Можно придти к заключению, что применение ингибиторов простагландинсинтетазы, по-видимому, связано с повышенным риском сердечно-легочных нарушений. Риск того, что у новорожденного разовьются симптомы этого заболевания, составляет примерно 1—3%, а неонатальная смертность от этого ос-

ложнения составляет менее 0,5%. На основании доступной нам информации нельзя с определенностью сказать, учащаются ли случаи внутриутробной смерти плода вследствие закрытия артериального протока после лечения этими препаратами. В механизме развития преждевременных родов слишком много неизвестных факторов.

Трудно также определить, повышается ли риск развития легочной гипертензии, если лечение ингибиторами простагландинсинтеазы предпринимается не на ранней, а на поздней стадии беременности. Такие же сложности возникают при попытках оценить риск для плода, который родится под влиянием действия этих препаратов. Обычно через 48 ч после введения последней дозы уровень эндогенных простагландинов приходит в норму. Восстанавливается ли за это время проходимость артериального протока, точно не известно. Возможно, здесь имеет значение длительность терапии, ввиду того что такое лечение может вызвать необратимые изменения в сосудах легких.

Другие нарушения у плода

В экспериментах на животных после введения ингибиторов простагландинсинтеазы у плода наблюдается ряд различных осложнений. Показано, что индометацин увеличивает количество зон микронекроза в нейронах мозга у плода крысы [49]. Разумеется, это наблюдение поднимает серьезные вопросы, так что потребуются новые экспериментальные исследования по этому вопросу. Novy [38] отметил, что у макак резусов лечение индометацином приводит к маловодию. Известно, что этот препарат вызывает сужение почечных сосудов и обладает антидиуретическим действием, которое связано с уменьшением синтеза PgE_2 в почках. Полагают, что уменьшение объема околоплодной жидкости связано с нарушением экскреции мочи у плода. Однако доза индометацина была очень высокой, и терапия длилась довольно долго. У женщин после лечения ингибиторами простагландинсинтеазы маловодия не наблюдалось.

Простагландины и тромбоксаны влияют на функцию тромбоцитов и кровеносных сосудов. Тромбоксан A_2 синтезируется тромбоцитами и обладает агрегационными и адгезивными свойствами, в то время как простаглицлин, PgI_2 , образующийся в сосудистой эндотелии, имеет противоположное действие [61]. Haslam, Ekert, Gillam [26] обнаружили у матерей, принимавших салицилаты, подавление агрегации тромбоцитов, а у их детей серьезные кровотечения. Turner, Collins [57] изучали аналогичную группу из 114 женщин, регулярно принимавших салицилаты во время беременности. В их работе не обнаружено клинических доказательств снижения смертности крови у новорожденных, несмотря на то что у некоторых детей найдены повышенные концентрации салицилата в крови пуповины. Авторы сделали вывод, что если такое осложнение и происходит, то

очень редко. Van Kets с соавт. [59] наблюдали один случай внутрижелудочкового кровотечения среди 51 плода, чьи матери получали индометацин. Хотя нельзя полностью исключить ятрогенный эффект, авторы придерживаются мнения, что поскольку полученная доза индометацина была невелика, то случай кровотечения был скорее связан с характером родовой деятельности и родоразрешением, чем с введением препарата.

Установлено, что у беременных крольчих индометацин задерживает биохимическое созревание легких плода [6]. Уровень фосфорлецитина в альвеолярных смывах составлял менее 50% концентрации, обнаруженной в контрольной группе на 29-й и 30-й дни беременности. Такова же оказалась динамика кортизола в плазме крови плода; отсюда можно предположить, что индометацин, возможно, оказывает угнетающее действие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Однако ежедневная доза была высокой (20 мг/кг), и, несомненно, требуются дальнейшие исследования с применением более широкого диапазона доз и привлечением других видов животных. У женщин индометацин увеличивает секрецию кортизола, но данные о вкладе плода в общий фонд кортизола слишком неопределенны. Следовательно, данные, полученные в экспериментах на кроликах, нельзя безоговорочно относить к людям. Во всяком случае, в клинической литературе нет указаний на то, что частота респираторного дистресс-синдрома в какой-то мере повышается после лечения ингибиторами простагландинсинтетазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ни один из препаратов, о которых говорилось в данной главе, не представляется эквивалентной альтернативой β -миметическим веществам. Эффективность их еще не получила полного документального подтверждения, а потенциальную опасность для плода они представляют очень большую. Нужны дальнейшие исследования, чтобы установить, можно ли предотвратить преждевременные роды инъекциями 17 α ОНР-С. Этанол имеет ограниченную эффективность, вводить его можно только в течение короткого времени, он явно вызывает побочные реакции и, возможно, влечет за собой повышенный риск развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного. Хотя введение антагонистов кальция представляет собой интересный подход к проблеме, клинические данные об их пригодности для сохранения беременности пока недостаточны.

Более серьезную проблему представляют ингибиторы простагландинсинтетазы. Судя по данным экспериментов на животных, есть причина отнестись к их применению отрицательно. Результаты же клинической практики не так неблагоприятны, как можно было бы ожидать по экспериментальным данным, поскольку сердечно-легочные нарушения встречаются редко (1—3%), а сметь плода или новорожденного еще реже (менее

0,5%). Другие потенциальные осложнения для плода в клинической литературе почти не освещены. Эффективность этих препаратов для прекращения преждевременной родовой деятельности может быть различной.

Однако некоторые статистически достоверные результаты, полученные в исследованиях с контрольной группой, подтверждают эффективность этих препаратов. В литературе традиционно выражается предостережение против массового их применения. Такое предостережение, возможно, не лишне. Однако следует помнить, что неонатальная смертность детей с массой тела менее 1000 г очень высока, примерно около 80%, а у новорожденных с массой тела 1000—1500 г она составляет около 20%. Поэтому риск смерти новорожденного, если он родится между 20-й и 30-й неделями беременности, значительно выше, чем предполагаемый риск смерти в результате лечения ингибиторами простагландинсинтетазы. Большинство последних сообщений на эту тему позволяет думать, что данные препараты могут быть полезны при очень ранних преждевременных родах, когда β-миметическими средствами не удастся остановить схватки. Отсюда ясно, что необходимы расширенные, тщательно контролируемые клинические исследования. Учитывая риск необратимой гиперплазии сосудов гладкой мускулатуры легких, желательно ограничивать лечение сравнительно короткими периодами, вероятно, не более недели.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Andersson K. E.* Inhibition of uterine activity by the calcium antagonist Nifedipine. — In: Pre-term Labour. (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), edited by A. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977, 101—114.
2. *Arcilla R. A., Thilenius O. G., Ranniger K.* Congestive heart failure from suspected ductal closure in utero. — *J. Pediat.*, 1969, 75, 74—78.
3. *Barnes A. C., Kumar D., Goodno J. A.* Studies in human myometrium during pregnancy. V. Myometrial tissue progesterone analysis by gas-liquid phase chromatography. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 84, 1207—1210.
4. *Batra S., Bengtsson L.-Ph.* 17β-estradiol and progesterone concentrations in the myometrium of pregnancy and their relationships to the concentrations in the peripheral plasma. — *J. Clin. Endocrin.*, 1978, 46, 622.
5. *Brenner W. E., Hendricks C. H.* Effect of medroxyprogesterone acetate upon duration and characteristics of human gestation and labor. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 82, 1094.
6. *Bustos R., Ballejo G., Giussi G.* et al. Inhibition of fetal lung maturation by indomethacin in pregnant rabbits. — *J. Per. Med.*, 1978, 6, 240—245.
7. *Caballero A., Tejerina A., Dominguez A.* L'indométacine dans la prévention de l'accouchement prémature. — *Rev. Franç. Gynec. d'Obstet.*, 1978, 73, 45—54.
8. *Coceani F., Olley P. M.* Prostaglandins, their synthesis inhibitors and ductus arteriosus. — In: Practical applications of prostaglandins and their synthesis inhibitors, edited by S. M. M. Karim, Lancaster, MTP, 1979.
9. *Coceani F., Bishal I., Bodach E. P.* et al. On the evidence implicating PGE₂ rather than PGI₂ in the patency of the foetal ductus arteriosus. In: Workshop

- on Prostacyclin and its analogues, edited by S. Bergström, J. R. Vane. New York. Raven (in press).
10. *Csaba I. F., Sulyok E., Ertl T.* Relationship of maternal treatment with indomethacin to persistence of fetal circulation syndrome. — *J. Pediat.*, 1978, **92**, 484.
 11. *Csapo A. I.* Progesterone block. — *Am. J. Anat.*, 1956, **98**, 273—291.
 12. *Flint A. P. F.* In: *Human Parturition* (Boerhaave Series, vol. 15), edited by M. J. N. C. Keirse, A. B. M. Anderson, J. Bennebroek Gravenhorst, 85. The Hague, Martinus Nijhoff, 1979.
 13. *Fuchs F., Stakeman G.* Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1960, **79**, 172.
 14. *Fuchs F., Fuchs A. R., Poblete Jr. V. F., Risk A.* Effect of alcohol on threatened premature labor. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1967, **99**, 627.
 15. *Fuchs A. R., Fuchs F.* The possible mechanisms of labor inhibition by ethanol. In: *Uterine Contraction*, edited by J. D. Josimovich, 287. New York, Wiley, 1973.
 16. *Fuchs F., Fuchs A. R., Laursen N. H., Zervoudakis I. A.* Treatment of premature labour with ethanol. — *Danish Med. Bull.*, 1979, **26**, 123—124.
 17. *Gamissans O., Ganas E., Escofet J.* et al. Prostaglandin synthetase inhibitors in the management of premature labour. Proceedings of the Ninth World Congress of Gynecology and Obstetrics (Tokyo, 1979). Amsterdam, Excerpta Medica. (in preparation).
 18. *Greenhouse B. S., Hook B., Hehre F. W.* Aspiration pneumonia following intravenous administration of alcohol during labor. — *J.A.M.A.*, 1969, **210**, 2393.
 19. *Graff G.* Failure to prevent premature labor with ethanol. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1971, **110**, 878.
 20. *Grella P., Zanor P.* Premature labor and indomethacin. — *Prostaglandins*, 1978, **16**, 1007—1017.
 21. *Grièves S., Liggins G. C.* Phospholipase A activity in human and ovine uterine tissue. — *Prostaglandins*, 1976, **12**, 229—241.
 22. *Gustavii B.* Release of lysosomal acid phosphatase into the cytoplasm of decidual cells before the onset of labour in humans. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1975, **82**, 177—181.
 23. *Halle H., Heugst P.* Zusatztokolyse Prostaglandin-synthetase hemmung mit Indomethacin. — *Z. Geburtsh. Perinat.*, 1978, **182**, 367—370.
 24. *Hallar J. A., Morgan W., Rodgers B.* et al. Chronic hemodynamic effects of occluding the fetal ductus arteriosus. — *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 1967, **54**, 770—776.
 25. *Hamberg M.* Inhibition of prostaglandin synthesis in man. — *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1972, **49**, 720.
 26. *Haslam R. R., Ekert H., Gillam G. L.* Hemorrhage in a neonate possibly due to maternal ingestion of salicylate. — *J. Pediat.*, 1974, **84**, 556—557.
 27. *Heyman M. A., Rudolph A. M.* Effects of acetylsalicylic acid on the ductus arteriosus and circulation in fetal lambs in utero. — *Circ. Research*, 1976, **38**, 418—422.
 28. *Hill L. M., Johnson C. E., Lee R. A.* Prophylactic use of hydroxyprogesterone caproate in abdominal surgery during pregnancy. — *Obstet. and Gynec.*, 1975, **46**, 287.
 29. *Johnson J. W. C., Austin K. I., Jones G. S.* et al. Efficacy of 17 α -hydroxyprogesterone acetate in the prevention of premature labor. — *New Engl. J. Med.*, 1975, **293**, 675—680.
 30. *Keirse M. J. N. C.* Endogenous prostaglandins in human parturition. — In: *Human Parturition*, (Boerhaave Series, vol. 15), edited by M. J. N. C. Keirse, A. B. M. Anderson, and J. Bennebroek Gravenhorst, 101. 142, The Hague, Martinus Nijhoff, 1979.
 31. *Kumar D., Goodno J. A., Barnes A. C.* In vivo effects of intravenous progesterone infusion on human pregnant uterine contractility. — *Bull. Johns Hopk. Hopk.*, 1963, **113**, 53—56.

32. *Levin D. L., Fixler D. E., Morriss F. C., Tyson J.* Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. — *J. Pediat.*, 1978, **92**, 478—483.
33. *Lundstrom V., Green K., Wiqvist N.* Prostaglandins, indomethacin and dysmenorrhea. — *Prostaglandins*, 1976, **11**, 893—904.
34. *Manaugh L. C., Noy M. J.* Effect of indomethacin on corpus luteum function and pregnancy in rhesus monkeys. — *Fertility and Sterility*, 1976, **27**, 588—598.
35. *Manchester D., Margolis H. S., Sheldon R. S.* Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary hypertension of the newborn. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **126**, 467.
36. *Masler K. H., Rasenboom H. G.* Neuere Möglichkeiten einer tokolytischen Behandlung in der Geburtshilfe. — *Z. Geburtsh. Perinatol.*, 1972, **176**, 85—96.
37. *Niebyl J. R., Blake D. A., White R. D.* et al. The inhibition of premature labor with indomethacin. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1980, **136**, 1014—1019.
38. *Noy M. J.* Effects of indomethacin on labor, fetal oxygenation, and fetal development in rhesus monkeys. — In: *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*, vol. 4, edited by F. Coceani and P. M. Olley, 285—300, New York, Raven, 1978.
39. *Olley P. N., Bodach E., Heaton J., Coceani F.* Further evidence implicating E-type prostaglandins in the patency of the lamb ductus arteriosus. — *European J. Pharmac.*, 1975, **34**, 247—250.
40. *Ott A., Hayes I., Polin J.* Severe lactic acidosis associated with intravenous alcohol for premature labor. — *Obstet. Gynec.*, 1976, **48**, 362.
41. *Oulisen B., Iversen J.* Treatment of threatened premature labor with 6 α -methyl-17 α -acetoxy-progesterone. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, **86**, 291.
42. *Pace-Asciak C. R., Rangaraj G.* Distribution of prostaglandin biosynthetic pathways in organs and tissues of the foetal lab. — *Biochim. et Biophys. Acta*, 1978, **592**, 13.
43. *Powell W. S., Solomon S.* Formation of 6-oxoprostaglandin F $_{1\alpha}$ by arteries of the foetal calf. — *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1977, **75**, 815.
44. *Reifenstein E. C.* Clinical use of 17 α -hydroxyprogesterone 17-n-caproate in habitual abortion. — *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1958, **71**, 762—786.
45. *Reiss U., Atad J., Rubinstein I., Zuckerman H.* The effect of indomethacin in labor at term. — *J. Obstet. Gynec.*, 1976, **14**, 369.
46. *Rubaltelli F. F., Chiozza M. L., Zanardo V., Cantarutti F.* Effect on neonate of maternal treatment with indomethacin. — *J. of Pediatr.*, 1979, **94**, 161.
47. *Runnebaum B., Zandor J.* Progesterone and 20 α -dihydroprogesterone in human myometrium during pregnancy. — *Acta Endocr. Suppl.*, 1971, 150.
48. *Sharpe G. L., Larsson K. S., Thalme B.* Studies on closure of the ductus arteriosus. XII. In utero effect of indomethacin and sodium salicylate in rats and rabbits. — *Prostaglandins*, 1975, **9**, 585.
49. *Sharpe G. I., Krons H., Altschuler G.* Perinatal use of indomethacin. — *Lancet*, 1977, **2**, 87.
50. *Schwartz A., Brook J., Insler V.*, et al. Effect of flufenamic acid on uterine contractions and plasma levels of 15-keto-13,14-dihydroprostaglandin F $_2$ in preterm labor. — *Gynec. and Obstet. Investigation*, 1978, **9**, 139—149.
51. *Sherman A. I.* Hormonal therapy for control of the incompetent os of pregnancy. — *Obstet. and Gynec.*, 1966, **28**, 198—205.
52. *Spearing G.* Alcohol, indomethacin, and salbutamol. A comparative trial of their use of preterm labor. — *Obstet. and Gynec.*, 1979, **53**, 171—174.
53. *Swaab D. F., Boer K.* Function of pituitary hormones in human parturition — a comparison with data in the rat. — In: *Human Parturition*, (Boerhaave Series, vol. 15), edited by M. J. N. C. Keirse, A. B. M. Anderson, J. Bennebroek Gravenhorst, 49—71. The Hague, Martinus Nijhoff, 1979.
54. *Thornburn G. D., Challis J. R. Y.* Endocrine control of parturition. — *Physiol. Reviews*, 1979, **59**, 863—918.

55. *Traeger V. A., Noschel H., Zaumseil J.* Zur Pharmakokinetik von Indomethazin bei Schwangeren, Kreissenden und deren Neugeborenen. — *Zbl. Gynak.*, 1973, 95, 635.
56. *Turnbull A. C., Anderson A. B. M., Flint A. P. F.* et al. Human parturition. In: *The Fetus and Birth*, edited by J. Knight, M. O'Connor, Ciba Foundation Symposium no. 47 (new series), 427—452. Amsterdam, Elsevier, 1977.
57. *Turner G., Collins E.* Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. — *Lancet*, 1975, 2, 338—339.
58. *Waltman R., Tricomi V., Palav A.* Aspirin and indomethacin: Effect of instillation/abortion time of midtrimester hypertonic saline induced abortion. — *Prostaglandins*, 1973, 3, 47.
59. *Van Kets H., Thiery M., Derom R.* et al. Perinatal hazards of chronic antenatal tocolysis with indomethacin. — *Prostaglandins*, 1979, 18, 893—907.
60. *Vane J. R.* Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. — *Nature (New Biology)*, 1971, 231, 232.
61. *Vane J. R.* Inhibitors of prostaglandin, prostacyclin and thromboxane synthesis. — In: *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*, vol. 4 edited by F. Cocceani and P. M. Olley, 27—44, New York, Raven, 1978.
62. *Vassort G.* Voltage-clamp analysis of trans-membrane ionic currents in guinea-pig myometrium: evidence for an initial potassium activation triggered by calcium influx. — *J. of Physiol. (Lond.)*, 1975, 252, 713—734.
63. *Whittle B. J. R.* Prostaglandin synthetase inhibitors. Drugs which affect arachidonic acid metabolism. — *Acta obstet. gynec. scand., Suppl.*, 1979, 87, 21—26.
64. *Wilkinson A. R., Aynsley-Green A., Mitchell M. D.* Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in premature infants after maternal treatment with naproxen. — *Arch. Dis. Childh.*, 1979, 29, 3.
65. *Wiqvist N.* The use of inhibitors of prostaglandin synthesis in obstetrics. — In: *Human Parturition*, (Boerhaave Series, vol. 15), edited by M. J. N. C. Kierse, A. B. M. Anderson, J. Bennebroek Gravenhorst 189—200, The Hague, Martinus Nijhoff, 1979.
66. *Wiqvist N., Lundstrom V., Green K.* Premature labour and indomethacin. — *Prostaglandins*, 1975, 10, 515.
67. *Zuckerman H., Reiss U., Rubinstein I.* Inhibition of human premature labor by indomethacin. — *Obstet. and Gynec.*, 1974, 44, 787—792.
68. *Zuckerman H., Harpag-Kerpel S.* Prostaglandins and their inhibitors in premature labour. — In: *Practical applications of prostaglandins and their synthesis inhibitors*, edited by S. M. M. Karim, 411—435. Lancaster, MTP, 1979.

10. АРГУМЕНТЫ В ПОЛЬЗУ ПРИМЕНЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

М. Э. ЭЙВЕРИ (М. E. AVERY)

Прежде чем новый метод профилактики или лечения заболевания становится общепринятым, необходимо ответить на следующие вопросы:

1. Насколько серьезно нарушение, подвергающееся коррекции?

Если болезнь может иметь смертельный исход или значительную частоту осложнений, то оправдана более активная лечебная тактика, чем при неопасном, ограниченном течении заболевания.

2. Имеются ли эффективные альтернативные методы лечения?

3. Целесообразно ли применение предлагаемого лечения? Имеются ли данные, подтверждающие его эффективность на животных? Что известно о механизме его действия?

4. Насколько эффективно это средство в испытаниях с контрольной группой? Что известно о его острой и хронической токсичности?

5. Перевешивает ли предполагаемая польза его стоимость (денежную и пр.)?

6. Когда научные данные можно считать достоверными для внедрения методики в клиническую практику?

Спорные мнения обычно возникают в медицине, когда данные исследований противоречивы или не дают полной картины. Иногда такая ситуация сохраняется надолго, потому что все имеющиеся сведения представлены таким образом, что не удовлетворяют читателя. По мнению авторов этого сборника, по вопросу о пренатальном введении глюкокортикоидов для предотвращения болезни гиалиновых мембран (БГМ) до сих пор существуют такие разногласия, что здесь будет оправдано изложение всех «за» и «против» по этой проблеме. Как автор аргументов «за», я постараюсь ответить на все поставленные выше вопросы, чтобы подвести читателей к выводу о том, что польза перевешивает риск.

НАСКОЛЬКО СЕРЬЕЗЕН РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ (РДС), ИЛИ БОЛЕЗНЬ ГИАЛИНОВЫХ МЕМБРАН (БГМ)?

Отвечать на этот вопрос в 1980 г. следует с осторожностью, потому что теперь показатели и частоты, и заболеваемости изменились по сравнению с 50—60 годами, когда были созданы

многие классические описания этой болезни. В начале 60-х годов мы считали, что частота БГМ со смертельным исходом в США составляет 3,8 на 100 детей, родившихся с массой тела до 2500 г, или 12 000 смертей в год в целом по стране [1]. В 1968 г. Wood, Farrel [44] на основании статистических данных установили, что БГМ/РДС явилась непосредственной причиной гибели в 8273 случаях и косвенной — в 2624 случаях, что в целом составило 10 897 смертей, или 19% от неонатальной смертности за рассматриваемый год. Частота заболевания составляет, по мнению авторов, 40 000 случаев в год, или 1% от всех рождений.

В следующем десятилетии появились и стали широко применяться более совершенные методы терапии, в частности искусственная вентиляция легких и дыхание под постоянным положительным давлением, растягивающим дыхательные пути. По всей стране неонатальная смертность снизилась, с 15,9 в 1968 г. до 9,4 в 1978 г. на 1000 живорожденных [43]. Смертность от БГМ снизилась среди более доношенных детей, а дети с более низкой массой тела жили только до проявления признаков респираторного страдания и его осложнений. Например, Tooley [41] из Калифорнийского университета (Сан-Франциско, США) наблюдал 276 детей, родившихся с БГМ за период с 1969 г. по 1978 г. включительно. Среди детей, родившихся с массой тела более 1500 г, не отмечалось случаев смерти от БГМ, а процент выживающих среди детей с массой тела менее 1500 г неуклонно возрастал. Особенно разительной была перемена в группе детей с массой тела менее 1000 г — от неизбежной гибели в 1969—1971 гг. до выживания примерно 50% детей в 1978 г.

Согласно сообщениям из различных перинатальных центров, РДС продолжает встречаться примерно у 10—15% детей с массой тела ниже 2500 г, что составляет около 1% живорожденных, однако при массе тела выше 1500 г смерть наступает редко. В целом, смертность от БГМ остается в пределах 3—4 на 100 детей, родившихся с массой тела ниже 2500 г, или около 7000 смертей в год, учитывая, что в США ежегодно регистрируется 3,3 млн. живорождений. Основной переменной по сравнению с 50—60 годами явилось выживание в результате интенсивной терапии гораздо большего числа детей с очень низкой массой тела. Эта категория детей вообще не учитывалась статистикой в 50-е годы, когда в отчеты попадали только дети с массой тела более 1000 г [1].

В 1967 г. был описан «новый» синдром хронической легочной недостаточности после лечения БГМ — бронхолегочная дисплазия. В 1979 г. этой проблеме был посвящен специальный семинар, организованный Национальным институтом сердца, легких и крови [30] — до такой степени она стала актуальной и серьезной. Эта хроническая дисфункция легких развивается после тяжелой формы БГМ с применением высококонцентриро-

ванных дыхательных кислородных смесей и искусственной вентиляции легких. До сих пор продолжаются споры о роли баротравмы и токсичности кислорода в патогенезе повреждения легких. Патологические изменения включают в себя фиброз интерстициальной ткани, шелушение эпителиальных клеток, плоскоклеточную метаплазию внутренней поверхности бронхов, потерю ресничек с последующим накоплением секрета и развитием предрасположенности к вторичной инфекции [14].

Предполагаемая частота бронхолегочной дисплазии зависит от анализируемой популяции, поскольку это состояние более типично для детей с крайне низкой массой тела, которых больше в крупных неонатальных центрах, куда направляются недоношенные дети из многих стационаров [45]. В работе Bancalari [6] из Майами (США) этот диагноз был поставлен у 14,5% детей, подвергшихся искусственной вентиляции легких на протяжении более трех дней и проживших более 30 дней, так как в этот период времени клинические и радиографические признаки изменений становятся очевидными. Дети в этой группе родились в сроки от 27 до 35 нед беременности с массой тела от 920 до 1500 г. В центрах третьего уровня (см. раздел 15), куда поступает больше детей с массой тела 600—1000 г, бронхолегочная дисплазия встречается еще чаще, так что, по мнению некоторых авторов, треть детей с массой тела не менее 1000 г имеет хронические легочные изменения в первые месяцы жизни [9]. Почти у всех детей, родившихся с массой тела менее 1000 г и подвергшихся искусственной вентиляции легких, отмечаются изменения в легких, которые не проходят несколько недель или даже месяцев.

Бронхолегочная дисплазия — лишь одно из осложнений БГМ. Все чаще врачи отмечают незакрывающийся артериальный проток, так как все большее число недоношенных детей с низкой массой тела выживает после исходного респираторного страдания — для того лишь, чтобы через несколько дней у них развился отек легких и наступила повышенная потребность в кислороде [23]. Ряд авторов обращали внимание на связь между незакрывшимся артериальным протоком и бронхолегочной дисплазией, что позволяет сделать предположение о возможной роли хронического отека легких в патогенезе бронхолегочной дисплазии [9, 10].

С тяжелой формой БГМ связаны и такие проблемы, как внутричерепное кровоизлияние и осложнения от катетеризации артерии пуповины с целью тщательного мониторингового контроля артериального давления и газового состава крови. По мнению некоторых авторов, некротизирующий энтероколит является следствием осложнений катетеризации или гипотонии в связи с инфекцией. Профилактика респираторного страдания не решит всех этих проблем, но, несомненно, некоторых из них удастся избежать, так как недоношенность сама по себе не может быть причиной их развития.

Вопрос о том, приведет ли профилактика РДС к сокращению частоты хронической легочной патологии, остается открытым. Возможно, избежание необходимости искусственной вентиляции легких и вдыхания концентрированной кислородной смеси по крайней мере снизит риск утечки воздуха, имеющей место почти в 25% случаев ИВЛ [28]. Вероятно, это приведет к снижению частоты хронических изменений в легких. Желание предотвратить такое частое и серьезное нарушение, как БГМ, не может вызывать разумных возражений.

ИМЕЮТСЯ ЛИ ЭФФЕКТИВНЫЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ?

С каждым годом все возрастает эффективность лечения детей с РДС. Это улучшение показателей вызвано внедрением ИВЛ, микрометодов анализа газового состава крови и, что особенно важно, повышением квалификации медицинского персонала. Тем не менее некоторые дети все же умирают, несмотря на активную поддерживающую терапию, в то время как другие проводят многие месяцы в больнице с бронхолегочной дисплазией, которая может привести к гибели в первый год жизни, или всю жизнь страдают от последствий внутричерепного кровоизлияния. Имеющиеся методы лечения недостаточно эффективны. Обнадеживающие сообщения о введении больным детям искусственного сурфактанта могут изменить наши взгляды на терапию данной патологии; однако в настоящее время этот метод находится еще в стадии экспериментальной разработки [20].

ЦЕЛЕСООБРАЗНО ЛИ ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ? КАКОВ МЕХАНИЗМ ИХ ДЕЙСТВИЯ?

Чтобы подвести итог обширным данным по этому вопросу, перечислим следующие соображения:

1. Продукция глюкокортикоидов организмом плода создает условия для нормальных родов. Уровень кортизола в крови и околоплодной жидкости повышается при сроках 34—36 нед беременности [18, 37]. Рождение до этого срока связано с патологией из-за отсутствия нужных концентраций кортизола.

2. Глюкокортикоиды вызывают продукцию ферментов, которые необходимы для синтеза фосфолипидов, составляющих легочный сурфактант. Они стимулируют и другие функции, важные для постнатальной адаптации, например ферменты печени и кишечника [17].

3. Дефицит сурфактанта непременно предрасполагает к развитию ателектаза легких и гиалиновых мембран [17].

4. В ядрах и цитоплазме альвеолярных пневмоцитов II типа, где осуществляется синтез и хранение легочного сурфактанта, обнаружены рецепторы, чувствительные к глюкокортикоидам [3, 22].

Т а б л и ц а 28

Клинические исследования по профилактике РДС [39]

Литературный источник	Вид и дозировка стероидного гормона	Частота РДС, % (в скобках дано абсолютное число)		Процент смертных случаев	
		в контрольной группе	в группе леченых	в контрольной группе	в группе леченых
[27]	Бетаметазон 12 мг внутримышечно каждые 24 ч в течение 2 дней	24(156)	9(182)	23	9*
[11]	Дексаметазон 4 мг внутримышечно каждые 8 ч до родов в течение 7 сут	35(62)	8(55)	38	7**
[13]	Гидрокортизон 100 мг внутримышечно однократно	45(40)	16(31)	35	10**
[5]	Бетаметазон 12 мг внутримышечно каждые 12—24 ч в течение 2 дней	51(138)	25(56)	22	9**
[16]	Бетаметазон 12 мг внутримышечно каждые 24 ч в течение 2 дней	20(375)	4,4(35)	16	7**
[7]	Бетаметазон 12 мг внутримышечно каждые 24 ч в течение 2 дней	23(53)	9(57)	14	8*
[25]	Дексаметазон 12 мг per os каждые 24 ч в течение 3 дней	12(86)	3(66)		
[42]	Бетаметазон 12 мг внутримышечно каждые 24 ч в течение 2 дней	11(412)	1(79)	10	1*
[29]	Гидрокортизон 500 мг внутримышечно каждые 12 ч в течение 4 дней	24(59)	9(67)	12	4*
[32]	Бетаметазон 12 мг внутримышечно каждые 24 ч в течение 2 дней, затем ежедневно	59(32)	21(29)	19	0**
[40]	Дексаметазон 4 мг внутримышечно каждые 8 ч в течение 6 дней	14(69)	2(30)	15	14**

* Число случаев перинатальной смертности в целом.

** Число случаев неонатальной смертности.

5. Широкие исследования [2] на обезьянах, овцах, козах, кроликах и крысах продемонстрировали преждевременное созревание легких (увеличение их растяжимости и стабильности) после пренатального введения глюкокортикоидов по крайней мере за 24 ч до родов. В культуре альвеолярных клеток выявлено повышение поглощения легочных предшественников сурфактанта на фоне действия глюкокортикоидов [36].

6. Все описанные перспективные клинические исследования с контрольной группой указывают на снижение частоты РДС у детей, матери которых получали глюкокортикоиды не более

7 и не менее 1 сут перед родами. Удивителен и необъясним тот факт, что даже после проведения полного курса у некоторых детей все же отмечается классический РДС (табл. 28).

7. У детей с РДС в первые часы после рождения уровни глюкокортикоидов повышаются, очевидно, в ответ на стресс [33]. Эндогенный кортизол достигает примерно тех же уровней, что и экзогенный, вводимый матери пренатально [4]. Возможно, обычно наблюдаемое выздоровление за 3—5 дней зависит от ферментативной стимуляции синтеза сурфактанта. Таким образом, пренатальное лечение с целью профилактики заболевания зависит от того же механизма, что и постнатальное выздоровление. Основное отличие клинических исследований в том, что в них оценивались синтетические аналоги кортизола, бетаметазона или дексаметазона, а гидрокортизон изучался лишь в нескольких работах [13, 29].

8. Вилочковая железа у детей с тяжелым РДС в первые часы жизни увеличена по сравнению с таковой у здоровых детей. Это еще раз подтверждает, что дети, пораженные РДС, перед рождением находятся в среде с относительным дефицитом глюкокортикоидов [19, 21].

9. У детей, родившихся от больных диабетом матерей до завершения 37 нед беременности, вероятность развития РДС в 6 раз выше, чем у детей, родившихся в те же сроки от матерей, не страдающих диабетом [34]. Исследования на культурах ткани альвеолярных клеток показали, что инсулин подавляет энзимостимулирующее действие кортизола [35]. Очевидно, гиперинсулинизм у ребенка, родившегося от матери, страдающей диабетом, ведет к задержке стимуляции нормального синтеза сурфактанта кортизолом.

НАСКОЛЬКО ЭФФЕКТИВНО ПРЕНАТАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ У ЧЕЛОВЕКА?

Все перспективные клинические исследования с контрольной группой указывали на снижение частоты РДС при назначении матери глюкокортикоидов не менее чем за 1 и не более чем за 7 сут до родов. В 1972 г. Liggins, Howie [27] впервые сообщили о систематическом применении бетаметазона. Этот препарат был выбран благодаря своему длительному действию и меньшей степени связывания с белком, чем гидрокортизон. Известно, что бетаметазон проникает через плаценту человека [27, 31]. В альвеолярных клетках II типа обнаружены дексаметазон-чувствительные рецепторы. Эффективность гидрокортизона продемонстрировали результаты двух исследований (см. табл. 28).

ЧТО ИЗВЕСТНО ОБ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ?

Глюкокортикоиды применяют много лет для лечения беременных, страдающих астмой, ревматоидным артритом, саркоидозом, системной эритематозной волчанкой и прочими заболе-

ваниями. Получая препарат в больших дозах, они рожают здоровых детей. Трудность заключается в том, что нужно собрать большую группу таких беременных и проследить за развитием их детей на протяжении ряда лет. Эту проблему еще более осложняет возможность вредного воздействия на ребенка самой болезни или других лекарственных средств, получаемых помимо глюкокортикоидных препаратов. Koppe, Smolders-de Haas и Kloosterman [26] представили данные по 34 беременностям у 17 женщин, получавших глюкокортикоиды. Даже в этих случаях, когда женщины принимали глюкокортикоиды на протяжении всей беременности, не отмечено их влияния на продолжительность беременности и частоту врожденных пороков, хотя наблюдалось некоторое снижение массы и длины тела новорожденного, а также массы плаценты. Однако во всех случаях, кроме одного, имел место усиленный рост, компенсирующий это отставание. Неврологическое и умственное развитие было нормальным у всех детей, кроме одного с отставанием роста, но этот ребенок родился в тяжелой асфиксии.

Учитывая отсутствие в литературе данных об отдаленных последствиях, а также немногочисленность данных о непосредственных результатах, возникает вопрос о возможном отдаленном вредном воздействии на ребенка. Мы располагаем только данными наблюдения за детьми в Новозеландском исследовании, результаты которого были опубликованы в 1972 г. [24], и предварительными результатами (1979 г.) последующего наблюдения за детьми в Бостонском наблюдении [8]. В первый год после стероидной терапии получавшие ее дети не отличаются от детей контрольной группы повышением патологии. Потребуется тщательная неврологическая оценка детей после их поступления в школу, поскольку у обезьян непродолжительное введение глюкокортикоидов оказывает влияние на гистологию мозга [15]. В большинстве работ по токсичности исследовались мелкие животные с непродолжительной беременностью, получавшие глюкокортикоиды в больших дозах [39]. Исследования на обезьянах и результаты клинических наблюдений у человека представляются более целесообразными. Клинические наблюдения Taeusch с соавт. [38, 40] поднимают вопрос о том, что глюкокортикоиды либо маскируют инфекцию, либо предрасполагают к ней; этот вопрос потребует дальнейшего анализа. Однако ни одно из отмеченных до сих пор побочных влияний терапии не носило такого серьезного характера, как последствия тяжелой БГМ.

В настоящее время у нас нет оснований ни для полного успокоения, ни для выступления в защиту дексаметазона. Лучшее всего было бы избегать преждевременных родов, но поскольку некоторая часть детей и впредь будет рождаться недоношенными, желательнее совершенствовать терапию дефицита сурфактанта. Перспективным представляется методика замещения искусственным сурфактантом. Пренатальная терапия

по-прежнему будет играть важную роль, но не следует ограничиваться только глюкокортикоидами. У такого контингента детей отмечен также дефицит тироксина [12], и идея вызывания синтеза сурфактанта аналогами тироксина весьма заманчива. При назначении глюкокортикоидов гидрокортизон представляется, пожалуй, более «физиологичным», чем синтетические аналоги. И наконец, важно найти объяснение тому факту, что некоторые дети не реагируют на пренатальное введение глюкокортикоидов. Может быть, они окажутся более чувствительными к другим ферментным стимуляторам или их проблема заключается в подавлении синтеза сурфактанта?

Как и в любой быстро развивающейся области науки, количество вопросов обычно превышает число ответов. Для исследователя важно сосредоточиться на вопросах; для клинициста не менее важно знать, какие имеются ответы. В случае пренатального введения глюкокортикоидов ответов больше, чем это обычно бывает перед внедрением многих новых методик. Но даже при этом некоторые знающие акушеры и педиатры не торопятся рекомендовать глюкокортикоиды. Оставляю читателям возможность ответить на вопрос, на который я не могу ответить сама: какой уровень данных считать достаточным, чтобы принять к внедрению новую методику?

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Avery M. E., Oppenheimer E. H.* Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. — *J. Pediat.*, 1970, **57**, 553—559.
2. *Avery M. E.* Pharmacological approaches to the acceleration of fetal lung maturation. — *Brit. med. Bull.*, 1975, **31**, 13—17.
3. *Ballard P. L., Ballard R. A.* Cytoplasmic receptor for glucocorticoids in lung of human fetus and neonate. — *J. clin. Invest.*, 1974, **53**, 477—486.
4. *Ballard P. L., Granberg P., Ballard R. A.* Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. — *J. clin. Invest.*, 1975, **56**, 1548—1554.
5. *Ballard R., Ballard P. L., Granberg J. P., Sniderman S.* Prenatal administration of betamethasone for prevention of respiratory distress syndrom. — *J. Pediat.*, 1979, **94**, 97—101.
6. *Bancalari E., Abdenour G. E., Feller R., Gannon J.* Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. — *J. Pediat.*, 1979, **95**, 819—823.
7. *Block M. F., Kling O. R., Crosby W. M.* Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. — *Obstet. and Gynec.*, 1977, **50**, 186—190.
8. *Brown E., Zollinger E., Schnell R., Taeusch H. W. Jr.* Normal growth and development after antenatal treatment with dexamethasone. — *Pediatric Research*, 1979, **13**, 491. (abstract).
9. *Brown E. R.* Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. — *J. Pediat.*, 1979, **95**, 865—866.
10. *Brown E. R., Stark A., Sosenko I.* et al. Bronchopulmonary dysplasia: possible relationship to pulmonary edema. — *J. Pediat.*, 1978, **92**, 982—984.
11. *Caspi E., Schreyer P., Weintraub Z.* et al. Prevention of RDS in premature infants by antepartum glucocorticoid therapy. — *Brit. Obstet. Gynaec.*, 1976, **83**, 187.
12. *Cuestas R. A., Lindall A., Engel R. R.* Low thyroid hormones and respiratory distress syndrome of the newborn. Studies on cord blood. — *New Engl. J. Med.*, 1976, **295**, 297—302.

13. *Dluholucky S., Babic J., Taufer I.* Reduction of incidence and mortality by RDS by administration of hydrocortisone to mother. — *Arch. Dis. Childh.*, 1976, **51**, 420—423.
14. *Ehrenkranz R. A., Ablow R. C., Warshaw J. B.* Prevention of bronchopulmonary dysplasia with vitamin E administration during the acute stages of respiratory distress syndrome. — *J. Pediat.*, 1979, **95**, 873—977.
15. *Epstein M. F., Farrell P. M., Sparks J. W.* et al. Maternal beta-methasone and fetal growth and development in the monkey. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **127**, 261—263.
16. *Fargier P., Salle B., Baud N., Gagnaire J. C.* et al. Prevention du syndrome de détresse respiratoire chez le prématuré. — *Nouvelle Presse Médicale*, 1974, **3**, 1595—1957.
17. *Farrell P., Avery M. E.* State of the art: hyaline membrane disease. — *Am. Rev. Respir. Diseases*, 1975, **111**, 657—688.
18. *Fencel M., Tulchinsky D.* Total cortisol in amniotic fluid and fetal lung maturation. — *New Engl. J. Med.*, 1975, **292**, 133—136.
19. *Fletcher B. D., Masson M., Lisbona A.* et al. Thymic response to endogenous and exogenous steroids in premature infants. — *J. Pediat.*, 1979, **95**, 111—114.
20. *Fujiwara T., Tanaka Y., Takei T.* Surface properties of artificial surfactant in comparison with natural and synthetic surfactant lipids. — *IRCS Med. Science*, 1979, **7**, 311.
21. *Gewolb I. H., Lebowitz R. L., Tausch H. W., Jr.* Thymus size and its relationship to the respiratory distress syndrome. — *J. Pediat.*, 1979, **95**, 108—111.
22. *Giannopoulos G., Mulay S., Solomon S.* Glucocorticoid receptors in lung. II. Specific binding of glucocorticoids to nuclear components of rabbit fetal lung. — *J. biol. Chem.*, 1973, **248**, 5016—5023.
23. *Heynemann M. A., Rudolph A. M.* (Editors). *The Ductus Arteriosus (Report of the 75th Ross Conference on Pediatric Research)*, 1—108. Columbus, Ohio, Ross Laboratories, 1978.
24. *Howie R. H.* Clinical trial of antepartum betamethasone therapy for prevention of respiratory distress syndrome in pre-term infants. In: *Pre-term Labour (Proceedings of the 5th Study Group of Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)* edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, 281. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
25. *Kleinschmidt V. R., Schröder M., Preibsch W.* et al. Zur Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt und geplanter vorzeitiger Entbindung. — *Zbl. Gynak.*, 1977, **99**, 147—154.
26. *Koppe J. G., Smolders-de Haas H., Kloosterman G. J.* Effects of glucocorticoids during pregnancy on the outcome of the children directly after birth and in the long run. — *Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.*, 1977, **7**, 293—299.
27. *Liggins G. C., Howie R. N.* A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. — *Pediatrics*, 1972, **50**, 515—525.
28. *Madansky D. L., Lawon E. E., Chernick V., Tausch H. W., Jr.* Pneumothorax and other forms of pulmonary air leak in newborns. — *Am. Rev. Resp. Diseases*, 1979, **120**, 729—739.
29. *Morrison J. C., Whybrew W. D., Bucovaz E. T., Schneider J. M.* Injection of corticosteroids into mother to prevent neonatal respiratory distress syndrome. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, **131**, 358—366.
30. *Northway W. H., Rosan R. C., Porter D. Y.* Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. — *New Engl. J. Med.*, 1967, **276**, 357—368.
31. *Osathanondh R., Tulchinsky D., Fencel M., Tausch H. W., Jr.* Dexamethasone levels in treated pregnant women and newborn infants. — *J. Pediat.*, 1977, **90**, 617—620.

32. *Papageorgiou A. N., Desgranges M. F., Masson M. et al.* The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome: A controlled double blind trial. — *Pediatrics*, 1979, **63**, 73—79.
33. *Reynolds J. W.* Serum total corticoid and cortisol levels in premature infants with respiratory distress syndrome. — *Pediatrics*, 1973, **51**, 884—890.
34. *Robert M. T., Neff R. K., Hubbell J. P. et al.* The association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome. — *New Engl. J. Med.*, 1976, **294**, 357—360.
35. *Smith B. T., Giroud C. J. P., Robert M., Avery M. E.* Insulin antagonism of cortisol action on lecithin synthesis by cultured fetal lung cells. — *J. Pediatr.*, 1975, **87**, 953—955.
36. *Smith B., Torday J., Giroud C.* Evidence for different gestation-dependent effects of cortisol on cultured fetal lung cells. — *J. clin. Invest.*, 1974, **53**, 1518—1526.
37. *Smith B. T., Worthington D., Maloney A. H. A.* Fetal lung maturation. III. The amniotic fluid cortisol/cortisone ration and the risk of respiratory distress syndrome. — *Obstet. and Gynec.*, 1977, **49**, 527—531.
38. *Tausch H. W., Jr., Wong Y. L., Torday J. S., Epstein M.* Maternal glucocorticoid treatment and reduction of risk from respiratory distress syndrome. — *J. of Repr. Med.*, 1979, **23**, 252—256.
39. *Tausch H. W., Jr.* Glucocorticoid prophylaxis of respiratory distress syndrome: A review of potential toxicity. — *J. Pediatr.*, 1975, **87**, 617—623.
40. *Tausch H. W., Jr., Frigoletto F., Kitzmiller J. et al.* Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. — *Pediatrics*, 1979, **63**, 64—72.
41. *Tooley W. H.* Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. — *J. Pediatr.*, 1979, **95**, 851—855.
42. *Vercherat M., Thome J., Bovier-Lapierre M.* Féquence de la detresse respiratoire idiopathique de prémature. — *Rev. Gynecolog. (Paris)*, 1977, **72**, 183—187.
43. *Wegman M. E.* Annual Summary of Vital Statistics-1978. — *Pediatrics*, 1979, **64**, 835—842.
44. *Wood R. E., Farrell P. M.* Epidemiology of respiratory distress syndrome (RDS). — *Pediat. Research*, 1974, **8**, 452.
45. *Wung J. T., Koons A. H., Driscoll J. M., Jr., James J.* Changing incidence of bronchopulmonary dysplasia. — *J. Pediatr.*, 1979, **95**, 847—854.

11. ПРОТИВОПОЛОЖНЫЕ МНЕНИЯ О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Л. ГЛЮК (L. GLUCK)

Стероидная терапия, рекомендуемая для ускорения созревания легких плода, создает классическую дилемму, где польза противопоставляется вреду. Это вечная проблема перинатальной медицины: польза проявляется гораздо раньше, чем становится очевидным вред.

Практика введения стероидных гормонов для ускорения созревания легких плода широко распространена во всем мире. Частота РДС снижается, и он лучше поддается лечению. Несмотря на то что ежегодная смертность в связи с РДС в США снизилась с 50 000 до менее 9000 случаев гибели новорожденных, это тем не менее самое серьезное неонатальное легочное осложнение, и его частота все еще остается высокой.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

В 1968 г. Buckingham [7], исследуя культуры ткани, впервые сделал вывод, что стероидные гормоны могут вызвать созревание легких аналогично своему дифференцирующему действию на кишечник. Примерно через год Liggins [21] опубликовал первые данные о стабильности легких у ягнят после стероидной терапии. Автор изучал роль кортикостероидов и кортикотропина в родовозбуждении у овец. Беременность у них длится около 150 дней. К 130 дням беременности легкие ягнят уже настолько зрелые, что создают возможность выживания. При сроках 117—120 дней, даже если ягненок родится и начнет дышать, у него происходит спадение легких, поскольку им не хватает сурфактанта для стабильного состояния. Однако у ягнят, родившихся от овец после родовозбуждения кортикостероидами при сроке в 117 дней беременности, отмечалась частичная стабильность легких, хотя все ягнята погибли. Liggins делает вывод, что стероиды в какой-то степени вызвали ускоренное созревание легких плода. Впоследствии эти данные были подвержены в исследованиях на кроликах, овцах и обезьянах [10, 11, 27]. Giannopoulos [15], Ballard [4] вслед за этим выявили наличие в легком плода глюкокортикоидных рецепторов. Существование таких рецепторов в легочной ткани означает, что эти соединения выполняют в легком определенную функцию, так что развитие легких частично управляется гормонами. Однако стероидные рецепторы можно найти практически

в любой плодной ткани, включая почки, сердце, мышцы, тонкую кишку, печень, мозг и щитовидную железу, следовательно, стероиды должны связываться с любой быстро растущей тканью в организме плода. И в этом заключается одна из проблем стероидной терапии.

НАЧАЛО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Вслед за подтверждением ускорения созревания легких плода под действием стероидных гормонов в исследованиях на животных, Liggins, Howie [22—24] изучили приблизительно 1000 беременных, у которых родовая деятельность наступила при сроках беременности до 37 нед. Для прекращения родовой деятельности беременным на первых этапах исследования вводили спирт, а позже салбутамол. Исследование проводилось двойным слепым методом: одна группа беременных получала бетаметазон, а вторая — плацебо. К сожалению, в качестве плацебо использовался кортизон, близкий к бетаметазону по своим пенообразующим свойствам. Этот пример показывает, насколько опасно строить предположения, исходя из такой экспериментальной модели, как, например, овцы, плацентарный барьер которых не пропускает кортизон, в то время как у человека кортизон проникает через плаценту. Liggins, Howie обнаружили особенно существенное различие между двумя группами при сроках в 30—32 нед беременности: в группе, принимавшей бетаметазон, частота РДС составила 8,7%, а в контрольной группе — 56%. Эти цифры основываются на очень ограниченном числе наблюдений: 25 беременных в одной группе и 23 — в другой. Поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью и не слишком буквально, особенно если учесть, что частота РДС в контрольной группе странно превышает обычный уровень в 30—40%. Действие кортикостероидов становилось очевидным только в том случае, когда промежуток между введением и родоразрешением составлял 1—7 сут.

В целом авторам удалось выявить различие между группами по всем рассмотренным срокам беременности, причем частота РДС в группе беременных, получавших бетаметазон, составила 10%, а в контрольной группе — 15%. Эта разница в 5% означает лишь снижение частоты РДС на треть, а не полное его устранение — даже в группе беременных, получавших кортикостероиды. Не исключено, что на стероидные гормоны реагируют только плоды женского пола [33]. Этот вопрос в настоящее время изучается.

Однако здесь существует и другая проблема огромной важности. Если стероидная терапия снизила частоту РДС только на 5%, это означает, чтобы добиться эффекта в одном случае, надо подвергнуть лечению 20 беременных. В литературе не сообщалось об исследованиях, где бы кортикостероиды получали только те беременные, плоды которых имели незрелые легкие.

Ни в одной из работ для определения группы беременных, нуждающихся в лечении, не использовался ни один другой критерий, кроме заведомо неточного срока беременности. В некоторых работах на каждую беременную, имеющую шанс получить пользу от стероидной терапии, приходилось даже больше 20 леченых беременных. Большинство исследований, за исключением работ Liggin, Howie, были ретроспективными и не имели контрольной группы. К немногим работам, имеющим контрольную группу, относится исследование Taeusch с соавт. [32]. В нем продемонстрировано незначительное снижение частоты РДС в леченой группе по сравнению с контрольной, но никакого снижения в цифрах смертности. Установлено также повышение частоты материнских инфекций, особенно в случае нарушения целостности плодных оболочек. В опубликованном недавно чрезвычайно важно исследование с контролем, Quirk с соавт. [28] выявили отсутствие различий в частоте РДС между группой беременных, получавших кортикостероиды, и контрольной группой. В обеих группах во время родов принимались тщательные меры профилактики асфиксии.

ОПАСНОСТЬ НЕПРАВИЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Современное широкое применение стероидных гормонов в акушерской практике напоминает неоправданное увлечение профилактическим назначением антибиотиков в 50-е годы и, вероятно, избыточное употребление фенотерола в настоящее время в ФРГ для подавления преждевременной родовой деятельности [20]. Этот токолитический препарат сначала считали абсолютно безопасным. Ежегодно на 600 000 родов потреблялось около 1 млн. ампул плюс 6 млн. таблеток на том основании, что этот препарат значительно снижает частоту преждевременных родов. За 3 года частота недонашивания возросла с 5,2 до 5,8%. Кроме того, в нескольких случаях после приема препарата имел место острый отек легких и отмечалось по крайней мере два смертельных исхода.

Подобным образом, чрезмерное увлечение стероидными гормонами хорошо иллюстрируют слова д-ра Хуана Стокера из Больницы королевы Виктории в Монреале [31]: «В Монреале назначение бетаметазона беременным с угрозой преждевременных родов встретило быстрое признание у врачей и у беременных женщин. Теперь у нас редко бывает, чтобы при сроке менее 36 нед беременности или массе тела менее 2500 г ребенок рождался без хотя бы одной инъекции бетаметазона». Бетаметазон назначался по следующей схеме: 12 мг через каждые 12 ч 4 раза в день, затем через каждые 7 дней; иногда эти беременные получали стероидные гормоны месяцами, поскольку с целью профилактики преждевременных родов терапию начинали на довольно ранних сроках.

ВОЗМОЖНАЯ ПОЛЬЗА

К существующим аргументам в пользу кортикостероидной терапии во время беременности относятся и финансовые соображения. Если стероидные гормоны на $\frac{1}{3}$ сокращают частоту РДС, это означает, что в год, в принципе, возможно предотвращение около 3000 случаев РДС. Стоимость ухода за этими 3000 детьми в палатах интенсивной терапии новорожденных на протяжении 14 дней, по самым скромным подсчетам (1000 долларов в день) означает экономию около 42 млн. долларов в год благодаря применению стероидных гормонов. Нельзя переоценить и облегчение для родителей. Однако важно отметить, что недоношенные дети, даже после предотвращения РДС, остаются тем не менее недоношенными, и все связанные с недоношенностью проблемы остаются в силе. Более того, результаты исследований не дают ясного указания на то, что кортикостероидная терапия приводит к снижению смертности. Смертность среди недоношенных новорожденных — фактически очень округленный показатель, который зависит не столько от конкретной схемы лечения, сколько от компетентности клиники интенсивной терапии новорожденных.

ОГРАНИЧЕНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

Давая оценку положительному и отрицательному влиянию стероидных гормонов на развивающийся организм, в первую очередь следует задать вопрос о механизме действия стероидов. Стероидный гормон попадает в любую клетку, имеющую белковые рецепторы. Это означает, что воздействует он не только на клетки легких, но и на клетки печени, мозга, почек, кишечника, мышечной ткани — на любые быстроделаящиеся клетки в организме плода [8]. У клеточной оболочки стероид захватывается рецептором и переносится к ядру; он отыскивает контуры быстроделаящейся молекулы ДНК и прикрепляется к ее белку, после чего синтез ДНК прекращается.

Фермент тимидинкиназа, принимающий участие в синтезе ДНК, подавляется, в результате чего стимулируется транскрипция и продукция несущей информацию РНК. Последняя поступает в цитоплазму и стимулирует синтез белка в ретикулуме эндоплазмы. Полагают, что этот новый белок обеспечивает продукцию сурфактанта в большом количестве.

Стероидные гормоны поступают в клетки всего организма, снижая численность клеток путем подавления синтеза ДНК, а это приводит к снижению общей массы тела. Стероиды воздействуют на миелинизацию нервных волокон [17]; снижают массу легкого у доношенного плода [19]; значительно изменяют иммунные реакции [9] (имеются данные о длительном подавлении функции щитовидной железы); и, что, пожалуй, важнее всего,

стероиды оказывают влияние на синтез ДНК в мозге [3]. Кроме того, стероиды, как известно, влияют на поведенческие реакции [18, 30].

У плода крысы содержание гликогена в печени обычно повышается до наступления срока родоразрешения, после чего оно резко снижается по мере активизации глюкозы. Обычно перед родами активизируются фосфорилазы для расщепления гликогена. Перед рождением в организме плода появляется ряд ферментов, обеспечивающих метаболизм гликогена и глюкозы у новорожденного, затем появляются ферменты, нужные для абсорбции и метаболизма молока и для «отнятия от груди» на 24-й день жизни. Если плод получает стероидные гормоны за 3—5 дней перед рождением, все эти процессы изменяются [16]. В печени не накапливается высокий уровень гликогена. Новорожденные животные страдают гипогликемией и недоразвитием, у них в буквальном смысле метаболизм нарушен на всю жизнь из-за недостаточного развития ферментов пищеварения и отнятия от груди в неонатальном периоде.

Еще важнее, пожалуй, тот факт, что после введения стероидов заметно снижаются уровни ДНК в головном мозге и мозжечке [12]. Стероидные препараты замедляют рост мозга и, следовательно, размеры головы, и вызывают глиоз и снижение численности клеток мозга у макаков резусов [13].

Стероидные гормоны оказывают действие даже в очень малых дозах, несмотря на утверждения о том, что эффективны только большие дозы. В работе Loeb [25] отмечено, что сердце, скелетная мускулатура и почки особенно восприимчивы к действию стероидных гормонов в малых дозах, подобных тем, что получает беременная женщина. Даже прочие, так называемые «резистентные» ткани, включая мозг, испытывают на себе стероидное влияние. Стероиды повышают уровень холестерина у новорожденного ребенка [2], в частности липопротеина очень низкой плотности, связанного с ишемической болезнью сердца у человека; этот уровень остается повышенным еще долгое время после отмены препарата. Стероидная терапия также повышает частоту материнских инфекций, особенно при нарушении целостности плодных оболочек [32].

В одном исследовании недоношенным новорожденным в первые сутки жизни вводился гидрокортизон с целью предотвращения или облегчения РДС [6] на том основании, что, если этот гормон дается плоду для предотвращения РДС, почему бы не давать его недоношенным новорожденным с РДС после рождения. В такой роли стероидный гормон оказался неэффективен, но за развитием этих новорожденных было установлено наблюдение. По прошествии одного года погибло 8 детей, из них 6 — от церебрального внутрижелудочкового кровоизлияния. Только один из этих 6 не получал гидрокортизона. В возрасте одного года получавшие гидрокортизон дети обладали повышенной моторностью, и ЭЭГ выявляла у них больше отклоне-

ний от нормы, однако из-за малой численности группы эти данные не имеют статистической достоверности [14].

Часто задают вопрос о стероидном воздействии на плод у матерей, постоянно принимающих преднизолон и другие стероидные соединения по поводу астмы и прочих хронических состояний. По данным, опубликованным в журнале «Сайенс» [29], дети, родившиеся от этих матерей, значительно отстают в росте. Таким образом, создается впечатление, что стероидные гормоны отрицательно влияют на рост плода человека, несмотря на то, что матери постоянно получают эти препараты в малых дозах, которые у них, вероятно, очень хорошо метаболизируются.

Вызывают беспокойство данные Ballard [5], который при обзоре результатов различных клинических исследований выразил дозировки препаратов в единицах, эквивалентных кортизолу, учитывая, что кортизол является их активным компонентом.

Бетаметазон и дексаметазон представляют собой синтетические, неприродные соединения, поэтому дозировку их полезно выражать в эквивалентах кортизола. Если данные Liggins, Howie [22] — 5 эквивалентов кортизола на 1 кг/сут — принять за стандарт, то становится очевидно, что некоторые исследователи значительно превышали дозу гидрокортизона.

Morrison [26] давал беременным 16,7 эквивалентов кортизола на 1 кг/сут, что соответствует дозировкам, принятым в некоторых экспериментах на животных, демонстрирующих действие гормона на мозг. Zuspan [34] использовал дозы в 1000 мг гидрокортизона, или 67 эквивалентов кортизола. Эта дозировка на порядок выше, чем в некоторых экспериментальных работах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В своем стремлении вылечить врачи зачастую не обращают внимания на потенциальную опасность терапии. Вполне вероятно, что кортикостероиды оказывают отрицательное воздействие на человека не только в больших дозировках, а в любых. Более того, из работы Quirk с соавт. [28] мы узнаем: «Настоящее исследование показывает, что внимательное и тщательное ведение родов в случае рождения детей с низкой массой тела настолько снижает частоту РДС, что влияние глюкокортикостероидной терапии на созревание легких плода клинически продемонстрировать не удастся». Таким образом, при высокой степени риска отрицательного воздействия и все уменьшающейся уверенности [28], что стероидные гормоны действительно обладают тем свойством, каким они наделялись раньше, применять их следует с большой осторожностью, и если уж назначать стероидную терапию, то при этом следует по крайней мере руководствоваться следующими соображениями.

Во-первых, поскольку кортикостероиды малоэффективны после 32 нед беременности, их следует назначать беременной

только в случае угрозы родов при сроке до 32 нед. Во-вторых, следует предварительно определить степень зрелости легких плода. Незрелость легких плода в сочетании с угрозой преждевременных родов дает основание для назначения стероидов. В-третьих, стероиды должны вводиться с таким интервалом, чтобы от второй инъекции до рождения ребенка прошло более суток. В-четвертых, матери надо сообщить, что применение кортикостероидов для этой цели носит экспериментальный характер, и указать как его пользу, так и потенциальный вред, после чего за ней остается право отказаться от терапии. В-пятых, родившийся ребенок должен находиться под длительным наблюдением с целью оценки его дальнейшего развития.

Если следовать этим правилам, то наша совесть по крайней мере будет спокойна — даже при обнаружении отрицательных эффектов в будущем, — что в лечении плода, подверженного потенциально опасному состоянию, мы исходим из самых правильных предпосылок, что мы получили сознательное согласие матери и что, наблюдая за ребенком, мы имеем возможность в будущем высказаться в пользу подобных исследований или отказаться от них в зависимости от исходов для ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Amiel-Tison C., Barbiani M., Hornyth H. et al.* Changes in incidence of IRDS and deaths due to IRDS during the last 10 years in the Port-Royal Maternity Hospital, without prenatal glucocorticoid treatment. — In: Proceedings of 6th European Congress of Perinatal Medicine, edited by O. Thalhammer, A. Pollack. Vienna, Norographic, 1978.
2. *Anderson G. E., Friis-Hansen B.* Hypercholesterolemia in the newborn: occurrence after antepartum treatment with betamethasone-phenobarbital-ritodrine for the prevention of RDS. — *Pediatrics*, 1978, **62**, 8.
3. *Balasz R., Cotterrell M.* Effect of hormonal state on cell numbers and functional and maturation of the brain. — *Nature*, 1972, **236**, 348.
4. *Ballard P. L., Ballard R. A.* Glucocorticoid receptors and the role of glucocorticoids in fetal lung development. — *Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1972, **69**, 2668.
5. *Ballard P. L.* In: Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental Medicine. (Marco Island, Florida) Evansville, Mead Johnson, 1978.
6. *Baden M., Bauer C. R., Colle E. et al.* A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. — *Pediatrics*, 1972, **50**, 526.
7. *Buckingham S., McNary W. F., Sommers S. C., Rothschild J.* Is lung an analogue of Moog's developing intestine? I. Phosphatases and pulmonary alveolar differentiations in fetal rabbits. — *Fed. Proc.*, 1968, **27**, 328.
8. *Butler R. E., O'Malley B. W.* Steroid hormone action-1976. — In: *Perinatal Endocrinology*, Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental Medicine No. 8 edited by R. S. Bloom, J. B. Warshaw, J. C. Sinclair, 3. Evansville, Mead Johnson, 1976.
9. *Clarman H. N.* Corticosteroids and lymphoid cells. — *New Engl. J. Med.*, 1972, **287**, 388.
10. *Delemos R., Shermata D. W., Knelson J. K. et al.* Acceleration of appearance of pulmonary surfactant on the fetal lamb by administration of corticosteroids. — *Am. Rev. Resp. Diseases*, 1970, **102**, 459.
11. *Delemos R., McLaughlin G. W.* Induction of the pulmonary surfactant in the fetal primate by the intrauterine administration of corticosteroids. — *Pediat. Research*, 1973, **7**, 425.

12. *Delemos R. A.* Glucocorticoid effect: organ development in monkeys. — In: Lung Maturation and the Prevention of Hyaline Membrane Disease (Report of the 70th Ross Conferences on Pediatric Research), edited by T. D. Moore, 771. Columbus, Ohio, Ross Laboratories, 1976.
13. *Epstein M. F., Farrell P. M., Sparks J. W.* et al. Maternal beta-methasone and fetal growth. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, 127, 261—263.
14. *Fitzhardinge P. M., Eisen A., Leitenyi C.* et al. Sequelae of early steroid administration to the newborn infant. — *Pediatrics*, 1974, 53.
15. *Giannopoulos G., Millay S., Solomon S.* Cortisol receptors in rabbit fetal lung. — *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1972, 47, 411.
16. *Grengaard O.* Enzymic differentiation in mammalian tissues. — *Essays in Biochemistry*, 1971, 7, 159.
17. *Gumbrias M., Oda M., Huttenlocher P.* The effects of corticosteroids on myelination of the developing rat brain. — *Biol. Neonate*, 1973, 22, 355.
18. *Howard E., Granoff D. M.* Increased voluntary running and decreased motorcoordination in mice. — *Exp. Neurology*, 1968, 26, 651.
19. *Kotas R. V., Mims L. C., Hart L. K.* Reversible inhibitions of lung cell number after glucocorticoid injection into fetal rabbits. — *Pediatrics*, 1974, 52, 358.
20. *Kubli F.* Discussion. In: Pre-term Labour, (Proceedings of the 5th Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London), edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
21. *Liggins G. C.* Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. — *J. Endoc.*, 1969, 45, 515.
22. *Liggins G. C., Howie R. N.* A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. — *Pediatrics*, 1972, 50, 515.
23. *Liggins G. C., Howie R. N.* The prevention of RDS by maternal steroid therapy. — In: *Modern Perinatal Medicine*, edited by L. Gluck, 415. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1974.
24. *Liggins G. C.* Prenatal glucocorticoid treatment: Prevention of respiratory distress syndrome. — In: *Lung Maturation and the Prevention of Hyaline Membrane Disease* (Report of the 70th Ross Conference on Pediatric Research), edited by R. D. Moore, 97. Columbus, Ohio, Ross Lab., 1976.
25. *Loeb J. N.* Corticosteroids and growth. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 295, 547.
26. *Morrison J. C., Whybrew W. D., Bucovaz E. T., Schneider J. M.* Injection of corticosteroids into mother to prevent neonatal respiratory distress syndrome. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, 131, 358.
27. *Motoyama E. K., Orzalezi M. M., Kikkawa Y.* et al. Effect of cortisol on the maturation of fetal rabbit lungs. — *Pediatrics*, 1971, 48, 547.
28. *Quirk J. G., Roker R. K., Petrie R. H., Williams A. M.* The role of glucocorticoids, unstressful labor and atraumatic delivery in the prevention of RDS. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, 134, 768.
29. *Reinisch M. J., Simon N. G.* Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. — *Science*, 1978, 202, 436.
30. *Shapiro S.* Some physiological, biochemical and behavioural consequences of neonatal hormone administration: cortisol and thyroxine. — *General and Comparative Endocrinology*, 1958, 10, 214.
31. *Stocker J.* Prenatal glucocorticoid treatment: Reduction in neonatal deaths. — In: *Lung Maturation and the Prevention of Hyaline Membrane Disease*, (Report of the 70th Ross Conference on Pediatric Research), edited by T. D. Moore, 97. Columbus, Ohio, Ross Laboratories, 1976.
32. *Tausch H. M., Frigoletto F., Kitzmiller J., Avery M. E.* Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. — *Pediatrics*, 1969, 63, 64.
33. *Tausch W.* Glucocorticoids and respiratory distress syndrome: Clinical question. In: *Report of the 78th Ross Conference on Pediatric Research*, edited by L. Gluck. Columbus, Ohio, Ross Laboratories, 1980.
34. *Zuspan F. P., Cordero L., Senchysehyn S.* Effects of hydrocortisone on lecithin/sphingomyelin ratio. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, 128, 571.

12. ВЫЗЫВАНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ: ПОЧЕМУ, КОГДА, КАК?

М. К. МАКНОТОН (М. С. MACNAUGHTON)

ВВЕДЕНИЕ

Роды чаще всего искусственно вызывают при доношенной беременности с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности в результате перенашивания или плацентарной недостаточности. За последние годы по этому вопросу написано много работ, и показания к родовозбуждению при этих сроках до сих пор вызывают споры.

Задачей настоящей главы не является обсуждение родовозбуждения при доношенной беременности. Будет рассмотрен вопрос о вызывании родов при сроках до 37 полных недель беременности, т. е. о преждевременных родах. Оценке подвергнутся причины и оптимальные сроки родовозбуждения при недоношенной беременности. Кроме того, что особенно важно, будут описаны методики родовозбуждения для этих более ранних сроков беременности, поскольку они, возможно, представляют одну из основных трудностей для врача-акушера, принимающего решение о целесообразности родоразрешения.

ВЫЗЫВАНИЕ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ИЛИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ?

Принимая решение об акушерском вмешательстве с целью родоразрешения, следует подумать, как лучше этого достичь — родовозбуждением или кесаревым сечением. В случае недоношенной беременности этот вопрос решить зачастую особенно трудно из-за относительно высокого риска заболеваемости и смертности как для матери, так и для плода.

В целом для плода лучше кесарево сечение, но оно повышает ближайший и отдаленный риск для матери. Хотя безопасность кесарева сечения все увеличивается, здесь возможны особые факторы риска, связанные с медицинскими или акушерскими осложнениями, потребовавшими раннего родоразрешения. Кроме того, как иногда обнаруживается, причем чаще на ранних сроках беременности, нижний сегмент может быть так плохо выражен, что требует проведения классического типа операции. Даже вертикальный разрез на нижнем сегменте означает повышенную опасность для матери при будущих беременностях.

В таком случае кесаревым сечением не следует злоупотреблять, и, если оно не сулит ребенку практически никаких ощу-

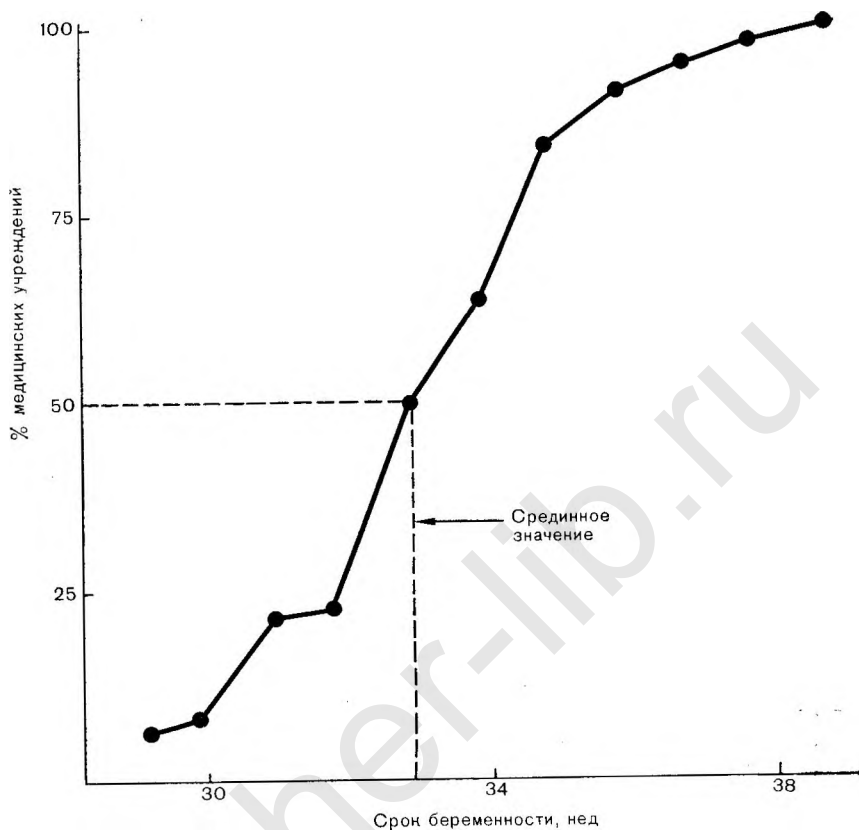


Рис. 24. Минимальный срок беременности для кесарева сечения в интересах плода [14]. (С разрешения автора и Британской Королевской Коллегии акушеров-гинекологов.)

тимых преимуществ по сравнению с влагалищным родоразрешением, либо шансы выживания ребенка настолько малы, что не оправдывают повышенного риска для матери, предпочтение следует отдать родовозбуждению. Смерть новорожденного перенести у женщины, которой предстоит в будущем рожать при наличии классического шва на матке, — что может быть хуже?

Оценка же шансов ребенка на выживание представляет собой одну из важнейших проблем современной акушерской практики. Основными факторами, определяющими уровень неонатальной смертности, являются возраст плода и масса его тела при рождении, однако несомненное влияние оказывают и гипоксия до, во время и после родов или неонатальная гипотермия, а также оснащенность неонатальной клиники и опыт врачей, выхаживающих новорожденного. Необходимо учитывать приблизительные цифры выживаемости для данного возраста

Т а б л и ц а 29

Смертность в зависимости от способа родоразрешения среди 589 новорожденных с массой тела 500—1500 г, родившихся в 1966—1976 гг. [27] (С разрешения автора и Королевской коллегии акушеров-гинекологов)

Способ родоразрешения	Процент смертности
Самопроизвольные роды при теменном предлежании	45
С наложением щипцов	39
При тазовом предлежании	52
Кесарево сечение	18 $p < 0,001$

и массы тела в одном педиатрическом отделении [24]. Однако это уравнение, может быть, потребует изменить при наличии сведений, свидетельствующих, что угрожаемое состояние плода обусловлено, например, гипоксией.

На рис. 24 представлены минимальные сроки беременности, при которых проводилось кесарево сечение в интересах плода по данным 71 медицинского учреждения европейских стран [14]. График представляет собой кумулятивную частотную кривую. Срединное значение находится в районе 33 нед, хотя начиная с 29 нед беременности наблюдается большой разброс, очевидно, отражающий различие в оснащенности неонатальных клиник и результатах их работы. Возможно, при повторном обзоре в 1981 г. минимальные сроки беременности оказались бы еще ниже.

Проблема в первую очередь заключается в детях с массой тела менее 1500 г, поскольку, если исключить осложнения, связанные с родами при тазовом предлежании или гипоксией плода, выживаемость в группе с такой массой тела довольно высока.

Stewart [27] представил убедительные данные, что смертность среди новорожденных с массой тела менее 1500 г после кесарева сечения значительно ниже, чем после влагалищного

Т а б л и ц а 30

Смертность в зависимости от способа родоразрешения среди новорожденных с массой тела < 1500 г за период 1966—1970 и 1971—1976 гг. [27] (С разрешения автора и Королевской коллегии акушеров-гинекологов.)

Способ родоразрешения	Процент смертности	
	1966—1970	1971—1976
Самопроизвольные роды при теменном предлежании	47	47
С наложением щипцов	36	40
При тазовом предлежании \pm наложение щипцов на показавшуюся головку	53	51
Кесарево сечение	31	14 $p < 0,05$

родоразрешения — самопроизвольного, с наложением шипцов, при тазовом предлежании с наложением шипцов на показавшуюся головку (табл. 29 и 30). Все данные Университетской клинической больницы (University College Hospital) [27] указывают на большую вероятность выживания очень недоношенных детей, т. е. с массой тела менее 1500 г, при кесаревом сечении, а не при влагалищном родоразрешении. Bowes [2] сообщал, что при массе тела 500—1000 г смертность среди новорожденных составила 73% после влагалищного родоразрешения и 36% после кесарева сечения.

Хотя существует широко распространенное мнение о том, что при тазовом предлежании недоношенного плода кесарево сечение более показано, чем влагалищное родоразрешение, конкретными данными литература не располагает. Однако в недавно опубликованной работе Giersson [13] из Королевского родильного дома г. Глазго приводятся новые данные в поддержку этого мнения и указывается, что внутричерепного кровоизлияния, частой причины смерти среди недоношенных детей в тазовом предлежании, можно избежать при кесаревом сечении. У всех этих работ есть, однако, один общий недостаток: группы детей, рожденных при влагалищном и абдоминальном родоразрешении, не всегда строго сравнимы. Как указали Cruickshank, Pitkin [7], ответ на этот вопрос можно получить только с помощью тщательно спланированного перспективного исследования с разделением на группы по принципу случайного подбора. Это позволило бы сравнить результаты тактики тотального кесарева сечения с тактикой применения современных методов ведения родов с кесаревым сечением по показаниям и родоразрешением во всех остальных случаях.

Rush с соавт. [25] описали 109 случаев планового кесарева сечения. На 57 случаев планового кесарева сечения после 28 нед беременности пришлось 2 случая перинатальной смерти. В группе из 52 случаев искусственного вызывания родовой деятельности умер только один новорожденный. У его матери имела место острая почечная недостаточность при сроке в 29 нед беременности, и ребенок умер от болезни гиалиновых мембран. Однако в данной подборке только 15 из 109 детей были с массой тела менее 1500 г и 39 с массой тела более 2500 г. По данным статьи не видно, кто из детей с низкой массой тела был рожден с помощью кесарева сечения, а кто — при влагалищном родоразрешении. Однако при плановом преждевременном родоразрешении, по данным Rush, Davey, Segall [26], перинатальная смертность была примерно в 2 раза ниже, чем при самопроизвольных преждевременных родах при отсутствии явных заболеваний матери и плода.

В той же работе [26] установлено, что после 31 нед беременности, или при массе тела не менее 1500 г, новорожденные, как правило, выживали. По мнению авторов, отсрочка родов до срока в 32 нед беременности, за исключением случаев внутри-

утробной задержки роста плода, поможет значительно снизить раннюю неонатальную смертность.

Поэтому в настоящий момент можно сделать следующий вывод: вопрос о кесаревом сечении следует ставить, если плод жив и, по предварительной оценке, имеет массу тела менее 1500 г или в случае неправильного предлежания. Для плодов с более высокой массой тела показано родовозбуждение с надлежащим ведением родов и качественным неонатальным уходом. Чрезвычайно важно, чтобы ребенок появился на свет в максимально возможном хорошем состоянии. Хотя выживают и новорожденные с массой тела менее 1500 г и оценкой ниже 3 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, высокая оценка по шкале Апгар связана с более высокими шансами на выживание [2].

ПОКАЗАНИЯ К ИСКУССТВЕННОМУ ВЫЗЫВАНИЮ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Преждевременные роды вызываются по двум основным причинам. Первая причина — такая опасность для жизни и здоровья матери, что беременность необходимо прервать. Вторая, и более частая причина — ухудшение внутриутробной среды до такой степени, что, если плод не удалить из матки, он или погибнет, или пострадает. В настоящее время в Великобритании роды чаще вызывают в интересах плода. Существуют, однако, некоторые показания, затрагивающие интересы и матери, и плода. Примером может служить острое заболевание почек у матери, когда беременность рекомендуется прервать, как только плод достигнет достаточной степени жизнеспособности, чтобы предотвратить дальнейшее ухудшение функции почек матери в связи с беременностью. В то же время и плоду грозит опасность плохого роста и питания и даже внутриутробной гибели. Поэтому прекращение беременности, как только опасность чрезмерной недоношенности останется позади, отвечает и интересам плода.

Совершенно очевидно, что причины вызывания преждевременных родов могут быть сложными и при показании к нему следует учитывать интересы и матери, и ребенка как в текущей, так и в будущих беременностях.

Заболевания матери и вызывание родов

В редких случаях необходимость вызывания преждевременных родов может быть продиктована либо развитием у матери тяжелого заболевания, либо обострением ранее имевшейся болезни. К таким состояниям относятся пороки сердца, не поддающиеся лечению заболевания почек, рвота на поздних сроках беременности, гипертония, чреватая эклампсией, и злокачественные новообразования. У беременных с пороками сердца родовозбуждение лучше не проводить, но при необходимости

оно чаще проводится не по сердечным показаниям, а по акушерским. Дородовое мониторное наблюдение за состоянием плода помогает клиницисту определить, когда плод в опасности. Для этого применяются биохимические методы, например определение содержания эстриола и плацентарного лактогена человека (см. обзор Chard [6]) и биофизические методы оценки сердечной деятельности плода в условиях стресса или без него. Оценивая эти методики в своем интересном обзоре, Linzey, Freeman [17] делают вывод о большой пользе окситоцинового теста (ОТ), так как его отрицательный результат успокаивает клинициста и предотвращает ненужное преждевременное вмешательство. В этом случае в качестве наиболее эффективных тестов для определения времени акушерского вмешательства авторы предлагают сочетание окситоцинового теста с определением уровней эстриола и соотношения лецитин/сфингомиелин.

Не все авторы разделяют это мнение. Многие предпочитают бесстрессовые методы [10]. Egleу, Suzuki [8] сообщали, что и после отрицательного окситоцинового теста отмечались случаи гибели плода. Очевидно, необходимо дальнейшее усовершенствование антенатального электронно-мониторного контроля за сердечной деятельностью плода как метода антенатального выявления его патологических состояний.

Причины плановых преждевременных родов хорошо изложены в двух работах — Rush с соавт. [25], Rush, Daveу, Segall [26]. Первая сделана в Оксфорде, вторая — в Кейптауне. Из-за большого различия в исследуемых контингентах прямое сравнение результатов невозможно, однако самым распространенным показанием к плановому преждевременному родовозбуждению в обоих регионах, несомненно, является гипертония. В обеих работах, особенно в исследовании из ЮАР, гипертония также называется в качестве самой частой причины перинатальной гибели плода.

В табл. 31 перечислены патологические состояния, послужившие показанием к проведению в Оксфордском исследова-

Т а б л и ц а 31

Показания к плановому досрочному родовозбуждению (исключая пороки развития, несовместимые с жизнью) [25]

Вид патологии	Процент случаев
Гипертоническая болезнь	40,3
Дородовое кровоотечение	13,7
Диабет	10,0
Задержка роста плода	7,3
Резус-изоиммунизация	7,3
Прочие состояния матери	17,4
Прочие состояния плода	3,6

нии планового досрочного родовозбуждения за исключением случаев несовместимых с жизнью пороков развития плода.

В Шотландском обзоре по перинатальной смертности [20] в качестве патологического состояния матери, наиболее часто связанного с перинатальной смертностью, называют гипертоническую болезнь. Таким образом, гипертония, как развившаяся в связи с беременностью, так и существовавшая до нее, является самой распространенной причиной для досрочного вызывания родов.

Досрочное вызывание родов при гипертонической болезни

Искусственное родовозбуждение становится необходимым, когда ухудшение состояния матери выражается в повышении артериального давления, появлении протеинурии, признаков развития эклампсии или болей в нижней части живота, которые могут указывать на отслойку плаценты. Следует обращать внимание на быстрое увеличение массы тела даже при отсутствии протеинурии и гипертонии, так как оно может быть предвестником быстрого развития этих состояний. Внутриутробную задержку роста плода можно диагностировать с помощью динамического ультразвукового измерения бипариетального размера головки или диаметра грудной клетки плода. Ее можно предвидеть в случае протеинурии и ухудшения функции почек [12], а также при низких или снижающихся уровнях эстриола. Определить оптимальное время для родовозбуждения поможет также частое измерение уровней мочевой кислоты в плазме крови и регистрация частоты сердечных сокращений плода.

Плановое досрочное родовозбуждение при дородовом кровотечении

Дородовое кровотечение остается частой причиной перинатальной смерти. В 1977 г. в Шотландии перинатальная смертность по этой причине составила два случая на 1000 [20]. Наиболее часто к смертельному исходу приводит кровотечение в связи с отслойкой плаценты: оно отмечено в 70% всех смертей при дородовых кровотечениях. Интересно отметить, что $\frac{2}{3}$ плодов было массой тела более 1500 г; из них 58% погибли внутриутробно до наступления родов, так что искусственное родовозбуждение вряд ли смогло бы спасти кого-нибудь из них. Предлежание плаценты, по данным Шотландского обзора, реже приводит к перинатальной гибели (0,2 на 1000); фактически, это более редкая причина смерти, чем невыявленное дородовое кровотечение (0,5 на 1000).

В случаях отслойки плаценты при живом плоде наиболее безопасным методом родоразрешения является кесарево сечение. Родовозбуждение на сроках до 37 нед показано только в тех случаях, когда ребенок уже умер внутриутробно или когда

кесарево сечение противопоказано в связи с развитием коагулопатии у матери.

Lupan [18] считает, что в изученной им группе беременных с отслойкой плаценты ряд детей удалось бы спасти при срочном кесаревом сечении.

Кесарево сечение показано в тех случаях, когда кровотечение обусловлено почти полным предлежанием плаценты. Родовозбуждение показано при других видах дородового кровотечения в сроки до 37 нед, когда кровотечение не прекращается и очевидна опасность для матери. Однако, если под угрозой находится недоношенный ребенок, кесарево сечение представляется более оптимальным методом родоразрешения.

Плановое досрочное родовозбуждение при диабете

При диабете решение о выборе влагалищного метода или кесарева сечения принимается исходя в первую очередь из акушерских соображений, а не общемедицинских. Сроки родоразрешения зависят от ряда факторов, ведущими из которых являются степень терапевтического эффекта от лечения диабета, наличие и тяжесть преэклампсии, степень многоводия, размеры и степень зрелости плода, акушерский анамнез и прочие клинические факторы, означающие повышенный риск.

Самая большая опасность для плода — внутриутробная гибель. Риск ее повышается в последние 4 нед по мере приближения срока родоразрешения, особенно в тех случаях, когда диабет матери контролируется не полностью. Однако, чем раньше ребенок родится, тем выше опасность его гибели в результате недоношенности и РДС. Определение соотношения лецитин/сфингомиелин значительно снизило риск РДС; когда полученное соотношение превышает 2, риск развития у ребенка РДС весьма невелик.

Об одной из проблем, связанных с определением соотношения лецитин/сфингомиелин сообщали Whitfield, Sproule, Brudenell [33]. По их данным, почти у $\frac{1}{3}$ беременных, страдающих диабетом, не удалось выявить конечное повышения этого соотношения, которое обычно имеет место в последние недели беременности, не осложненной диабетом. Причина такого различия неизвестна, но наличие удовлетворительного соотношения лецитин/сфингомиелин у беременных, страдающих диабетом, значительно повышает вероятность успешного исхода беременности.

Оптимальные сроки родоразрешения часто трудно определить. После 38 нед опасность недоношенности остается позади, и, хотя раньше роды обычно вызывали, не дожидаясь этого срока, теперь благодаря современным методам контроля содержания сахара в крови беременность при отсутствии прочих осложнений, как правило, донашивается до 38 нед [19]. В настоящее время родоразрешение при сроке до 38 нед обычно не тре-

буется, к нему следует прибегать только при наличии очень убедительных причин.

В тех случаях, когда диабет хорошо поддается лечению, у 70% беременных родоразрешение проводят после 37 нед [22]. Способ родоразрешения не так важен, как его сроки. До недавнего времени при диабете широко применяли кесарево сечение, но повышенный риск РДС у детей, полученных в результате кесарева сечения, по сравнению с таковым у родившихся через естественные родовые пути, в сочетании с усложнением методики вызывания родов, особенно для случаев с исходно незрелой шейкой матки, привел к отходу от кесарева сечения. К методикам вызывания родовой деятельности я вернусь позже в этой же главе.

Досрочное родовозбуждение в связи с внутриутробной задержкой роста плода

Задержка роста плода относится к важным причинам досрочного вызывания родов. Оценка состояния плода и здесь определяет метод родоразрешения. Определяющим соображением является то, что ребенок должен попасть к педиатру в возможно наилучшем состоянии.

В Шотландском обзоре перинатальной смертности [20] отмечено 302 случая гибели детей с низкой массой тела. В 34% случаев (103 смерти) у матерей не было очевидных акушерских осложнений, и причиной низкой массы тела была задержка роста. Из этих 103 детей 63 (61%) родились при сроке беременности до 37 нед, а большинство (73%) умерли внутриутробно в антенатальном периоде.

Если бы задержка роста была выявлена, состояние плодов находилось бы под мониторным контролем с помощью многих имеющихся методов и они родились бы в результате досрочного родовозбуждения или кесарева сечения, то многим, возможно, удалось выжить.

Задержку роста плода установить очень трудно, и совершенствованию методики ее выявления в настоящее время уделяют много внимания. Объем настоящей главы не позволяет дать оценку различным методам регистрации роста внутриутробного плода; каждое медицинское учреждение делает это по-своему.

При постановке диагноза внутриутробной задержки роста плода требуется очень тщательное мониторное наблюдение. Прежде чем принимать решение о методе и сроках родоразрешения, следует определить соотношение лецитин/сфингомиелин. Роды рекомендуются по возможности отложить до тех пор, пока это соотношение не превысит 2. Затем или вызывается родовая деятельность, или производится кесарево сечение. Если задержка роста представляется значительной или плод моложе 32 нед, то оптимальным методом родоразрешения является

кесарево сечение. При выборе влагалищного метода родоразрешения необходимо вести тщательное мониторинговое наблюдение за состоянием плода в родах, желательнее с помощью электронных методов и анализов крови из кожи головы плода.

Задержка роста плода может иметь место в отсутствие любых других симптомов акушерской патологии или возникнуть в связи с преэклампсией, гипертонической болезнью и заболеваниями почек. Акушер должен быть очень внимателен при наличии у беременных этих состояний и непрерывно контролировать состояние плода, чтобы определить оптимальные сроки родоразрешения.

Резус-изоиммунизация и досрочное вызывание родов

Частота гемолитической болезни на почве резус-конфликта, приводящего к перинатальной гибели, за последние годы значительно снизилась, но отдельные случаи остаются. По данным Шотландского обзора, смертность в результате гемолитической болезни составила 0,3 на 1000 рождений.

Гемолитическую болезнь в настоящее время можно почти полностью предотвратить широким применением анти-D-иммуноглобулина, однако у некоторого числа беременных резус-конфликт не выявляется, а у некоторых сенсбилизация наступает до введения анти-D-иммуноглобулина.

И здесь тоже сроки преждевременного вызывания родовой деятельности зависят от состояния плода. Оно оценивается путем определения титра антител в крови и уровня билирубина в околоплодной жидкости. Поскольку в настоящее время жизнь плода можно поддерживать *in utero* с помощью внутриутробного переливания крови до тех пор, пока не будет достигнут определенный уровень его жизнеспособности, решение о сроках родоразрешения зависит от особенностей каждого конкретного случая. Пожалуй, родоразрешение становится безопасным не ранее 32—33 нед, причем связанный с ним риск нужно соотносить с риском внутриутробной трансфузии.

В этом отношении помогают прогностическая карта, составленная Liley [15], и дополнения, внесенные в нее Whitfield [32]. Описанная Whitfield линия действия служит указателем сроков акушерского вмешательства. При сроках беременности 32—33 нед акушер должен принять решение, идти ли на возбуждение родовой деятельности или производить внутриутробную трансфузию, а роды отложить до тех пор, пока плод не достигнет большей степени зрелости. По данным Palmer, Gordon [23], неонатальная смертность при сроках беременности 32 нед у детей, подвергнувшихся внутриутробной трансфузии, составила 52,4%; авторы сделали вывод, что переливание крови при этих сроках менее эффективно, чем досрочное вызывание родов. Ключ к определению сроков родоразрешения может дать и определение уровня фосфолипидов в околоплодной жидкости, и

конечно, следует также учитывать ряд факторов, включая качество и возможности неонатального ухода в данном учреждении. Точное время родоразрешения определяется индивидуально, учитывая специфику каждого конкретного случая.

Досрочное родоразрешение при гибели плода или выявлении у него порока развития, несовместимого с жизнью

Выявление любого из этих двух состояний является показанием к вызыванию родов; последнее должно проводиться таким образом, чтобы предельно снизить опасность для матери. Важнейшим аспектом этой проблемы является методика вызывания родов. К ее обсуждению мы и переходим.

МЕТОДИКА ДОСРОЧНОГО ВЫЗЫВАНИЯ РОДОВ

Мы рассмотрели различные состояния, требующие досрочного вызывания родов, т. е. причины (почему?) и сроки (когда?) последних. Наверное, самым важным аспектом проблемы вызывания преждевременных родов является вопрос как? Цель вызывания преждевременных родов — рождение ребенка в возможно наилучшем состоянии, и метод родовозбуждения имеет здесь важнейшее значение.

Роды у человека в действительности не так внезапны, как это кажется. Физиологические механизмы их регуляции развиваются постепенно на протяжении нескольких недель в конце беременности. Отсюда следует, что, чем более развиты эти механизмы и чем ближе срок самопроизвольных родов, тем вероятнее, что родовозбуждение будет легким и успешным. Это подтверждается клинической практикой. Прекрасным методом вызывания родов при доношенной беременности является амниотомия в сочетании с внутривенной инфузией окситоцина, но по мере увеличения степени недонашивания его эффективность снижается. На этих более ранних сроках беременности миометрий обычно менее чувствителен к окситодину, а шейка матки более незрелая, что очень затрудняет вызывание маточных сокращений и требует от матки значительно более интенсивной работы для преодоления сопротивления ее шейки. В этом случае вызывание родов, пожалуй, весьма приближается к искусственному аборту во II триместре беременности, для вызывания которого особенно успешно применяются простагландины. Поэтому применение простагландинов позволило значительно повысить безопасность и эффективность досрочного вызывания родов.

Эффективность метода родовозбуждения и исход родов зависят от реактивности матки и состояния шейки. Bishop [1] первым создал шкалу для оценки последней на основании степени раскрытия, сглаживания, консистенции и положения шей-

Т а б л и ц а 32

**Модификация шкалы Бишопа для оценки зрелости шейки матки [3].
(С разрешения авторов и Королевской коллегии акушеров-гинекологов.)**

Параметры оценки шейки матки	Степень подготовленности шейки матки			
	0-я	1-я	2-я	3-я
Раскрытие, см	<1	1—2	2—4	>4
Длина, см	>4	2—4	1—2	<1
Консистенция	Твердая	Средняя	Мягкая	
Положение	Кзади	Средне-переднее		
Уровень	0—3	0—2	0—1; 0	+

ки, а также уровня нахождения головки в малом тазу. Позже эта шкала была модифицирована Calder, Embrey, Hillier [3], измерявшими длину шейки в сантиметрах, а не процент сглаживания, определить который труднее (табл. 32).

При доношенной беременности незрелость шейки матки считается патологией, но при многих осложнениях, требующих досрочного родоразрешения, шейка матки заведомо незрелая, за исключением случаев наличия самопроизвольных преждевременных родов в анамнезе или, возможно, отслойки плаценты. Чем раньше требуется вызвать роды, тем более незрелой может оказаться шейка матки, следует помнить, что она нормализуется на протяжении всего III триместра беременности [5], так что к 36 нед она обычно достигает зрелости. Отсюда следует, что по этому показателю можно определить методику досрочного вызывания родов.

Если установлено, что шейка матки зрелая, то матка, по всей вероятности, отреагирует на окситоцин, хотя это и не всегда так. При незрелой шейке матки и некоторой недоношенности бывает возможность отсрочить родоразрешение до тех пор, пока шейка матки не созреет, однако если совершенно необходимо досрочное родоразрешение, то для преодоления этой проблемы потребуются специальные методы. Метод родовозбуждения определяется в некоторой степени и тем, жив ребенок или умер.

Досрочное родовозбуждение может оказаться весьма сложной процедурой из-за незрелости шейки матки, высокого стояния предлежащей части, плохой возбудимости матки и относительной незрелости плода, не говоря о тех вредных материнских и плодовых факторах, которые послужили основанием для искусственного вызывания родов. Сочетание незрелости шейки матки, повышающей продолжительность родов, с плохим состоянием плода, которое часто служит показанием к родовозбуждению, представляет опасность для плода, поэтому более желательным в этом случае будет, вероятно, кесарево сечение. При родовозбуждении необходимо вести тщательное мониторинговое наблюдение за состоянием матери и плода, любые сомне-

ния относительно состояния плода должны служить показанием к кесареву сечению.

Наверное, лучший метод вызывания родов при удовлетворительном состоянии шейки матки — амниотомия с последующим внутривенным введением окситоцина в нарастающих дозах; эта методика впервые описана Turnbull, Anderson [31]. Последние 10 лет она с большим успехом применяется во многих акушерских стационарах.

В случае внутриутробной гибели или тяжелых пороков развития плода данный метод не годится, так как при амниотомии может быть занесена инфекция; здесь требуется метод, сохраняющий плодный пузырь в целости.

Для таких случаев Thiery [30] предложил внутривенное или экстраамниальное введение простагландинов E_2 или $E_{2\alpha}$, показавшее свою эффективность при тяжелых пороках развития или внутриутробной гибели плода. Если мертвый плод остается в утробе матери более недели, то перед родовозбуждением следует исключить диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови или провести соответствующую терапию.

При незрелой шейке матки родовозбуждению должна предшествовать терапия, направленная на ускорение ее созревания. На протяжении многих лет роды в таких случаях вызывали длительным внутривенным вливанием окситоцина, но эта методика оказалась весьма неэффективной [16]. Поскольку матка при недоношенной беременности менее чувствительна к окситоцину, после безуспешного родовозбуждения зачастую приходилось прибегать к кесареву сечению. Применение для этой цели оральных простагландинов также оказалось неэффективным [11]. Применялся также метод, предложенный Embrey, Mollison [9], заключающийся во введении в шейку матки катетера Фолея, с тем чтобы расправляющийся баллончик вошел за внутренний маточный зев. Изменения в состоянии шейки возникают иногда через несколько дней, но в некоторых случаях этот метод эффективен.

Новейший метод ускорения созревания шейки матки разработан Calder, Embrey, Tait [4]. Он заключается во введении через катетер в экстраамниальное пространство простагландина E_2 в «Тилозном» геле. Одноразовая доза в 400 мкг простагландина E_2 растворяется в 5 мл 5% раствора метилгидроксэтилцеллюлозы (тилозы) и вводится через трансцервикальный катетер Фолея (баллончик вместимостью 20 мл) в экстраамниальное пространство. Это приводит к развитию маточных сокращений, и примерно через 3—6 ч катетер выводится, так как шейка матки раскрывается и сглаживается. После этого можно вскрыть плодный пузырь и начать внутривенное введение окситоцина, как это обычно делается при зрелой шейке матки.

Этот метод оказался безопасным, эффективным и приемлемым для рожениц. В нескольких акушерских клиниках собран значительный материал по его применению [29], причем серьез-

ных осложнений со стороны матери или плода не отмечалось. Страхи относительно возможности инфицирования на практике не подтвердились.

Позже Mackenzie, Embrey [21] сообщили о введении большей дозы простагландина в карбоксиметилцеллюлозонатриевом геле в верхнюю часть заднего свода влагалища за 16—18 ч до вызывания родов. Результаты были такими же, как и при экстраамниальном введении.

Эти методы являются предпосылкой к успешному досрочному родовозбуждению при незрелой шейке матки. В тех случаях, когда роды вызывают в связи с болезнью матери, применение простагландинов (при зрелой шейке матки внутривенное) повышает эффективность родовозбуждения и его безопасность для матери и позволяет избежать возможной водной перегрузки, одной из помех окситоцинового метода. Хороший обзор по этому вопросу опубликовали Thiery, Amy [28]. С разработкой более совершенных систем доставки простагландинов и их новых аналогов, возможно, обладающих повышенной эффективностью по отношению к созреванию шейки матки и стимуляции маточных сокращений, роль этих веществ в вызывании преждевременных родов, несомненно, возрастает.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bishop F. H. Pelvic scoring for elective induction. — *Obstet. Gynec.*, 1964, 24, 266—268.
2. Bowes W. A. Results of the intensive perinatal management of very low birth weight infants. — In: *Pre-term Labour* edited by A. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn (Proceedings of the 5th Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) 331—355. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
3. Calder A. A., Embrey M. P., Hillier K. Extra-amniotic prostaglandin E₂ for the induction of labour at term. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.*, 1974, 81, 39—46.
4. Calder A. A., Embrey M. P., Tait T. Ripening of the cervix with extra-amniotic prostaglandin E₂ in viscous gel before induction of labour. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1977, 84, 264—268.
5. Calder A. A. The management of the unripe cervix. In: *Human Parturition* (Boerhaave Series Vol. 15), edited by M. J. N. C. Keirse, A. B. M. Anderson, J. Bennebroek Gravenhorst, 201—217. The Hague, Martinus Nijhoff, 1979.
6. Chard T. The hormonal assessment of fetal and placental function in fetal medicine. — *Clinics in Obstetrics and Gynaecology*, edited by R. W. Beard, 85—102. London, W. B. Saunders Co., Ltd., 1974.
7. Cruickshank D. P., Pitkin R. M. Delivery of the premature breech. — *Obstet. and Gynec.*, 1977, 50, 367—369.
8. Egley C. C., Suzuki K. Intra-uterine fetal demise after negative oxytocin challenge tests. — *Obstet. and Gynec.*, 1977, 50, (Suppl.), 54—57.
9. Embrey M. P., Mollison B. G. The unfavourable cervix and induction of labour using a cervical balloon. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Com.*, 1967, 74, 44—48.
10. Flynn A. M., Kelly J. Evaluation of fetal well-being by ante-partum fetal heart monitoring. — *Brit. med. J.*, 1977, 1, 936—939.
11. Friedman E. A., Sachtleben M. R. Preinduction priming with oral prostaglandin E₂. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1975, 121, 521—523.

12. *Gant N. F., Worley R. J.* Differential diagnosis of hypertension in pregnancy.— In: *Hypertensive Stases in Pregnancy*, edited by E. M. Symonds, 613—633. London, W. B. Saunders Co. Ltd., 1977.
13. *Giersson R.* Premature breech delivery (unpublished observations).
14. *Kubli F.* In: *Pre-term Labour (Proceedings of the 5th Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)*, edited by A. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, 360. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
15. *Liley A. W.* Intrauterine transfusion of the fetus in haemolytic disease.— *Brit. med. J.*, 1963, **2**, 107.
16. *Lillenthal C. M., Ward J. B.* Medical induction of labour.— *J. Obstet. Gynaec. Brit. Com.*, 1971, **78**, 317—321.
17. *Linzey E. M., Freeman R. K.* Fetal monitoring. In: *Year Book of Obstetrics and Gynecology* edited by R. M. Pitkin, J. R. Scott, 85—110. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc., 1978.
18. *Lunan C. B.* The role of caesarean section in management of abruptio placentae.— *J. Obstet. Gynaec. Brit. Com.*, 1973, **80**, 120—124.
19. *Mccuish A. C., Lunan C. B.* Personal communication, 1980.
20. *McIlwaine G. M., Howat R. C. L., Dunn F., Macnaughtan M. C.* The Scottish Perinatal Mortality Survey.— *Brit. med. J.*, 1979, **2**, 1103—1106.
21. *Mackenzie I. Z., Embrey M. P.* Cervical ripening with intravaginal PGE₂ gel.— *Brit. med. J.*, 1977, **2**, 1381—1384.
22. *Montgomery D. A. D., Harley J. M. G.* Diabetes mellitus and pregnancy.— In: *Medical Disorders in Pregnancy*, edited by C. R. Whitfield, 356—370. London, W. B. Saunders Co., 1977.
23. *Palmar A., Gordon R. R.* A critical review of intrauterine fetal transfusion.— *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1976, **83**, 688—693.
24. *Roberton N. R. C.* Personal communication, 1979.
25. *Rush R. W., Keirse M. J. N. C., Howat P.* et al. Contribution of pre-term delivery to perinatal mortality.— *Brit. med. J.*, 1976, **2**, 965—968.
26. *Rush R. W., Davey D. A., Segall M. L.* The effect of pre-term delivery on perinatal mortality.— *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, 806—811.
27. *Stewart A.* Follow-up of pre-term infants. n: Pre-term infants.— In: *Pre-term Labour, (Proceedings of the 5th Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)* edited by A. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn 372—384 London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
28. *Thiery M., Amy J. J.* Spontaneous and induced labor: two roles for the prostaglandins.— In: *Obstetrics and Gynecology*, edited by R. M. Wynn 127—171. New York Appleton-Century Crofts, 1977.
29. *Thiery M., Defoort P., Benijts G.* et al. Effectiveness of extra-ovular injection of prostaglandin E₂ in Tylose gel to ripen the cervix prior to elective induction of labour at term.— *Prostaglandins*, 1977, **14**, 381—388.
30. *Thiery M.* Induction of labour with prostaglandins.— In: *Human Parturition (Boerhaave Series Vol. 15)*, edited by M. J. N. C. Keirse, A. B. M. Anderson, J. Bennebroek Gravenhorst, 155—164. The Hague, Martinus Nijhoff, 1979.
31. *Turnbull A. C., Anderson A. B. M.* Uterine contractility and oxytocin sensitivity during human pregnancy in relation to the onset of labour.— *J. Obstet. Gynaec. Brit. Com.*, 1968, **75**, 278—288.
32. *Whitfield C. R.* A three year assessment of an action line method of timing intervention in rhesus iso-immunisation.— *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1970, **108**, 1239—1244.
33. *Whitfield C. R., Sproule W. B., Brudenell J.* The amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ration (L.S.A.R) in pregnancies complicated by diabetes.— *J. Obstet. Gynaec. Brit. Com.*, 1974, **80**, 918—922.

13. ГДЕ ПРИНИМАТЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

ДЖ. М. ШНЕЙДЕР (J. M. SCHNEIDER)

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременное рождение нормально развитого плода по-прежнему перевешивает все прочие причины неонатальной смертности, причем особенно уязвимым контингентом являются дети, родившиеся с крайне низкой массой тела (менее 1500 г). С внедрением в практику средств интенсивной терапии новорожденных цифры неонатальной смертности существенно уменьшились. В поисках путей дальнейшего снижения перинатальной смертности основное внимание ученых все более привлекает внутриутробное состояние плода, т. е. интенсивная терапия плода.

В данном сообщении излагаются предпосылки, история возникновения так называемого районирования перинатального медицинского ухода, очевидные и предполагаемые преимущества интенсивной терапии плода и новорожденного в условиях специализированного стационара, а также трудности и недостатки предложенного подхода. Вопрос в том, будет ли систематический подход к организации оказания перинатальной помощи с определением выбора места досрочного родоразрешения оказывать положительное влияние на исход беременности.

ПРЕДПОСЫЛКИ

Районирование и оказание перинатальной помощи

Эффективный исход для плода и новорожденного был продемонстрирован на нескольких моделях районной организации перинатального обслуживания [15, 30, 45, 46, 57]. Даже в Швеции, неизменно занимающей ведущее место в мире по низким показателям детской смертности [59], попытка районирования в одном из графств на основе санитарного просвещения населения, а также своевременного перевода беременной в другую больницу, снизила перинатальную смертность в сущности до такой же степени, как до нее аналогичная работа в штате Висконсин, США [46].

За последнее десятилетие развитию районных систем перинатальной помощи в большой степени помогали профессиональные организации [2, 34, 53, 57]. Особо следует отметить, что специальная целевая группа из представителей различных профессий и научных дисциплин разработала директивы для соз-

дания региональной системы перинатальной охраны, которые приняли — полностью или с принципиальными модификациями — федеральное правительство США и более половины штатов [7]. В разработанном этой группой документе определены обязанности, специализация и штатное расписание для каждого из учреждений перинатальной помощи в трехступенчатой системе перинатального обслуживания [57]. Все эти учреждения объединяет требование оперативного реагирования на осложнения, резко ухудшающие состояние матери, плода и (или) новорожденного с помощью своевременной диагностики и проведения первичных специализированных мероприятий. При этом предполагается перевод беременной в другое медицинское учреждение, когда требования по дальнейшему ведению беременной повышают возможности данного стационара. По возможности следует с помощью пренатальной оценки факторов риска выявлять контингенты беременных, которым обращение к другому врачу или в другое учреждение поможет в предотвращении критической ситуации [4, 21].

В программах районного перинатального обслуживания особый упор делается на санитарное просвещение населения, своевременное посещение врачей и профессиональную компетентность последних в вопросах коррекции патологических состояний матери, плода и новорожденного.

Где, что, почему?

По личному опыту автору известно, какой антагонизм, по крайней мере в начале, вызывает вопрос, «где проводить оказание перинатальной помощи?». Поэтому требования к надлежащему перинатальному уходу рассматриваются с точки зрения содержания (что?) и показаний (почему?). Пожалуй, только вопрос «кто несет ответственность?» вызывает еще более отрицательную реакцию.

Содержание любого перечня требований по проблеме примерно одинаково, независимо от авторства. У некоторых исследователей предложенные принципы лучше освещены, если каждый из них обоснован по отдельности. В моем представлении, требования к ведению преждевременных родов в любом стационаре заключаются в следующем:

- 1) персонал (штат, соответствующая квалификация);
- 2) определение общей тактики;
- 3) следование всего персонала общей тактике;
- 4) наличие ультразвуковых и радиографических методов исследования;
- 5) возможность проведения амниоцентеза;
- 6) возможность проведения специальных лабораторных исследований;
- 7) знакомство с применением токолитических и кортикостероидных препаратов (если последние используются);

8) опыт нейтрализации побочных действий фармакологических препаратов;

9) наличие оборудования для непрерывной оценки состояния плода во время родов;

10) оперативное обеспечение срочного кесарева сечения;

11) оборудование для реанимации новорожденного и стабилизации его функций;

12) непрерывная переоценка всех требований избранной тактики;

13) обеспечение консультативной помощи, а также перевода и перевозки в другие акушерские учреждения.

Возникающий в связи с данным перечнем вопрос «почему?», по возможности, разъясняется ниже в этой же главе. Вопрос о том, «как?» проводить преждевременные роды, будет рассмотрен в разделах 14, 15.

Преждевременные роды требуют срочного акушерского вмешательства. Решающую роль здесь играет своевременность определения и выполнения рационального плана ведения беременности с целью предотвращения, предупреждения или качественной оптимизации процесса преждевременных родов. Неоправданная задержка или промедление ставят под серьезную угрозу жизнь матери и ребенка.

Ранняя диагностика оставляет необходимое время на оказание акушерской помощи, снижая, таким образом, частоту осложнений. Если предполагается применение токолитического препарата или стероидного гормона, первый будет тем эффективней, чем раньше начать его введение, а последний оказывает максимальный эффект через 48—72 ч. Чем позже токолитический препарат вводится роженице, тем выше частота осложнений в связи с необходимостью повышенной дозировки.

Многие случаи преждевременных родов связаны с отхождением околоплодных вод. Ранняя диагностика этой патологии позволяет через влагалище собрать околоплодную жидкость для определения соотношения лецитин/сфингомиелин [47], определить предлежание и выявить случаи выпадения пуповины.

Определение соотношения лецитин/сфингомиелин занимает приблизительно 3 ч. Не стоит ждать открытия лаборатории через несколько часов или даже дней, в то время, как все увеличивается риск РДС вследствие запоздалого назначения стероидной терапии, риск осложнения от введения токолитического препарата, риск воспалительного заболевания. Примерно у 30% беременных с диагнозом «преждевременные роды» оценка соотношения лецитин/сфингомиелин указывает на такую степень зрелости легких плода, что откладывать родоразрешение нельзя [47]: во многих из этих случаев неожиданно обнаруживается внутриутробная задержка роста плода [43, 48, 61]. В то время как в большинстве случаев при подозрении на внутриутробную инфекцию опасность для новорожденного невелика, все же смертность и серьезная заболеваемость чаще связаны с инфи-

цированием новорожденного, а частота возникновения сепсиса пропорциональна длительности безводного промежутка. Более того, результаты цервикальных или трансабдоминальных маточных посевов хорошо коррелируют с патогенными организмами, полученными от новорожденного с сепсисом.

Ультразвуковое обследование позволяет определить предлежащую часть и размеры плода, диагностировать отслойку плаценты, выявить многоплодие, поставить вопрос об аномалии развития плода и облегчить проведение амниоцентеза, особенно при разрыве плодных оболочек.

При сроках 28 нед беременности приблизительно у 25% плодов отмечается тазовое предлежание [44]. В то время как вопрос о методе родоразрешения для плода с массой тела менее 1500 г, находящегося в головном предлежании все еще дискутируется, при тазовом предлежании большинство врачей предпочитают кесарево сечение. Данные указывают также на повышение цифр неонатальной выживаемости при кесаревом сечении у плодов с массой тела менее 1000 г в теменном предлежании [18, 51, 52]. Обнаружение многоплодия или аномалии плода является показанием к изменению тактики ведения беременной — оба эти состояния достоверно связаны с недонашиванием. Важную роль в выявлении аномалий плода играет радиографическое исследование.

Определение размеров плода с помощью ультразвука несовершенно, однако самые точные результаты получают в период наивысшего риска перинатальной заболеваемости и смертности (26—32 нед беременности). По сравнению с трансабдоминальной пальпацией ультразвуковое исследование позволяет получить более точные данные о массе тела плода. Личный опыт автора свидетельствует о клинической тенденции к занижению массы тела [38]. Значение такого занижения иллюстрирует тот факт, что при совпадении предполагаемой массы тела плода и массы новорожденного (65% случаев) перинатальная смертность составляет примерно 20%, а при значительном занижении массы тела новорожденного (35%) перинатальная смертность приближается к 50% [38].

При угрозе преждевременных родов внутриутробная задержка роста плода встречается чаще, чем при доношенной беременности [43, 48]. В то время как одноразовая эхография помогает выявить лишь около половины таких случаев, обнаружение плода с низкой массой тела с неожиданно высоким соотношением лецитин/сфингомиелин указывает на внутриутробную задержку роста. Такие результаты оценки степени зрелости легких плода не только исключают необходимость введения токолитического препарата или кортикостероида, но и указывают на нежелательность отсрочки родоразрешения: плоды с внутриутробной задержкой роста составляют группу повышенного риска развития интранатального страдания и осложнений в неонатальный период.

Околоплодную жидкость, полученную по возможности быстро либо через влагалище [47], либо с помощью амниоцентеза, надлежит исследовать на степень зрелости легких плода и (или) интраамниальную инфекцию в тех случаях, когда применением токолитического препарата удалось остановить роды и планируется кортикостероидная терапия, либо когда анамнез и (или) ультразвуковое исследование указывают на возможную задержку роста плода. Бактериологический анализ околоплодной жидкости с окраской по Граму может указывать на угрозу преждевременных родов в результате инфекций даже при целом плодном пузыре [8]. Отсрочка родов при угрозе амнионита не рекомендуется. Для перечисленных анализов, а также таких, как определение газового состава крови, требуется непрерывное лабораторное обеспечение.

Хотя некоторые данные указывают на улучшение исходов для новорожденных с крайне низкой массой тела при задержке родов при помощи токолитических препаратов до тех пор, пока стероидные гормоны не сыграют свою роль в снижении частоты и тяжести РДС, такая терапия отнюдь не является ни панацеей, ни окончательным решением проблемы преждевременных родов. В литературе еще нет сообщений о рандомизированном контролируемом испытании эффективности различных токолитиков. Даже если врач и беременная (дав сознательное согласие) решат взять на себя ответственность за применение токолитического препарата и (или) стероидных гормонов, все же в 50% случаев патологических состояний матери и плода применение этих препаратов противопоказано [62]. Кроме того, преждевременные роды и прелиминарные схватки можно дифференцировать с точностью только при ретроспективной оценке. Более того, при отсутствии надлежащих условий для интенсивного ухода за плодом и новорожденным требуется своевременный перевод матери и плода в другое место. Это неизбежно приведет к ненужным перевозкам, что еще раз продемонстрирует неточность диагностики преждевременных родов.

Принимая решение о применении токолитических препаратов, врач должен быть уверен в наличии специалистов по реанимации матери и плода. Особым требованием при применении β -миметических препаратов является квалифицированный контроль за функцией сердца и легких матери. Специальное ведение плода во время родов оказывает положительное влияние на состояние ребенка сразу после рождения и впоследствии [5, 10, 11, 19, 31, 37, 38, 40, 41]. В идеале преждевременные роды следует проводить в палате интенсивной терапии, чтобы обеспечить присутствие специалистов по профилактике или раннему выявлению и правильной коррекции интранатального страдания плода вследствие гипоксии и (или) ацидоза.

В акушерских учреждениях с низкими годовыми цифрами рождаемости не соблюдается требуемое соотношение численности медицинского персонала и беременных, его и не стоит тре-

бовать от малых медицинских коллективов. Даже при наличии необходимого опыта у отдельного врача, последний должен быть уверен, что его присутствующие при родах коллеги имеют тот же опыт и следуют общему плану ведения родов. На исход для недоношенного ребенка не повлияют ни опыт, ни способности отсутствующего врача.

Как РДС [10, 22, 31], так и внутрижелудочковое кровоизлияние [35] оказывают влияние на состояние недоношенного плода во время родов. Эти оба осложнения относятся к основным причинам смертности и отдаленной заболеваемости среди новорожденных с массой тела менее 1500 г [36].

Низкая оценка по шкале Апгар [14, 55], изменение ритма сердцебиения плода [22, 28], снижение фоновой изменчивости [28] и ацидоз плода [22] связаны с повышением риска РДС у новорожденного. Ацидоз плода особенно отрицательно влияет на продукцию легочного сурфактанта и легочную перфузию у новорожденных с крайне низкой массой тела. *Bogkowi, Grausz, Delfs* [10] в своем обзоре тенденций перинатальной смертности за двенадцатилетний период работы в Центре перинатальной медицины, указывают на значительное снижение процента неонатальной смертности вследствие РДС среди новорожденных с массой тела 1000—1999 г. Это снижение, по мнению авторов, отчасти связано с предотвращением асфиксии плода. Аналогичным образом *Milligan, Sheehan* [31], призывая к равной ответственности акушеров и неонатологов за исход родов, объясняют снижение частоты РДС и стопроцентное выживание детей, родившихся с массой тела 1000—2000 г, в большой степени тем, что в родах удается избежать гипоксии и травмы плода. Этому улучшению показателей выживаемости, вероятно, способствовало и применение стероидных гормонов и токолитических препаратов.

Bowes, Halgrimson, Simmons [11], акушеры, работавшие в одной из первых клиник интенсивной терапии поворожденных в США, наиболее убедительно показали важную роль интранатальной терапии во время преждевременных родов. Чтобы иметь возможность оценить влияние интенсивной терапии матери и плода при преждевременных родах на исход последних, за двухлетний период наблюдения не применялись ни β -миметические, ни кортикостероидные препараты.

Сравнение показателей неонатальной смертности среди детей с массой тела 501—1500 г за изучаемый период с аналогичными цифрами прежних лет указало на значительный эффект интенсивной терапии роженицы и плода. В то время как методики интранатальной оценки состояния плода, как, например, мониторинг за частотой сердцебиения плода, и реанимации новорожденных имели место в клинике на протяжении 5 лет, предшествовавших проведению исследования, они не находили широкого применения из-за предубеждения врачей-акушеров, которые считали, что, поскольку при крайне низкой

массе тела новорожденного вряд ли можно ожидать, что он выживет и при этом будет полноценным, то риск для матери не оправдан. Это предубеждение среди акушеров хорошо освещено в работе Paul, Koh, Monfared [38].

Bowes, Halgrimson, Simmons [11], Paul, Koh, Monfared [38] указывали и на другое предубеждение акушеров, так же не менее отрицательно влияющее на исход родов, а именно, занижение оценки по шкале Апгар [3] с целью запрещения немедленной реанимации новорожденного. В оригинальной работе Apgar [5] с крайне низкой массой тела было очень мало новорожденных. Как показал опыт, для таких детей характерна низкая оценка по шкале Апгар; а Thomson, Searle, Russell [56] показали, что шкала Апгар не имеет прогностической ценности для предсказания отдаленного состояния детей в этой группе.

Хотя ценность непрерывного мониторингового наблюдения за частотой сердечных сокращений плода до сих пор вызывает споры, в литературе имеются данные о его пользе, если масса тела плода крайне низкая [20]. Кривая частоты сердечбиения, записанная с помощью электроинного монитора у недоношенного плода, имеет ту же конфигурацию и то же значение, включая соответствие величине рН, что и у доношенного плода [60]. При всех своих недостатках, мониторинговое наблюдение остается единственным средством оценки состояния плода, способным диагностировать признаки его страдания во время родов. Этот метод помогает, если им пользоваться, и при наличии у персонала навыков интерпретации непрерывно поступающих данных и проведении соответствующей коррекции.

Zanini, Paul, Huey [60] пришли к заключению, что у недоношенных плодов патологические признаки нарушения сердечного ритма развиваются более стремительно, чем у доношенных детей. Это обстоятельство, наряду с повышенным риском преждевременных родов при выпадении пуповины и отслойке плаценты, а также гипоксии у недоношенного плода при РДС и внутрижелудочковом кровоизлиянии требует быстрого проведения кесарева сечения. По данным литературы, кесарево сечение при крайне низкой массе тела плода приводит к снижению цифр неонатальной смертности и отдаленной заболеваемости [51, 52].

Как сообщает Моогe [33], в первые 5 мин жизни новорожденных отмечается больше смертей, чем в последующие 50 лет. По всеобщему мнению, первоначальная реанимация новорожденного и стабилизация его функций имеют решающее влияние на исход для ребенка. В поддержку этого мнения говорит и тот факт, что среди новорожденных, получавших интенсивную терапию на местах, цифры смертности по массе тела ниже, чем у тех, кого перевели в специальные отделения. Программа районной перинатальной помощи способна оказать влияние на уровень неонатальной смертности в первые 4 ч жизни, что указывает на пользу для новорожденного своевременного квалифи-

цированного вмешательства [46]. Эти и другие данные [50] указывают на необходимость квалифицированной помощи по реанимации при рождении.

Непрерывная оценка состояния матери и плода поможет своевременно внести коррективы в план ведения родов и провести соответствующие мероприятия, включая консультации со специалистами и перевод в другие стационары в случае острой необходимости. Если принимается решение о переводе матери и плода или новорожденного в другой стационар, окончательный результат (заболеваемость, смертность) непосредственно зависит от состояния роженицы или ребенка в момент поступления на новое место. Хотя многое зависит от качества перевозки, важнее всего своевременно принять решение о переводе.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ТРАНСПОРТИРОВКА НОВОРОЖДЕННЫХ

Интенсивная терапия значительно снизила цифры неонатальной смертности. Lee с соавт. [26] представили, пожалуй, самое убедительное и при этом непредвзятое доказательство того, как перемены во врачебной практике в связи с созданием отделений интенсивной терапии новорожденных привели к резкому снижению цифр неонатальной смертности. А до создания систем специализированной помощи новорожденным (в США в 50—60-е годы) никакого снижения смертности не отмечалось ни в одной группе детей при массе тела в пределах до 2500 г [26].

До создания отделений интенсивной терапии новорожденных ни размеры больницы, ни число родов в год, ни наличие в штате акушеров и педиатров не оказывали заметного влияния на перинатальные показатели [46]. Наблюдаемое в США в последние годы снижение смертности среди новорожденных с очень низкой массой тела отмечено в стационарах, где число родов в год превышает 2000, и (или) там, где имеются официальные центры интенсивной терапии новорожденных [13]. Bakketeig, Hoffman, Sternthal [5] сравнили цифры перинатальной смертности по группам сельского населения Норвегии с различным уровнем акушерского обслуживания и показали, что уровень акушерской помощи во время родов оказывает большее влияние на раннюю неонатальную смертность, чем на антенатальную. Снижение неонатальной смертности происходило параллельно с внедрением в практику современных методов перинатальной охраны плода. Аналогичным образом шведские ученые показали, что среди потомства матерей, живущих по соседству с менее специализированными больницами, перинатальная смертность выше, чем среди детей, матери которых живут в том же графстве, но поблизости от специализированных стационаров [26].

При выборе тактики ведения преждевременных родов важно помнить, что снижение неонатальной смертности благодаря ин-

тенсивной терапии обычно заметно среди детей с очень низкой массой тела. Согласно последним сообщениям, к концу перинатального периода (28 дней) выживает около 90% детей с массой тела 1000—1500 г и 50% детей с массой тела 500—1000 г. В США перинатальная смертность среди детей с массой тела менее 1500 г достоверно ниже, чем в Швеции [42].

Дело не только в том, что интенсивная терапия новорожденных снижает цифры смертности; польза для нуждающегося в ней ребенка, как показывают цифры, превышает опасность его транспортировки, если сравнивать с исходами для детей, оставленных в стационарах без отделения интенсивной терапии [29, 30, 54, 58]. Кроме того, результаты сравнительного анализа неонатальной смертности среди родившихся на месте и переведенных новорожденных с одинаковой массой тела неизменно указывают на преимущества рождения ребенка непосредственно в палате интенсивной терапии [19, 25, 29, 32, 58].

Тот факт, что дети, родившиеся в отделении, оборудованном для проведения интенсивной терапии, оказывались в лучшем состоянии, чем переведенные туда новорожденные, и что транспортировка матери не так трудна и дорога, как новорожденного, заставляет отдать предпочтение перевозке матери при наличии риска для внутриутробного плода.

Транспортировка матери и плода

Перевод беременной в специализированное отделение отнюдь не новость, однако здоровых беременных стали направлять в специализированные стационары в интересах плода или новорожденного сравнительно недавно [9, 11, 12, 16, 17, 19, 29, 32, 49]. Успешное снижение неонатальной смертности в результате развития средств транспортировки новорожденного само собой привело к тому, что получил развитие и перевод матери и плода в специализированные стационары в таких случаях, как преждевременные роды, когда имеется большая вероятность, что для выхаживания ребенка понадобится особая квалификация и специальное оборудование.

Различия в подходах к транспортировке матери и плода основываются, главным образом на географической специфике. Проблемы перевозки рожениц самолетом широко обсуждались [17], и обычно рекомендуется перевозка наземным транспортом — на машинах «скорой помощи». Желательно делать это заранее, и во многих случаях можно без риска перевозить беременную в собственной машине, что обойдется гораздо дешевле, чем перевозка недоношенного новорожденного. Brown [12] высказывается за необходимость попытки задержать развитие родов и присутствие врача при транспортировке беременной с начавшейся родовой деятельностью.

Преимущества заблаговременной доставки беременной для проведения преждевременных родов заключаются в следующем:

- 1) быстрее, дешевле, безопаснее, чем перевозка новорожденного;
- 2) больничный уход за беременной дешевле ухода за новорожденным;
- 3) своевременная помощь специалистов;
- 4) непосредственное использование средств интенсивной терапии плода и новорожденного;
- 5) снижение неонатальной смертности по сравнению с прогнозом;
- 6) снижение неонатальной заболеваемости;
- 7) облегчение установления связей между матерью и новорожденным;
- 8) положительные сдвиги в традиционной практике акушерского ухода в целом.

Транспортировка здорового плода в утробе матери, которая, в целом, чувствует себя хорошо, проще, дешевле и безопаснее, чем перевозка больного ребенка. По данным Romerance с соавт. [39], Anderson с соавт. [1] и других авторов, стоимость госпитализации беременной для проведения интенсивной антенатальной терапии значительно ниже, чем краткосрочная или длительная интенсивная терапия новорожденного. Кроме того, транспортировка беременной впоследствии облегчает установление связей и привязанности между матерью и новорожденным, а это может сыграть важную роль в развитии ребенка [23].

В пользу транспортировки беременной говорят и прямые, и косвенные данные. Показанием к транспортировке обычно являются начавшиеся преждевременные роды с отхождением вод или без такового. Положительные результаты, по данным Wones с соавт. [11], более чем в 50% случаев были обеспечены при транспортировке беременной. Harris, Isaman, Giles [19], а также Souma [49] продемонстрировали с помощью шкалы Любченко (Lubchenko) для прогнозирования перинатального риска преимущества перевода беременной по сравнению с транспортировкой новорожденного: неонатальная смертность оказалась значительно ниже по сравнению с прогнозом (60 и 68% соответственно). Kuppel с соавт. [24] приводят цифры перинатальной смертности с поправкой на врожденные пороки и необратимую гипоксию плода к моменту госпитализации. В этой работе отмечено стопроцентное перинатальное выживание детей, поступивших *in utero* и родившихся после 27 нед беременности (76 детей, родившихся при сроках беременности 28—34 нед). Наиболее полные данные по госпитализации беременной представили Hardis, Isaman, Giles [19]. Для определения эффективности транспортировки беременных и новорожденных эти авторы сравнивали неонатальный исход в случаях, потребовавших проведения интенсивной терапии в обеих группах. Примерно 50% детей, родившихся у заблаговременно доставленных беременных, были исключены из анализа как не нуждающиеся в интенсивной терапии. Несмотря на большое число случаев (око-

ло 500) заблаговременной доставки беременных, только 20% детей родились с массой тела менее 1500 г. Хотя общая разность в цифрах смертности при переводе беременной и новорожденного не оказалась статистически достоверной, при переводе беременной отмечены более низкие абсолютные цифры неонатальной смертности, несмотря на значительное снижение средней массы тела при рождении, сокращение средней продолжительности беременности и повышение среднего прогнозируемого риска смертности по Колорадской классификации Lubchenko, Searls, Brazie [27]. В частности, риск неонатальной смертности среди детей с массой тела 500—1500 г и при сроках родоразрешения в 24—34 нед был гораздо ниже в группе доставки плода в утробе матери. Эти данные дают веские основания предположить, что, благодаря высокому качеству акушерской помощи либо снижались показатели ранней неонатальной смертности в периферических перинатальных центрах, либо улучшались показатели состояния новорожденного в момент его рождения в центральном акушерском стационаре района.

Как уже было сказано выше, у детей, родившихся непосредственно в отделении интенсивной терапии, отмечалась более низкая частота РДС, и это преимущество относится к детям, родившимся после плановой транспортировки рожениц [31]. Кроме того, у этих детей с крайне низкой массой тела, матери которых были переведены в отделение интенсивной терапии еще до их рождения, снижается и неонатальная заболеваемость [11, 29, 31, 32]. В случаях транспортировки роженицы продолжительность пребывания ребенка в послеродовом стационаре сокращается по сравнению со случаями послеродовой транспортировки ребенка [1, 29].

Modanlou с соавт. [32] изучили 50 случаев транспортировки беременной и 50 случаев транспортировки новорожденного, сходных по массе его тела, продолжительности беременности и ее исходу. Хотя сравнительный анализ подобранных пар и не выявил снижения неонатальной смертности у детей, родившихся после транспортировки *in utero*, достоверно снизился уровень заболеваемости. Возможно, на перинатальный исход оказало положительное влияние короткое расстояние перевозки (в среднем 30 км) и высокий процент направлений из больниц, охваченных официальной программой перинатального просвещения населения.

Более подробный анализ проблем транспортировки плода в утробе матери требует дополнительного изучения. Хотя вопрос перевозки, очевидно, решается положительно, при сравнении данных по транспортировке плода и новорожденного трудно избежать некоторой предвзятости. В обеих группах имеет место определенный отбор. Например, в случаях преждевременных родов из сравнительного анализа исключаются те беременные, у которых роды развиваются настолько стремительно, что транспортировка невозможна. Вероятно, важную роль играет

отсрочка родоразрешения при транспортировке, как на то указывает ухудшение перинатального исхода в связи с длительным безводным промежутком. Подобным же образом не поддаются критической оценке случаи гибели новорожденного, наступившей до перевозки. Кроме того, из выживающих новорожденных на интенсивную терапию переводятся только те, которые больны, и, таким образом, здоровые дети исключаются из сравнительного анализа по одинаковой массе тела. Весьма желательно — но, пожалуй, невозможно — было бы провести рандомизированное исследование влияния транспортировки плода в утробе матери и новорожденного в рамках одной перинатальной службы.

К побочным положительным действиям перевода родильницы, а также плода в специализированный стационар относятся едва уловимые положительные сдвиги в традиционной практике медицинской помощи и в прочих клинических ситуациях, помимо преждевременных родов. Ведь всегда во время консультации по поводу конкретного случая обсуждаются и другие подобные случаи.

Трудности

Дородовая оценка риска преждевременных родов имеет ценность только как «упражнение» в медицинской эпидемиологии. Учитывая также трудность перспективной диагностики преждевременных родов, своевременное вмешательство не всегда возможно, даже при самых благих намерениях.

На обоих концах в системе перевода затрагиваются личные интересы врачей: часто опытному акушеру предлагается передать заботу о беременной учреждению, где роды у нее, возможно, будет принимать ординатор-стажер, так что данному акушеру трудно поверить в непосредственную пользу этого шага для его пациентки; положительное влияние же на цифры перинатальной смертности — а это традиционная точка отсчета для врача-акушера — еще ни одной программе централизованной помощи с транспортировкой убедительно продемонстрировать не удалось и, может быть, не удастся никогда. Понятно также и отсутствие энтузиазма у акушера в принимающем стационаре, который, как правильно отмечает Souma [49], «должен госпитализировать здоровую женщину с тем, чтобы впоследствии передать другому врачу больную».

Интенсивную терапию плода или новорожденного следует рассматривать как дополнение, а не альтернативу при условии равноправного сотрудничества акушера и педиатра. Учебные программы прошлых лет не проложили пути к такому сотрудничеству. Педиатры чувствуют иногда противодействие своих коллег-акушеров, не понимающих трудностей оценки состояния еще не родившегося ребенка и не желающих брать на себя ответственность в принятии решения о его транспортировке. По-

добно тому как педиатрам понадобилось время, чтобы полностью принять централизованную систему транспортировки новорожденного [46], это же требуется и акушерам, чтобы поверить в преимущества транспортировки внутриутробного плода.

Распределение ответственности при перевозке беременной не имеет точных границ, хотя принято считать, что до тех пор, пока женщину не доставят в стационар назначения, ответственность за нее несет учреждение, из которого она переводится.

Из-за недостатка коек в отделениях интенсивной терапии все чаще приходится отказываться от перевозок. Масштабы проблемы становятся очевидными, если подсчитать потенциальную потребность в переводах по поводу преждевременных родов в районе, имеющем 12 000—15 000 родов в год, с поправкой на завышенное число направлений в результате гипердиагностики. В 10—20% случаев беременную выписывают из стационара до родов, в основном благодаря успешному вмешательству [12, 24, 49].

Расходы на содержание региональной системы перинатальной помощи весьма высоки. Тарифные сетки оплаты интенсивной терапии матери и плода отстают от увеличения капиталовложений в интенсивную терапию новорожденных. Более того, средства на более дорогостоящую транспортировку новорожденных легче получить, чем на более дешевую перевозку беременной. Интенсивная терапия плода в группах с очень низкой массой тела не обязательно означает повышение расходов на интенсивную терапию новорожденных. Например, Bowes с соавт. [11] отмечали, что в 87% случаев гибели новорожденного с крайне низкой массой тела, последний умирал на 12-й день жизни. Стоимость интенсивной терапии новорожденного для детей с очень низкой массой тела достигает 100 000 долларов [39]. Уход за беременной и плодом, приводящий к снижению числа недоношенных детей или увеличению продолжительности беременности, должен уменьшить эти затраты. Повышенному риску преждевременных родов подвергаются женщины, принадлежащие к низшим социально-экономическим слоям. Они поздно обращаются за медицинской помощью, а она в свою очередь зачастую финансируется недостаточно. Степень оперативности ухода за этим контингентом беременных часто непропорциональна повышенному риску.

В ведении преждевременных родов играют роль не только финансовые соображения, но и позиция «потребителя». Особо следует отметить отрыв от семьи и привычного окружения, переход к новому врачу и боязнь отдаленных последствий от приема токолитических препаратов. Однако растущее число случаев перевода беременной в специализированный стационар [9, 11, 19, 24, 49] при значительном снижении числа случаев перевода новорожденных [24] свидетельствует о том, что и «потребитель», и «поставщик» все больше выступают в поддержку системного подхода к проблеме преждевременных родов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя за последние 25 лет частота преждевременного рождения детей с очень низкой массой тела не уменьшилась [26], перемены в медицинском перинатальном уходе привели к значительному снижению цифр смертности среди этих новорожденных. Все больше данных подтверждают мнение о том, что полноценное выживание новорожденного с массой тела менее 1500 г зависит от проведения высококачественной интенсивной терапии плода или новорожденного.

До тех пор пока не появится возможность предотвращения преждевременных родов, на врачей ложится ответственность за проведение своевременных мероприятий в случае развития преждевременных родов с целью обеспечения оптимальных условий для новорожденного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Anderson C. L., Aladjem S., Ayuste O. et al.* An analysis of maternal transport within a suburban metropolitan region. — *Am. J. Obstet. Gynec.* (in press), 1980.
2. *American Medical Association House of Delegates.* Centralized Community of Regionalized Perinatal Intensive Care. Chicago, American Medical Association, 1971.
3. *Appgar V.* A proposal for new method of evaluation of the newborn infant. — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia*, 1953, 260—267.
4. *Aubry R.* Identification of the high-risk perinatal patient. — In: *Perinatal Intensive Care*, edited by S. Aladjem, A. K. Brown, 63—76. St. Louis, Mosby, 1976.
5. *Bakketeig L. S., Hoffman H. J., Sternthal P. M.* Obstetric service and perinatal mortality in Norway. — *Acta obstet. gynec. scand.*, 1978, 57, (Supplement 77), 1—19.
6. *Beard R. W., Rivers R. P. A.* Fetal asphyxia in labour. — *Lancet*, 1979, 2, 1117—1119.
7. *Berger G. S., Gillings D. B., Siegel E.* The evaluation of regionalized perinatal health care programs. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, 125, 924—932.
8. *Bobitt J. R., Ledger W. J.* Unrecognized amnionitis and prematurity. — *J. reprod. med.*, 1977, 19, 8—12.
9. *Boehm F. H., Haire M. F.* One-way maternal transport: an evolving concept. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, 134, 484—492.
10. *Borkowf H. I., Grausz J. P., Delfs E.* The effect of a perinatal center on perinatal mortality. — *Obstet. Gynec.*, 1979, 53, 633—640.
11. *Bowes W. A., Halgrimson M., Simmons M. A.* Results of the intensive perinatal management of very low-birth-weight infants (501 to 1500 grams). — *J. reprod. med.*, 1979, 23, 245—250.
12. *Brown F. B.* The management of high-risk obstetric transfer patients. — *Obstet. Gynec.*, 1978, 51, 674—676.
13. *Day R. L.* What evidence exists that intensive care has changed survival? — *Problems of Neonatal Intensive Care Units.* (Report of the 59th Ross Conference on Pediatric Research) Columbus, OH, Ross Laboratories, 1969.
14. *Donald I. R., Freeman R. K., Goebelsmann U., Nakamura R. M.* Clinical experience with the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio. I. Antenatal prediction of pulmonary maturity. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1973, 115, 547—552.
15. *Final Report of Massachusetts Maternity and Newborn Regionalization Project.* Massachusetts Department of Public Health, 1976.
16. *Giles H. R., Isaman J., Moore W. J., Christian C. D.* The Arizona high-risk maternal transport system: An initial view. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, 128, 400—407.

17. *Graven S. N., Sommers J. G.* Editors. Proceedings Maternal Air Transport Conference, (Denver, Colorado, March 1979). Evansville, Mead Johnson, 1980.
18. *Haesslein H. C., Goodlin R. C.* Delivery of the tiny newborn. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, **134**, 192—200.
19. *Harris T. R., Isaman J., Giles H. R.* Improved neonatal survival through maternal transport. — *Obstet. Gynec.*, 1978, **52**, 294—300.
20. *Hobbins J. C., Freeman R., Queenan J. T.* The fetal monitoring debate. — *Obstet. Gynec.*, 1979, **54** (1), 103—109.
21. *Hobel C. J., Hyvarinen M. A., Okada D. M., Oh W.* Prenatal and intrapartum high risk screening. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1973, **117**, 1—9.
22. *Hobel C. J., Hyvarinen M. A., Oh W.* Abnormal fetal heart rate patterns and fetal acid-base balance in low birth weight infants in relation to respiratory distress syndrome. — *Obstet. Gynec.*, 1972, **39**, 83—88.
23. *Klaus M., Jerauld K., Kreger N.* et al. Maternal attachment: importance of the first postpartum days. — *New Engl. J. Med.*, 1972, **286**, 460—463.
24. *Knuppel R. A., Cetrulo C. L., Ingardia C. J.* et al. Experience of a Massachusetts perinatal center. — *New Engl. J. med.*, 1979, **300**, 560—562.
25. *Korones S. B.* Mortality of inborn and transferred neonates, (1976—1979). (unpublished data).
26. *Lee K., Paneth N., Gartner L. M.* et al. Neonatal mortality: an analysis of the recent improvement in the United States. — *Am. J. public Hlth*, 1980, **70**, 15—21.
27. *Lubchenco L. O., Searls D. T., Brazie J. V.* Neonatal mortality rate: Relationship to birth weight and gestational age. — *J. Pediatr.*, 1972, **81**, 814—822.
28. *Martin C. M., Siassi B., Hon E. H.* Fetal heart rate patterns and neonatal death in low birth weight infants. — *Obstet. Gynec.*, 1974, **44**, 503—510.
29. *Merenstein G. B., Pettitt G., Woodall J., Hill J. M.* An analysis of air transport results in the sick newborn: II. Antenatal and neonatal referrals. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **128**, 520—525.
30. *Meyer H. B. P.* Transport of high-risk infants in Arizona. — In: Regionalization of Perinatal Care, (Report of the Sixty-sixth Ross Conference on Pediatric Research), edited by P. Sunshine, 65—67 Columbus, OH, Ross Laboratories, 1974.
31. *Milligan J. E., Sheenan A. T.* Perinatal management and outcome in the infant weighing 1000 to 2000 grams. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1980, **163**, 269—272.
32. *Modanlou H. D., Dorchester W. L., Thorosian A., Freeman R. K.* Antenatal versus neonatal transport to a regional perinatal center: a comparison between matched pairs. — *Obstet. Gynec.*, 1979, **53**, 725—729.
33. *Moore W. M. O.* Antenatal care and the choice of place of birth. — In: *The Place of Birth*, edited by S. Kitzinger and J. A. Davis. II. Oxford, University Press, 1978.
34. *National Study of Maternity Care.* Chicago, American College of Obstetrics and Gynecology, 1970.
35. *Pape K., Wigglesworth J. S.* Haemorrhage. — In: *Ischaemia and the Perinatal Brain.* Edited by K. Copeland, chapter 7, London, Spastics International Publications, 1979.
36. *Papile L., Burstein J., Burstein R., Koffler H.* Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage. — *J. Pediatr.*, 1978, **92**, 529—534.
37. *Paper J. T.* Fetal heart rate monitoring. — *Lancet*, 1979, **2**, 632—633.
38. *Paul R. H., Koh K., Monfared A. H.* Obstetric factors influencing outcome in infants weighing from 1001 to 1500 grams. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, **133**, 503—508.
39. *Pomerance J. J., Ukrainski C. T., Ukra T.* et al. Cost of living for infants weighing 1000 grams or less at birth. — *Pediatrics*, 1978, **61**, 908—910.
40. *Quilligan E. J., Paul R. H., Sacks D. A.* Results of fetal and neonatal intensive care. — In: *Modern Perinatal Medicine*, edited by L. Gluck. 425—430. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1974.

41. *Rey H. R., Bowe E. T., James L. S.* Impact of fetal heart rate monitoring and fetal blood sampling on infant mortality and morbidity. — *Pediatr. Res.*, 1974, 8, 176—183.
42. *Rooth G.* Socio-economic aspects of perinatal medicine. — In: *Perinatal Medicine*, edited by G. Rooth and L. E. Bratteby, 11. Stockholm, Almqvist and Wiksell International, 1976.
43. *Rush R. W., Davey D. A., Segall M. L.* The effect of preterm delivery on perinatal mortality. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, 85, 806—811.
44. *Scheer K., Nubar J.* Variation of fetal presentation with gestational age. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, 125, 269—270.
45. *Schneider J. M., Ryan G. M.* Regionalization of Perinatal Health Care. — In: *Gynecology and Obstetrics Vol. 3*, edited by J. J. Sciarra, Chapter 108, Hagerstown, MD, Harper and Row Publishers, Inc., 1979.
46. *Schneider J. M.* Development and educational aspects of a regionalized program. — In: *Regionalization of Perinatal Care*, (Report of the Sixty-sixth Ross Conference on Pediatric Research), edited by P. Sunshine, 14—19. Ross Laboratories, Columbus, OH, 1974.
47. *Schneider J. M., Morrison J. C., Sibal B. M.* et al. Prediction of neonatal RDS based on vaginal-amniotic fluid pulmonary maturity studies. Unpublished data, 1980.
48. *Scott K., Usher R.* Fetal malnutrition: its incidence causes and effects. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 94, 951—963.
49. *Souma M. L.* Maternal transport: behind the drama. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, 134, 904—908.
50. *Stanley F. J., Alberman E. D.* Infants of very low birthweight. I. Perinatal factors affecting survival. — *Dev. med. Child Neur.*, 1978, 20, 300—312.
51. *Stewart A., Turcan D., Rawlings G., Reynolds E. R.* Prognosis for infants weighing 1000 g or less. — *Arch. Dis. Childh.*, 1977, 52, 97—104.
52. *Stewart A. L.* Follow-up of pre-term infants. In: *Pre-term Labour (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)*, edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brundenell, P. M. Dunn, 372—384. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
53. *Swyer P. R., Goodwin J. W.* (Editors). *Regional Services in Reproductive Medicine*. Joint Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and the Canadian Pediatric Society, Sherbrooke, Quebec, 1971.
54. *Swyer P. R., Hardie M. J.* Reproductive medicine in Toronto with particular reference to neonatal care in the Hospital for Sick Children. — In: *Current Concepts of Neonatal Intensive Care*. Edited by Swyer P. R., Stetson J. B. St. Louis, Warren H. Green, 591, 1972.
55. *Thibeault D. W., Hobel G. J.* The interrelationship of the foam stability test, immaturity, and intrapartum complications in the respiratory distress syndrome. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1974, 118, 56—61.
56. *Thomson A. L., Searle M., Russell G.* Quality of survival after severe birth asphyxia. — *Arch. Dis. Childh.*, 1977, 52, 620—626.
57. *Toward Improving the Outcome of Pregnancy: Recommendations for the Regional Development of Maternal and Perinatal Health Services*. Committee on Perinatal Health. White Plains, NY, The National Foundation—March of Dimes, 1976.
58. *Usher R.* Changing mortality rates with perinatal intensive care and regionalization. — *Seminars in Perinatology*, 1977, 1, 309—319.
59. *Wallace H. M., Goldstein H.* The status on infant mortality in Sweden and the United States. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 995—1000.
60. *Zanini B., Paul R. H., Huey J. R.* Intrapartum fetal heart rate: correlation with scalp pH in the preterm fetus. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1980, 136, (1), 43—47.
61. *Zlatnik F.* Premature labor: its management and therapy. — *J. Repr. med.*, 1972, 9, 93—118.
62. *Zlatnik F.* The applicability of labor inhibition to the problem of prematurity. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1972, 113, 704—706.

14. ВЕДЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Д. Т. И. ЛИУ, Д. В. И. ФЕЙРУЭЗЕР (D. T. Y. LIU, D. V. I. FAIRWEATHER)

ВВЕДЕНИЕ

За последние 10 лет отмечено значительное улучшение показателей перинатальной и детской заболеваемости, а также смертности после преждевременных родов [2, 15, 18], особенно в группе детей, родившихся с массой тела до 1500 г [78]. Эти успехи отражают перемены в отношении педиатров к недоношенным детям, включая более активный подход к их реанимации, вентиляции легких и интенсивной терапии. В свете этих перемен, многие акушеры пересмотрели вопрос ведения роженицы в преждевременных родах или при неминуемой угрозе их развития и пришли к выводу, что консервативный подход, или политика «невмешательства», ведущая к высокой перинатальной заболеваемости и смертности, больше не оправдывает себя. Вместе с тем тактика активного акушерского вмешательства зависит от конкретных обстоятельств в каждом отдельном случае. Результаты работы педиатра, естественно, зависят от состояния ребенка при рождении. Квалифицированное акушерское вмешательство помогает избежать влияния таких факторов, как травма или аноксия. Можно предвидеть, что плодотворное сотрудничество акушеров и педиатров приведет к более рациональному ведению преждевременных родов, еще больше повысит вероятность выживания детей и улучшит прогноз их дальнейшего развития.

Не так давно в передовой статье *British Medical Journal* [12] подчеркивалось, что препараты, подавляющие угрожающую преждевременную родовую деятельность, особенно при сроках беременности до 32-й недели оказывают весьма ограниченный эффект. Следовательно, снизить показатели перинатальной заболеваемости и смертности вероятнее всего можно, если сосредоточить внимание на выявлении групп высокого риска с ранней госпитализацией при наступлении родов и на мероприятиях по обеспечению рождения детей в оптимальном состоянии в центрах, располагающих квалифицированными перинатологами.

В настоящей главе представлен обзор информации по ведению преждевременных родов и сделана попытка сформулировать конструктивные предложения по такому подходу к проблеме, где бы в равной степени учитывались интересы матери и плода.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ РОДОВ, И ОЦЕНКА ИХ ЗНАЧИМОСТИ

Определение недоношенности

Согласно рекомендациям консультативной встречи Всемирной организации здравоохранения по методикам регистрации и анализа перинатальной и материнской заболеваемости и смертности, состоявшейся в Бристоле в 1972 г., недоношенными следует считать детей, родившихся до 36 полных недель беременности (менее 259 дней со времени последней менструации). Комиссия по плоду и новорожденному Американской педиатрической академии постановила в 1976 г. повысить эту границу недоношенности еще на неделю, до 37 нед (менее 266 дней со времени последней менструации). Различия в определениях, очевидно, влияют на представления о частоте недопаивания и вносят путаницу в обсуждение результатов лечения.

Частота выживания детей и продолжительность беременности

На рис. 25 схематически представлено соотношение между массой тела, сроком беременности и вероятностью выживания. После 36 нед, когда плод имеет массу 2500 г, дальнейшее развитие беременности не окажет заметного влияния на прогноз для плода. При сроках в 32 нед (масса тела 1500 г) и 36 нед (масса тела 2500 г) дети имеют сходные цифры частоты выживания. Более того, различие в частоте выживания детей, родившихся после 36 нед, и детей, родившихся при сроках 32—36 нед, весьма незначительно (всего 2—3%) [35].

Юридически границей жизнеспособности плода все еще считают 28 нед беременности. Однако поскольку иногда выживают дети, родившиеся при сроке менее 26 нед или с массой тела 750 г, было бы разумнее предложить именно эти критерии в качестве нижней границы для активного акушерского вмешательства с целью родоразрешения не по материнским показаниям, а в интересах плода. Неонатальные центры должны сами определять пределы своих возможностей по выхаживанию этих недоношенных детей с крайне низкой массой тела.

Масса тела плода

После 36 нед беременности плод обычно имеет массу тела не менее 2500 г. Поскольку срок беременности иногда установить трудно, то в качестве альтернативного определения недоношенности сначала предложили массу тела менее 2500 г. Однако этого оказалось недостаточно, так как низкая масса тела может быть результатом не незрелости, а внутриутробной гипотрофии плода. Usher, McLean, Scott [85], а также Alberman [2] показали, что почти 40% детей с массой тела до 2500 г ро-

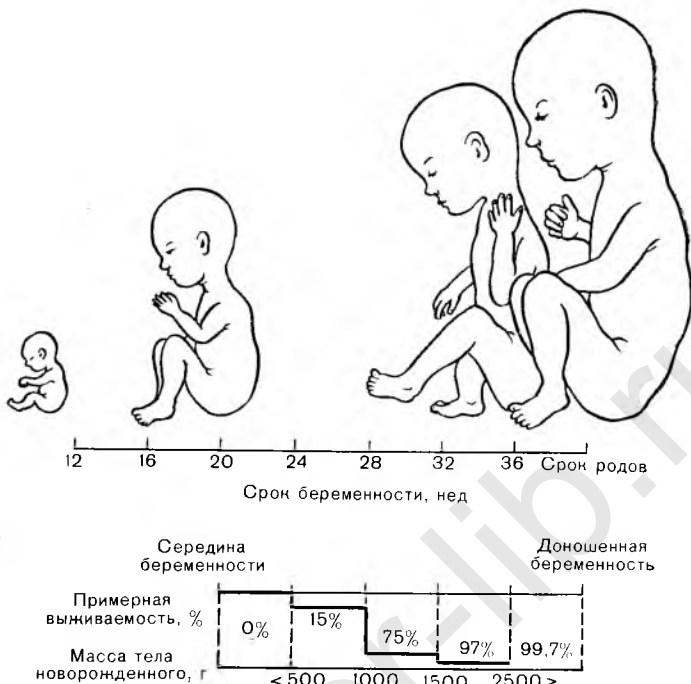


Рис. 25. Диаграмма роста плода с указанием цифр выживаемости детей в зависимости от массы тела в настоящее время. Гистограммы массы тела новорожденного лишь приближаются к среднему значению для соответствующего срока беременности [35].

дились в сроки от 38 нед и выше. Хотя эти две группы детей с низкой массой тела важно различать, так как осложнения неонатального периода в них носят разный характер, все дети с массой тела выше 1500 г имеют более высокую вероятность выживания. Они переносят процесс физиологических родов при тазовом предлежании без отрицательных последствий. Иначе обстоит дело с детьми с массой тела 1500 г и менее. Этим очень маловесных детей не только труднее выхаживать в неонатальный период, они очень подвержены интранатальной гипоксии и травме. При этом несущественно, является ли их низкая масса тела результатом незрелости или гипотрофии. Недоношенный ребенок легко травмируется, чувствителен к гипоксии, у него отмечается повышенная кровоточивость. Зрелый ребенок с признаками гипотрофии ослаблен, плохо противостоит стрессорным воздействиям, а также подвержен гипоксическому поражению. Независимо от причин низкой массы тела плода, долгосрочный прогноз для этих детей во многом зависит от того, какие меры будут приняты в родах, чтобы снизить родовой травматизм [22].

Одной из проблем выбора тактики является определение внутриутробной массы тела плода. Указание точной даты последней менструации в сочетании с результатами нескольких ультразвуковых измерений (бипариетальный размер головки — окружность живота и т. п.) делают оценку массы тела плода более точной, тогда как определение размеров плода и сроков беременности только с помощью пальпации живота беременной затруднено и не дает точных результатов. По мнению Paul, Koh, Monfared [59], важнейшим фактором плохого исхода у детей с массой тела 1000 г была отмеченная у клиницистов тенденция к занижению истинных параметров плода. Когда в этой работе авторы пытались выделить массу тела ниже и выше 1000 г, занижение имело место в 35% случаев, а завышение только в 8%.

Диагностика преждевременных родов

Одной из самых трудных и при этом актуальнейших проблем в ведении преждевременных родов является знание точного времени начала родов. Неправильная диагностика начала родов вносит путаницу в концепцию терапевтического результата и объясняет большую эффективность приема плацебо в исследованиях с контрольной группой [36, 94], которая заставила многих акушеров усомниться в целесообразности вмешательства в преждевременные роды. Основная трудность диагностики заключается в том, что роды развиваются незаметно. Маточная активность в течение беременности постепенно повышается с переходом от исходной фоновой [17] к более регулярным и упорным сокращениям в латентную фазу родов, переходящих в сильные схватки в активную фазу. Раскрытие шейки матки повторяет этот путь развития от незначительного в начале беременности и до полного созревания шейки матки — мягкой, с просветом 2—3 см, которая с готовностью раскрывается с началом регулярных схваток. Упорные повторяющиеся болезненные схватки, по общему мнению, указывают на начало родов. Интенсивность маточных сокращений, которую беременная или врач-акушер считает признаком начала родов, не только субъективна, но и неоднозначна. В ожидании родов при доношенной беременности 10% [57] беременных ошибочно считали, что у них начались роды. Не удивительно, что до наступления срока родоразрешения, когда родов не ожидают или когда, наоборот, беременная явно волнуется, как бы у нее не начались роды, такие ошибки отмечаются весьма часто. Судя по опыту больницы им Джона Радклифа в Оксфорде, ошибаются почти 50% женщин, поступающих по поводу преждевременных родов [4].

Тщательное обследование беременных, поступающих в стационар с подозрением на начало родов, должно выявить случаи прелиминарных схваток, ошибочно принятых за роды, однако, по данным одного исследования, проведенного в Нью-Йорке

[43], акушеры поставили ошибочный диагноз более чем в 30% случаев. Диагностика преждевременных родов базируется на следующем:

- 1) жалобы и симптомы, указанные беременной;
- 2) симптомы, отмеченные акушером, производящим осмотр;
- 3) физиологические изменения, наблюдаемые после осмотра беременной.

Чтобы снизить число ошибочных диагнозов, следует обратить более пристальное внимание на физиологические изменения, связанные с началом преждевременных родов, в особенности на характер маточных сокращений и степень раскрытия шейки матки. Маточные сокращения характеризуют три компонента: продолжительность, частота и интенсивность схваток. Хотя интенсивность сокращений несомненно играет важную роль в раскрытии шейки матки, измерить ее в случае преждевременных родов весьма трудно. Наружная токография в лучшем случае указывает на наличие схватки. Поскольку шейка матки может раскрываться в ответ на внутриматочное давление в широком диапазоне, определение начала родов по уровню внутриматочного давления может привести к ошибке в диагнозе. Это не означает, что некоторое представление об интенсивности сокращений совсем бесполезно. Продолжительность схватки может служить отражением и ее интенсивности. Хотя Steer с соавт. [75], Pontonnier с соавт. [61] не установили явной корреляции между внутриматочным давлением и длительностью схваток, предполагается, что длительное невысокое давление более эффективно, чем краткий период высокого давления, в растяжении любой растяжимой упругой ткани. Обычно вся матка вовлекается в процесс сокращения в течение 40—60 с. Схватка меньшей длительности может означать, что не весь миометрий участвует в сокращении или схватка, независимо от ее интенсивности, недостаточно эффективна.

Частота схваток имеет большое значение. В активной фазе физиологических своевременных родов, как известно, схватки повторяются по крайней мере каждые 5 мин, следовательно, такого давления, повторяющегося через этот промежуток времени (2 схватки и более за 10 мин), достаточно, чтобы обеспечить раскрытие шейки матки. Можно спорить, что эти условия не относятся к преждевременным родам, но если каждые 5 мин в течение часа или более происходят схватки длительностью не менее 40 с, то есть основания ожидать раскрытия шейки матки, поэтому следует начинать терапию с целью прекращения маточных сокращений. Раскрытие внутреннего зева шейки матки отражает степень маточной активности и часто используется как показатель развития родовой деятельности. Шейка матки раскрывается постепенно на протяжении всей беременности, и к 32 нед почти у $\frac{1}{3}$ всех рожавших и многорожавших женщин отмечается раскрытие шейки матки на 2—3 см [70, 92]. В своей классической работе Bishop [8] показал, что при

любой степени раскрытия шейки матки скорость наступления родов у разных беременных весьма различна. Это подтверждает вывод, сделанный Brooks [14], Wood с соавт. [92], что раскрытие шейки матки само по себе не указывает на преждевременные роды.

Активная фаза родов наступает при раскрытии шейки матки на 4 см [60, 79]. Это справедливо для первородящих [24] и повторнородящих [25], как для искусственно вызванных, так и для самопроизвольных родов [7, 49]. Продолжающиеся схватки и раскрытие шейки матки до 4 см являются показанием к срочной терапии с целью подавления преждевременной родовой деятельности.

Сглаживание шейки матки наступает вслед за развитием регулярных схваток или, при истмико-цервикальной недостаточности, вслед за менее выраженным процессом повышения внутриматочного давления по мере увеличения размеров матки. Значительное сглаживание шейки матки (более чем на 50%) отражает результат повышенной маточной активности и указывает на слабое остаточное сопротивление быстрому раскрытию в случае, если действие повышенного внутриматочного давления не предотвратит. Маточные сокращения в сочетании со сглаживанием шейки матки требуют срочного вмешательства с целью предотвращения ее неминуемого раскрытия. При раскрытии шейки матки более чем на 5 см попытки остановить роды обычно безуспешны.

Из этого следует, что, имея представление о состоянии шейки матки, можно выявить степень маточной активности. Недостаточно определить преждевременные роды как наличие регулярных болезненных схваток, ведущих к постепенному раскрытию шейки матки. Ниже приводятся клинические данные, которыми удобно пользоваться при выборе метода лечения.

1. Сглаживание шейки матки (75—100%) в отсутствие маточных сокращений, но при ее раскрытии более чем на 3 см, позволяет ставить вопрос о необходимости наложения на нее циркулярного шва с целью предотвращения дальнейшего раскрытия, которое повлечет за собой сократительную деятельность.

2. Схватки длительностью 40 с, возобновляющиеся по крайней мере каждые 5 мин в течение часа и более при раскрытии шейки матки менее 3 см и отсутствии ее сглаживания: здесь можно спокойно ждать 1—2 ч, а затем повторно осмотреть беременную. Если сократительная деятельность не прекращается, ее обычно снимают токолитическими препаратами и таким образом предотвращают дальнейшее раскрытие.

3. Сократительная деятельность такая же, как в предыдущем случае, но при сглаженной шейке матки, раскрытой на 3 см и более, требует немедленного вмешательства с целью предотвращения родов. В этой группе беременных тактика выжидания неоправданна. При выборе метода лечения следует

ориентироваться на необходимость быстрого подавления сократительной деятельности матки. Введение лекарств с постепенным увеличением дозировки не рекомендуется, так как это означает потерю времени [50].

4. При маточных сокращениях в сочетании с раскрытием шейки матки более чем на 6 см прогноз предотвращения преждевременных родов неблагоприятен. В лучшем случае схватки удастся приостановить на время, чтобы подготовиться к родам или к переводу беременной в отделение, располагающее средствами интенсивной терапии новорожденных с очень низкой массой тела.

Определение стадии преждевременных родов

Общепринятых методик для разграничения стадий или степени развития преждевременных родов в момент первого осмотра беременной не существует. Это еще более затрудняет оценку эффективности терапии или сравнение результатов разных методик, поэтому здесь справедливо замечание Hemminki, Starfield [32], что до сих пор клинические испытания редко дают значимые объективные результаты. Наличие разрыва плодных оболочек, раскрытие шейки матки, отхождение слизистой пробки и регулярные схватки снижают вероятность успешного подавления преждевременной родовой деятельности. Степень влияния каждой из перечисленных выше переменных по отдельности не установлена, и может колебаться в широких пределах. Наличие отхождения слизистой пробки не всегда предшествует родам. Даже после излития вод до начала родов может пройти 4 нед [54]. Чтобы определить стадию развития родов, предпринимались попытки использовать шкалу Бишопа, токолитический индекс [6, 65] и степень маточной активности на фоне кровотечения или без него [47, 48, 63, 73]. Поскольку в большинстве случаев эти попытки основывались на произвольной шкале, их прогностическая ценность невелика. Очевидно, нужно статистически проанализировать, как это описали Liu, Blackwell [50], вклад каждого из компонентов любой предложенной шкалы в тот или иной исход, а правильная оценка каждого компонента позволит построить реалистичную шкалу или индекс для определения стадии преждевременных родов.

Как установили Liu, Blackwell, маточные сокращения сами по себе не коррелировали с исходом преждевременных родов; их нельзя, в противовес существующему мнению, брать в качестве точки отсчета для определения потребности в терапии или эффективности последней. Независимо от методики или вида препарата, у $\frac{1}{3}$ беременных роды произойдут в течение первых суток, менее чем у $\frac{1}{2}$ беременность продлится 2 сут и только у $\frac{1}{4}$ беременных они будут пролонгированы до конца недели. Как и следует ожидать, чем ниже оценка по шкале преждевре-

менных родов, тем выше вероятность продолжения беременности. Оценка в 7 баллов и выше указывает на неизбежные преждевременные роды.

ЦЕЛИ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Очень важно иметь ясное представление о том, что ожидается от терапии. В идеале, цель терапии — получить новорожденного в хорошем состоянии без угрозы для здоровья матери и нормального развития ребенка в будущем. Иногда акушеры вынуждены идти на компромисс и сохранять здоровье матери за счет жизни ребенка. В редких случаях, таких, как неминуемая смерть матери, на первое место ставится благополучие недоношенного плода.

Хотя за последние 20 лет прогноз для недоношенных детей улучшился, рождение живого ребенка еще не залог успешного исхода. Гибель плода не влечет за собой больших эмоциональных и материальных расходов. А покалеченный ребенок во всех отношениях дорого обходится семье и обществу. Акушерам следует научиться более критически подходить к оценке данных, где перинатальный и неонатальный успех выражается только в общепринятых статистических категориях. При наличии усовершенствованных систем жизнеобеспечения и опыта выхаживания во многих случаях жизнь сильно недоношенных детей удается поддерживать более 7 дней. В исследованиях по проблеме недонашивания цифры перинатальной или неонатальной смертности не показательны, более убедительным критерием успешного лечения представляется выживаемость после 28 дней жизни, выписка из родильного дома без болезней, отдаленные результаты через 2 года [1] или в подростковом возрасте. Более подробно эти вопросы обсуждаются в разделе 17.

Современные терапевтические мероприятия ведения преждевременных родов также могут быть причиной материнской заболеваемости и смертности. Наложение швов на шейку матки требует анестезии, которая связана с дополнительным риском, а сами швы предрасполагают к развитию местной или внутриутробной инфекции. Длительное применение β -симпатомиметических препаратов создает нагрузку на миокард и нарушает электролитный баланс [82]. При сочетании терапии β -миметическими препаратами и кортикоидами отмечались случаи гибели матери [41]. Для спасения плодов с очень низкой массой тела широко применяется кесарево сечение. Это серьезная операция, связанная с определенными осложнениями и довольно стабильной смертностью (0,8 на 1000 операций, по данным Доклада по конфиденциальному расследованию причин материнской смертности в Англии и Уэльсе за 1973—1975 гг.).

Теоретически, цели ведения преждевременных родов в отношении матери и плода ясны. На практике это не всегда так — часто у матери возникают акушерские или экстрагенитальные

осложнения, и тогда трудно установить степень риска для плода. Поскольку последствия терапии могут в будущем отразиться на матери, муже и членах семьи, авторы настоятельно рекомендуют обсуждать с беременной и ее семьей вопросы терапии и ее последствий, с целью их полной осведомленности.

РАЗЛИЧНЫЕ ПОЗИЦИИ ПО ВОПРОСАМ ВЕДЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

При всей важности правильной диагностики и рационального лечения, слишком часто постановка первоначального диагноза поручается младшим членам акушерской бригады. Если мы хотим улучшить прогноз для плода, этому небрежному отношению надо положить конец. При подозрении на преждевременные роды осматривать беременную должен опытный акушер с применением методов дифференциальной диагностики. При наличии преждевременной родовой деятельности устанавливается степень маточной активности (см. выше) с целью организации соответствующего ведения родов.

Преимущества ведения таких случаев в специализированных стационарах обсуждались в предыдущей главе. Остается подчеркнуть, что инициаторами этого активного подхода были, в основном, педиатры [27, 34, 62, 72, 87]. Более конструктивный вклад акушеров поможет педиатрам добиться дальнейших успехов. Примером такой помощи может служить готовность перевести беременную с начинающимися преждевременными родами в районный специализированный центр, если установлено, что ребенок будет слишком мал, чтобы выходить его собственными силами и средствами. Для оперативного перевода необходима тесная связь между направляющими больницами и специализированными центрами. Для этого требуются соответствующие транспортные средства. По возможности предпочтение отдается перевозке беременной [53, 67]. Однако часто женщины с начинающимися преждевременными родами поступают слишком поздно, т. е. нетранспортабельными, и в этих случаях следует сразу же начать подготовку к родоразрешению и организации транспорта для перевозки новорожденного (в специальном кювете) [9] сразу же по завершении первичных реанимационных мероприятий.

Как показал Robertson [66] из Кембриджа (Великобритания), для недоношенных новорожденных, особенно с массой тела 1500 г и ниже, чрезвычайно важен правильный уход в первый час жизни. Он предложил раннюю интубацию трахеи и вентиляцию легких смесью, содержащей 60—80% кислорода, катетеризацию пуповины, коррекцию гипотонии и поддержание определенной температуры тела. По данным обзора Stanley, Alberman [74], температура тела новорожденных, поступающих в неонатальные отделения, являлась определяющим фактором в смертности от болезни гиалиновых мембран.

Содержание новорожденного в тепле, ранняя интубация трахеи с вентиляцией легких и помещение его в теплый (36°C) кювез — это простые процедуры, но с далеко идущими последствиями для новорожденного. Поскольку родоразрешение может произойти до того, как будет организована транспортировка, важным элементом в ведении преждевременных родов, особенно в периферийных больницах, является требование, чтобы все члены бригады, принимающей роды (врачи и акушерки) знали об этих простых процедурах и умели применять их.

При положительном отношении к заблаговременному переводу недоношенного внутриутробного плода с низкой массой тела в неонатальные центры интенсивной терапии непременно встает вопрос о прогнозировании преждевременных родов. Группу повышенного риска преждевременных родов составляют беременные с многоплодием, низкой собственной массой тела (менее 50,8 кг) и курящие [23]. Факторами риска могут также быть выкидыши во II триместре беременности в анамнезе, кровотечения на ранних сроках беременности [68, 86] как возможная причина повышения уровня α -фетопротеина в плазме крови матери [13, 88] и стрессорные воздействия на беременную [55, 58]. Симптомами угрозы преждевременных родов являются раннее опускание головки плода [89] и укорочение шейки матки [3, 92], но эти симптомы, как указывалось в разделе 4, носят слишком общий характер. Даже при выявлении групп риска проблема предотвращения преждевременных родов остается нерешенной.

Предпринятые в последние годы попытки предотвращения преждевременных родов с помощью профилактического наложения швов на шейку матки [40, 90] либо путем длительного орального приема токолитических препаратов особым успехом не увенчались. Если предотвратить преждевременные роды не представляется возможным, тогда упор следует делать на совершенствование тактики их ведения.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Врожденные аномалии развития

Учитывая успехи антенатальной диагностики, число случаев преждевременных родов с врожденными аномалиями плода должно быть весьма ограниченным. При подозрении на серьезную аномалию плода влагалитичное родоразрешение следует предпочесть кесареву сечению. Вновь хотелось бы подчеркнуть важность тщательного осмотра опытным акушером беременной с преждевременным развитием родов.

Кровотечение и преждевременные роды

При незначительном кровотечении вследствие маточных сокращений и предлежания плаценты подавление сократительной деятельности матки может предотвратить дальнейшую отслойку

плаценты и поэтому заслуживает внимания. Кровотечение вследствие предлежания плаценты, в отличие от кровотечения при ее преждевременной отслойке, обычно бывает значительным, поэтому его можно использовать как тест бесполезности продолжения превентивной терапии. Следует подчеркнуть, что вопрос о консервативной терапии поднимается только при минимальном кровотечении: сильное кровотечение указывает на значительную отслойку плаценты и необходимость проведения родоразрешения.

Отхождение вод

Как указывалось в разделе 6, очень часто (в 30—50% случаев) преждевременные роды связаны с разрывом плодных оболочек [46, 48, 54, 57, 83]. Большинство акушеров согласится с мнением Embrey [21], что после разрыва плодных оболочек у большинства беременных (75%) роды наступают в течение суток. Чем раньше по срокам беременности происходит разрыв плодных оболочек, тем больше длительность безводного промежутка [28]. При исследовании влияния различных факторов на вероятность успешного предотвращения преждевременных родов, Liu, Blackwell [50] установили, что нарушение целостности плодного пузыря является самым важным фактором, предсказывающим неблагоприятный прогноз. Здесь следует, однако, различать два типа разрыва пузыря: отхождение вод, сопровождающееся наличием родовой деятельности и без нее. Терапия токолитическими препаратами, особенно при отсутствии родовой деятельности, может у некоторой части (менее чем у $\frac{1}{3}$) продлить беременность на неделю и более [26, 38, 42, 91]. Основной опасностью при пролонгировании беременности является выпадение пуповины и внутриутробная инфекция. Поэтому опасность недонашивания следует соразмерять с риском указанных осложнений. В противовес низкой частоте инфицирования, по данным некоторых авторов [39, 80], проведенное в Лондонской университетской больнице ретроспективное исследование (Liu, неопубликованные данные) 55 женщин, родивших детей с массой тела менее 1500 г после безводного промежутка более 48 ч, выявило значительную частоту инфицирования как матери, так и новорожденного. У 14 из 55 новорожденных (25,5%) были обнаружены признаки инфекции — от легкой формы пупочного сепсиса до септицемии, что было подтверждено результатами посевов культуры крови; более чем у половины матерей (32 из 55) были выявлены признаки ранней послеродовой инфекции, например лихорадка с температурой 38°C, и влагалищные патогенные организмы, обнаруженные при помощи посевов.

Когда отхождение вод сочетается с сокращениями матки, попытки задержать преждевременные роды следует предпринимать при сроках до 32 нед беременности, а после этого срока

для плода, пожалуй, безопаснее родоразрешение. Если излитие вод не сопровождается маточными сокращениями, консервативный подход заключается в том, чтобы ждать самопроизвольного начала родов. С целью исключения выпадения пуповины получения материала для бактериологического исследования и определения содержания сурфактанта и, по возможности, цинка-протеина, осуществляется влагалищное исследование в асептических условиях [44]. Высокое соотношение фосфат/цинк в околоплодной жидкости указывает на низкую сопротивляемость к инфекции [71]. В этом случае следует решать вопрос о родоразрешении.

Преждевременные роды во втором триместре беременности

Из детей, родившихся при сроках беременности менее 26 нед, выживают лишь немногие. Специальное ведение преждевременных родов, несомненно, важно и в этих случаях, но не за счет здоровья матери и состояния ее генеративной функции в будущем. Поэтому у данного контингента беременных мы бы рекомендовали избегать оперативного акушерского вмешательства.

Помимо истмико-цервикальной недостаточности, причиной преждевременных родов на этих сроках беременности все чаще становится проведение амниоцентеза или фетоскопии по генетическим показаниям. В последней группе беременных часто отмечается также отягощенный акушерский анамнез, так что здесь имеют место и дополнительные причины избегать преждевременного родоразрешения.

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ ИЛИ ВЛАГАЛИЩНОЕ РОДОРАЗРЕШЕНИЕ?

Дать однозначный ответ на этот вопрос очень трудно, поскольку в каждом отдельном случае следует учитывать множество условий. Некоторые из них уже были упомянуты в начале этой главы. На основании собственного опыта, накопленного в Лондонской университетской больнице, авторы предлагают следующие рекомендации: руководствоваться при выборе метода родоразрешения не столько сроком беременности, сколько предполагаемой массой тела плода, так как последняя является более объективным критерием, в случаях, как, например, при гипотрофии плода. Поэтому в рекомендациях авторы исходят из массы тела плода, указывая при необходимости и соответствующие сроки беременности в случаях нормального развития плода.

Дети с массой тела 500—1500 г (24—31 нед беременности)

В прошлом лишь очень немногие акушеры были готовы идти на кесарево сечение в интересах плода при сроках до 30 нед беременности. Избирался более консервативный подход к родоразрешению, поскольку прогноз выживания в группе новорож-

денных с крайне низкой массой тела (менее 1500 г) был очень неблагоприятным, а частота нарушений развития ребенка высокой [19, 33, 51]. Влияние метода родоразрешения на выживание и исход в этой группе детей подчеркивали Stewart, Reynolds [76], отметившие более высокие цифры выживаемости при родоразрешении с помощью кесарева сечения. Влияние метода было особенно очевидным в группе детей с массой тела 1000 г и ниже, где после влагалищного родоразрешения выживало 64% новорожденных. Положительный результат абдоминального метода родоразрешения при низкой массе тела плода или большой степени недоношенности подтверждался и другими авторами [27, 45]. Кроме того, последующее наблюдение за развитием детей, родившихся с очень низкой массой тела, показало, что при кесаревом сечении отдаленный прогноз для ребенка гораздо более благоприятен [34, 76, 78].

Поскольку кесарево сечение небезопасно для матери, то не лишним будет знать, когда применять этот активный подход. Рекомендации на этот счет даются в недавно опубликованной работе Fairweather, Stewart [22]. Авторы проанализировали исходы у 490 живорожденных детей с массой тела 500—1500 г, поступивших в отделение новорожденных Лондонской университетской больницы за семилетний период с 1971 по 1977 гг. 387 детей (79%) родились в результате одноплодной беременности и 103 — многоплодной. 30,6% из этих 490 детей имели массу тела 500—1000 г, остальные — от 1001 до 1500 г включительно. В 80% случаев имело место самопроизвольное начало преждевременных родов; 10% из них были осложнены гипертонией матери и примерно 40% — дородовым кровотечением. В остальных 20% случаев родоразрешение было преждевременным в результате искусственного родовозбуждения или планового кесарева сечения по причине гипертонии матери (73%), кровотечения в анамнезе (14%) и задержки роста плода (12%). В остальных случаях (1%) показанием к кесареву сечению служили диабет (у 3 беременных) и гемолитическая болезнь на почве резус-несовместимости (в 2 случаях). У 299 беременных, поступивших заранее, предпринимались попытки остановить преждевременную родовую деятельность фармакологическими препаратами, включая изоксуприн и сальбутамол, при сохраненном плодном пузыре и удовлетворительном состоянии матери и плода. Стероидные гормоны для ускорения созревания легких плода обычно не назначались.

52% (255) из 490 детей родились через естественные родовые пути при теменном предлежании, 21% (103) — при тазовом предлежании, а 26% — с помощью кесарева сечения. Кроме того, 5 детей (1%) родились через естественные родовые пути, но при лобно-лицевом предлежании. Смертность за 28 дней (37%) находилась в очевидной зависимости от массы тела при рождении (табл. 33), достоверно снижаясь с прибавкой каждых 250 г, от 750 г и выше. Был также отмечен определенный

Таблица 33

Зависимость выживаемости живорожденных детей с массой тела 500—1500 г от массы тела.

(По данным Лондонской университетской больницы 1971—1977 гг. Смертность за 28 дней в зависимости от массы тела при рождении.)

Масса тела новорожденного, г	Число новорожденных	Процент смертности до 28-го дня	Статистическая достоверность
500—750	32	75	Недостаточно $p < 0,001$ $p < 0,0005$
751—1000	118	55	
1001—1250	176	35	
1251—1500	164	20	
500—1500	490	37	

эффект срока беременности (табл. 34): начиная с 27 нед беременности и до 29 нед, каждая дополнительная неделя созревания давала значительное снижение смертности, хотя после 29 нед дальнейшее увеличение сроков беременности не оказывало значимого влияния на показатели смертности.

В табл. 35 показано влияние способа родоразрешения на уровень смертности за 28 дней, отдельно для подгрупп с массой тела 500—1000 и 1001—1500 г, и для всей группы. При сравнении самопроизвольных родов в головном предлежании и родов с наложением щипцов, с родами в тазовом предлежании с наложением щипцов, плановым и срочным кесаревым сечением не отмечено достоверного повышения уровня смертности.

Однако смертность при кесаревом сечении была достоверно

Таблица 34

Зависимость выживаемости живорожденных детей с массой тела 500—1500 г от сроков беременности.

(По данным Лондонской университетской больницы 1971—1977 гг. Смертность за 28 дней в зависимости от продолжительности беременности.)

Продолжительность беременности, нед	Число новорожденных	Процент смертности за 28 дней	Статистическая достоверность
22—23	3	100	—
24	7	86	—
25	10	90	Недостаточно
26	45	62	
27	59	64	$p < 0,02$ $p < 0,05$
28	90	43	
29	76	26	Недостаточно
30	76	28	
31	40	15	»
32	40	18	
33+	44	11	
Итого	490	37	

Т а б л и ц а 35

Зависимость выживаемости живорожденных детей с массой тела 500—1500 г от способа родоразрешения.
(По данным Лондонской университетской больницы 1971—1977 гг.
Смертность за 28 дней в зависимости от метода родоразрешения и массы тела новорожденного.)

Способ родоразрешения	Процент смертности за 28 дней		
	масса тела, г		
	500—1000	1001—1500	500—1500
Самопроизвольные роды при теменном предлежании	71(58)	21(102)	39(160)
Роды при теменном предлежании с наложением щипцов	64(25)	33(69)	41(94)
Роды при теменном предлежании с вакуум-экстракцией	—(—)	0(1)	0(1)
Самопроизвольные роды при тазовом предлежании	76(33)	40(49)	55(82)
Роды при тазовом предлежании с наложением щипцов на показывающую головку	67(6)	33(15)	43(21)
Тазовое предлежание в целом	74(39)	39(64)	52(103)
Самопроизвольные роды при лобнолицевом предлежании	100(2)	67(3)	80(5)
Кесарево сечение в родах	50(10)	12(43)	19(53)
Плановое кесарево сечение	24(17)	16(57)	17,5(74)
Кесарево сечение в целом	33(27)	14(100)	18(127)
И т о г о:	64(151)	25(339)	37(490)

Примечание. В скобках приведена общая численность каждой группы детей.

ниже, чем при родах в теменном предлежании ($p < 0,001$), родах с наложением щипцов ($p < 0,001$) и родах в тазовом предлежании в целом ($p < 0,001$). Достоверное различие в цифрах смертности наблюдалось также при сравнении самопроизвольных родов в теменном предлежании и всех родов в тазовом предлежании ($p < 0,05$). В пределах каждого метода родоразрешения Fairweather, Stewart [22] показали, что смертность у детей с массой тела 1000 г и менее была значительно выше, чем у детей с массой тела более 1000 г. В каждой группе детей смертность при тазовом предлежании была достоверно выше, чем при теменном и значительно выше — с еще большей степенью достоверности, — чем при кесаревом сечении. В группе детей с массой тела 1001—1500 г роды с наложением щипцов были также достоверно ($p < 0,01$) опаснее, чем при кесаревом сечении. Даже среди детей с массой тела 500—750 г смертность при кесаревом сечении была ниже, чем при родах в тазовом предлежании. Только в последнем случае смертность за 28 дней не снижалась по мере прироста массы тела новорожденного. По-

добным образом при сроках 26—34 нед беременности, смертность после кесарева сечения за каждые 2 нед была ниже, чем после родов в тазовом предлежании.

Родоразрешение методом кесарева сечения дает более низкий уровень смертности, чем влагалищное родоразрешение, самопроизвольное или с акушерским пособием — особенно при тазовом предлежании. Эти данные совпадают с сообщениями других авторов [11, 20, 37]. Goldenberg, Nelson [29] настоятельно рекомендовали профилактическое кесарево сечение во всех случаях угрозы преждевременных родов при тазовом предлежании. По данным этих авторов, вероятность смерти во время родов в 16 раз выше у недоношенных плодов в тазовом предлежании, чем у плодов в головном предлежании, причем повышение уровня смертности и заболеваемости настолько значительно, что его нельзя относить только за счет низкой массы тела плода. При массе тела плода 800—1350 г (26—31 нед беременности) и при отсутствии хорошо выраженного нижнего сегмента матки Hasslein, Goodlin [31] советуют отдавать предпочтение классическому кесареву сечению. Однако мы считаем, что в большинстве случаев вполне осуществим разрез на нижнем сегменте. Результаты, полученные в Лондонской университетской больнице, не подтверждают мнения о том, что разрез в нижнем сегменте часто требуется продолжить до получения Т-образной формы, а рубцы от классического разреза более подвержены разрыву при последующих беременностях.

Fairweather, Stewart указывают также, что соответствие массы тела плода сроку беременности не оказывает существенного влияния на уровень смертности в различных группах. При одноплодной беременности в тех случаях, когда родовая деятельность начиналась самопроизвольно, а отхождение вод наступало в течение часа от начала родов, смертность была достоверно выше, чем в тех случаях, когда воды отходили раньше. Кроме того, данные этих авторов не подтвердили мнения о пользе наложения щипцов в этой группе детей с крайне низкой массой тела.

Исходя из опыта Лондонской университетской больницы, мы следуем нижеследующим правилам безопасного родоразрешения ребенком с массой тела 1500 г и менее, когда преждевременную родовую деятельность не удастся остановить или когда роды нужно вызвать в интересах матери или плода.

При самопроизвольно начавшейся родовой деятельности и массе тела плода от 750 г и выше или сроке беременности более 26 нед, вопрос о кесаревом сечении следует поставить, если:

- 1) предлежание не теменное,
- 2) имеется дородовое кровотечение,
- 3) роды не развиваются,
- 4) появляется страдание плода.

В работе, посвященной преждевременным родам в тазовом предлежании, Кагр с соавт. [39] пришли к выводу, что родо-

разрешение через естественные родовые пути можно провести благополучно при полном ягодичном или частично ягодичном предлежании. Авторами установлено, однако, что при ножном тазовом предлежании, и особенно в случаях, когда масса тела плода 1000—1500 г, показано кесарево сечение в связи с опасностью выпадения пуповины и застревания головки. Исходя из собственного опыта, мы рекомендуем кесарево сечение во всех случаях тазового предлежания, когда масса тела плода менее 1500 г.

Родоразрешение через естественные родовые пути показано, когда:

- 1) предлежание теменное;
- 2) шейка матки неуклонно раскрывается;
- 3) отсутствует страдание плода (нет окрашивания меконием, отклонения от нормальной частоты сердечных сокращений плода или признаков гипоксии);
- 4) состояние матери удовлетворительное.

После того как родовая деятельность стабилизировалась и шейка матки раскрылась более чем на 3 см, следует вскрыть плодный пузырь. Родоразрешение должно быть самопроизвольным с помощью эпизиотомии и контролем за прохождением головки, но если наступление второго периода родов явно задерживается, то показано наложение щипцов.

Дети с массой тела 1500—2500 г (31—36 нед)

В этой группе тактика ведения родов различается в зависимости от того, к какому «полюсу шкалы» тяготеет масса тела плода: чем меньше масса, тем больше тактика ведения будет приближаться к изложенным выше рекомендациям для детей с более низкой массой тела, а по мере увеличения срока беременности и массы тела плода она будет приближаться к тактике ведения родов, рекомендуемой для следующей по массе тела группе детей. В целом при теменном предлежании и при отсутствии акушерских осложнений показано влагалищное родоразрешение. Недоношенные дети с низкой массой тела в тазовом предлежании при влагалищном родоразрешении [11, 29] очень подвержены травматическим влияниям, для них благоприятнее родоразрешение методом кесарева сечения [10, 40, 77]. В этих пределах значений массы тела, возможно, справедливы упоминавшиеся выше аргументы, приведенные Karp с соавт. [39] в пользу влагалищного родоразрешения для некоторых случаев тазового предлежания.

Woods [93] также высказывает мнение, что универсальное применение кесарева сечения неоправдано для плодов с массой тела 1500—2500 г в тазовом предлежании. По нашему мнению, в каждом конкретном случае решение должен принимать опытный акушер с учетом конкретных обстоятельств: периода и темпов развития родов, предлежания к моменту поступления ро-

женицы в стационар. Если влагалищное родоразрешение не обещает быть легким, т. е. требующим в крайнем случае эпизиотомии и контроля за прохождением головки, то ставится вопрос о кесаревом сечении.

Дети с массой тела более 2500 г (беременность более 36 нед)

Мы считаем, что для детей этой группы и этих сроков беременности нет необходимости в разработке специальных методов, отличающихся от обычных методик ведения родов при доношенном плоде.

ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Мониторный контроль в родах

Хотя ценность электронного мониторингового наблюдения за состоянием плода во время родов применительно к этому контингенту детей с низкой массой тела не доказана, Williams, Held [30] рекомендуют использовать этот метод. На практике, несмотря на возможные технические трудности и ограниченность во времени, принято считать, что во всех случаях преждевременных родов интранатальное мониторинговое наблюдение может указать клиницисту на неудовлетворительное состояние плода, не выявленное другими методами. Если роды развиваются медленно, а также при появлении признаков страдания плода или ухудшения состояния матери, несомненно, следует ставить вопрос о срочном кесаревом сечении.

Эпизиотомия

Когда роды развиваются нормально, для облегчения родоразрешения, по нашему мнению, следует применять эпизиотомию и контроль за прохождением головки плода. Роль эпизиотомии в родоразрешении недоношенным ребенком трудно обосновать статистическими выкладками; нам не попадались работы, посвященные именно этому вопросу. Однако в принципе мы считаем эпизиотомию разумной мерой, потому что она, как известно, сокращает длительность второго периода родов, когда плоду угрожает гипоксия. Данные Fairweather, Stewart [22] не подтверждают мнения о том, что профилактическое наложение щипцов дает преимущества при родоразрешении плодом с очень низкой массой тела. Мы предлагаем пересмотреть общепринятую практику применения щипцов в этих случаях, и использовать этот метод только как пособие, контролирующее прохождение головки плода и предотвращающее тенториальные разрывы.

Выбору метода обезболивания в родах и анестезии при родоразрешении недоношенным ребенком в литературе уделяется недостаточно внимания.

В прошлом практика обезболивания при преждевременных родах едва ли существенно отличалась от таковой при родах доношенным плодом. Однако в последние годы можно наблюдать некоторые перемены — в основном ограничение применения петидина и «маски» с закисью азота и кислорода, которую роженица использует сама в заключительном периоде родов, и расширение применения эпидуральной анестезии. Даже если эпидуральные анестетики могут привести к увеличению числа случаев, требующих наложения щипцов, их использование несомненно позволяет гораздо эффективнее контролировать родоразрешение. Crawford [16] утверждает, что для недоношенных детей в тазовом предлежании влагалищное родоразрешение с применением эпидуральной анестезии не хуже, а может быть, и лучше, чем кесарево сечение, но результаты этого автора уязвимы для критической оценки из-за неоднородности анализируемых групп и отсутствия данных по отдаленным последствиям. Если для применения эпидуральной анестезии не остается времени, мы рекомендуем местную инфильтрационную анестезию промежности или пудендальную блокаду для проведения эпизиотомии и родоразрешения с наложением акушерских щипцов. При кесаревом сечении мы обычно рекомендуем общий наркоз, так как при преждевременных родах роженицы часто отличаются повышенным беспокойством, что мешает действию местной или эпидуральной анестезии. Некоторые авторы предлагают широко использовать местную анестезию при проведении кесарева сечения в случаях высокого риска, включая недоношенность; ценность применения эпидуральных анестетиков в этих случаях состоит в том, что не страдает состояние новорожденного, а его дыхание устанавливается быстрее. Совершенно очевидно, что, чем меньше доза анальгетиков и общих анестетиков, применяемых во время родов, тем лучше реакция новорожденного.

Пережатие пуповины

Пережатие пуповины может быть критическим моментом для жизни недоношенного ребенка, поскольку объем плацентарной крови достигает почти 50% нормального объема кровотока новорожденного [69]. Avery [5] указывает на проблемы, возникающие в связи с полным переливанием плацентарной крови, а согласно данным Usher [86], самая высокая выживаемость при РДС отмечается среди недоношенных детей, у которых объем эритроцитов равен 35—42 мл/кг. Такой уровень обычно

имеет место, когда пуповина пережимается через 45—60 с после рождения, а ребенка при этом держат ниже по отношению к матке.

ВЫВОДЫ

При условии квалифицированного ухода на протяжении всего перинатального периода недоношенные дети потенциально жизнеспособны даже при массе тела 750 г и сроке беременности 26 нед. В целом при массе тела 500—1500 г и сроках беременности 26—34 нед смертность за 28 дней достоверно ниже у детей, находившихся к моменту родов в тазовом предлежании и родившихся при помощи кесарева сечения по сравнению с детьми, родившимися через естественные родовые пути. Это утверждение справедливо независимо от того, находится ли ребенок в теменном или в тазовом предлежании к моменту операции. Более того, у детей, родившихся в тазовом предлежании через естественные родовые пути, отмечается при рождении худшее состояние, чем при абдоминальном методе родоразрешения, вероятно, в силу большей подверженности гипоксии. При дальнейшем наблюдении у них выявляется более высокая частота серьезных умственных и неврологических нарушений. Когда преждевременную родовую деятельность не удается остановить или когда в интересах матери или плода показано родоразрешение при очень низкой массе тела плода (менее 1500 г), желательно перевести роженицу в специализированное отделение, располагающее средствами для квалифицированной акушерской помощи и имеющее палату интенсивной терапии новорожденного с аппаратурой и персоналом для выхаживания детей в случаях высокого риска. Если это невозможно, а также при более высокой массе тела плода (1500—2500 г), родоразрешение следует проводить, руководствуясь изложенными выше правилами, с обеспечением надлежащих средств реанимации новорожденного, включая присутствие опытного неонатолога и, по показаниям, немедленный перевод ребенка в отделение интенсивной терапии новорожденных.

Качество акушерской помощи при преждевременных родах существенно влияет как на краткосрочный, так и на долгосрочный прогноз для ребенка. И в обеспечении дальнейшего улучшения показателей выживания недоношенных детей и их будущего состояния важную роль играет тесное сотрудничество акушеров и педиатров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Agerholm M.* Handicap and the handicapped: a nomenclature and classification of intrinsic handicaps. — *Royal Society of Health J.*, 1975, **95**, 3—8.
2. *Alberman E.* Stillbirths and neonatal mortality in England and Wales by birthweight. — *Health Trends*, 1974, **6**, 14—17.
3. *Anderson A. B. M., Turnbull A. C.* Relationship between length of gestation and cervical dilatation, uterine contractability, and other factors during pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1969, **105**, 1207—1214.

4. *Anderson A. B. M.* — In: Pre-term Labour (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, 4. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
5. *Avery G. B.* — In: Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. Edited by G. B. Avery, Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1975.
6. *Baumgarten K., Gruber W.* Tokolyseindex. — Per. Medicine, Bd. 5. Edited by J. W. Dudenhausen and E. Saling, 1974, 58—59.
7. *Beasley J. M., Kurjak A.* Influence of a partograph on the active management of labour. — *Lancet*, 1972, 2, 348—51.
8. *Bishop E. H.* Pelvic scoring for elective induction. — *Obstet. and Gynaec.*, 1964, 24, 266—268.
9. *Blake A. M., McIntosh N., Reynolds E. O. R., St. Andrew D.* Transport of newborn infants for intensive care. — *Brit. Med. J.*, 1975, 4, 13—19.
10. *Bowes W.* Results of the intensive perinatal management of very low birth weight infants (501—1500 g). — In: Pre-term Labour (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, 331—335. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
11. *Brenner W. E., Bruce R. D., Hendricks C. H.* The characteristics and perils of breech presentation. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1974, 118, 700—712.
12. *British Medical Journal Leader.* Drugs in threatened preterm labour. — *Brit. Med. J.*, 1979, 1, 71.
13. *Brock D. J. H., Barron L., Jelen P.* et al. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurements as an early indicator of low birth-weight. — *Lancet*, 1977, 2, 267—268.
14. *Brooks R.* Congenital cervical incompetence in primigravidae. — *Am. J. Obstet. and Gynec.*, 1963, 86, 52—65.
15. *Cassady G.* — In: Clinical Perinatology. Edited by S. Aladjem Campus, and A. K. Brown, 422. St. Louis, C. V. Mosby, 1974.
16. *Crawford J. S.* Lumbar epidural analgesia for the singleton breech presentation. — *Anaesthesia*, 1975, 30, 119—120.
17. *Csapo A. J.* — In: Uterine contraction: side effects of steroidal contraceptives. Edited by J. B. Josimovich, 223. New York, John Wiley, 1973.
18. *Davies P. A.* Outlook for the low birthweight baby — then and now. — *Arch. of Diseases in Childhood*, 1976, 51, 817—819.
19. *Drillien C. M.* Incidence of mental and physical handicaps in school age children of very low birthweight. — *Pediatrics (Springfield)*, 1961, 27, 452—464.
20. *Duenhoelter J. H., Wells C. E., Reisch J. S.* et al. A paired controlled study of vaginal and abdominal delivery of the low birthweight breech fetus. — *Obstet. and Gynaec.*, 1979, 54, 310—313.
21. *Embrey M. P.* Premature rupture of the membranes. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Empire*, 1953, 60, 37—43.
22. *Fairweather D. V. I., Stewart A. L.* How to deliver the under 1500 g infant. — *Reid's Controversy in Obstet. Gynaec.* 3rd Edn, Eastbourne, Holt-Saunders (in press).
23. *Fedrick J., Anderson A. B. M.* Factors associated with spontaneous preterm birth. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1976, 83, 342—350.
24. *Friedman E. A.* Primigravid labour, graphicostatistical analysis. — *Obstet. and Gynaec.*, 1955, 6, 567—589.
25. *Friedman E. A.* Cervimetry: objective method for study of servical dilatation in labour. — *Am. J. of Obstet. and Gynec.*, 1956, 71, 1189—1193.
26. *Frolich H., Baumgarten K., Gruber W.* et al. In: Premature Labour (Proceedings of the International Symposium on the Treatment of Fetal Risks), edited by K. Baumgarten and A. Wesselius de Casparis, 11. Vienna, University of Vienna Medical School, 1972.
27. *Fuller W. E.* Management of premature labour. — *Clin. Obstet. and Gynaec.*, 1972, 21, 542.

28. *Gillibrand P. N.* Premature rupture of the membranes and prematurity. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlt.*, 1967, **74**, 678—682.
29. *Goldenberg R. L., Nelson L. G.* The premature breech. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **127**, 240—244.
30. *Guilliams S., Held B.* Contemporary management and conduct of preterm labour and delivery: a review. — *Obstet. and Gynaec. Survey*, 1979, **34**, 248—255.
31. *Hasslein H. C., Goodlin R. C.* Delivery of the tiny newborn. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, **134**, 192—200.
32. *Hemminki E., Starfield B.* Prevention and treatment of premature labour by drugs: review of controlled clinical trials. *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, 404—417.
33. *Holt K. S.* The quality of survival. — In: *Occasional Papers 2, 3 and 4. Institute of Research into Mental Retardation*, London, Butterworths, 1972.
34. *Hommers M., Kendall A. C.* The prognosis of the very low birthweight infant. — *Dev. Med. and Child Neurology*, 1976, **18**, 745—752.
35. *Hull D.* Contributions of preterm birth to perinatal mortality. — In: *Preterm Labour (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)*, edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, 5—16. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
36. *Ingemarsson I.* Effects of terbutaline on premature labour: a double-blind placebo-controlled study. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **125**, 520—524.
37. *Ingemarsson I., Westgren M., Svoeningsen N. W.* Long term follow up of preterm infants in breech presentation delivered by caesarean section — a prospective study. — *Lancet*, 1978, **2**, 172—175.
38. *Kappy K. A., Cetrulo C. L., C. L. Knuppel R. A.* et al. Premature rupture of the membranes: a conservative approach. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, **134**, 655—661.
39. *Karp L. E., Doney J. R., McCarthy J.* et al. The premature breech. Trial of labour or caesarean section. — *Obstet. and Gynaec.*, 1979, **53**, 88—92.
40. *Keirse M. J. N. C., Rush R. W., Anderson A. B. M., Turnbull A. C.* Risk of preterm delivery in patients with previous preterm delivery and or abortion. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, 81—85.
41. *Kubli F.* — In: *Pre-term Labour (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)* edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, 218. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
42. *Kuist-Christensen K., Christensen P., Ingemarsson I.* A study of complications in preterm delivery after prolonged premature rupture of the membranes. — *Obstet. Gynaec.*, 1976, 670—677.
43. *Landsman R.* — In: *Pre-term Labour (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)* edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, 371. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
44. *Ledger W. J.* Bacterial infections complicating pregnancy. — *Clin. Obstet. and Gynaec.*, 1978, **21**, 445—475.
45. *Lehmann W. D., Jonatha W., Forstner H. A.* Progress in diagnosis and treatment of pregnancies with low birthweight infants. — *Geburthilfe und Frauenheilkunde*, 1978, **38**, 606—618.
46. *Liggins G. C., Howie R. N.* A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. — *Pediatrics*, 1972, **50**, 515—525.
47. *Liggins G. C., Vaughan G. S.* Intravenous infusion of salbutamol in the management of premature labour. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlt.*, 1973, **80**, 29—35.
48. *Liu D. T. Y., Melville H. A. H., Measday B.* Premature labour — parameters for comparison employing methylxanthine therapy. — *Austr. and New Zealand J. Obstet. Gynaec.*, 1975, **15**, 145—149.
49. *Liu D. T. Y., Kerr-Wilson R.* Cervical dilatation in spontaneous and induced labours. — *Brit. J. Clin. Prac.*, 1977, **31**, 177—179.

50. *Liu D. T. Y., Blackwell R. J.* The value of a scoring system in redicting outcome of preterm labour and comparing the efficacy of treatment with aminophylline and salbutamol. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1978, **85**, 418—424.
51. *Lubchenco L. O., Horner F. A., Reed L. H.* et al. Sequelae of premature birth. — *Am. J. Diseases in Childhood*, 1963, **106**, 101—115.
52. *Mariuate M., De Villiers K. Q., Fairbrother P.* Effect of prophylactic outpatient administration of fenoterol on the time of onset of spontaneous labour and fetal growth rate in twin pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **128**, 707—708.
53. *Merenstein G. B., Pettet G. B., Woodall J., Hill J. M.* An analysis of our transport results in the newborn. II. Antenatal and neonatal referrals. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1977, **128**, 520—525.
54. *Miller J. M., Pupkin M. J., Crenshaw Jr., C.* Premature labour and premature rupture of the membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, **132**, 1—6.
55. *Newton R. W., Webster P. A. C., Binu P. S.* et al. Psychosocial stress in pregnancy and its reaction to the onset of premature labour. — *Brit. Med. J.*, 1979, **1**, 411—413.
56. *O'Conner M. C., Murphy H., Dalrymple I. J.* Double blind trial of ritodrine and placebo in twin pregnancy. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1979, **86**, 706—709.
57. *O'Driscoll M.* — In: *Pre-term Labour (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)* edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, 369. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
58. *Papiernik E., Kaminski M.* Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation. — *J. Perinat. Med.*, 1974, **2**, 30—36.
59. *Paul R. H., Koh K. S., Monfared A. H.* Obstetric factors influencing outcome in infants weighing from 1001—1500 grams. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1979, **133**, 503—508.
60. *Philpott R. H.* Graphic records in labour. — *Brit. Med. J.*, 1972, **4**, 163—165.
61. *Pontonnier G., Puech F., Grandjern H., Rolland M.* Some physical and biochemical parameters during normal labour. — *Biol. of Neonate*, 1975, **26**, 159—173.
62. *Rawlings G., Reynolds E. O. R., Stewart A. L., Strang L. B.* Changing prognosis for infants of very low birthweight. — *Lancet*, 1971, **1**, 516—519.
63. *Renaud R., Irrman M., Gandar R., Flynn M. J.* The use of ritodrine in the treatment of premature labour. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1974, **81**, 182—186.
64. *Reynolds E. O. R.* Effects of alterations in mechanical ventilation setting on pulmonary gas exchange in hyaline membrane disease. — *Arch. Dis. Childh.*, 1971, **46**, 152—159.
65. *Richter R., Hinselmann M.* Treatment of threatened premature labour by betamimetic drugs: comparison of fenoterol and ritodrine. — *Obstet. and Gynaec.*, 1979, **1**, 81—87.
66. *Roberton N. R. C.* Birth asphyxia, early and late effects. — In: *The Management of Labour (Proceedings of the 3rd Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)* edited by R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, D. Fairweather, 220. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1975.
67. *Roberton N. R. C., Tizard J. P. M.* Prognosis for infants with idiopathic respiratory distress syndrome. — *Brit. Med. J.*, 1975, **2**, 271—274.
68. *Roberts G.* Unclassified antepartum haemorrhage — incidence and perinatal mortality in a community. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1970, **77**, 492—495.
69. *Saigal S., O'Neill A., Surainder Y.* Placental transfusion and hyperbilirubinaemia in the premature. — *Pediatrics*, 1972, **49**, 406.
70. *Schaffner F., Schanzer S. N.* Cervical dilatation in the early third trimester. — *Obstet. and Gynaec.*, 1966, **27**, 130—133.
71. *Schlievert P., Johnson W., Galask R. P.* Bacterial inhibition by amniotic fluid. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1976, **125**, 899—905.

72. *Shaw J. C. L.* Parenteral nutrition in the management of sick low birth-weight infants. — *Pediatr. Clin. of North America*, 1973, 20, 333—358.
73. *Sivasamboo R.* — In: *Premature Labour* (Proceedings of the International Symposium on the Treatment of Fetal Risks), edited by K. Baumgarten and A. Wesselius de Casparis, 16. Vienna, University of Vienna Medical School, 1972.
74. *Stanley F. J., Alberman E. D.* Infants of very low birthweight. I. Perinatal factors affecting survival. — *Dev. Med. Child Neur.*, 1977, 20, 313—322.
75. *Steer P. J., Little D. J., Lewis N. L.* et al. Uterine activity in induced labour. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1975, 82, 433—441.
76. *Stewart A. L., Reynolds E. O. R.* Improved prognosis for infants of very low birthweight. — *Pediatrics* (Springfield), 1974, 54, 724—735.
77. *Stewart A. L.* — In: *Pre-term Labour* (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, 372—384. London Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
78. *Stewart A. L., Turcan D. M., Rawlings G., Reynolds E. O. R.* Prognosis for infants weighing 1000 grams or less at birth. — *Arch. Dis. Childh.*, 1977, 52, 97—104.
79. *Studd J. J. W., Duiagan N.* Graphic records in labour. — *Brit. Med. J.*, 1972, 4, 426.
80. *Taylor E. S., Morgan R. L., Bruns P. D., Drose V. E.* Spontaneous premature rupture of the fetal membranes. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 82, 1341—1348.
81. *Teramo K., Kivalo I., Tarkkanen U., Timonen S.* Caesarean section under local anaesthesia for high-risk fetuses. — *Lancet*, 1971, 1, 646.
82. *Thomas D. J. B., Dove A. F., Alberti K. G. M. M.* Metabolic effects of salbutamol infusion during premature labour. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1977, 84, 497—499.
83. *Turnbull A. C.* — In: *Pre-term Labour* (Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) edited by A. B. M. Anderson, R. Beard, J. M. Brudenell, P. M. Dunn, 127. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1977.
84. *Turnbull E. P. N., Walker J.* Outcome of pregnancy complicated by the threatened abortion. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Empire*, 1956, 63, 553—559.
85. *Usher R. H., McLean F., Scott K. E.* Judgement of fetal age. II. Clinical significance of gestational age and an objective method for its assessment. — *Pediatr. Clin. of North America*, 1966, 13, 835—862.
86. *Usher R. H.* The special problems of the premature infant. — In: *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. Edited by G. B. Avery, Philadelphia, J. P. Lippincott, 1975.
87. *Usher R. H.* Changing mortality rates with perinatal intensive care and regionalisation. — *Seminars in Perinatology*, 1977, 1, 309—319.
88. *Wald N., Cuckle H., Stirrat G. M.* et al. Maternal serum alpha-fetoprotein and low birthweight. — *Lancet*, 1977, 2, 268—270.
89. *Weckes A. R. L., Flynn M. S.* Engagement of the fetal head in primigravida and its relationship to duration of gestation and time of onset of labour. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1975, 82, 7—11.
90. *Weckes A. R. L., Menzies D. N., De Boer C. H.* The relative efficacy of bed rest, cervical suture, and no treatment in the management of twin pregnancy. — *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 1977, 84, 161—164.
91. *Wesselius de Casparis A., Thiery M., Yolesian A.* et al. Results of a double blind, multicentre study with ritodrine in premature labour. — *Brit. Med. J.*, 1971, 3, 144—147.
92. *Wood C., Bannerman R. H. O., Booth R. T., Pinkerton J. H. M.* The prediction of premature labour by observation of the cervix and external tocography. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 91, 396—402.
93. *Woods J. M.* Effects of low birth weight breech delivery on neonatal mortality. — *Obstet. and Gynaec.*, 1979, 53, 735—740.
94. *Zlatnik F., Fuchs F.* A controlled study of ethanol in threatened premature labour. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1972, 112, 610—612.

15. ЛЕЧЕНИЕ НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА

Э. Н. КРЕЙБИЛЛ (E. N. KRAYBILL)

ВВЕДЕНИЕ

Медицинские, психосоциальные и экономические последствия преждевременных родов находятся в поразительном несоответствии с истинным числом последних. За последние 7 лет в Мемориальной больнице штата Северная Каролина (региональный перинатальный центр) на долю новорожденных с низкой массой тела пришлось 92% смертей в неонатальный период, хотя они составляли всего 15% живорожденных детей. Хотя за последние годы состояние выживающих недоношенных детей улучшилось, частота неврологических расстройств остается высокой, особенно в случаях более сильной недоношенности, потребовавших искусственной вентиляции легких аппаратным способом [8]. В одном региональном центре средняя стоимость ухода за 30 выжившими детьми с массой тела при рождении 1000 г и менее составила 40 287 долларов [21]. В нескольких работах показано, что недоношенные дети чаще, чем доношенные, страдают от плохого обращения и невнимания родителей [7, 10, 14].

Для объяснения повышенной смертности и частоты нарушений психофизического развития среди недоношенных детей можно сформулировать две противоположные гипотезы (рис. 26). С одной стороны, некий исходный дефект плода может быть причиной и преждевременных родов, и последующего риска патологии или гибели. С другой стороны, плод может быть исходно здоровым, но родившимся преждевременно в результате «несчастливого случая», и риск последующих расстройств или смерти кроется в событиях перинатального или постнатального периода.

Первая гипотеза, вероятно, справедлива для определенной категории недоношенных детей, в случаях патологических родов, врожденной инфекции или нарушений внутриутробного роста. Однако в большинстве случаев недонашивания мало что указывает на справедливость первой гипотезы, зато имеется много данных в поддержку второй. Если повышенный риск смертности и инвалидности среди недоношенных детей действительно связан с событиями перинатального или постнатального периода, то по крайней мере теоретически его можно предотвратить. Современное состояние теории и практики позволило снизить этот риск, но не устранить его полностью.

Преыдущая глава была посвящена ведению преждевременных родов таким образом, чтобы предельно снизить опасность

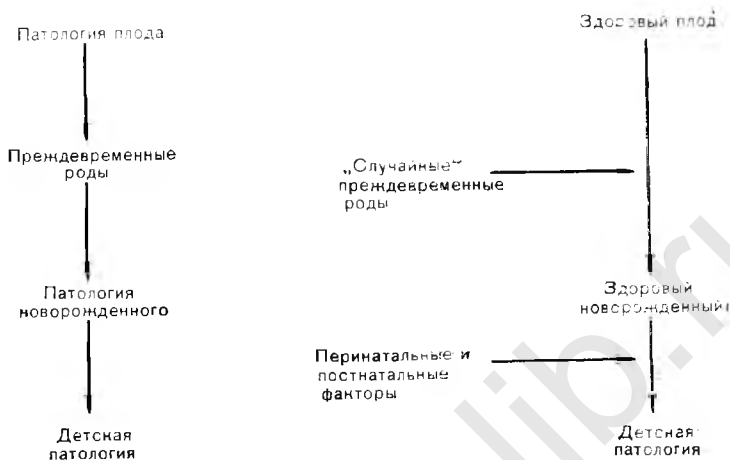


Рис. 26. Механизм развития детской неполноценности в связи с недоношенностью.

для плода. В настоящей главе суммируются некоторые аспекты ухода за недоношенными детьми, которые помогают снизить степень риска расстройств или гибели (табл. 36).

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Холодовый стресс

Как показали классические исследования Silverman, Fertig, Berger [23], у детей с низкой массой тела смертность была выше, когда их выхаживали при субоптимальных температурах внешней среды, по сравнению с детьми, содержащимися в более теплой среде. Это явление, возможно, связано с повышением кислородной стоимости обмена бурого жира (термогенез «брожения»), наступающим, как часто бывает, как раз тогда, когда поступающее к органам новорожденного количество кислорода и так предельно мало в результате кислородной недостаточности.

Создание оптимальных температурных условий для недоношенных детей следует начинать в родовой. Температура родовой, часто несколько пониженная для лучшего самочувствия врача и роженицы, более всего влияет на ребенка за короткий промежуток времени сразу после рождения. Для недоношенного новорожденного лучше всего более теплая среда. Быстрое обсушивание кожи новорожденного сокращает потерю тепла в

Т а б л и ц а 36

Профилактические мероприятия для недоношенных детей

Предотвратимая (не всегда) причина	Патофизиология	Неблагоприятный возможный исход
Холодовый стресс	Повышение потребления O_2	Повышение риска смерти
Асфиксия	Некроз коры мозга; околожелудочковое и внутрижелудочковое кровоизлияние в мозг; гидроцефалия; околожелудочковая лейкомаляция мозга	
Гипербилирубинемия	Ядерная желтуха	Неспособность к уче- нию; умственная от- сталость; судорожная патология; церебраль- ный паралич
Недостаточное пита- ние	Ограничение роста моз- га (?)	
Инфекция	Арахноидит, вентрику- лит, менингит	Близорукость, слепота
Гипероксия	Ретролентальная фибро- плазия	
Неспособность к об- щению (неком- муникабельность)	Нарушение психосоци- альных связей в семье	Невнимание, плохое об- ращение

результате испарения. Применение верхнего подвешного рефлектора, обеспечивающего свободный доступ к ребенку для проведения реанимационных мероприятий, улучшает теплообмен. Подогретые одеяла дают почти такой же эффект [6], но при этом ограничивают доступ к ребенку.

Большая относительно массы площадь поверхности тела недоношенного ребенка ведет к дополнительной потере тепла вследствие излучения и конвекции в отделении новорожденных. Потеря тепла в результате испарения также может быть значительной при низкой относительной влажности воздуха. Термонейтральные условия (температура тела, обеспечивающая самый низкий уровень потребления кислорода) можно поддерживать с помощью разнообразных обогревательных устройств, использующих излучающие или конвекционные источники тепла. Для получения требуемой постоянной температуры тела режим обогревателя любого типа контролируется через обратную связь с термистором, помещенным на коже ребенка. Кислород, используемый для лечения РДС, подогревается и увлажняется, чтобы предотвратить излишнюю потерю тепла из дыхательных путей.

Асфиксия и прочие причины травматизации центральной нервной системы

Хотя отрицательные факторы воздействия на недоношенного ребенка редко бывают одиночными, асфиксия считается наиболее важным фактором, вызывающим неврологические расстрой-

ства и гибель ребенка. Этот разрушительный фактор развивается в одной или более из трех возможных ситуаций: во время родов или сразу после них; при РДС; при апноэ недоношенных.

Уход в родовом блоке

На скорость установления дыхания, альвеолярного газообмена и перехода на автономное кровообращение у недоношенного ребенка оказывают влияние многие факторы, и некоторые из них не поддаются постнатальной коррекции. К этим факторам, полностью детерминированным к моменту рождения, относится степень зрелости легких и центральной нервной системы, а также степень поддержания кровообращения и оксигенации во время первого и второго периода родов.

Определенные виды вмешательства на уровне родильного блока могут предотвратить или облегчить асфиксию и таким образом снизить риск РДС. Первостепенное значение имеет обсуждавшийся выше температурный контроль. Объем циркулирующей крови ребенка, определяемый в большой степени временем пережатия пуповины, вероятно, влияет на адаптацию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, но его роль еще не полностью уяснена. Физиологические последствия раннего пережатия пуповины по сравнению с поздним, широко исследованные у доношенных детей, у недоношенных подобному анализу не подвергались. Пережатие пуповины сразу после рождения может привести к гиповолемии и гипотонии. Позднее пережатие пуповины, которое у недоношенных, пожалуй, бывает редко, может привести к снижению эластичности легочной ткани, как это имеет место у доношенных детей [19]. При современном состоянии знаний благоразумнее было бы избегать как слишком раннего, так и слишком позднего пережатия пуповины.

Чрезвычайно важную роль играет установление адекватной вентиляции легких и оксигенации. Основные процедуры, т. е. отсасывание слизи из дыхательных путей, просушивание кожи и оценка по шкале Апгар в первую минуту жизни, обычно осуществляются до пережатия пуповины. Если самопроизвольный вздох не произошел в первую минуту, следует сразу же переходить к искусственной вентиляции легких ручным способом. Дети с признаками родовой асфиксии, проявляющейся гипотонией, редкой или урежающейся частотой сердечных сокращений, требуют более ранней искусственной вентиляции.

Интубация трахеи, хотя и связана с некоторым риском, является самым эффективным методом установления прохода для воздуха при ручной вентиляции легких у значительно недоношенных детей в тяжелом состоянии. Принимая решение о применении этого метода, следует учитывать не только состояние ребенка, но и квалификацию врача. При отсутствии надлежащего опыта, ребенка еще можно оживить, осуществляя ИВЛ масочным способом.

Перед назначением инфузионной терапии, увеличивающей объем крови, следует убедиться в адекватности вентиляции легких. Те немногие дети, которые не реагируют на адекватную вентиляцию, вероятно, подверглись выраженной асфиксии и ацидозу во время родов, либо у них отмечается недостаточный объем циркулирующей крови, либо подавлена респираторная функция в результате действия препаратов, назначенных матери. Каждая из этих причин оценивается отдельно. Щелочные растворы можно смело вводить ребенку с оценкой менее 7 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте жизни. К жидкостям для увеличения объема крови прибегают в тех случаях, когда дети не реагируют на искусственную вентиляцию легких и коррекцию ацидоза, а также имеют признаки слабой кожной перфузии. В случаях тяжелой гиповолемии для быстрого увеличения объема крови можно с успехом применять плацентарную кровь, при соблюдении стерильных условий ее сбора, гепаринизированную и отфильтрованную. Подавление респираторной функции под действием наркотических средств, введенных в организм матери, успешно лечится антагонистами наркотиков.

Респираторный дистресс-синдром

Внутренние исследования последних 30 лет уточнили патогенез РДС, обосновали его терапию и привели к значительному снижению смертности. При наличии современных методик, включающих в себя дыхание под постоянным положительным давлением в воздухоносных путях, искусственную вентиляцию легких, парентеральное питание, кардиореспираторное мониторинговое наблюдение и прочие аспекты активного неонатального ухода, смерть в результате острой респираторной недостаточности стала редкостью. Если она и наступает в острый период РДС, то почти всегда в связи с кровоизлиянием в желудочки мозга.

К сожалению, повышение цифр выживаемости при РДС достигнуто ценой повышения частоты хронических легочных осложнений. Бронхолегочная дисплазия, описанная Northway, Rosan, Porter [18] в 1967 г., в некоторых центрах отмечается у 26% детей, перенесших РДС. Болезнь легких имеет широкий диапазон проявлений. В слабой форме она проявляется тем, что организму ребенка требуется дополнительный кислород на несколько недель дольше, чем в случаях неосложненного течения РДС, а ее тяжелая форма может проявляться в виде легочной недостаточности, требующей длительной искусственной вентиляции легких; потребность в дополнительном кислороде может наблюдаться до второго года жизни. Неизвестно, нормализуется ли полностью функция легких у таких детей.

Этиологические факторы, связанные с развитием бронхолегочной дисплазии, остаются невыясненными. В качестве возможной причины указывались длительное воздействие на дыха-

тельные пути высоких концентраций кислорода и высоких давлений при искусственной вентиляции. Возможно, определенную роль играют и большие объемы внутривенных растворов, и шунтирование крови слева направо через артериальный проток. Участие первичного заболевания (РДС), конечно, невозможно отделить от РДС, развившегося под влиянием терапевтического вмешательства. В настоящее время попытки предотвращения или снижения тяжести этого осложнения направлены на ограничение концентрации вдыхаемого кислорода и максимальных давлений в дыхательных путях до минимума, необходимого для эффективной оксигенации. Во многих лечебных центрах введение жидкости ограничивают из-за ее очевидного влияния на проходимость артериального протока [3] и, возможно, на развитие бронхолегочной дисплазии.

Апноэ недоношенных

Часто у «здоровых» во всех прочих отношениях недоношенных детей наблюдается периодическое дыхание, которое переходит в апноэ (по распространенному определению, это дыхательная пауза в 20 с и более в связи с брадикардией). Возможно, это объясняется неспособностью поддерживать длительную гипервентиляцию легких в ответ на гипоксию и снижением вентиляционной реакции на гиперкапнию на фоне гипоксии [22]; и то, и другое указывает на незрелость системы нейрорегуляции респираторной функции. Диагноз апноэ недоношенных ставится методом исключения известных средовых или патологических причин апноэ, таких, как холодовый стресс, гипертермия, внутричерепное кровоизлияние, инфекция, метаболические расстройства и нарушение проходимости дыхательных путей.

При своевременной диагностике и лечении это состояние совместимо с полноценным выживанием. Если же оно не выявлено или лечение неадекватно, то, очевидно, может привести к гибели или гипоксическому поражению мозга ребенка. Выявлению апноэ способствует применение электронного кардиореспираторного мониторингового контроля. Апноэ в легкой форме требует только стимуляции или время от времени вентиляции легких ручным способом. В тяжелых случаях эффективными представляются теofilлин, кофеин и создание постоянного положительного давления в дыхательных путях. Искусственная вентиляция легких применяется в редких случаях.

Вероятная связь между апноэ недоношенных и риском развития синдрома скоропостижной смерти ребенка беспокоит и врачей, и родителей после выписки недоношенного новорожденного, перенесшего апноэ. Применение электронного кардиореспираторного мониторингового наблюдения в домашних условиях весьма обременительно для родителей, но в отдельных случаях может быть показано.

Хотя асфиксию правильно считают основным фактором, ведущим к неврологическим расстройствам, два указанных выше нарушения, часто связанных с асфиксией, могут развиваться и независимо от нее, приводя к тяжелым неврологическим поражениям.

Ядерная желтуха

Давно установлено, что ядерная желтуха является последствием токсического воздействия билирубина на незрелый мозг. Связь синдрома, включающего летаргическое состояние, гипотонию и пронзительный крик, переходящие в опистотонус, припадки, хореоатетоз, спастическое состояние мышц и умственную отсталость, была впервые установлена с повышением уровня билирубина сверх 20 мг/мл у доношенных детей, внутриутробно перенесших эритробластоз [1].

Данные последних лет изменили наши представления об этом нарушении. Теперь известно, что билирубиновая энцефалопатия представляет собой целый спектр состояний различной степени тяжести, где ядерная желтуха лишь крайнее проявление. Более того, риск влияния на ЦНС зависит не только от абсолютной величины концентрации билирубина в сыворотке крови, но и от ряда других факторов, таких, как имеющееся количество сывороточного белка для связывания билирубина, наличие конкурентных ингибиторов и pH сыворотки крови. Сроки родоразрешения также представляются значимым фактором, однако остается неясным, опосредовано ли его действие упомянутыми выше факторами.

Заменное переливание крови, когда-то бывшее единственным методом профилактики билирубиновой энцефалопатии, по-прежнему играет важную роль, но теперь применяется реже, благодаря эффективности фототерапии. Световые лучи с длиной волны около 45 нм (450 Å) расщепляют билирубин кожи на более мелкие, растворимые в воде молекулы, которые теряют токсичность и выводятся из организма с мочой.

Два важных вопроса фототерапии остаются невыясненными. Критерии назначения фототерапии расплывчаты, так как неизвестно, когда незрелый мозг подвержен опасности билирубинового поражения. Важнее, однако, то, что до сих пор нет уверенности в полной безопасности фототерапии. Отсутствие подтвержденных сообщений о серьезных побочных действиях более чем за 20 лет применения фототерапии вселяет надежду, но при этом все же нельзя исключать возможности отдаленных последствий.

Кровоизлияние в желудочки мозга

Когда-то кровоизлияние в желудочки мозга считалось редким явлением, имеющим фатальные последствия для недоношенных детей. Теперь с помощью электронной томографии до-

казано, что оно имеет место примерно у 40% новорожденных с массой тела менее 1500 г [20]. По данным другого перспективного исследования [15], почти половина кровоизлияний, обнаруженных с помощью электронной томографии, не проявлялись соответствующими клиническими признаками. Первоначальное кровотечение происходит в субэпендимальной зародышевой матрице, прилегающей к системе желудочка мозга. Во многих случаях образующаяся в результате гематома разрывается и изливается в боковой желудочек мозга, что может привести к развитию обструктивной гидроцефалии.

В отличие от субдурального кровотечения, которое обычно является результатом травмы, кровоизлияние в желудочки мозга тесно связано с асфиксией. Предрасполагающим фактором у недоношенного ребенка с РДС может быть, как указывается в одном недавнем исследовании [16], низкий церебральный кровоток.

Накопленный в настоящее время опыт указывает, что тяжелая форма кровоизлияния в желудочки мозга, вызывающая гидроцефалию, имеет неблагоприятный, хотя и не безнадежный прогноз. Для предсказания неврологических последствий для детей с легкой или средней степенью кровоизлияния не хватает катамнестических данных. Однако совершенно очевидно, что некоторые из этих детей могут развиваться вполне нормально.

Пока не уяснен патогенез кровоизлияния в желудочки мозга, профилактические мероприятия направляются на предотвращение асфиксии. Роль других возможных этиологических факторов, таких, как введение бикарбоната натрия и колебания внутрисосудистого объема крови, требует дальнейшего изучения.

Недостаточное питание

Быстрый рост, характерный для плода человека во время III триместра беременности, редко наблюдается после преждевременного рождения. Незрелый желудочно-кишечный тракт не в состоянии принять, переварить и всосать достаточное количество пищи, чтобы обеспечить, после удовлетворения основных потребностей, и энергетические потребности организма в росте. Традиционные внутривенные питательные растворы обеспечивают только малую долю общей потребности в калориях и не содержат ни белков, ни жиров. Поэтому недоношенные дети, получающие питание с помощью традиционных методов — перорально или парентерально — страдают от некоторой степени недостатка питания.

Эксперименты на животных позволяют сделать вывод о том, что влияние недостаточного питания на ранних сроках беременности на различные органы, включая мозг, зависит от конкретных сроков периода плохого питания [25]. Экстраполировать эту информацию на ребенка довольно трудно, в основном

потому, что на его неврологическое развитие оказывает влияние множество других переменных. Тем не менее имеются вполне резонные основания для беспокойства, что плохое питание может внести свой вклад в развитие неврологических расстройств у глубоко недоношенных детей.

Женское молоко обладает такими качествами, как низкая осмолярность, низкая нагрузка на почки, легкая перевариваемость, а некоторые иммунологические свойства его полезны для недоношенных детей. Однако такие его качества, как, в частности, содержание белка, кальция и фосфора, могут быть недостаточны для поддержания необходимых темпов роста у детей с крайней степенью гипотрофии [9]. Тот факт, что молоко матерей недоношенных детей имеет более высокую концентрацию азота, чем молоко матерей доношенных детей [2], указывает на некоторую адаптацию питания. Тем не менее детям с крайне низкой массой тела, получающим женское молоко, рекомендуется дополнительное питание.

Любой метод питания очень маленьких недоношенных детей связан со значительным риском. Современная практика питания использует различные модификации метода парентерального питания, разработанного Wilmore, Dudrick [24] для хирургических больных. Применяются парентеральные растворы протеингидролизата или аминокислот с углеводами, минеральными солями и витаминами, часто в сочетании с парентеральным раствором липидов. Такое питание может осуществляться одновременно с небольшими порциями питания, вводимого в кишечник. При таком сочетании можно добиться гармоничного питания, которое часто создает возможность и для некоторого роста во время острой фазы респираторного расстройства. Применение этой методики обычно приводит к более быстрому росту и сокращению сроков пребывания в стационаре; влияние же ее на показатели смертности не установлено. Парентеральное питание связано со значительным риском инфекционного, механического и метаболического характера, а его отдаленные последствия изучены недостаточно.

У некоторых недоношенных детей наличие некротизирующего энтероколита может поставить питание под серьезную угрозу. Это заболевание развивается почти исключительно у недоношенных, и ему часто предшествует асфиксия, которая, возможно, вызывает изменения в слизистой оболочке кишечника, способствующие бактериальной инвазии. Хотя конкретный возбудитель пока не установлен, имеющиеся данные указывают, что заболевание может носить характер эпидемии внутри отделения интенсивной терапии новорожденных [4]. В легких случаях, без перфорации или некроза кишечника, назначают антибиотики и дают отдых кишечнику. В течение этого периода единственным источником питания остается парентеральное введение жидкостей. В более тяжелых случаях может потребоваться резекция тонкой кишки. Резекция тонкой кишки на боль-

шом протяжении может оставить ребенку минимальную всасывающую поверхность кишечника и, таким образом, на много месяцев поставить питание под угрозу. Показатели смертности при этом заболевании весьма значительны.

Инфекция

Особая уязвимость недоношенных детей по отношению к инфекции объясняется частично недоразвитием защитной системы организма и отчасти специфическими путями инфицирования. К внутриутробному плоду инфекция проникает через плаценту или через околоплодную жидкость; в некоторых случаях преждевременным родам предшествует амниолит. Ряд микроорганизмов, инфицирующих родовые пути (*herpes simplex*, стрептококки группы Б, хламидии, гонококки и палочкообразные бактерии), могут заразить плод во время влагалищного родоразрешения и вызвать инфекционные заболевания, угрожающие жизни новорожденного. В отделении новорожденных инфекция передается через медицинский персонал, пробирки и инструментарий, при переливании крови и даже через материнское молоко.

Достижения последних лет в области изучения патогенеза инфекции у новорожденных в целом не привели к снижению заболеваемости и смертности в результате инфекции, за одним важным исключением: врожденная краснуха стала редкостью в результате широкого распространения иммунизирующих прививок. Частота многих других инфекционных заболеваний новорожденных, включая заражение стрептококками группы Б и *herpes simplex*, остается на прежнем уровне или даже повышается.

Перинатальная инфекция со смертельным исходом чаще встречается у плодов матерей, мало прибавивших массу тела во время беременности [17]. Остается установить, не поможет ли снизить эту опасность специальное консультирование по вопросам питания во время беременности; такие программы представляются оправданными, особенно среди низших социально-экономических групп населения. Из соображений профилактики беременная должна избегать контактов с известными носителями инфекции, а бактериальные инфекции во время беременности следует незамедлительно лечить. Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек специально рассматривалась в разделе 6.

По общему мнению, влагалищная герпетическая инфекция беременной является противопоказанием к влагалищному родоразрешению. По вопросу, как охранить от инфекции плод у матерей (их почти 30%), чьи родовые пути заражены стрептококками группы Б, эффективных предложений в настоящее время нет. Проблема лечения ребенка осложняется сходством клинической и эхографической картины РДС и врожденной стреп-

тококковой (группы Б) пневмонии. По этой причине некоторые врачи назначают антибиотики всем недоношенным детям с рано развившимся респираторным страданием до тех пор, пока результаты соответствующих посевов не исключат инфекции. Однако не установлено, снижает ли такая практика заболеваемость и смертность.

Просторное помещение и достаточный штат сотрудников в отделении новорожденных, а также тщательное соблюдение правил предотвращения передачи инфекции, в частности мытье рук, имеют большую профилактическую ценность. Во время эпидемий респираторных или желудочно-кишечных инфекций среди населения, лица с симптомами этих заболеваний должны быть удалены из отделения новорожденных. При соблюдении этих мер нет оснований считать, что посещение родителями увеличивает частоту инфекции у недоношенных детей.

Ретролентальная фиброплазия

Ретролентальная фиброплазия была впервые выявлена у недоношенного ребенка в 1940 г. Больше десятилетия потребовалось на то, чтобы установить, что в основе этого нарушения лежит излишнее увлечение применением кислорода, что нашло отражение в докладе о результатах совместного исследования, проведенного в 1954 г. [2]. В 1957 г. Комитет по проблемам плода и новорожденного Американской академии педиатрии изменил свою установку относительно применения кислорода у недоношенных детей, включив в нее предостережение об опасности применения кислорода в высоких концентрациях.

С 1957 г. по ретролентальной фиброплазии собрано немного новых данных. С ограничением применения кислорода частота заболевания снизилась, но совсем оно не исчезло. Позже, в совместном исследовании пяти университетских центров США (результаты опубликованы в 1977 г.) ученые не смогли методом периодических заборов крови установить зависимости между напряжением кислорода артериальной крови и возникновением ретролентальной фиброплазии [11]. Современные представления о ежеминутных колебаниях напряжения кислорода в артериальной крови, по данным чрескожного мониторингового кислородного контроля, подтверждают мнение о том, что высокое напряжение кислорода артериальной крови действительно является причиной — хотя и не единственной — данного нарушения. Не менее важны такие этиологические факторы, как длительность воздействия добавочного кислорода и степень незрелости сетчатки глаза.

Профилактика ретролентальной фиброплазии резюмирует строгие требования девиза «Primum non nocere» («Первым делом не вреди» — лат.) применительно к уходу за недоношенными детьми. «Тонкий» баланс между количеством кислорода, достаточным для спасения ребенка от смерти или неврологиче-

ских расстройств, и слишком большим для развивающейся сетчатки, бывает часто неуловим в некоторых случаях глубокой недоношенности.

Психосоциальные проблемы в семье недоношенного ребенка

Рождение, болезнь и длительная госпитализация недоношенного ребенка может оказать глубокое эмоциональное и социологическое влияние на его семью. Различные компоненты этого стресса вполне очевидны. Родители испытывают острое разочарование, а часто и чувство вины из-за того, что произвели на свет «неполноценного» ребенка. Сначала их тревожит неуверенность в том, что ребенок выживет, потом — в том, что он будет развиваться нормально. Почти всегда присутствует и беспокойство по поводу стоимости медицинского ухода за ребенком.

Недонашивание беременности чаще встречается в семьях, уже столкнувшихся с серьезными трудностями: у людей очень молодых, малообразованных, испытывающих материальные затруднения. Неудивительно, что больные недоношенные дети скорее, чем здоровые доношенные, будут страдать от плохого обращения и невнимания в первые годы жизни, и что их родители скорее разведутся или расстанутся.

Klaus, Keppel [13] отмечали важность раннего неонатального периода для установления тесных уз между матерью и ребенком. Этот процесс, который и после рождения доношенного ребенка затрудняет больничный распорядок, еще более затруднен при преждевременном рождении. Большим достижением стало то, что специальные отделения для выхаживания недоношенных детей «открыли свои двери» (и в прямом, и в переносном смысле) для родителей. Помочь семье пережить это трудное время могли бы различные консультативные и поддерживающие службы, а также медицинские сестры и врачи. После того как ребенка выпишут из стационара, эту помощь следовало бы не прекращать, а дать ей другое направление.

ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Районирование перинатальной помощи

Медико-технические достижения, характеризующие современный медицинский уход за недоношенным ребенком, требуют больших материальных затрат. Ясно, что не каждая больница с акушерским отделением может позволить себе иметь штат, оборудование и помещение для оказания помощи недоношенным. В 1976 г. Комитет по проблемам перинатальной охраны, представляющий Американскую академию семейных врачей,

Американскую академию педиатрии, Американскую коллегию акушеров-гинекологов и Американскую медицинскую ассоциацию, рекомендовал региональную централизацию перинатальных служб [55]. В рекомендованной идеальной системе каждый географический регион, насчитывающий 8000—12 000 родов в год, должен объединенными усилиями создать у себя собственную базу перинатальной помощи. По рекомендации комитета, каждый такой регион должен финансировать свой региональный центр («центр третьего уровня»), который будет решать сложные проблемы клинического ухода, проводить научно-методическую работу и осуществлять руководство по вопросам перинатологии. Районные центры («центры второго уровня»), обслуживающие более мелкие группы населения в рамках региона, будут отвечать за случаи средней сложности. Более многочисленные местные больницы (первичные, или «центры первого уровня») должны обеспечивать уход за беременными в случаях неосложненной беременности и за здоровыми новорожденными.

В большинстве штатов Америки и некоторых европейских странах уже начали осуществление региональных программ перинатальной помощи. В целом участие врачей и больниц осуществляется на добровольных началах, хотя оказание перинатальной помощи в рамках этой системы все более поддерживается материальным стимулированием.

В США и государствах, претворивших в жизнь региональные программы, столкнулись с некоторыми общими проблемами. Реальная стоимость высококвалифицированной перинатальной помощи в целом была недооценена, и многие программы получили недостаточное финансирование. Региональное планирование иногда вступает в противоречие с законными интересами врачей; во многих регионах по-прежнему имеет место излишнее дублирование учреждений перинатального обслуживания.

Для оказания помощи «третьего уровня» в отдаленных от дома больницах, требуется обеспечение средствами транспорта и связи, которые не всегда имеются. Для семьи, нуждающейся в помощи «третьего уровня», новая обстановка и новые люди вместо знакомого окружения и доверенного врача создают значительные стрессовые ситуации. Эта проблема преодолима, и региональные центры не раз показывали, что могут создать теплую заботливую атмосферу. Во многих случаях региональные центры первыми реагировали на эмоциональные нужды семьи.

Общий эффект от региональных программ перинатальной помощи ждет тщательной оценки. Детская смертность в США неуклонно снижается примерно с 1960 г., вероятно, благодаря многим факторам; роль регионального принципа перинатального обслуживания еще неясна. В настоящее время проводится несколько четко спланированных исследований с целью оценки конкретного влияния регионального подхода.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТИ ВЫХАЖИВАНИЯ НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА

Научно-технические достижения последних лет позволили поддерживать жизнь у детей, которые всего несколько лет назад считались бы безнадежно незрелыми. Уже нередки случаи выживания детей, родившихся при сроках беременности в 26—27 нед с массой тела менее 750 г. Однако стоимость такого выживания высока, и оценивать ее надо не только по финансовым меркам, но и нравственным.

Раньше, когда средства ухода были проще, кризис недоношенности обычно быстро проходил, так как дети умирали. Теперь кризис продлевается, часто на несколько месяцев, прежде чем выживание становится очевидным или наступает смерть. Эти печальные соображения неизбежно влияют на принятие решения о целесообразности выхаживания недоношенного ребенка. Чем ниже масса тела новорожденного, тем выше риск его гибели и вероятность тяжелых нарушений психофизического развития при выживании.

Все более широкая замена функций незрелого организма техническими системами несет в себе все больший риск сбоя в технической системе или ошибки оператора. Некоторые из них не имеют серьезных последствий, другие приводят к катастрофе. Наличие квалифицированного и добросовестного медицинского и технического персонала в штате отделения для недоношенных детей сократит этот риск, но вряд ли устранит его полностью. Этот риск надо также принимать во внимание при принятии решения о поддержании жизни у значительно недоношенных детей.

Рекомендаций врачам и семье по вопросу объема и длительности поддержания жизнедеятельности при почти безнадежном прогнозе для ребенка существует очень мало. Это вопросы этического характера, где несколько систем ценностей, каждая по своему логичная, вступают в видимое противоречие друг с другом. Желание врача поддержать жизнь ребенка сталкивается с желанием облегчить страдания семьи и общества. Вероятно, в будущем на принятие решения такого плана даже в развитых странах будет влиять нехватка медицинских и экономических ресурсов.

Врачи регионального перинатального центра часто определяют степень недоношенности, за пределами которой осуществляется лишь обычный уход, включающий тепло, введение растворов, питание, кислород (по не экстраординарный) в виде искусственной вентиляции легких. Степень незрелости, разграничивающая эти два уровня ухода, различается в разных центрах, в зависимости от опыта медицинского персонала и оснащенности. В каждом конкретном случае принимается во внимание и состояние ребенка при рождении. Это предварительный экспериментальный подход, который будет меняться под влиянием времени и условий.

Понимание ценностной ориентации, желаний и семейных ресурсов чрезвычайно важно, но ответственность за решение нельзя целиком перекладывать на семью. Частые продолжительные беседы с родителями помогают врачу не только разработать план действий, но и создать фундамент взаимного доверия, которое понадобится позже, а также разобраться в относительной значимости ценностей, вступающих в противоречие друг с другом. Таким образом, медицинский коллектив вместе с семьей может разработать план действий (или бездействия).

Нынешний подход к проблеме недоношенности через интенсивную терапию аналогичен лечению полиомиелита в те времена, когда еще не было против него эффективной вакцины. «Железное легкое» представляло собой героическую, но безнадежную попытку бросить вызов болезни, которая уже унесла много жизней. Решение проблемы лежало не в создании более совершенного аппарата, а в профилактике болезни. Конечно, никакой «вакцины» для профилактики недоношенности не будет. Но конечная цель снижения детской смертности и частоты нарушений психофизического развития детей требует более глубокого понимания факторов, играющих роль в механизме развития преждевременных родов и путей влияния на них для обеспечения доношивания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Allen F. H., Jr., and Diamond L. K.* Erythroblastosis Fetalis. 38. Boston, Little, Brown and Co., 1957.
2. *Atkinson S. A., Bryan M. H., Anderson G. H.* Difference in nitrogen concentration in milk from mothers of term and premature infants. — *J. Pediatr.*, 1978, **83**, 67—69.
3. *Bell E. F., Warburton D., Stonestreet B. S., Oh W.* Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. — *New Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 598—604.
4. *Book L. S., Overall J. C., Herbst J. J. et al.* Clustering of necrotizing enterocolitis: interruption by infection-control measures. — *New Engl. J. Med.*, 1977, **297**, 984—986.
5. *Committee on Perinatal health.* Toward improving the outcome of pregnancy. White Plains, NY, The National Foundation-March of Dimes, 1976.
6. *Dahm L. S., James L. S.* Newborn temperature and calculated heat loss in the delivery room. — *Pediatrics*, 1972, **49**, 504—513.
7. *Elmer E., Gregg G. S.* Developmental characteristics of abused children. — *Pediatrics*, 1967, **40**, 596—602.
8. *Fitzhardinge P. M., Pope K., Arstikaitis M. et al.* Mechanical ventilations of infants of less than 1501 g birth weight: Health, growth, and neurologic sequelae. — *J. Pediatr.*, 1976, **88**, 531—541.
9. *Forbes G. B.* Is human milk the best food for low birth weight babies? — *Pediatr. Research*, 1978, **12**, 434.
10. *Hunter R. S., Kilstrom N., Kraybill E. N., Loda F.* Antecedents of child abuse and neglect in premature infants: a prospective study in a newborn intensive care unit. — *Pediatrics*, 1978, **61**, 629—635.
11. *Kinsey V. E., Arnold H. J., Kalina R. E. et al.* PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. — *Pediatrics*, 1977, **60**, 655—668.

12. *Kinsey V. E.* Retrorenal fibroplasia: cooperative study of retrorenal fibroplasia and the use of oxygen. — *Arch. Ophthalmol.*, 1956, **56**, 481—543.
13. *Klaus M. H., Kennell J. H.* Maternal — infant bonding. St. Louis, C. V. Mosby, 1976.
14. *Klein M., Stern L.* Low birth weight and the battered child syndrome. — *Am. J. Dis. Childr.*, 1971, **122**, 15—18.
15. *Lazzara A., Ahmann P., Dykes F. et al.* Clinical predictability of intraventricular hemorrhage in preterm infants. — *Pediatrics*, 1980, **65**, 30—34.
16. *Lou H. C., Skov H., Pedersen H.* Low cerebral blood flow: a risk factor in the neonate. — *Pediatrics*, 1979, **95**, 606—609.
17. *Naeye R. L., Peters E. C.* Amniotic fluid infections with intact membranes leading to perinatal deaths: a prospective study. — *Pediatrics*, 1978, **61**, 171—177.
18. *Northway W. H., Jr., Rosan R. C., Porter D. Y.* Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. — *New Engl. J. Med.*, 1967, **276**, 357—368.
19. *Oh W., Waltgren G., Hanson J. S., Lind J.* The effects of placental transfusion on respiratory mechanics of normal term newborn infants. — *Pediatrics*, 1967, **40**, 6—12.
20. *Papile L. A., Burstein J., Burstein R., Koffler H.* Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 g. — *J. Pediatr.*, 1978, **92**, 529—534.
21. *Pomerance J. J., Ukrainski C. T., Urka T. et al.* Cost of living for infants weighing 1000 grams or less at birth. — *Pediatrics*, 1978, **61**, 908—910.
22. *Rigatto H.* Ventilatory response to hypercapnea. — *Seminars in Perinatology*, 1977, **1**, 363—367.
23. *Silverman W. A., Fertig J. W., Berger A. P.* The influence of the thermal environment upon survival of newly born premature infants. — *Pediatrics*, 1958, **22**, 876—886.
24. *Wilmore D. W., Dudrick S. J.* Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. — *J.A.M.A.*, 1968, **203**, 860—864.
25. *Winick M., Noble A.* Cellular response in rats during malnutrition at various ages. — *J. Nutr.*, 1966, **89**, 300—306.

16. НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВОРОЖДЕННОГО — НОВЫЙ ПОДХОД

Л. М. С. ДУБОВИЦ, В. ДУБОВИЦ (L. M. S. DUBOWITZ, V. DUBOWITZ)

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие получили значительное распространение новые анестетики и анальгетики для обезболивания родов, новые методики родовозбуждения, а также попытки предотвращения или отсрочки преждевременных родов. В то же время и акушеры, и анестезиологи по-прежнему пребывают в спокойной уверенности, что если оценка новорожденного по шкале Апгар в 1-ю и 5-ю минуты жизни удовлетворительна, то примененные в родах препарат или метод не причиняют вреда. Это заблуждение необходимо рассеять, и при оценке препаратов и прочих веществ, применяемых в родах, следует учитывать не только их явное воздействие на дыхательную и сердечную функцию [5], но и менее заметное влияние на крайне уязвимую развивающуюся нервную систему недоношенного или доношенного ребенка. Даже если видимый эффект представляется временным, он может иметь отдаленные последствия для развивающейся нервной системы ребенка или взаимосвязей его с матерью в неонатальном периоде и позже. Более того, некоторые из этих факторов не играют особой роли в оптимальных условиях, но они становятся потенциально опасными в условиях дополнительного стресса — гипоксии, недоношенности и материальной необеспеченности [9].

В течение ряда лет не раз предпринимались попытки разработать систему оценки неврологического статуса новорожденного. Особый вклад в развитие этого направления внесли Saint-Anne Dargassies и ее сотрудники в Париже [1, 2, 10, 11, 12], Prechtl с сотрудниками в Кронингене [7, 8], а в последнее время и Brazelton [3]. Последние два коллектива авторов исследовали влияние приема лекарств и прочих воздействий на новорожденного в перинатальном периоде, но основное внимание уделяли доношенному ребенку, поэтому их методики не применимы для ранней оценки недоношенного. Кроме того, они отличаются сложностью и трудоемкостью измерений (особенно методика, предложенная Brazelton), поэтому не пригодны для массовых многократных обследований большого числа новорожденных. Методика обследования по Dargassies рассчитана на недоношенных детей, но она также сложна, а интерпретация результатов требует значительного опыта, и применяемые пробы (в основном, проверка мышечного тонуса и примитивных рефлексов) не всегда способны выявлять лекарственные влия-

ния и прочие незначительные вредные воздействия. Таким образом, назрела необходимость в создании такого метода неврологической оценки, который бы отвечал следующим принципиальным требованиям:

1. Он должен быть приемлем для использования персоналом, не имеющим специальной квалификации в области неонатальной неврологии; следовательно, система регистрации должна быть простой и объективной.

2. Он должен быть применим как для недоношенных, так и для доношенных детей, и давать надежные результаты как можно скорее после рождения, чтобы охарактеризовать динамику изменений в результате действия лекарств, аноксии, трудных родов и прочих средовых воздействий в перинатальном периоде.

3. Одна и та же процедура оценки должна давать надежные результаты при последующем повторном обследовании недоношенных детей для сравнения неврологических параметров их поведения с неврологическими параметрами поведения доношенных новорожденных соответствующего возраста (отсчет с момента зачатия), а также оценки коррекции или развития патологии.

4. Полный осмотр с регистрацией данных должен занимать не более 10—15 мин.

МЕТОДИКА

Отбор параметров

Для достижения указанных выше целей выбранные параметры должны были отвечать следующим требованиям:

1. Применимость к доношенным детям в первые 3 дня жизни.

2. Применимость к недоношенным детям, находящимся в инкубаторе в первые несколько дней жизни, а также пригодность для повторных оценок недоношенного ребенка.

3. Легкость определения и обеспечение сопоставимости у разных наблюдателей.

4. Включение нескольких параметров, отражающих аспекты высшей нервной деятельности.

Лично проверив все имеющиеся неврологические и невроповеденческие критерии, использовавшиеся в ранее опубликованных работах, на группе из 300 детей, мы постепенно определили круг неврологических и невроповеденческих критериев для дальнейшей оценки (табл. 37).

Методика регистрации

Мы создали для собственного пользования исчерпывающее руководство по всем параметрам нашего протокола, но пришли к выводу, что такой подход непрактичен, так как занимает слишком много времени.

Отобранные оценочные критерии

Привыкание	Движение и тонус	Рефлексы	Неврологические параметры поведения
К свету (фонарик)	Поза	Сухожильный	Глазная щель
К звуку (трещотка)	Мышечный тонус рук	Хватательный	Зрительно-слуховая ориентация
	Движения рук и ног	Корешковый	Реакция
	Вентральная суспензия	Сосательный, автоматической ходьбы	Максимальное возбуждение
	Удержание головы		Раздражимость
	Приподнимание головы в положении лежа на животе		Успокаиваемость
	Высвобождение руки из положения лежа на животе		Крик
	Активность во время осмотра		
	Миника		
	Тремор и подергивания		

Наш опыт регистрации результатов оценки течения беременности показал, что скорость и точность записей значительно увеличиваются при использовании отдельной карты исследования для каждого ребенка с напечатанными условными обозначениями, на которой соответствующие параметры обводятся кружком. При этом оценка и запись занимала не более 2—3 мин. Кроме того, для каждого ребенка составлялась постоянная карта объективных данных. В разработке метода неврологической оценки мы использовали этот же принцип.

Оценку было решено проводить по пятибалльной шкале, так как опыт показывал, что пяти баллов вполне достаточно для установления объективных категорий большинства неврологических параметров. Поскольку девятибалльная шкала, предложенная Brazelton, показалась нам несколько громоздкой и трудоемкой, мы модифицировали поведенческие критерии метода Brazelton применительно к нашей пятибалльной шкале. На карте напечатаны четкие инструкции по определению каждого параметра. За ними следует описание пяти категорий результата и, по возможности, схематические иллюстрации (рис. 27).

Такая схема оказалась чрезвычайно практичной и легкой в обращении, несмотря на большое число параметров. За 2 года использования в нее были внесены изменения и дополнения, с исключением одних параметров и внесением других, первоначально пропущенных.

















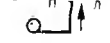



























Фамилия				Предполагаемый срок родов (с начала последней менструации)		Предполагаемый срок родов УЗ данные		Состояния		Состояние	Замечания	Асимметрия			
Б-ца	И.	Дата и время рождения	Дата осмотра	Масса тела	Рост	Сумма баллов	Число недель	1. Глубокий сон, без движений, дыхание регулярное	2. Легкий сон, глаза закрыты, некоторое шевеление						
Нац-сть	Пол	Возраст	Окружность головы	Оценка беременности				3. Дремота, глаза открываются и закрываются	4. Бодрствование, глаза открыты, движение минимальное						
Привыкание (≤ 3-му состоянию)															
Свет		Отсутствие реакции		А. Моргание в ответ на первый сигнал Б. Тоническое прищуривание В. Изменчивая реакция		А. Прекращение движений при продолжающемся прищуривании (2-5 стимулов) Б. Полное отключение (2-5 стимулов)		А. Прекращение движений при продолжающемся прищуривании на 6-10-й стимул Б. Полное отключение на 6-10-й стимул		А. Равная реакция на 10 стимулов Б. Ребенок полностью оживляется В. Вздрагивания+основные реакции на всем протяжении теста					
Трещотка Повторные стимулы (10) с интервалом в 5 с		Отсутствие реакции		А. Легкое шевеление в ответ на первый стимул Б. Изменчивая реакция		Вздрагивание или шевеление в ответ на 2-5 стимулов, затем отключение		Вздрагивание или шевеление в ответ на 6-10 стимулов, затем отключение		А Б В } См. выше					
Движение и тонус Ребенка развернуть															
Поза (в состоянии покоя-преобладающая)												Аномалии положения: А. Олистоноус Б. Необычное вытягивание ног В. Асимметричная реакция тонуса шейных мышц			
Мышечный тонус рук Ребенок лежит на спине. Взять за обе руки, вытянуть их параллельно телу, поддержать примерно 2 с и отпустить		За 5 с сгибания не происходит		Частичное сгибание в локте > 100° за 4-5 с		Руки сгибаются в локте до < 100° за 2-3 с		Резкое сгибание в локте до < 60° сразу		Руки разгибаются с трудом, возвращаются в исходное положение резко					
															

Рис. 27. Часть протокола неврологического осмотра новорожденного.

<p>Тракция рук Ребенок лежит на спине голова по центру; взять за запястья, медленно привести руку в вертикальное положение. Угол подъема руки и сопротивление оцениваются в тот момент, когда ребенок впервые приподнимается до тех пор, пока плечи не оторвутся от матраса. То же проделать со второй рукой</p>	<p>Руки остаются полностью вытянутыми</p> 	<p>Слабое сгибание только в первый момент</p> 	<p>Рука согнута в локте до 140 в течение 5 с</p> 	<p>Рука согнута до 100 и остается в этом положении</p> 	<p>Рука согнута сильно < 100 и остается в этом положении</p> 			
<p>Тонус мышц ног Сначала дергать ноги согнутыми 5 с, затем вытянуть обе ноги трапецией за лодыжки, принять к матрасу на 2 с и отпустить</p>	<p>Через 5 с ноги не сгибаются</p> 	<p>Неполное сгибание бедер за 5 с</p> 	<p>Полное сгибание за 5 с</p> 	<p>Немедленное полное сгибание</p> 	<p>Ноги вытягиваются; возвращаются с силой в исходное положение</p> 			
<p>Тракция ноги Ребенок на спине. Взять ногу около лодыжки и медленно вытянуть до вертикального положения—пона годички не приподнимется на 5 см. Обратить внимание на колени и определить угол. То же повторить с другой ногой</p>	<p>Сгибание отсутствует</p> 	<p>Частичное сгибание, быстро проходит</p> 	<p>Нолено сгибается до 140-160</p> 	<p>Нолено сгибается до 100-140 и остается в этом положении</p> 	<p>Сильное сопротивление сгибание < 100</p> 			
<p>Подколенный угол Ребенок лежит на спине Приблизить колено и бедро к животу, вытянуть ноги легким надавливанием указательным пальцем за лодыжку</p>	<p>180-160</p> 	<p>150-140</p> 	<p>130-120</p> 	<p>110-90</p> 	<p>< 90</p> 			
<p>Отставание головы Поднять ребенка в сидячее положение, трапецией за оба запястья. Обратить также внимание на сгибание рук</p>								
<p>Тонус задних мышц шеи Взять ребенка за плечи и посадить, дать его голове повиснуть вперед и подождать 30 с</p>	<p>Никаких попыток поднять голову</p> 	<p>Неудачная попытка поднять голову</p> 	<p>Голова через 30 с плавно поднимается, но не задерживается в этом положении</p> 	<p>Голова через 30 с плавно поднимается и задерживается в этом положении</p> 	<p>Голова не нагибается вперед</p> 			

<p>Тонус передних мышц шеи Держа ребенка за плечи, дать его голове откинуться назад, подождать 30 с</p>	Условия те же		Условия те же		Условия те же		Условия те же			
<p>Вентральная суспензия * Держа ребенка за живот на весу, обратить внимание на изгиб спины, сгибание конечностей и положение головы по отношению к телу</p>										
<p>Поднимание головы в положении лежа на животе. Ребенок лежит на животе, голова расположена по средней линии тела</p>	Реакции нет	Голова отклоняется назад	Слабая попытка поднять голову и отклонение поднятой головы назад	Ребенок приподнимает голову, не касаясь подбородком	Голова поднимается сильно и надолго					
<p>Высвобождение руки в положении лежа на животе. Голова расположена по средней линии тела. Ребенок лежит на животе. Руки вытянуты вдоль туловища ладонями вверх</p>	Низких усилий	Некоторое усилие и движения тела	Ребенок пытается согнуть руки, но не доводит запястий до уровня плеча	Одно или оба запястья доходят хотя бы до уровня плеча без излишних движений тела	Активные движения тела, оба запястья у лица или приняты к груди					
<p>Самостоятельные движения тела при осмотре (Ребенок на спине). При отсутствии самостоятельных движений, попробовать вызвать их ножной стимуляцией</p>	Отсутствуют или минимальны	А Вялые Б Отдельные несвязанные В В основном потягивание	Плавные движения попеременно с нерегулярными потягивание — атетозное или рывками	Плавные попеременные движения рук и ног со средней скоростью и интенсивностью	Преобладает А Движение рывками Б Атетозное движение В Прочая патология движения					
<p>Тремор Быстрый (> 6 с) пометить или медленный (< 6 с)</p>	Тремор отсутствует	Тремор только в состоянии 5-6	Тремор только во сне после реакции Моро или вздрагивания	Некоторый тремор в положении 4	Дрожание во всех положениях					
<p>Вздрагивания.</p>	Вздрагивание отсутствует	Вздрагивание только в ответ на внезапный шум реакцию Моро, удар по столу	Отдельные самостоятельные вздрагивания	2-5 самостоятельных вздрагивания	6 и более самостоятельных вздрагиваний					
<p>Аномалии движения или положения</p>	Не отмечены	А Нулаки сняты, но иногда разнимаются Б Нулаки не разнимаются в ответ на тест Моро	А Движения ртом во сне после реакции Моро Б Большой палец руки время от времени приводится к средней линии	Непрерывное движение ртом	А Большой палец руки всегда приведен к центру Б Нулачки всегда сняты					

Время и последовательность фиксирования информации

Поскольку на многие неврологические параметры влияет состояние ребенка, важно вызывать каждую реакцию в оптимальный для нее момент и тогда же фиксировать это состояние. Поэтому мы решили проводить осмотры через $\frac{2}{3}$ отрезка времени между двумя кормлениями (независимо от частоты последних), чтобы по возможности стандартизировать состояния ребенка. Недоношенных детей, получавших непрерывное питание (внутривенно или перорально), осматривали в любое время.

Обследование строилось таким образом, чтобы в первую очередь проводились тесты, требующие относительно спокойного состояния или сна (состояние I и II), затем тесты, на которые состояние особого влияния не оказывает, и завершался осмотр исследованием по критериям, предложенным Brazelton, для которых требуется состояние абсолютного бодрствования. Мы воспользовались градацией состояния из шести степеней, согласно определению Brazelton.

Оценка течения беременности

Во время первого осмотра во всех случаях наряду с неврологической оценкой проводилась оценка течения беременности.

Оценка отдельных параметров в баллах

Мы сознательно отказались от суммирования баллов по отдельным параметрам для получения одного общего цифрового показателя, поскольку это могло бы смазать колебания отдельных параметров, а значительные разнонаправленные различия могли бы свести друг друга на нет. Поэтому было решено оценивать отдельные параметры в баллах на стандартной карте записей, чтобы легко было проследить характер реагирования. При таком подходе можно заполнить лишь часть карты, если ребенок слишком нездоров, чтобы проверить у него все реакции. Этот подход также позволяет с гибкостью создавать любые модификации и вносить коррективы в рамках общего протокола, чтобы обследование отвечало требованиям конкретной ситуации или специального исследования. Преимуществом такого подхода является то, что отдельным параметрам дается объективная оценка в баллах на основании наблюдаемой реакции, без попыток соотнести ее с нормой. Поэтому такая балльная оценка применима как для доношенных, так и для недоношенных детей в условиях и нормы и патологии.

На рис. 27 показана часть нашего протокола в окончательном виде. Установлено, что запись результатов осмотра легко осуществима на одной карте. Поскольку инструкции напечатаны на этой же карте и записи заносятся непосредственно на нее, фиксирование информации получается быстрым и точным




































<p>Тонус мышц ног Сначала держать ноги согнутыми в течение 5 с, затем вытянуть обе ноги тракцией за лодыжки, прижать к матрасу на 2 с и отпустить</p>	<p>Через 5 с ноги не сгибаются</p> <p>п л</p> 	<p>Неполное сгибание бедер за 5 с</p> <p>п л</p> 	<p>Полное сгибание за 5 с</p> <p>п л</p> 	<p>Немедленное возвращение ног не вытягиваются, с силой в исходное положение</p> <p>п л</p> 	<p>п л</p> 	
<p>Тракция ноги Ребенок на спине. Взяв ногу около лодыжки и медленно вытянуть до вертикального положения - пона ягодицы не приподнимутся на 5 см. Обратить внимание на колени и оценить угол. То же повторить с другой ногой</p>	<p>Сгибание отсутствует</p> <p>п л</p> 	<p>Частичное сгибание быстро проходит</p> <p>п л</p> 	<p>Нолено сгибается до 140-160° и остается в этом положении</p> <p>п л</p> 	<p>Нолено сгибается до 100-140° и остается в этом положении</p> <p>п л</p> 	<p>Сильное сопротивление, сгибание < 100°</p> <p>п л</p> 	
<p>Подноленный угол Ребенок на спине. Приблизить колено и бедро к животу, вытянуть ноги легким надавливанием указательным пальцем на лодыжку</p>	<p>180-160°</p> <p>п л</p> 	<p>150-140°</p> <p>п л</p> 	<p>130-120°</p> <p>п л</p> 	<p>110-90°</p> <p>п л</p> 	<p>п л</p> 	
<p>Отставание головы Поднять ребенка в сидячее положение тракцией за оба запястья. Обратить также внимание на сгибание рук</p>						
<p>Тонус задних мышц шеи Взять ребенка за плечи и посадить; дать его голове повиснуть вперед и подождать 30 с</p>	<p>Никаких попыток поднять голову</p> 	<p>Неудачная попытка поднять голову</p> 	<p>Голова через 30 с плавно поднимется, но не задерживается в этом положении</p> 	<p>Голова через 30 с плавно поднимается и задерживается в этом положении</p> 	<p>Голова не нагибается вперед</p> 	
<p>Тонус передних мышц шеи Держа ребенка за плечи дать его голове откинуться назад; подождать 30 с</p>	<p>Условия те же</p> 	<p>Условия те же</p> 	<p>Условия те же</p> 	<p>Условия те же</p> 	<p>Условия те же</p> 	
<p>Вентральная суспензия Держа ребенка за живот на весу, обратить внимание на изгиб спины, сгибание конечностей и положение головы по отношению к телу</p>						
<p>Поднимание головы в положении лежа на животе Ребенок лежит на животе, голова располагается по средней линии тела</p>	<p>Реакции нет</p>	<p>Голова отклоняется назад</p>	<p>Слабая попытка поднять голову и отклонение поднятой головы назад</p>	<p>Ребенок приподнимает голову, не касаясь подбородком</p>	<p>Голова поднимается сильно и надолго</p>	
<p>Высвобождение руки в положении лежа на животе Голова располагается по средней линии тела. Ребенок лежит на животе. Руки вытянуты вдоль туловища ладонями вверх</p>	<p>Никаких усилий</p>	<p>Некоторое усилие и движение телом</p>	<p>Ребенок пытается согнуть руки, но не доводит запястий до уровня пупка</p>	<p>Одно или оба запястья доходят хотя бы до уровня пупка без излишних движений телом</p>	<p>Активные движения телом, оба запястья у лица или приняты к груди</p>	

Рис. 28. Методика оценки и записи на примере части протокола неврологического осмотра новорожденного.

(рис. 28). Одному специалисту для осмотра ребенка и регистрации результатов требуется в среднем до 15 мин; если же регистрацию ведет другой сотрудник, тогда недоношенного ребенка можно осмотреть за 5—10 мин. Недоношенные дети (родившиеся даже при сроке беременности 28 нед) в первые сутки жизни хорошо переносят эту процедуру [4].

Наш младший медицинский персонал, не имея специальной подготовки по неврологии новорожденных, легко обучился этой методике, о чем свидетельствует идентичность записей относительно одного и того же ребенка у разных наблюдателей (либо один наблюдатель проводит обследование в присутствии другого, и затем оба самостоятельно записывают результаты, либо два наблюдателя проводят обследование независимо друг от друга в один день и через одинаковый промежуток времени после последнего питания ребенка).

Результаты наблюдений

Здоровые дети

У доношенных детей, родившихся при нормальном течении беременности и минимальном использовании лекарственных средств во втором периоде родов и отсутствии осложнений, характер реагирования был довольно последовательным. При сравнении характера реагирования в 1-й и 5-й день жизни также отмечалось последовательное различие в результатах [4].

Дети с патологией

У доношенных детей с задержкой роста, но при отсутствии прочих осложнений, отмечалась совершенно иная картина, чем у детей нормального размера. У них наблюдалось повышение тонуса сгибательных мышц конечностей, большая выраженность тремора и подергивания, отклонения в реакции Моро, а также значительное повышение зрительно-слуховой ориентации. При наложении акушерских щипцов дети в первые несколько дней проявили чрезмерную раздражимость, плохое привыкание, дрожание, повышенное приведение мышц конечностей к средней линии тела при реакции Моро и повышение тонуса разгибательных мышц шеи. Их состояния отличались выраженной лабильностью.

У недоношенных и доношенных детей, приходящих в норму после гипоксии в результате РДС или асфиксии при рождении, характер реагирования такой же, что и у детей после наложения щипцов, за исключением повышения тонуса разгибательных мышц шеи.

Недоношенные дети

Наши наиболее интересные наблюдения в настоящее время касаются процесса созревания у недоношенных детей. Данный метод позволил нам наблюдать развитие некоторых функций,

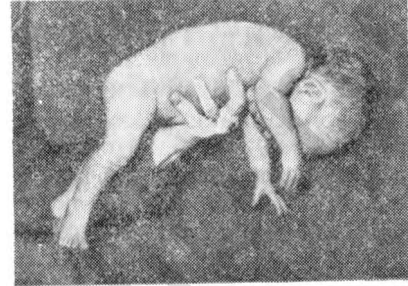
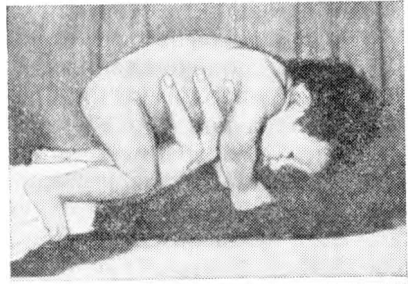


Рис. 29. Сравнение позы доношенного новорожденного (вверху) и недоношенных (родившихся при сроках 28 и 29 нед беременности), достигающих теоретического возраста зрелости с момента зачатия (фото в центре и внизу).

Рис. 30. Вентральная суспензия показывает положение спины, головы и конечностей у доношенного новорожденного (фото вверху) и у 2 недоношенных (родившихся при сроках 28 и 29 нед), достигающих теоретического возраста зрелости (фото в центре и внизу). Следует обратить внимание на то, что у недоношенных детей руки и ноги вытянуты.

которые ранее у недоношенных детей не изучались — например, слуховые и зрительные реакции. Мы также имели возможность следить в динамике за эволюцией некоторых неврологических симптомов, которые раньше только сравнивались у недоношенных детей, достигших зрелости, с таковыми у доношенных новорожденных. Результаты показали, что зрительная фиксация и ориентация последовательно отмечаются у недоношенных детей начиная с 30-й недели беременности и к моменту достижения зрелости (36 нед после зачатия). Независимо от того, при

каком сроке беременности они родились, зрительные реакции у них вполне были сформированы и сравнимы с таковыми у доношенных новорожденных. Исследования индивидуальных изменений неврологических параметров у недоношенных детей, родившихся при сроке беременности 28—34 нед, показали, что динамика изменения у них по мере приближения зрелости отдельных параметров весьма отличалась от таковой у доношенных новорожденных; это хорошо видно на примере позы в положении лежа на спине (рис. 29), тракции руки, позы при вентральной суспензии (рис. 30) и реакции Моро.

Прочие перинатальные факторы

Мы ведем изучение действия лекарственных препаратов и прочих влияний в перинатальный период на неврологический статус недоношенного и доношенного новорожденного, однако данных пока недостаточно, чтобы делать какие-либо определенные общие выводы. Однако совершенно очевидно, что некоторые препараты, например диазепам, приводят к последовательным и характерным неврологическим и поведенческим отклонениям; не исключено, что подобные отклонения вызывают и другие воздействия в неонатальный период. Сравнительное исследование, проводимое по ранней диагностике внутрочерепного кровоизлияния у новорожденного с помощью определенной системы неврологической оценки и ультразвукового исследования через частые регулярные промежутки времени, указывает на то, что у недоношенных детей можно выявить ранние неврологические признаки внутрочерепного кровотечения.

ВЫВОДЫ

Разработанная нами система оценки неврологического статуса новорожденного оказалась практичной и высокоэффективной для обследования недоношенных и доношенных детей, а также для последовательных повторных обследований одного и того же ребенка. Сочетание поведенческих и неврологических критериев оказалось удачным. Почти все дети выдерживают полное обследование при соблюдении определенной последовательности тестов.

Как показывает опыт, преимущества этой схемы обследования заключаются в том, что она позволяет:

1) объективно регистрировать неврологический статус недоношенных и доношенных новорожденных в первые сутки жизни;

2) изучать развитие недоношенного ребенка в нормальных и патологических условиях;

3) выявлять и оценивать в баллах действие вредных перинатальных факторов, например лекарственных препаратов, на новорожденного во время беременности и родов;

4) последовательно наблюдать за нормализацией симптомов неврологической патологии, а также выявлять развитие новых нарушений.

Мы сознательно не пытались подсчитывать суммарный показатель в баллах по всем параметрам, поскольку это могло бы, на наш взгляд, скрыть индивидуальные отклонения отдельных параметров в рамках всесторонней оценки. На наших регистрационных картах сразу видно, какова картина реагирования здорового нормального ребенка с разной степенью недоношенности, и любые отклонения от этой «нормальной» картины сразу становятся очевидными. Возможно также, что в разных неонатальных отделениях «нормальная» картина различается под влиянием таких особенностей акушерской и неонатальной практики, как, например, назначение лекарственных препаратов или даже положение недоношенного ребенка в кювезе. Обследование одного и того же ребенка через небольшие интервалы времени позволит объективно наблюдать и регистрировать эволюцию различных отклонений.

Эта система позволила нам также оценивать и фиксировать «продольное» прогрессирование некоторых неврологических параметров у недоношенного новорожденного в процессе его постнатального внеутробного созревания, а также непосредственно сравнивать эти параметры с таковыми у доношенных детей соответствующего возраста (с момента зачатия).

Наш опыт позволил нам предложить новую интерпретацию некоторых из ранее описанных наблюдений по процессу созревания недоношенных детей. Так, мы считаем, что некоторые из неврологических симптомов, рассматриваемых Howard, Parmelee [6] как «незрелые» на самом деле, вероятно, закономерны для развивающегося недоношенного ребенка, потому что, во-первых, у недоношенных детей так и не развиваются зрелые реакции доношенных новорожденных (возможно, из-за положения в инкубаторе и отсутствия внутриутробной ограниченности пространства, приводящей к согнутости доношенного ребенка), а во-вторых, эти «незрелые» реакции часто имеют место у недоношенных детей, которые при последующем наблюдении обнаруживают нормальное или даже ускоренное моторное развитие. Эти результаты позволяют сделать вывод, что для недоношенного ребенка, вероятно, следует установить совершенно особые нормативы, а не использовать критерии оценки, которыми определяется последующее развитие доношенных детей.

В прошлом попытки прогнозировать на несколько лет вперед будущий неврологический статус ребенка имели весьма ограниченный успех. Наша цель заключалась в основном в определении и оценке неврологической патологии в неонатальный период. Учитывая пластичность развивающейся нервной системы, можно предположить, что на отдаленный прогноз, вероятно, влияет множество факторов, включая уход за ребенком, а не только исходная патология.

Хотя практическая интерпретация данных всегда, в какой-то степени зависит от опыта, настоящая схема позволяет неопытному наблюдателю объективно и точно регистрировать значимые критерии неврологического статуса по унифицированной методике. Мы надеемся, что это послужит точкой отсчета для дальнейших исследований отклонений от нормы в свете возможного воздействия акушерских и прочих перинатальных факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Amiel-Tison C.* Neurological evaluation of the maturity of newborn infants. — Archives of Disease in Childhood, 1968, 43, 89—93.
2. *Andre-Thomas C. Y., Saint-Anne Dargassies S.* The neurological examination of the infant. — Clinics in Developmental Medicine № 1, London, SIMP/Heinemann, 1960.
3. *Brazelton T. B.* Neonatal behavioral assessment scale. — Clinics in Developmental Medicine, № 50, London, SIMP/Heinemann, 1973.
4. *Dubowitz L. M. S., Dubowitz V.* Neurological assessment of the newborn infant. — Clinics in Developmental Medicine. London SIMP/Heinemann (in press).
5. *Dubowitz V.* Neurological fragility in the newborn. — British Journal of Anaesthesia, 1975, 47, 1005.
6. *Howard J., Parmelee A. H. Jr., Kopp G. B., Littman B.* A neurologic comparison of pre-term and full-term infants at term conceptional age. — Journal of Pediatrics, 1976, 88, 995—1002.
7. *Prechtl H.* The neurological examination of the full-term newborn infant, Clinics in Developmental Medicine, № 63, London, SIMPS/Heinemann, 1977.
8. *Prechtl H., Beintema D.* The neurological examination of the full term newborn infant. Clinics in Developmental Medicine, № 12, London, SIMP/Heinemann, 1964.
9. *Rosenblatt D. B., Redshaw M. E., Notarianni L. J.* Pain relief in childbirth and its consequences for the infant. — Trends in Pharmacological Science (in press).
10. *Saint-Anne Dargassies S.* La maturation neurologique du premature. — Revue Neurologique, 1955, 93, 331.
11. *Saint-Anne Dargassies S.* Neurodevelopmental symptoms during the first year of life. — Developmental Medicine and Child Neurology, 1972, 14, 235—246.
12. *Saint-Anne Dargassies S.* Neurological Development in Full Term and Pre-mature Neonate. Amsterdam, Elsevier, 1977.

17. ИСХОД ДЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Р. А. К. ДЖОУНЗ, П. А. ДЭЙВИС (R. A. K. JONES, P. A. DAVIES)

Попытки оценить дальнейшее развитие недоношенных и гипотрофичных детей предпринимаются уже почти три четверти века. Многие исследователи наблюдали детей только на протяжении первых лет жизни; другие обследовали детей более старшего возраста: оценивался их интеллект и успеваемость. И лишь очень немногие авторы довели наблюдения до более зрелого возраста. Об этом пробеле остается только сожалеть, ведь важнее всего, в конечном счете, смогут ли такие дети во взрослом возрасте стать полноправными членами общества.

В последние годы подход к проблеме перинатальной охраны все более усложняется в связи с прогрессом технического оснащения и сопутствующем этому процессу повышением выживаемости значительно недоношенных детей возродил интерес к вопросу об их возможностях в будущем. Как связано это снижение перинатальной смертности с частотой нарушений психофизического развития детей: повысилась ли она, понизилась или осталась на прежнем уровне? В большей степени на эти вопросы пока нет ответа, но в настоящей главе мы попробуем проанализировать данные катамнестических исследований и обсудим их сильные и слабые стороны.

Терминология

Под «низкой массой тела ребенка при рождении» мы понимаем массу в 2500 г и ниже, а под «очень низкой массой» — 1500 г и ниже. «Недоношенный ребенок» — это ребенок, родившийся до завершения 37 нед беременности. «Отставание массы тела от срока беременности», которое, конечно, может сочетаться с недоношенностью, означает массу тела ниже 10-й процентиля для данного срока беременности.

В катамнестических исследованиях, описанных в первой половине века, не проводилось различия между этими двумя категориями, и, хотя нас интересует исход для детей, родившихся преждевременно, термины «недоношенный» или «недоношенность» будут означать, в более старых работах, массу тела в 2500 г и ниже при рождении, независимо от сроков беременности.

НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДАЛЬНЕЙШИМ РАЗВИТИЕМ ДЕТЕЙ: ОБЩИЕ СООБРАЖЕНИЯ

Отдаленный исход для преждевременно родившегося ребенка следует рассматривать на фоне неуклонного снижения смертности, незаметных, но постоянных перемен в методиках

выхаживания плода и новорожденного и, что пожалуй, важнее всего, на фоне социальной принадлежности этих детей. Мы вкратце рассмотрим каждый из этих параметров, а также вопросы контроля и прочие факторы, которые следует учитывать при планировании исследования. Совершенно очевидно, что результаты наиболее ценных наблюдений за детьми, охватывающие первые годы школьного обучения и дающие возможность оценки трудностей в учении, всегда к моменту публикации оказываются устаревшими на 8—10 лет по сравнению с практикующимися методами перинатальной охраны. К сожалению, это один из основных недостатков таких исследований.

Снижение смертности

Постепенное снижение неонатальной смертности, отмечаемое в разных странах мира, очевидно. Его можно проиллюстрировать на примере исследований, проведенных в Англии и Уэльсе. В табл. 38 представлены данные по детям с массой тела 2500 г и ниже [2]. Однако это снижение почти наверняка искажает истинные результаты: создается впечатление, что нарушения психофизического развития — в процентном отношении ко все увеличивающемуся числу выживающих детей — идут на убыль, хотя в действительности это не совсем так. Поэтому при изложении результатов последующего наблюдения за детьми, на наш взгляд, будет полезно указывать показатели неонатальной и постнатальной смертности, частоту нарушений психофизического развития, число «видимо» здоровых детей и детей, не попавших под наблюдение, в процентном отношении к общему числу анализируемых случаев [58].

Таблица 38

Смертность за 28 дней среди детей с низкой массой тела в Англии и Уэльсе (по данным [2] и личного сообщения Albergman)

Год	Масса тела при рождении, г				
	≤2500	≤1000	≤1500	1501—2000	2001—2500
1953	15,4	Данных нет	68,7	20,1	5,1
1958	14,2		»	66,9	18,3
1963	12,8	85,1	62,6	16,2	4,0
1968	11,3	81,2	58,4	14,0	3,3
1973	10,1	80,8	54,3	12,8	3,1
1978	8,0	75,3	43,7	8,7	2,0

Перинатальный уход

О переменах в тактике акушерского ведения преждевременных родов говорится в других разделах этого сборника. Неонатальная терапия недоношенных новорожденных развивалась постепенно — от скрупулезного внимания, с которым в первой

четверти нашего века пионеры неонатальной медицины, например, француз Пьер Будэн и американец Джулиус Хесс, относились к согреванию и питанию ребенка, до современной интенсивной терапии на высоком техническом уровне. Некоторые из существенных дополнений к терапии новорожденных, а также их последствия для дальнейшего наблюдения представлены в табл. 39.

Описание популяции

В целом, большинство недоношенных и гипотрофичных детей рождаются в неблагоприятных в социально-экономическом отношении слоях населения. Частота гипотрофии плода в развивающихся странах мира по крайней мере в 5 раз выше, чем в самой процветающей стране Запада, однако Birch, Gussow [13] в своем анализе данных подчеркивают, что причина гипотрофии носит не этнический, а скорее социально-экономический характер. Проведенное в материальных лишениях детство матери, ее питание более тесно связаны с низкой массой тела новорожденного, чем социальное происхождение отца [7]. Матери таких детей чаще бывают старше среднего детородного возраста или очень юными, курящими, незамужними и получают антенатальную помощь в меньшем объеме, чем матери детей с нормальной массой тела [7, 31, 101]. В анамнезе у таких матерей отмечается нарушение репродуктивной функции, включая бесплодие, повторные выкидыши, мертворождения или рождение детей с низкой массой тела, и примерно у половины отмечены осложнения беременности.

Таких детей можно отнести к трем этиологическим категориям, отличающимся по прогнозу [34]. Первая и, пожалуй, самая малочисленная категория включает в себя детей с самым высоким риском нарушений психофизического развития вследствие отрицательных воздействий в ранние сроки беременности. Во второй категории отрицательные воздействия, возможно, имели место в более поздние сроки беременности, что выражается в повышении частоты слабовыраженной умственной отсталости и незначительных неврологических аномалий. В третьей категории последующее состояние детей, потенциально здоровых сразу после преждевременного рождения, зависит от качества неонатальной терапии, хотя мы считаем, что здесь чрезвычайно важно также и проведение мероприятий в первый и второй периоды родов.

Контрольная группа

Вопрос о контроле в исследованиях такого рода чрезвычайно сложен. Douglas [29], например, проводил сравнение группы гипотрофичных детей 1946 г. рождения с контрольной группой, которая по тому времени считалась правильно подоб-

Т а б л и ц а 39

Возможные отдаленные последствия некоторых методов терапии новорожденных

Метод терапии	Вредное воздействие	Возможное последствие
Использование кислорода	Гипероксемия	Различная степень ретролентальной фиброплазии — последующая отслойка сетчатки, поражение легких (?)
Помещение в кювет	Шум	Дефицит слуха (?)
Катетеризация сосудов пуповины	Тромбоэмболия и инфекция	Гипертония в случае вовлечения почечных сосудов (?)
Применение щелочей	Изменения осмолярности при быстром введении	Повышение частоты кровоизлияний в герминативный слой и желудочки мозга [80] (?)
Инфузионная терапия	Высокая степень поглощения (и оральное введение) ведет к развитию некротизирующего энтероколита [8] Инфильтрация ткани с участками кожного некроза	Образование стриктур и непроходимость кишечника Рубцевание
Назначение глюкозы	Гипергликемия при очень низкой массе тела новорожденного	Аномалии ЦНС (?)
Искусственная вентиляция легких	Бронхолегочная дисплазия	Повышенная подверженность респираторным инфекциям и обструктивным заболеваниям дыхательных путей
Интубация трахеи	Повреждение трахеи Повреждение альвеолярного гребня	Стеноз подъязычной области Нарушение роста молочных зубов [75]
Назотрахеальная интубация	Повреждение ноздрей	Стеноз переднего отдела носа
ИВЛ при помощи маски	Инфаркты мозжечка [80]	Аномалии ЦНС
Дыхание под постоянным положительным давлением в дыхательных путях	Пневмоторакс	Рубцы от дренирования, возможное нарушение развития молочной железы у женщин
Полностью парентеральное питание	Гипераминоацидемия	Аномалии ЦНС (?)
Питание с помощью интратрипиды	Обструктивная желтуха	Хроническое поражение печени (?)
Повторные переливания крови	Возможное заражение цитомегаловирусом [11]	Поражение ЦНС (?)

ранной по таким параметрам, как пол ребенка, его «порядковый номер» в семье, степень скученности на площади проживания, а также возраст и социальная принадлежность матери. Авторы пришли к выводу, что более низкие результаты по отношению к интеллекту в группе гипотрофичных детей, по сравнению с контрольной группой, объясняются худшими бытовыми условиями, меньшим интересом со стороны родителей к школьной успеваемости ребенка и недостатком материнской заботы. Использование в качестве контрольной группы родных братьев и сестер позволяет устранить различие такого рода в большой степени, но не полностью. Отлучение недоношенного ребенка от родителей после рождения, необычный опыт пребывания в отделении интенсивной терапии, его гораздо большая болезненность как после рождения, так и в первые годы жизни как бы отделяют его от семьи. Трудности контроля представляются нам, в большинстве случаев, непреодолимыми. Как многие другие исследователи, мы вынуждены проводить сравнения внутри наблюдаемой группы. Однако поскольку серьезные заболевания неонатального периода развиваются чаще у более незрелых детей, это приводит к сравнению детей с разной степенью недоношенности.

Прочие факторы организации исследования

В прошлом наблюдения за недоношенными детьми делились на два основных типа: 1) либо обследовались группы детей, подобранные по массе тела при рождении, по срокам рождения или по наличию какого-нибудь заболевания, связанного с недоношенностью, например РДС, желтухи или рецидивирующего апноэ; 2) либо оценивались результаты применения конкретных терапевтических методов (см. табл. 39). К сожалению, в последние годы большинство наблюдений поступает из отдельных специализированных центров, куда привозят детей из разных больниц, так что их клиентуру нельзя считать типичной для какого бы то ни было определенного слоя населения. Анализируемые группы часто невелики, что затрудняет или полностью исключает возможность проведения четких параллелей с факторами перинатального развития, к тому же число выживших детей, которых не удалось взять под наблюдение, колеблется от незначительного процента до половины обследуемой группы.

Истинно популяционные обзоры весьма немногочисленны и редки, и в настоящее время ощущается острая необходимость в обследованиях популяций по географическим регионам, которые бы позволили определить реальный эффект современных методов терапии на исход для недоношенных детей. Целесообразно ли проводить последующее наблюдение у тех же врачей, которые осуществляли интенсивную терапию поворожденных, вопрос спорный. По нашему мнению, такое двойственное участие врачей может быть полезно, поскольку непосредственное

знание особенностей перинатального развития ребенка придает более целенаправленный и тщательный характер попыткам выявления аномалий развития и физических пороков. Следует также признать, что отношения, сложившиеся между врачами и прочим персоналом, осуществляющим учет детей в группе, а также используемые для этого средства, могут незаметно повлиять на результаты.

ТРАДИЦИОННЫЙ УХОД ЗА НЕДОНОШЕННЫМИ ДЕТЬМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Несмотря на то, что нас больше интересуют современные данные, краткий обзор работ прошлых лет поможет создать правильную перспективу. Мы разделили его на два периода с поправкой на неизбежные накладки.

Период 1900—1940 гг.

Подробный анализ работ первых лет этого столетия, проведенный Benton [12], дал противоречивые результаты. Уровень ухода очень различался и в своих оценках авторы часто исходили из результатов клинических наблюдений, не учитывая социальных условий. Частота умственной отсталости детей значительно колеблется у разных авторов: в одной работе обнаружен только один умственно отсталый ребенок из 73 законнорожденных недоношенных детей в семьях высокого социально-экономического уровня; в другом исследовании 29% из 70 детей, имеющих при рождении массу тела ниже 2000 г и происходивших из семей с «неблагоприятными социально-экономическими условиями» (30% из них были незаконнорожденными), родители считали «субнормальными». Многие авторы в обзоре Бентона (Benton) указывали на высокую частоту «нервных нарушений». В 1922 г. в Чикаго Hess открыл свою «Станцию для недоношенных детей», и, несмотря на высокие показатели неонатальной и детской смертности, выжившие дети развивались весьма удовлетворительно [54]. С помощью стандартных методик интеллектуального тестирования было тщательно обследовано 250 детей, родившихся в 1922—1933 гг. Был сделан вывод, что при возрастной поправке на недоношенность такие дети не отличались от своих братьев и сестер, взятых в качестве контрольной группы, по коэффициенту умственных способностей (IQ). Однако немногие выжившие недоношенные дети с массой тела при рождении или в первые дни жизни ниже 1000 г имели высокий риск нарушений психофизического развития (которые отмечались у 3 из 9 детей), как и дети с подозрением на внутричерепное кровоизлияние при рождении (29 из 69). Дети, родившиеся с массой тела 1500 г, отставали от своих братьев и сестер по массе и длине тела, а недоношенные с более высокой массой тела полностью догоняли их. У недоношенных детей чаще, чем у братьев и сестер, отмечались отклонения в поведе-

нии, а также отиты и инфекции верхних дыхательных путей. Alm [4], один из немногих авторов, наблюдавших недоношенных детей во взрослом возрасте, проследил судьбу 999 недоношенных мальчиков, родившихся в Стокгольме в законных браках с 1902 по 1921 гг. включительно. Он исключил из анализа детей «нижнего социально-экономического слоя», и тогда дети с очень низкой массой тела составили только 25 из 999. Единственным существенным различием во взрослом возрасте между ними и 1002 мужчинами с нормальной массой тела при рождении, взятыми в качестве контрольной группы, была более частая обращаемость в лечебные учреждения и снижение средних показателей массы и длины тела. По данным армейской и уголовной статистики, эти недоношенные представляли не большую «обузу» для общества, чем представители контрольной группы. Howard, Worrell [55] сообщали о наблюдении в детском возрасте за 22 «неотобранными» недоношенными детьми 1930—1942 г. рождения с массой тела 1000—1820 г. Применяя стандартные методики тестирования, авторы не смогли установить зависимость между умственными способностями и массой тела при рождении. Однако более чем у половины наблюдаемых отмечалась неудовлетворительная личностная приспособляемость, основными причинами которой авторы считают чрезмерную заботливость родителей, слабое физическое развитие и высокую степень недоношенности. Что касается их социально-экономического положения, то 6 человек находились на государственном пособии, зато остальные занимали «прибыльные» должности, включая одного человека с IQ не более 56. Однако параллели между способностями и социальной принадлежностью не проводились.

К концу рассматриваемого периода, в 1931 г., Hess внедрил в практику кислородную терапию и сообщил о резком повышении показателей выживания, особенно среди детей с массой тела 1500 г и ниже. Вскоре кислород стал широко применяться и в неограниченных количествах, но опасность этой терапии была окончательно признана только через 20 лет [6].

Период 1941—1960 гг.

В конце 30-х, в 40-х и начале 50-х годов, по мере создания специальных отделений для выхаживания недоношенных детей, впервые со всей очевидностью заявила о себе ятрогенная патология. Пожалуй, первым более или менее распространенным ятрогенным состоянием была слепота в результате ретрогенеральной фиброплазии, вызванной злоупотреблением кислородом (см. табл. 39). Хотя показатель смертности продолжал неуклонно снижаться, $\frac{1}{3}$ — $\frac{2}{3}$ выживших детей страдали нарушениями психофизического развития (табл. 40), причем к ретинопатии прибавились церебральный паралич, умеренная и тяжелая умственная отсталость, нейросенсорная глухота, особенно у детей с очень низкой массой тела при рождении [25, 33, 70, 73].

Таблица 40

Смертность и частота психофизических нарушений среди детей, родившихся с крайне низкой массой тела в 1940—1960 гг.

(По данным специализированных центров.)

Литературный источник	Год рождения	Масса тела, г	Неонатальная смертность, %	Число наблюдаемых выживших детей, % от общего числа	Психофизические нарушения ¹ , % от числа наблюдаемых выживших детей
[25]	1940—1952	≤ 1000 ²	—	94 (84)	60
[70]	1947—1950	≤ 1500	47	73 (78)	70
[33]	1948—1960	≤ 1360	—	99 (95)	53
[73]	1951—1953	≤ 1360	—	206 (98)	33
[104]	1952—1956	750—1500	56	65 (93)	46

¹ К психофизическим нарушениям относятся церебральный паралич, потеря зрения и слуха, IQ < 90 и эпилепсия.

² Масса тела при рождении или после.

У многих детей отмечались множественные психофизические нарушения; слепые и глухие от рождения часто имели слабые умственные способности, хотя, не будь у них таких тяжелых сенсорных нарушений, были бы основания предполагать, что многие из них могли достичь близкого к нормальному коэффициента умственных способностей (IQ). По данным отдельных авторов, интеллектуальный уровень не только зависит от массы тела при рождении, но и испытывает сильное влияние социальной принадлежности [32, 39, 85, 100] и качества материнского ухода [32]. Результаты Балтиморского исследования требуют более тщательного анализа в связи с большим числом наблюдений, включая контрольную группу, и использованием «продольного» метода. Под наблюдением находились дети, родившиеся с низкой массой тела в 1952 г. в Балтиморе, а также контрольная группа доношенных детей [51, 66, 98, 99, 100]. Из первоначальной выборки 1170 детей обследовано 992 (85%), из них 500 недоношенных детей и 492 доношенных ребенка прошли обследование через 40 нед после рождения, а затем вызывались на осмотр в разном возрасте на протяжении детства и отрочества. К моменту окончательной оценки в возрасте 12—13 лет [98] на учете состояли 848 (85%) детей из группы в 992 человека, или 72% первоначальной выборки. В возрасте 8—10 лет [100] была установлена достоверная зависимость между массой тела при рождении и показателем умственных способностей (оценка речи, работы и общий балл по тестам Векслера), а также оценкой по гештальт-шкале Бендера (Bender Gestalt Score): по мере снижения массы тела увеличивается частота нарушений. Авторы выявили, что снижение средних показателей успешного выполнения заданий в группах детей с пониженной массой тела при рождении в основном объясняется

повышенной неврологической патологией у большинства этих новорожденных, в то время как у большинства детей, родившихся с низкой массой тела, отмечался нормальный интеллект. Однако в возрасте 12—13 лет [98] в группе детей с пониженной массой тела при рождении тесты с чтением и счетом, особенно последние, выявляли относительно значительную задержку развития независимо от расовой и социально-экономической принадлежности. Методом анализа ковариации и множественных регрессий было показано, что масса тела при рождении сама по себе высокодостоверно коррелирует с академической успеваемостью, хотя ее эффект и незначителен по сравнению с влиянием социально-экономических факторов.

В физическом развитии недоношенные дети часто отставали от доношенных, причем до 48% из них не достигали 10-й перцентили для данного роста в возрасте 10 лет [70]. Отставание в росте, а также некоторая степень нарушений, возможно, связаны с пониженной калорийностью питания в первые недели жизни [32], хотя прямых доказательств этому нет. В таком случае, дети с удовлетворительным внутриутробным развитием попали бы в те же неблагоприятные с точки зрения питания условия, что и новорожденные с признаками недостаточного питания [26]. У гипотрофичных детей реже развивались ретролентальная фиброплазия и церебральный паралич, однако показатель умственных способностей у них был ниже, так что общие цифры частоты психовизиальных нарушений приближались к таковым у детей, родившихся без гипотрофии [33, 73].

Эти неблагоприятные результаты отмечались в большинстве случаев в специализированных центрах, где показатель смертности был ниже уровня в целом по стране. И наоборот, в обзоре, анализирующем все случаи рождения детей в законном браке (не близнецов) с массой тела 2000 г и ниже за одну неделю в 1946 г. в Англии, Уэльсе и Шотландии [30], где к тому времени интенсивная терапия еще не получила широкого распространения, выявлена высокая смертность, однако у 14 выживших недоношенных детей с массой тела при рождении 1500 г и менее в возрасте 18 лет психофизических нарушений не отмечено. В целом по группе не выявлено достоверного повышения тяжелых нарушений физического, умственного или поведенческого развития по сравнению с таковыми в контрольной группе, составленной из детей с массой тела при рождении 2500 г и более по описанным выше принципам [29].

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

За последние 20 лет возрос технический опыт обращения с недоношенными детьми. То, что врачи, а при необходимости и медицинские сестры, умеют интубировать трахею, а также вводить канюлю или иглу в вены и артерии даже у самых малень-

ких детей, теперь почти ни у кого не вызывает удивления; параллельно возрастанию опыта медицинского персонала развивалась медицинская техника всех видов — от простой аппаратуры до очень сложной. В результате повышается эффективность лечения асфиксии новорожденных и последующей гипоксии с более точной дозировкой кислорода под мониторным контролем газового состава крови и инфузионной терапией в дополнение к «недостаточному» пероральному питанию, или даже переходом на исключительно внутривенное обеспечение калориями, необходимыми для роста. Искусственная вентиляция легких в случаях тяжелого РДС и респираторной недостаточности, впервые примененная в 50-х годах с весьма ограниченным эффектом [10], стала использоваться все шире, и усовершенствование методик ИВЛ привело к улучшению ее результатов [84]. Однако испытание новых методов путем сравнения с контрольной группой проводилось редко. Kitchen с соавт. [62] провели фундаментальное исследование с целью сравнения методов интенсивной и общепринятой терапии в Мельбурне (Австралия) в 1966—1970 гг. 238 детей с массой тела при рождении 1000—1500 г, попеременно получавших то один, то другой вид терапии. Интенсивная терапия, «жалкое» подобие нынешней, значительно повысила частоту выживания детей с РДС.

Современные тенденции в структуре нарушений психофизического развития

Начнем с определения. По мнению Mitchell [74], к нарушениям психофизического развития относятся такие телесные, умственные или личностные дефекты, которые мешают детям адаптироваться в окружающей среде. Разные авторы используют в своих работах разные определения. По определению Stewart, Reynolds [91], это серьезная аномалия, ведущая к нарушению нормального функционирования в обществе в настоящее время или в будущем. К серьезным нарушениям психофизического развития мы относим церебральный паралич, показатель умственных способностей (IQ) ниже 70, а также дефекты зрения и слуха, требующие обучения в специальных школах [58]. Более подробную классификацию предлагают Kitchen с соавт. [63], подразделяющие психофизические нарушения на глубокие, тяжелые, значительные и минимальные.

По данным Мельбурнского исследования выжившие дети были обследованы в возрасте 8 лет [61]. Наблюдение показало, что в группе, получавшей интенсивную терапию, достоверно больше детей с тяжелыми и глубокими нарушениями психофизического развития. Среди последних выраженная глухота и нарушение зрения встречались чаще, чем церебральный паралич. Однако в начале 70-х г. появился ряд публикаций из центров, специализирующихся по уходу за детьми с очень низкой массой тела на высоком техническом уровне. Во всех

сообщениях восторженно отмечалось снижение показателей смертности и заболеваемости [3, 22, 28, 45, 69, 83, 91, 92].

О значительном улучшении исхода свидетельствовали в первую очередь сообщения из Лондонской университетской больницы [83, 91, 92]. В группе из 197 детей с массой тела 500—1500 г, которые родились или лечились в этой больнице в период с 1966 по 1970 г. включительно, частота выживания в первые 28 дней жизни составила 55%; еще 11 детей впоследствии умерли в возрасте от 29 дней до 25 мес. Из 98 выживших детей 95 наблюдались при регулярных клинических осмотрах и проведении тестов оценки развития. По данным Stewart, Reynolds [91], у 90,5% детей не обнаруживалось психофизических нарушений в среднем возрасте 5 лет 2 мес (от 2 лет 10 мес до 7 лет 10 мес). В последующем сообщении [92] были представлены результаты наблюдения за детьми, родившимися с массой тела 1000 г и ниже в этой больнице или поступившими в нее после рождения за десятилетний период, с 1966 по 1975 г. Общие цифры неонатальной и постнеонатальной смертности составили 74%, серьезные нарушения имели место всего у 7% 27 выживших детей самого старшего возраста.

В сообщении Calame, Prod'hom [22] из Лозанны (Швейцария) указывается, что 75% детей, родившихся с 1966 по 1968 г. с массой тела 1500 г и ниже, развивались нормально в возрасте от 15 мес до 4 лет 6 мес, у 14% развитие вызывало сомнения и только у 10,5% отмечалась явная патология развития. По данным Davies, Tizard [28], из 165 выживших детей с той же массой тела, получавших интенсивную терапию в Лондонской больнице «Хаммерсмит» в период с 1961 по 1970 г., за последние 6 лет исследования у 107 детей не было обнаружено случаев церебрального паралича, а в первые 4 года эта патология была установлена у 7 из 58 детей (12%). У 6 из них была диагностирована спастическая диплегия. Средний общий балл IQ, измерявшийся у 105 из 120 детей той же группы, родившихся с 1961 по 1968 г., подсчитанный с помощью тестов Векслера, составил 97,0; те 15 детей, которых не удалось обследовать, в основном по причинам географического характера, внешне не отличались от всей выборки [46]. У гипотрофичных детей средний показатель IQ был достоверно ниже (92,0), чем у детей, родившихся с достаточной массой тела, IQ составил 99,0. Показатель умственных способностей определялся, в первую очередь, социальной принадлежностью и находился в прямой зависимости от массы тела при рождении.

Эти результаты, а также данные других авторов, указывают на значительное снижение частоты психофизических нарушений среди выживающих недоношенных детей при одновременном снижении показателя смертности. Это становится особенно очевидно при сравнении с результатами широких обследований детей 1940—1960 гг. рождения (см. табл. 40), что дает основания для оптимизма. В частности, по данным обзоров последних

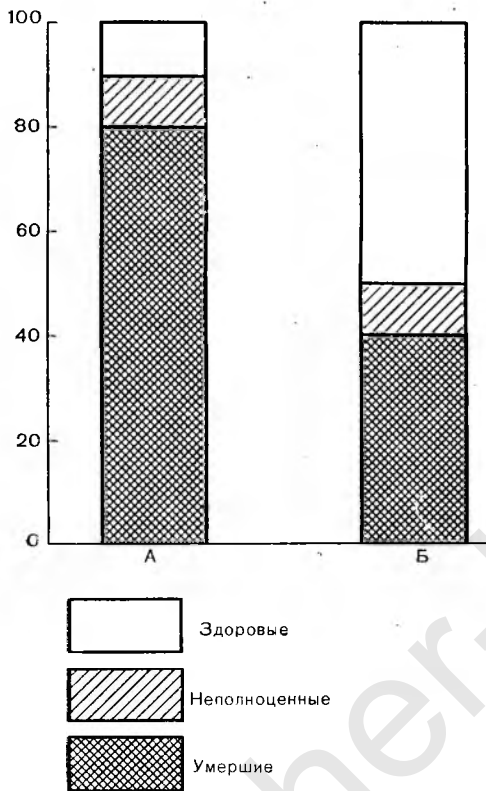


Рис. 31. Уровень неполноценности в выборках с разными показателями смертности. а — неполноценность у 50% выживших детей (10% всей выборки); б — неполноценность у 17% выживших (10% выборки).

на рис. 31, где серьезные и незначительные психофизические нарушения в выборке А имеют место у 50% выживших детей (такая ситуация, пожалуй, наблюдалась у детей с очень низкой массой тела в 40-е годы), а в выборке Б — у 17% выживших (ситуация в настоящее время?). Таким образом, в обеих выборках неполноценные дети составляют 10% от всей группы, так что «нагрузка» для общества и для отдельных семей остается в тех же пределах. В работе Jones, Cummins, Davies [58] не выявлено снижения частоты серьезных психофизических нарушений, выраженной в процентном отношении к общему числу новорожденных, прошедших через отделение интенсивной терапии за пятнадцатилетний период, в течение которого методики выхаживания детей становились все более совершенными. Полученные таким путем результаты по двум больницам представлены в табл. 41. Если принять гипотезу, предложенную Dril

лет [27], ретролентальная фиброплазия как причина полной потери зрения наблюдается значительно реже, хотя и не устранена полностью, также отмечено снижение частоты потери слуха, возможно вследствие более строгой дозировки ототоксичных препаратов. Эти два фактора неизбежно привели к снижению числа детей с тяжелыми нарушениями психофизического развития.

Интерпретировать эти результаты и делать выводы о неуклонном и выраженном снижении частоты психофизических нарушений следует, однако, с большой осторожностью. Постоянно снижающиеся цифры смертности, особенно в группе детей с очень низкой массой тела при рождении, создают артефакт, когда число неполноценных детей учитывается в процентном отношении к общему числу выживших. Это проиллюстрировано

Таблица 41

Серьезные психофизические нарушения в процентном отношении к общему числу новорожденных с массой тела 501—1500 г

Источник сведений	Годы		
	1961—1965	1966—1970	1971—1975
Больница «Хаммерсмит» Университетская больница ¹	5,6	3,9 4,0	6,7 4,8

¹ 500—1500 г — (цифры любезно предоставлены проф. Э. О. Р. Рейнольдсом (E. O. R. Reynolds) и д-ром Стюартом (A. L. Stewart)).

Иен, относительно этиологии нарушений психофизического развития, то существенное влияние на результаты оказывают мало-заметные различия в социальном положении, которые, в свою очередь, сказываются на темпах роста плода. Drillien также отмечает удручающее отсутствие положительных сдвигов в цифрах частоты серьезных нарушений при сравнении детей, родившихся в Эдинбурге в 1953—1955 и 1966—1970 гг., после исключения из анализа детей, родившихся раньше, перенесших «ятрогенное бедствие вынужденного голода» [35]. Выжившие дети из родившихся в 1966—1970 гг. с массой тела 2000 г и ниже, наблюдались до школьного возраста, и у 31 из 299 детей (10%) установлены незначительные и серьезные психофизические нарушения. Только у 7 из этих детей неполноценность можно было считать следствием осложнений перинатального периода; у 17 детей она носила генетический характер или была связана с врожденными аномалиями, а остальные 6 детей родились здоровыми, но с отставанием массы тела от срока беременности.

Таким образом, хотя мы и имеем доказательства того, что интенсивная терапия спасает жизнь ребенка в масштабах страны [82] и региона [89, 95], данные о том, что она улучшает качество выживания, определить труднее. Некоторые причины неполноценности, такие, как гипогликемия, гипербилирубинемия и гипераксемия, в настоящее время, в основном, поддаются профилактическому лечению. Однако, независимо от причины неполноценности, дети с психофизическими нарушениями, которые раньше умирали, теперь имеют возможность жить, что изменяет структуру неполноценности. Некоторые авторы утверждают, что консервативная терапия при условии такого же тщательного ухода и энтузиазма медицинского персонала дает такие же низкие цифры смертности и заболеваемости, как и интенсивная терапия [56, 90]. В сравнительно недавно опубликованной работе Steiner с соавт. [90] анализируется отдаленный исход у 236 детей, родившихся с очень низкой массой тела в больнице «Кингз Милл» (г. Мэнсфилд) за период с 1963 по 1971 г. включительно. В течение этого времени уровень ухода

и медицинской помощи были одинаково удовлетворительными. Однако активные реанимационные мероприятия не проводились, рентгенологические и лабораторные методы исследования не использовались, и «активного медицинского вмешательства», объем которого в большой степени показан в табл. 39, намеренно избегали. Тщательное последующее наблюдение с применением тестов для оценки умственных способностей показало, что частота серьезных психофизических нарушений у детей, родившихся в этой больнице, была не выше, чем в двух центрах интенсивной терапии, проводимой на высоком техническом уровне [58, 91, 93].

Вызывает сожаление отсутствие популяционных исследований, которые бы позволили дать более объективную оценку распространенности нарушений психофизического развития, чем данные отдельных небольших клиник, хотя исследование частоты церебрального паралича в Швеции [49, 50] дает повод для оптимистических заключений. В этой работе продемонстрировано неуклонное снижение общей частоты всех форм церебрального паралича в период с 1954 по 1970 г. в определенном географическом регионе. Снижение этих показателей почти на 50% было в основном обусловлено значительным уменьшением числа случаев спастической/атаксической диплегии у детей, родившихся с низкой массой тела. Однако в следующем сообщении, охватывающем период с 1971 по 1974 г. указывается на некоторое повышение числа случаев легкой диплегии, в основном, у детей с нормальными умственными способностями, с массой тела при рождении 1000—1500 г [48]. В обзоре данных по Западной Австралии [24] сделан вывод о том, что число случаев церебрального паралича за 1968—1975 г. значительно пополнилось за счет детей, родившихся с низкой массой тела и отставанием массы тела от сроков беременности у детей, которые находились в отделениях интенсивной терапии по поводу заболеваний неонатального периода.

Факторы, связанные с нарушениями психофизического развития

Общие аспекты

В прошлом и настоящем не раз делались попытки определить наиболее вероятные перинатальные факторы, связанные с психофизическими нарушениями у детей, родившихся с низкой массой тела. Помимо того, что мы узнали о вредном воздействии гипербилирубинемии, гипогликемии, избыточных дозировок кислорода и, возможно, крайней степени голодания, иногда кажется, что мы не намного продвинулись за последние 30 лет. Тем не менее, Stewart с соавт. [93] исследовали группу детей с очень низкой массой тела с целью выявления факторов, влияющих на долгосрочный прогноз их развития. Была установлена

достоверная зависимость между показателем развития, с одной стороны, и последующим IQ и типом психофизического нарушения — с другой. Множественный регрессионный анализ с показателем развития в качестве зависимой переменной показал, что в наиболее значительной степени развитию неполноценности способствует патология, связанная с конвульсиями и низким рН артериальной крови в первые 2 ч после рождения. У детей, родившихся с массой тела 2000 г и ниже, по данным Drilien, Thomson, Burgoyne [35], академическая неуспеваемость была связана с социальной принадлежностью, признаками внутриутробного стресса, принадлежностью к мужскому полу, осложнениями постнатального периода, а также с неврологическим статусом и общим развитием в первый год жизни. По сообщению Kitchen с соавт. [63], неблагоприятный исход в виде глубоких, серьезных или значительных нарушений психофизического развития у детей, родившихся с очень низкой массой тела, находился в достоверной зависимости от сроков родоразрешения (менее 30 нед беременности), массы тела при рождении (ниже 1200 г), случаев острого апноэ, наибольшего снижения постнатальной массы тела на 6-й день жизни и далее, восстановления массы тела при рождении после 21-го дня жизни, превышения максимальной концентрации билирубина сыворотки крови (255 ммоль/л или 15 мг/100 мл) и принадлежности к наименьшим классам.

Вероятно, целостность церебрального кровообращения важнее всего для сохранения полноценной неврологической функции при выживании, однако при исследовании внутричерепного давления и церебрального кровотока у новорожденного делаются лишь первые шаги. Чтобы с уверенностью определять границу сроков беременности, ниже которой нормальную функцию мозга невозможно поддерживать во внеутробных условиях, надо знать гораздо больше о факторах, отрицательно на него воздействующих [80]. С 1975 г. выживает все больше новорожденных с массой тела ниже 1000 г, и некоторым из них интенсивная терапия, в частности искусственная вентиляция легких, проводилась не несколько дней, а несколько недель после рождения. Респираторные аспекты таких случаев обсуждаются ниже, но как наши собственные неопубликованные данные, так и предварительные наблюдения других авторов [9, 36, 38, 77, 86] позволяют предположить, что неврологические последствия такой терапии могут быть неудовлетворительными. Более подробные сведения об этих детях можно будет получить лишь через несколько лет. Как известно, у новорожденных с очень низкой массой тела, доставленных в специализированные отделения с гипотермией и ацидозом издалека, высока и смертность, и частота серьезных психофизических нарушений [44]. Снизить эти цифры поможет прогнозирование преждевременных родов и заблаговременный перевод беременной в отделение интенсивной терапии.

Кровоизлияния в желудочки мозга. Новые радиологические методы, как, например, компьютерная осевая томография, а в последнее время и ультразвуковое сканирование, позволяют с большей степенью уверенности диагностировать некоторые внутричерепные аномалии. Результаты томографии показали, что кровоизлияние в желудочки мозга разной степени тяжести имеют место у 44% на 100 родившихся детей с очень низкой массой тела [21]. Предварительные результаты исследования 65 выживших детей [81] показывают, что в возрасте одного года у детей с субэпендимальным кровоизлиянием (I степень тяжести) и излитием крови в боковые желудочки мозга без растяжения (II степень) в неонатальный период не установлено серьезных нарушений развития; а в тех случаях, когда кровоизлияние приводило к растяжению боковых желудочков мозга (III степень) или кровь изливалась также в мозговое вещество (IV степень), чаще отмечались серьезные нарушения нейромоторики и общего развития. Сходные результаты получили Krishnamoorthy с соавт. [67], наблюдая группу из 15 детей, выживших после кровоизлияния в желудочки мозга, диагностированного аналогичным путем в раннем неонатальном периоде. Рецидивирующее апноэ, возможно, относится к внешним признакам внутрижелудочкового кровоизлияния, и у детей при искусственной вентиляции легких по поводу рецидивирующего апноэ, неврологический исход часто менее благоприятен, чем у детей, получающих ИВЛ по поводу РДС [16, 44], хотя это и не обязательно [71]. Несоответствие данных по различным выборкам, возможно, объясняется различиями в популяции и степени доношенности детей. Кроме того, искусственная вентиляция легких часто осуществлялась при помощи маски, причем маска закреплялась на затылке с помощью резинового обода в 2,5 см шириной, что вызывало местную деформацию черепа — теперь известно, что это ведет к мозжечковым инфарктам [79, 80] и повышению риска нарушений психофизического развития у выживших детей. При закреплении маски эластичной сеткой, равномерно покрывающей всю голову, деформация черепа меньше. Tuck, Ment [96], сравнивая показатели у детей, подвергшихся ИВЛ при помощи маски, с контрольной группой, подобранной по массе тела при рождении и степени недоношенности, пришли к выводу, что такое наложение маски не приносит серьезного вреда. Однако у некоторых детей, погибших после применения этого метода, установлена такая же, хотя и менее выраженная патология мозжечка, что и в Торонтском исследовании [79].

Предполагаемая болезнь гиалиновых мембран и прочие респираторные нарушения. Большинство работ по отдаленному наблюдению за детьми, перенесшими РДС, позволяет сделать вывод, что серьезные неврологические нарушения встречаются

у них не чаще, чем у детей такой же степени недоношенности, но без РДС [5, 41, 52, 57, 59, 84, 88]. Частота психофизических нарушений отмечается у 6—20% выживших детей, причем в первые годы жизни наблюдается несоразмерное отставание в моторном развитии. Остаточное поражение легких — получившее название бронхолегочной дисплазии [78] — все еще не имеет точного определения, его частота колеблется по результатам разных авторов, а этиология до сих пор вызывает споры [103]. В первый год жизни, когда ребенок подвержен частым респираторным инфекциям, бронхолегочная дисплазия вызывает повышенную заболеваемость и сопровождается нарушениями функции легких [20, 94]. В обеих указанных работах отмечается, что у детей, подвергшихся искусственной вентиляции легких при РДС, поражение легких серьезней, чем у детей, не подвергшихся ИВЛ, хотя, вероятно, у последних болезнь протекала в более легкой форме. Применение ИВЛ по поводу других нарушений неонатального периода, как, например, апноэ, аспирационные синдромы и стойкая гиперсекреция, также имеет вредные последствия [102]. На протяжении второго полугодия жизни при этих нарушениях отмечается стойкая непроходимость дыхательных путей, которая иногда требует трахеостомии. Особенно высокому риску дыхательных расстройств подвержены дети с крайней степенью недоношенности, находившиеся на ИВЛ несколько недель. Снижение динамической эластичности легких, или их ригидность, что обычно отмечается как следствие искусственной вентиляции в неонатальный период, особенно выражено после интерстициальной эмфиземы легких. Отдаленное значение этих данных в каждом конкретном случае, разумеется, пока неизвестно. Однако установлено [23], что у недоношенных детей, не страдавших болезнями легких в неонатальном периоде, скорость выдоха снижена, что может быть следствием задержки роста легких. Иногда радиография выявляет диффузные изменения в легких крайне недоношенных детей, которые не страдали предполагаемой БГМ и не подвергались ИВЛ. Подверженность респираторным инфекциям у детей в возрасте до 1—2 лет жизни была отличительной чертой гипотрофичных детей задолго до того, как внедрение ИВЛ привело к повышению легочной патологии; возможно, это объяснялось, хотя бы отчасти скуденностью и плохими бытовыми условиями.

Одним из потенциально вредных аспектов повторных инфекций верхних дыхательных путей является воспаление среднего уха. Недавно Abramovich с соавт. [1] представили результаты исследования слуха у 111 детей с массой тела менее 1500 г, родившихся или проходивших курс интенсивной терапии в неонатальный период с 1966 по 1972 г. в Лондонской университетской больнице. У 10 детей (9%) отмечена сенсорно-невральная потеря слуха, у 1 (1%) — потеря слуха из-за врожденного нарушения проводимости, а у 21 (19%) ребенка экссудативное

воспаление среднего уха привело к потере слуха в среднем на 25 дБ.

Внутриутробная задержка роста плода. Некоторые авторы [16, 63, 97] указывают на отсутствие значимых различий в исходах между детьми, родившимися с гипотрофией (отставанием массы тела от сроков беременности), и прочими детьми, родившимися с очень низкой массой тела. Обследуя в Эдинбурге детей, родившихся с массой тела менее 2000 г, Drillien [35] не установила тесной связи между темпами внутриутробного роста и школьной успеваемостью. Однако есть и другие данные [43, 46, 87]. В популяционном исследовании на рандомизированной выборке детей, родившихся в Нью-Касле с 1960 по 1962 г. [76], показано, что дети с падением массы тела ниже 10-й перцентили (средняя масса тела при рождении — 2537 г) в возрасте от 5—7 лет отставали от недоношенных детей (средняя масса тела — 2415 г), которые, в свою очередь, отставали от доношенных развитых детей (средняя масса тела — 3508 г) по данным серии психометрических, неврологических и поведенческих тестов. Выявленные различия сохранялись даже после внесения поправки на учет ряда факторов социального характера, что позволило сделать вывод о более выраженных вредных последствиях внутриутробной задержки роста плода по сравнению с недоношенностью. В этой же работе подчеркивается особая уязвимость подгруппы детей с большим отставанием массы тела от сроков беременности по отношению к воздействию вредных социальных факторов. Время начала внутриутробной задержки роста и ее продолжительность (эти параметры теперь устанавливаются более точно с помощью ультразвуковой цефалометрии внутриутробного плода), возможно, оказывают влияние на исход [40, 53], что объясняет и различие в результатах. Рождение ребенка с окружностью головы ниже 10-й перцентили, наряду с выявлением патологии при неврологическом обследовании в неонатальный период, явилось важным прогностическим показателем последующего неблагоприятного исхода у 118 детей, родившихся с массой тела 750—2000 г. [47].

Физическое развитие. В тех случаях, когда болезнь в первые недели жизни не ведет к серьезному нарушению роста ребенка в постнатальном периоде, большинство новорожденных с достаточной массой тела теперь достигают нормального роста еще в детстве [14, 17, 26, 60]. Хотя некоторые авторы сообщали также о нормальных перцентильях роста и окружности головы у детей, родившихся с очень низкой массой тела в результате большого отставания роста от сроков беременности, это не нашло подтверждения в других работах [14, 17, 26, 27, 42]. Однако эти дети относятся к неоднородной популяции, их окончательный рост определяется и темпами физического развития непосредственно после рождения, и чтобы объяснить, хотя бы частично, эти различия, потребуются исследования методом продольного анализа на очень больших выборках. Несомненно, как

подчеркивали Kitchen, McDougall, Naylor [60], «продольный» анализ по возрастным группам является важным критерием качества при изучении роста недоношенных детей.

Психологические аспекты недоношенности. В последнее время много внимания уделяется тому, какие вредные последствия для отношений между матерью и ребенком имеет их разъединение сразу после рождения [18, 64]. Случаи плохого обращения с ребенком чаще встречаются у матерей, недоносивших беременность, особенно если посещения отделения новорожденных матери разрешают не сразу и не часто [65]. Отмеченное повышение частоты поведенческих отклонений [15, 32, 76] у этих детей, возможно, отчасти связано с разладом в семейных отношениях. Строгий режим посещений и перевод детей без матерей из периферийных больниц усугубляет их разъединение. Осознание важности этой проблемы должно в будущем привести к тому, что родители с самого рождения непосредственно должны приобщаться к уходу за своими недоношенными детьми, следить за их развитием. В настоящее время в нескольких центрах [19, 68, 72] проходят испытания так называемые программы активного вмешательства как в отделении для недоношенных детей, так и после их выписки из стационара, которые направлены на стимуляцию развития ребенка и обеспечение максимального взаимодействия ребенка и его родителей.

ВЫВОДЫ

Исследования прежних лет, проводимые с целью оценки последующего развития детей, родившихся с низкой массой тела, с помощью привлечения показателей контрольных групп из доношенных детей аналогичной социальной принадлежности, и проводившиеся без применения интенсивной терапии, показали, что, за исключением определенного ряда нарушений психофизического развития, недоношенные дети часто ничем не отличаются от доношенных, кроме возможной тенденции к снижению длины и массы тела. Такие нарушения психофизического развития, как церебральный паралич, чаще всего в форме спастической диплегии, пониженный интеллект, плохая успеваемость и поведенческие отклонения, а также нарушения зрения и слуха, у недоношенных детей, несомненно, встречались чаще, чем у детей контрольной группы с тенденцией к наибольшей частоте в группах с наименьшими показателями массы тела и возраста, где отмечалась высокая смертность.

В настоящее время применение интенсивной терапии позволило снизить показатель смертности, так что выживает, в частности, все большее число детей с очень низкой массой тела. Большинство опубликованных в последние годы исследований, как правило, не имеют сравнения с контрольной группой и охватывают относительно малочисленные группы детей. Кроме

того, это обзоры по отдельным учреждениям, практикующим интенсивную терапию, а широкие популяционные обзоры, которые так нужны, встречаются очень редко. Как показывают результаты, подавляющее большинство выживающих в настоящее время детей смогут посещать обычные школы, где они не будут особенно выделяться на фоне сверстников, живущих в сходных социально-экономических условиях, и различие можно будет установить лишь с помощью очень подробного и целенаправленного тестирования умственных способностей. Представляется, что число «неполноценных» детей в процентном отношении к общему числу новорожденных с очень низкой массой тела за последние годы существенно не изменилось, хотя в исследованиях, проведенных до настоящего времени, трудно найти прямое подтверждение этому. Кроме того, возможно, изменилась структура психофизической неполноценности: частота ретролентальной фиброплазии снизилась по сравнению с таковой в 50-х годах, а сложные формы церебрального паралича стали более распространенными. Отдаленные результаты применения многих новых методов лечения, их безопасность еще не установлены. В последнее время удается спасти все большее число значительно недоношенных новорожденных (менее 28 нед беременности), которым искусственная вентиляция легких проводится иногда в течение недель. Отдаленные последствия для них еще далеко не определены. Однако, по предварительным данным, представляется, что у самых маленьких и нездоровых детей при рождении неврологическая, интеллектуальная и респираторная функции могут быть нарушены, иногда серьезно.

Дальнейшее усовершенствование интенсивной терапии и ее широкое применение, вероятно, не снизят частоты нарушений психофизического развития, а увеличат его. Поэтому более перспективным направлением представляется профилактика преждевременных родов и внутриутробной задержки развития плода. Однако в этом случае могут потребоваться перемены не столько акушерского, сколько социального характера.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abramovich S. J., Gregory S., Slemick M., Stewart A.* Hearing loss in very low birthweight infants treated with neonatal intensive care. — *Arch. Dis. Childh.*, 1979, **54**, 421—426.
2. *Alberman E.* Stillbirths and neonatal mortality in England and Wales by birthweight, 1953—71. — *Health Trends*, 1974, **6**, 14—17.
3. *Alden E. R., Mandelkorn T., Woodrum D. E. et al.* Morbidity and mortality of infants weighing less than 1000 grams in an intensive care nursery. — *Pediatrics*, 1972, **50**, 40—49.
4. *Alm I.* The long-term prognosis for prematurely born children: a follow-up study of 999 premature boys born in wedlock and of 1002 controls. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1953, **42**, supplement 94, 9—116.
5. *Ambrus C. M., Weintraub D. M., Niswander K. R. et al.* Evaluation of survivors of respiratory distress syndrome at 4 years of age. — *Am. J. Dis. Children*, 1970, **120**, 296—302.

6. Ashton N., Ward B., Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia; a preliminary report. — *Brit. J. Ophthalmol.*, 1953, 37, 513—520.
7. Baird D. The epidemiology of prematurity. — *J. Pediatr.*, 1964, 65, 909—924.
8. Bell E. F., Warburton D., Stonestreet B. S., Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. — *New Engl. J. Med.*, 1980, 302, 598—604.
9. Bennett-Britton S., Fitzhardinge P. M. Is intensive care justified for infants weighing less than 801 g at birth? — *Pediatr. Research.*, 1980, 14, 590 (Abstract).
10. Benson F., Celander O., Haglund G. et al. Positive-pressure respiratory treatment of severe pulmonary insufficiency in the newborn infant. A clinical report. — *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1958, 2, 37—43.
11. Benson J. W. T., Bodden S. J., Tobin J. O'H. Cytomegalovirus and blood transfusion in neonates. — *Arch. Dis. Childh.*, 1979, 54, 538—541.
12. Benton A. Mental development of prematurely born children. — *Am. J. Orthopsych.*, 1940, 10, 719—746.
13. Birch H. G., Gussow J. D. Disadvantaged Children, Health, Nutrition and School Failure, 46—80. New York, Grune and Stratton, 1970.
14. Bjerre I. Physical growth of 5-year-old children with a low birth weight. Stature, weight, circumference of head and osseous development. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1975, 64, 33—43.
15. Bjerre I., Hansen E. Psychomotor development and school-adjustment of 7-year-old children with low birthweight. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1976, 65, 88—96.
16. Blake A., Stewart A. L., Turcan D. M. Perinatal intensive care. — *J. Psychosom. Research.*, 1977, 21, 261—272.
17. Brandt I. Growth dynamics of low birth weight infants with emphasis on the perinatal period. — In: *Human Growth*, Vol. 2, edited by F. Falkner, J. M. Tanner, 557—617. London, Bailliere Tindall, 1978.
18. Brimblecombe F. S. W., Richards M. P. M., Robertson N. R. C. Separation and special-care baby units. — *Clin. in Developmental Medicine*, No. 68, London, Heinemann, 1978.
19. Bromwich R. M., Parmelee A. H. An intervention program for pre-term infants. — In: *Infants Born at Risk*, edited by T. M. Field, 389—411. New York, S. P. Medical and Scientific Books, 1979.
20. Bryan M. H., Hardie M. J., Reilly B. J., Swyer P. R. Pulmonary function studies during the first year of life in infants recovering from the respiratory distress syndrome. — *Pediatrics*, 1973, 52, 169—178.
21. Burstein J., Papile L.-A., Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. — *Am. J. Research.*, 1979, 132, 631—635.
22. Calame A., Prod'hom L. S. Pronostic vital et qualite de survie des prematures pesant 1500 g et moins à la naissance, soignés en 1966—1968. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1972, 102, 65—70.
23. Coates A. L., Bergsteinsson H., Desmond K. et al. Long-term pulmonary sequelae of premature birth with and without idiopathic respiratory distress syndrome. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 611—616.
24. Dale A., Stanley F. J. An epidemiological study of cerebral palsy in Western Australia, 1956—1975. II: Spastic cerebral palsy and perinatal factors. — *Dev. med. and Child Neurol.*, 1980, 22, 13—25.
25. Dgrn M., Levine S. Z., New E. V. The development of prematurely born children with birth weights or minimal postnatal weights of 1,000 grams or less. — *Pediatrics*, 1958, 22, 1037—1053.
26. Davies P. A. Perinatal nutrition of infants of very low birthweight and their later progress. — *Modern Problems in Paediatrics*, edited by F. Falkner, N. Kretchmer, E. Rossi, 14, 119—133. Basle, Karger, 1975.
27. Davies P. A., Stewart A. L. Low-birth-weight infants: neurological sequelae and later intelligence. — *Brit. med. Bull.*, 1975, 31, 85—91.

28. *Davies P. A., Tizard J. P. M.* Very low birthweight and subsequent neurological defect (with special reference to spastic diplegia). — *Dev. med. and Child Neurol.*, 1975, **17**, 3—17.
29. *Douglas J. W. B.* «Premature» children at primary schools. — *Brit. med. J.*, 1960, **1**, 1008—1013.
30. *Douglas J. W. B., Gear R.* Children of low birthweight in the 1946 national cohort: behaviour and educational achievement in adolescence. — *Arch. Dis. in Childh.*, 1976, **51**, 820—827.
31. *Drillien C. M.* The social and economic factors affecting the incidence of premature birth. Part I. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Empire.*, 1957, **64**, 161—184.
32. *Drillien C. M.* The growth and development of the prematurely born infant. Edinburgh, Livingstone, 1964.
33. *Drillien C. M.* The incidence of mental and physical handicaps in school age children of very low birth weight II. — *Pediatrics*, 1967, **39**, 238—247.
34. *Drillen C. M.* Aetiology and outcome in low-birthweight infants. — *Dev. med. Child. Neurol.*, 1972, **14**, 563—574.
35. *Drillien C. M., Thomson A. J. M., Burgoyne K.* Low-birthweight children at early school-age: a longitudinal study. — *Dev. med. Child. Neurol.*, 1980, **22**, 26—47.
36. *Driscoll J. M. Jr., Driscoll Y. T., Stark R. I.* Mortality and morbidity in infants less than 1000 g birth weight. — *Pediatr. Research.*, 1980, **14**, 596 (Abstract).
37. *Dweck H. S., Cassidy G.* Glucose intolerance in infants of very low birth weight. I. — *Pediatrics*, 1974, **53**, 189—195.
38. *Egan E. A., Buckwald S., Topper W. H. et al.* Extreme prematurity (600—799 g): survival and early follow-up. — *Pediatr. Research*, 1980, **14**, 433 (Abstract).
39. *Eto K.* Studies on the physical and mental development of prematurely born children from the viewpoint of social medicine. — *Psychiatr. Neurol. Japonica*, 1966, **68**, 609—628.
40. *Fancourt R., Campbell S., Harvey D., Norman A. P.* Follow-up study of small-for-dates babies. — *Br. med. J.*, 1976, **1**, 1435—1437.
41. *Field T. M., Dempsey J. R., Shuman H. H.* Developmental assessments of infants surviving the respiratory distress syndrome. — In: *Infants Born at Risk*, edited by T. M. Field, 261—280. New York, S. P. Medical and Scientific Books, 1979.
42. *Fitzhardinge P. M.* Follow-up studies on the low birth weight infant. — *Clin. in Perinatol.*, 1976, **3**, 503—516.
43. *Fitzhardinge P. M., Kalman E., Ashby S., Pape K. E.* Present status of the infant of very low birth weight treated in a referral neonatal intensive care unit in 1974. In: *Major Mental Handicap: Methods and Costs of Prevention*, edited by K. Elliott, M. O'Conner, Ciba Foundation Symposium No. 59, 139—144. Amsterdam, Elsevier, 1978.
44. *Fitzhardinge P. M., Pape K., Arstikaitis M. et al.* Mechanical ventilation of infants of less than 1,501 gm birth weight: health, growth and neurologic sequelae. — *J. Pediatr.*, 1976, **88**, 531—541.
45. *Fitzhardinge P. M., Ramsay M.* The improving outlook for the small prematurely born infant. — *Dev. med. Child Neurol.*, 1973, **15**, 447—459.
46. *Francis-Williams J., Davies P. A.* Very low birthweight and later intelligence. — *Dev. med. Child Neurol.*, 1974, **16**, 709—728.
47. *Gross S. J., Kosmetatos N., Grimes C. T., Williams M. L.* Newborn head size and neurological status. Predictors of growth and development of low birth weight infants. — *Am. J. Dis. Childr.*, 1978, **132**, 753—756.
48. *Hagberg B.* Epidemiological and preventive aspects of cerebral palsy and severe mental retardation in Sweden. — *Eur. J. Pediatr.*, 1979, **130**, 71—78.
49. *Hagberg B., Hagberg G., Olow I.* The changing panorama of cerebral palsy in Sweden, 1954—1970. I. Analysis of the general changes. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1975, **64**, 187—192.

50. *Hagberg B., Hagberg G., Olow I.* The changing panorama of cerebral palsy in Sweden, 1954—1970. II. Analysis of the various syndromes.—*Acta Paediatr. Scand.*, 1975, **64**, 193—200.
51. *Harper P. A., Fischer L. K., Rider R. V.* Neurological and intellectual status of prematures at three to five years of age.—*J. Pediatr.*, 1959, **55**, 679—690.
52. *Harrod J. R., L'Heureux P., Wangensteen O. D., Hunt C. E.* Long-term follow-up severe respiratory distress syndrome treated with IPPB.—*J. Pediatr.*, 1977, **84**, 277—286.
53. *Harvey D. R., Prince J., Bunton W. J., Campbell S.* Abilities of children who were small for dates at birth and whose growth in utero was measured by ultrasonic cephalometry.—*Pediatr. Research*, 1976, **10**, 891 (Abstract).
54. *Hess J. H., Mohr G. J., Bartelme P. F.* The Physical and Mental Health of Prematurely Born Children. Illinois, University of Chicago, 1934.
55. *Howard P. J., Worrell C. H.* Premature infants in later life. Study of intelligence and personality of 22 premature infants at ages 8 to 19 years.—*Pediatrics*, 1952, **9**, 577—584.
56. *Hughes-Davies T. H.* Conservative care of the newborn baby.—*Arch. Dis. Childh.*, 1979, **54**, 59—61.
57. *Johnson J. D., Malachowski N. C., Grobstein R. et al.* Prognosis of children surviving with the aid of mechanical ventilation in the newborn period.—*J. Pediatr.*, 1974, **84**, 272—276.
58. *Jones R. A. K., Cummins M., Davies P. A.* Infants of very low birthweight: a 15-year analysis.—*Lancet*, 1979, **1**, 1332—1335.
59. *Kamper J.* Long term prognosis of infants with severe idiopathic respiratory distress syndrome: II. Cardio-pulmonary outcome.—*Acta Paediatr. Scand.*, 1978, **67**, 71—76.
60. *Kitchen W. H., McDougall A. B., Naylor F. D.* A longitudinal study of very low-birthweight infants. III: Distance growth at eight years of age.—*Dev. med. Child Neurol.*, 1980, **22**, 163—171.
61. *Kitchen W. H., Rickards A., Ryan M. M. et al.* A longitudinal study of very low-birthweight infants. II: results of controlled trial of intensive care and incidence of handicaps.—*Dev. med. Child Neurol.*, 1979, **21**, 582—589.
62. *Kitchen W. H., Ryan M. M., Bickards A. et al.* A longitudinal study of very low-birthweight infants. I: study design and mortality rates.—*Dev. med. Child Neurol.*, 1978, **20**, 605—618.
63. *Kitchen W. H., Ryan M. M., Rickards A. et al.* A longitudinal study of very low birthweight infants. IV: an overview of performance at eight years of age.—*Dev. med. Child Neurol.*, 1980, **22**, 172—188.
64. *Klaus M., Kennell J. H.* Maternal-Infant Bonding. St. Louis, Mosby, 1976.
65. *Klein M., Stern L.* Low birthweight and the battered child syndrome.—*Amer. J. Dis. Childh.*, 1971, **122**, 15—18.
66. *Knobloch H., Rider R., Harper P., Pasamanick B.* Neuropsychiatric sequelae of prematurity. A longitudinal study.—*J. Am. med. Associat.*, 1956, **161**, 581—585.
67. *Krishnamoorthy K. S., Shannon D. C., DeLong G. R. et al.* Neurologic sequelae in the survivors of neonatal intraventricular hemorrhage.—*Pediatrics*, 1979, **64**, 233—237.
68. *Lipsitt L. P.* Learning assessments and interventions for the infants born at risk.— In: *Infants Born at Risk*, edited by T. M. Field, 145—169, New York, S. P. Medical and Scientific Books, 1979.
69. *Lubchenco L. O., Bard H., Goldman A. L. et al.* Newborn intensive care and long-term prognosis.—*Dev. med. Child Neurol.*, 1974, **16**, 421—431.
70. *Lubchenco L. O., Horner F. A., Reed L. H. et al.* Sequelae of premature birth. Evaluation of premature infants of low birth weights at ten years of age.—*Am. J. Dis. Childh.*, 1963, **106**, 101—115.
71. *Marriage K. J., Davies P. A.* Neurological sequelae in children surviving mechanical ventilation in the neonatal period.—*Arch. Dis. Childh.*, 1977, **52**, 176—182.

72. Masi W. Supplemental stimulation of the premature infant.— In: *Infants Born at Risk*, edited by T. M. Field, 367—387. New York, S. P. Medical and Scientific Books, 1979.
73. McDonald A. D. *Children of Very Low Birth Weight*. London, Heinemann, 1967.
74. Mitchell R. G. The nature and causes of disability in childhood. In: *Neurodevelopmental Problems in Early Childhood. Assessment and Management*, edited by C. M. Drillien, M. B. Drummond, 1. Oxford, Blackwell, 1977.
75. Moylan F. M. B., Seldin E. B., Shannon D. C., Todres I. D. Defective primary dentition in survivors of neonatal mechanical ventilation—*J. Pediatr.*, 1980, **96**, 106—108.
76. Neligan G. A., Kolvin I., Scott D. M., Garside R. F. Born too soon or born too small.—*Clin. Develop. med.*, 1976, **61**, London, Heinemann.
77. Nelson R., Resnick M., Nelson L. *et al.* Differential outcomes: Mortality and morbidity for extremely premature infants.—*Pediatr. Res.*, 1980, **14**, 437 (Abstract).
78. Northway W. H., Jr., Rosan R. C., Porter D. Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia.—*New Engl. J. med.*, 1967, **276**, 357—368.
79. Pape K. E., Armstrong D. L., Fitzhardinge P. M. Central nervous system pathology associated with mask ventilation in the very low birthweight infant: a new etiology for intracerebellar hemorrhages.—*Pediatrics*, 1976, **58**, 473—483.
80. Pape K. E., Wigglesworth J. S. Haemorrhage, ishaemia and the perinatal brain.—*Clin. Dev. med.*, 1979, No. **69/70**, London, Spastics International Medical Publications.
81. Papile L. A., Munsick G., Weaver N., Pecha S. Cerebral intraventricular hemorrhage (CVH) in infants <1500 grams: developmental follow-up at one year.—*Pediatr. Res.*, 1979, **13**, 528 (Abstract).
82. Pharoah P. O. D., Alberman E. D. Mortality of low birthweight infants in England and Wales, 1953—1977.—*Arch. Dis. Childh.*, 1980 (in press).
83. Rawlings G., Reynolds E. O. R., Stewart A., Strang L. B. Changing prognosis for infants of very low birth weight.—*Lancet*, 1971, **1**, 516—519.
84. Reynolds E. O. R., Aghizadeh A. Improved prognosis of infants mechanically ventilated for hyaline membrane disease.—*Arch. Dis. Childh.*, 1974, **49**, 505—515.
85. Robinson N. M., Robinson H. B. A follow-up study of children of low birth weight and control children at school age.—*Pediatrics*, 1965, **35**, 425—433.
86. Rothberg A. D., Maisels M. J., Bagnato S. Outcome for infants weighing 1250 grams or less at birth.—*Pediatr. Res.*, 1980, **14**, 636 (Abstract).
87. Sabel K. G., Olegard R., Victorin L. Remaining sequelae with modern perinatal care.—*Pediatr.*, 1976, **57**, 652—658.
88. Stahlman M. L., Hedvale G., Dolanski I. *et al.* A six-year follow-up of clinical hyaline membrane disease.—*Pediatr. Clin. North Am.*, 1973, **20**, 433—446.
89. Stanley F. J., Alberman E. D. Infants of very low birthweight. I: Perinatal factors affecting survival.—*Dev. med. Child Neurol.*, 1978, **20**, 300—312.
90. Steiner E., Sanders K. M., Phillips E. C. K., Maddock C. R. Very low birth weight children at school age: comparison of neonatal management methods.—*Brit. med. J.*, 1980, **281**, 1237—1240.
91. Stewart A. L., Reynolds E. O. R. Improved prognosis for infants of very low birthweight.—*Pediatr.*, 1974, **54**, 724—735.
92. Stewart A. L., Turcan D. M., Rawlings G., Reynolds E. O. R. Prognosis for infants weighing 1000 g or less at birth.—*Arch. Dis. Childh.*, 1977, **52**, 97—104.
93. Stewart A., Turcan D., Rawlings G. *et al.* Outcome for infants at high risk of major handicap.— In: *Major Mental Handicap: Methods and Costs of Prevention*, edited by K. Elliott, M. O'Connor. Ciba Foundation Symposium No. **59**, 151—164. Amsterdam, Elsevier, 1978.

94. *Stocks J., Godfrey S., Reynolds E. O. R.* Airway resistance in infants after various treatments for hyaline membrane disease: special emphasis on prolonged high levels of inspired oxygen. — *Pediatrics*, 1978, **61**, 178—183.
95. *Thompson T., Reynolds J.* The results of intensive care therapy for neonates. I. Overall neonatal mortality rates. II. Neonatal mortality rates and long-term prognosis for low birthweight neonates. — *J. Perinatal med.*, 1977, **5**, 59—75.
96. *Tuck S., Ment L. R.* A follow-up study of very low birthweight infants receiving ventilatory support by face mask. — *Dev. med. Child Neurol.*, 1980, **22**, 633—641.
97. *Vohr B. R., Oh W., Rosenfield A. G.* The preterm small-for-gestational age infant: a two-year follow-up study. — *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1979, **133**, 425—431.
98. *Wiener G.* Scholastic achievement at age 12—13 of prematurely born children. — *J. Spec. Educ.*, 1968, **2**, 237—250.
99. *Wiener G., Rider R. V., Oppel W. C. et al.* Correlates of low birthweight: psychological status at 6—7 years of age. — *Pediatrics*, 1965, **35**, 434—444.
100. *Wiener G., Rider R. V., Oppel W. C., Harper P. A.* Correlates of low birthweight: psychological status at eight to ten years of age. — *Pediatr. Research*, 1968, **2**, 110—118.
101. *Wilson M. G., Parmelee A. H., Jr., Huggins M. H.* Prenatal history of infants with birth weights of 1500 grams or less. — *J. Pediatr.*, 1963, **63**, 1140—1150.
102. *Wong C., Beardsmore C., Stocks J., Silverman M.* (personal communication).
103. *Workshop* on bronchopulmonary dysplasia. — *J. Pediatr.*, 1979, **95**, 815—920.
104. *Wright F. H., Blough R. R., Chamberlin A. et al.* A controlled follow-up study of small prematures born from 1952 through 1956. — *Am. J. Dis. Childh.*, 1972, **124**, 506—521.

18. НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

М. Г. ЭЛДЕР (M. G. ELDER)

Прежде, чем рассматривать перспективы развития науки в данной области, следует рассмотреть ее состояние в настоящее время. После того как поставлен диагноз угрозы или начала преждевременных родов (здесь необходимо подчеркнуть трудность постановки этого диагноза в некоторых случаях), часто назначается один из токолитических препаратов для перорального или парентерального введения, а дополнительно могут быть назначены кортикостероиды и антибиотики. Обоснование попыток предотвратить развитие преждевременных родов заключается в том, чтобы выиграть время, необходимое для увеличения продукции сурфактанта либо естественным путем, либо в результате ферментной стимуляции с помощью вводимых в организм матери кортикостероидов, и, таким образом, снизить частоту РДС. Влияние других факторов, например, антенатальной и интранатальной гипоксии, на частоту РДС требует тщательного анализа. Эффективная профилактика и лечение любой патологии невозможны без понимания ее этиологии. На многие вопросы ответы нельзя получить до тех пор, пока не будут выяснены сложные механизмы взаимодействия между явлениями, предшествующими родам и вызывающими роды. Например, каково влияние истмико-цервикальной недостаточности в этиологии преждевременных родов и, следовательно, каковы преимущества наложения швов на шейку матки? Чтобы ответить на этот вопрос, потребуется широкое перспективное исследование с индивидуальным контролем силами многих центров. Однако проведение такого исследования затруднено тем, что многие врачи придерживаются своих мнений, исходя из личного клинического опыта, и предпочитают принимать хоть какие-то меры, чем бездействовать. Тем не менее, несмотря на эти трудности, организация такого исследования относится к числу первоочередных задач.

Второй невыясненный вопрос: какой токолитический препарат дает оптимальный эффект? Или даже: дают ли токолитические средства больший эффект, чем только соблюдение постельного режима? Современные разногласия по этому вопросу подробно обсуждаются в разделах 7—9.

Сравнительное изучение действия двух токолитических препаратов провести несложно. И изучение этого вопроса, хотя и в ограниченных масштабах, помогло достичь современного уровня знаний по этому вопросу. Тем не менее необходимы иссле-

дования по сравнению эффективности применения β -миметических препаратов с контрольными наблюдениями, где эта терапия не применялась, чтобы обосновать как профилактическое, так и терапевтическое назначение этих препаратов.

Третьим неясным вопросом остается применение кортикостероидов для снижения частоты РДС. Доводы в пользу этого лечения и против него приводились в разделах 10, 11. Кортикостероиды дают эффект только в определенные сроки беременности и на ограниченном отрезке времени. В настоящее время в некоторых центрах их назначают необдуманно, ограничивая этим преимущества кортикостероидной терапии и повышая риск внутриутробной инфекции в случаях разрыва плодных оболочек, а также опасность любых побочных действий применения лекарств. Необходимо дальнейшее изучение физиологии продукции сурфактанта и факторов, оказывающих влияние на этот процесс, а также более четкое определение возможной пользы и риска. При всей очевидности трудностей, связанных с организацией таких клиничко-лабораторных исследований, последние необходимы для внесения ясности в сегодняшнюю запутанную клиническую ситуацию.

Недостаточно изучены частота возникновения и роль внутриутробной инфекции в развитии преждевременных родов. В этой связи возникают следующие вопросы:

1. Предшествует хориоамнионит разрыву плодного пузыря или развивается после?
2. Какова роль инфекции в развитии сократительной деятельности миометрия?
3. Увеличивается ли продукция и выделение простагландинов в инфицированных плодных оболочках?
4. Оказывают ли бактериальные эндотоксины действие на активность миометрия?
5. Каковы бактерицидные вещества в околоплодной жидкости и какие факторы на них воздействуют?
6. Повышает ли применение кортикостероидов риск внутриутробного инфицирования?

Нам известно, что часто инфекции плода, стремительно развиваясь, приводят к его гибели, но действие, оказываемое небольшими количествами бактериальных эндотоксинов, пока не установлено.

Для адекватной оценки эффективности лекарственной терапии, а также влияния недоношенности и коррекции связанных с ней нарушений требуется длительное наблюдение за недоношенными детьми, особенно за теми, кто родился с очень низкой массой тела.

Такие нарушения, как ретролентальная фиброплазия, бронхолегочная дисплазия и некротизирующий энтероколит, несомненно, представляют серьезную проблему и обусловлены, полностью или частично, терапией, необходимой для выживания ребенка с низкой массой тела.

Большую трудность представляет оценка психомоторной недостаточности в результате недоношенности, особенно у детей, родившихся с очень низкой массой тела, наряду с оценкой возможных влияний внутриутробной лекарственной терапии. Широкое применение метода неврологической оценки поворожденных, описанного в разделе 16, даст ценную информацию о ранней стадии жизни ребенка, в дополнение к результатам тщательно спланированных исследований по изучению отдаленных результатов, описанных в разделе 17.

Прежде чем внедрять в широкую практику интенсивную терапию новорожденных с очень низкой массой тела, мы должны быть уверены, что не принесем этим больше вреда, чем пользы, и что риск ятрогенных нарушений психофизического развития сведен до минимума.

До сих пор не установлено, какой метод родоразрешения является оптимальным для недоношенного ребенка. Многие авторы придерживаются точки зрения, что в случаях очень низкой массы тела и тазового предлежания показано кесарево сечение. Этот вопрос обсуждался в разделах 12 и 14, так же как и вопрос о целесообразности кесарева сечения в случаях головного предлежания детей с низкой массой тела. Необходим обширный перспективный анализ результатов различных способов родоразрешения с организацией надлежащего контроля; и в этом случае мнения отдельных врачей, особенно по такому сложному вопросу, как метод родоразрешения, чрезвычайно затрудняют задачу, которая, тем не менее требует решения. Независимо от метода родоразрешения, акушер должен обеспечить ведение беременности и родов таким образом, чтобы как можно меньше подвергать недоношенного ребенка риску относительно антенатальной или интранатальной гипоксии или травмы. Создается впечатление, что родоразрешение методом кесарева сечения, с разрезом в нижнем сегменте матки в тех случаях, когда масса тела ребенка превышает 1000 г, до наступления гипоксических нарушений, снижает вероятность РДС независимо от того, назначались ли кортикостероиды или β -миметические препараты.

И наконец, до настоящего времени не решен вопрос о том, куда госпитализировать таких беременных. Получат ли они и рожденные ими дети необходимый уход в районных больницах, или им следует обращаться в специализированные региональные центры, обеспечивающие квалифицированную неонатальную и акушерскую помощь? Преимущества первого варианта, как, например, легкость посещений и установление психологических связей между матерью и недоношенным ребенком, находящимся в отделении интенсивной терапии, и недостатки второго варианта относительно кратковременны. А отдаленная угроза психофизической неполноценности, несомненно, гораздо более опасна, и если ее можно ограничить, то создание региональных специализированных центров вполне оправданно.

Оптимальная тактика ведения преждевременных родов еще не определена, и в настоящей, довольно запутанной ситуации, интересам матери и ребенка в наибольшей степени отвечало бы объединение усилий акушеров и неонатологов. Этот совместный подход будет плодотворным только при условии взаимной заинтересованности, высокой квалификации персонала и преданности делу улучшения ухода за недоношенным ребенком. Необходимую высокую медицинскую квалификацию, большой штат поддерживающего среднего персонала, а также сложное оборудование для мониторингового наблюдения и лабораторных исследований могут обеспечить только региональные центры. Попытки расширить их сеть приведут лишь к распылению средств, необходимых для оказания медицинской помощи на оптимальном уровне, и задержат разработку новых лечебных тактик.

- Аборт искусственный, влияние на преждевременные роды 62
- АКТГ, введение плоду, влияние на родоразрешение 12
- Амнионит, развитие, влияние продолжительности безводного промежутка 82
- Амниотомия при вызывании родов 195
- Анальгезия-анестезия при родоразрешении 232
- Анамнез акушерский, влияние на преждевременные роды 51
- Аномалии развития плода врожденные, ведение преждевременных родов 223
- Антагонисты кальция, применение для сохранения беременности 143
- Апноэ недоношенных 243
- — — риск скорострительной смерти 243
- Аппендицит, влияние на преждевременные роды 67
- Безводный промежуток, влияние на развитие дистресс-синдрома респираторного 83**
- — — — амнионита 82
- — — — сепсиса неонатального 82
- Беременная, контроль во время вливания β -миметиков 133
- — — — после вливания β -миметиков 133
- Беременность доношенная, уровень простагландинов 18
- — — исход, оценка, системы 52
- — — многоплодная, влияние на преждевременные роды 68
- — — недоношенная, влияние возраста матери 31
- — — — исхода предыдущих беременностей 25
- — — — кровотечения маточного 34
- — — — массы тела матери 25
- — — — местожительства матери 25
- — — — образования матери 34
- — — — принадлежности расовой 25
- — — — — социальной 25
- — — — профессии матери 25
- — — — семейного положения 31
- — — — ухода антенатального 25
- — — — числа предыдущих родов 25
- — — — связь с паритетом 28, 29
- — — — сроки, тенденция к повторению 27
- — — — сохранение, применение прогестерона 140
- — — — этанола 142
- Бетаметазон, применение при дистресс-синдроме респираторном 13, 169
- Бишопа скала 193
- Болезнь гиалиновых мембран 165
- — — — лечение 166
- — — — осложнения 166
- — — — — бронхолегочная дисплазия 166
- — — — — кровоизлияние внутричерепное 167
- — — — гипертоническая, влияние на преждевременные роды 66
- Бронхолегочная дисплазия при болезни гиалиновых мембран 166
- Ведение преждевременных родов 214**
- Верапамил 144
- Воды околоплодные, отхождение, диагностика ранняя 200
- Возраст матери, влияние на преждевременные роды 31, 50
- Врожденные пороки развития матки, влияние на преждевременные роды 64
- Выживаемость недоношенных, зависимость от массы тела 227
- — — — — способа родоразрешения 228
- — — — — срока беременности 227
- Гидрокортизон, применение при дистресс-синдроме респираторном 169
- Глюкоза, применение у новорожденных, последствия 270
- Глюкокортикоиды, введение пренатальное 170
- — — — — воздействие на ребенка отдаленное 171
- — — — — применение, целесообразность 168
- — — — — токсичность острая 170
- — — — — хроническая 170
- Гормоны и преждевременные роды 11
- — — — — стероидные, действие на развивающийся организм отрицательное 178

- — — — — положительное 178
- — — — — польза возможная 178
- — — — — применение клиническое, нача-
ло 176
- — — — — неправильное 177
- — — — — ограничение 178
- — — — — опасность потенциалная
179
- — — — — роль в созревании легких пло-
да 175

- Дексаметазон, применение при дис-**
тресс-синдроме респираторном 169
- Диабет, влияние на преждевременные**
роды 66
- вызывание преждевременных ро-
дов 190
- Дистресс-синдром респираторный,**
предотвращение 13
- — — — — применение гидрокортизона 169
- — — — — кортикостероидов 165
- — — — — профилактика, бетаметазон 169
- — — — — гормоны стероидные 169
- — — — — дексаметазон 169
- — — — — исследования клинические
169
- — — — — развитие, влияние продолжи-
тельности безводного промежутка 83
- — — — — у недоношенных, влияние на
смертность 242
- — — — — уровень кортизола в плазме
недоношенных 11

- Желтуха ядерная у недоношенных 244**
- Заболевания матери, влияние на**
преждевременные роды 51
- — — — — вызывание родов 187
- Значение проблемы преждевременных**
родов 9

- ИВЛ у новорожденных, последствия**
270
- Иглоукальвание, применение при уг-**
розе преждевременных родов 89
- Изоксуприн, влияние на неонаталь-**
ные осложнения 101
- Ингибиторы простагландинсинтазы,**
действие токолитическое 148
- — — — — нарушения сердечно-легочные
новорожденных 158
- — — — — — — — — плода 158
- — — — — — — — — применение для сохранения бе-
ременности 144
- — — — — — — — — риск для новорожденного 157
- — — — — — — — — плода 153
- — — — — — — — — сердечно-легочное кро-
вообращение, нарушение 153
- — — — — — — — — эффективность клиническая 150
- Индекс прогностический Федрика 54**
- Индометацин, применение при угрозе**
преждевременных родов 89

- Интубация назотрахеальная у ново-**
рожденных, последствия 270
- трахеи у новорожденных, послед-
ствия 270
- Инфекция внутриутробная и прежде-**
временные роды 69
- — — — — — — — — исследования дальней-
шие 293
- — — — — — — — — у недоношенных 247

- Катетеризация сосудов пуповины у**
новорожденных, последствия 270
- Кесарево сечение 183**
- — — — — — — — — выживаемость новорожденного
184
- — — — — — — — — рекомендации к проведению
226
- — — — — — — — — смертность новорожденного 185
- — — — — — — — — перinataльная 186
- — — — — — — — — срок беременности минималь-
ный 184
- — — — — — — — — у детей с различной массой те-
ла 225
- Кислород, использование у новорож-**
денных, последствия 270
- Конизация шейки матки, влияние на**
преждевременные роды 63
- Кортизол, введение плоду, влияние**
на родоразрешение 12
- — — — — — — — — увеличение продукции надпочечни-
ками плода, значение для прежде-
временных родов 11
- — — — — — — — — уровень в плазме недоношенных
при дистресс-синдроме 11
- Кортикостероиды 165**
- — — — — — — — — при дистресс-синдроме респира-
торном 165
- — — — — — — — — целесообразность применения 175
- Кровоизлияние в желудочки мозга**
у недоношенных 244
- — — — — — — — — — — — — — — прогноз 245
- Кровотечение во время беременности,**
влияние на недонашивание 36
- — — — — — — — — — — — — — — дородовое, вызывание преждевре-
менных родов 193
- — — — — — — — — — — — — — — и преждевременные роды 223
- Курение матери, влияние на прежде-**
временные роды 64

- Лактоген плацентарный, изменение**
уровня при родах преждевремен-
ных 16

- Масса тела плода, родившегося от**
преждевременных родов 215
- Медицинский реестр рождаемости в**
Норвегии 26
- Многоводие, влияние на преждевре-**
менные роды 68

- Надпочечники плода, гиперплазия,**
влияние на пролонгирование бере-
менности 13

- — масса, влияние на пролонгирование беременности 13
- Наложение швов на шейку матки профилактическое 16
- Нарушения психофизического развития, определение 276
- Недоношенность, аспекты психологические 285
- влияние возраста матери 31
- — исхода предыдущих беременностей 25
- — кровотечения маточного 36
- — массы тела матери 25
- — местожительства матери 25
- — образования матери 34
- — отслойки плаценты 37
- — паритета 29
- — предлежания плаценты 37
- — принадлежности расовой 25
- — — социальной 25
- — профессии матери 25
- — семейного положения 33
- — токсикоза 35
- — ухода антенатального 25
- — числа предыдущих беременностей 25
- — исход 267
- — неправильное положение плода 38
- — определение 23, 215
- — состояние новорожденного, определение 39
- — тенденция к повторению 27
- — факторы риска 45
- Недоношенный ребенок, апноэ 243
- — — риск скоропостижной смерти 243
- — — асфиксия 240
- — — выживаемость при родах не-травматических 9
- — — желтуха ядерная 244
- — — инфекция 247
- — — кровоизлияние в желудочки мозга 244
- — — — — прогноз 245
- — — — — лечение 238
- — — — — нарушения психофизические способствующие факторы 280
- — — — — болезнь гиалиновых мембран 282
- — — — — задержка роста плода 284
- — — — — кровоизлияния в желудочки мозга 282
- — — — — респираторные нарушения 282
- — — — — физическое развитие 284
- — — — — обслуживание перинатальное 249
- — — — — питание 246
- — — — — недостаточное 246
- — — — — профилактические мероприятия 239
- — — — — психосоциальные проблемы в семье 249
- — — — — развитие дальнейшее 267
- — — — — неполноценности, механизм 239
- — — — — низкой массой тела, смертность 267, 274
- — — — — — — частота психофизических нарушений 267, 274
- — — — — — — температурные условия, создание 239
- — — — — — — терапия интенсивная, результаты современных исследований 275
- — — — — — — уход в родовом блоке 241
- — — — — — — перитальный 268
- — — — — — — традиционный, период 1900—1940 гг. 272
- — — — — — — — — 1941—1960 гг. 273
- — — — — — — — — результаты современных исследований 272
- — — — — — — фиброплазия ретролентальная 248
- — — — — — — целесообразность выхаживания 251
- Недостаточное питание недоношенных 245
- Недостаточность истмико-цервикальная, влияние на преждевременные роды 67
- Низкая масса тела при рождении, термин, применение 24
- Нифедипин 144
- Новорожденные здоровые, поза 263
- — — — — недоношенные, выживаемость, зависимость от массы тела 227
- — — — — — — способа родоразрешения 228
- — — — — — — — — срока беременности 227
- — — — — — — — — при массе тела 501—750 г 9
- — — — — — — — — — — 751—1000 г 9
- — — — — — — — — — — 1001—1500 г 9
- — — — — — — — — — — 1501—2000 г 9
- — — — — — — — — — — 2001—2500 г 9
- — — — — ИВЛ при помощи маски, последствия 270
- — — — — интубация назотрахеальная, последствия 270
- — — — — — — трахеи, последствия 270
- — — — — — — искусственная вентиляция легких, последствия 270
- — — — — — — масса тела низкая и недоношенность 41
- — — — — — — — — паритет 28, 41

- — назначение глюкозы, последствия 270
- — осложнения сердечно-легочные при введении матери ингибиторов простагландинсинтазы 157
- — оценка 134
- — — неврологическая 254
- — — критерии 256
- — — методика 255
- — — параметры отдельные в ба-лах 260
- — — протокол 257
- — переливания крови повторные, последствия 270
- — питание полностью паренте-ральное, последствия 270
- — поза 263
- — пороки развития 39, 40
- — риск дистресс-синдрома респи-раторного 203
- — — — при ацидозе плода 203
- — — — — изменении ритма сердцебиения плода 203
- — — — — низкой оценке по шкале Апгар 203
- — смертность в зависимости от способа родоразрешения 185
- — состояние при недоношенной беременности 39
- — — терапевтические мероприятия, последствия 270
- — — терапия интенсивная 205
- — — инфузионная, последствия 270
- — — терапия, катетеризация сосудов пуповины, последствия 270
- — — — помещение в кювет, послед-ствия 270
- — — — применение щелочей, послед-ствия 270
- — — — транспортировка 204
- Оболочки плодные, разрыв прежде-временный 69, 73**
- — — — ведение беременности 78
- — — — выживаемость перина-тальная 81
- — — — диагностика 77
- — — — осложнения 76
- Образование матери, влияние на преждевременные роды 34**
- отца, связь с преждевременными родами матери 34
- Околоплодные воды, отхождение, ди-агностика ранняя 200**
- — — — и преждевременные роды 224
- Окситоцин, уровень во время бере-менности 18, 19**
- Орципреналин, применение при угро-зе преждевременных родов 89**
- Осложнения беременности, влияние на преждевременные роды 35**
- Отек легких при назначении беремен-ным токолитических препаратов в сочетании с кортикостероидами 98**
- Отслойка плаценты и паритет 37**
- — — — преждевременные роды 37
- Паритет 28**
- влияние на недонашивание бере-менности 28
- — — — низкую массу тела ново-рожденного 28
- — — — перинатальную смертность 42
- — — — преждевременные роды 50
- — — — и неправильное положение плода 38
- — — — связь с возрастом матери 31
- Пережатие пуповины 232**
- Переливания крови повторные у но-ворожденных, последствия 270**
- Перенашивание, термин, применение 24**
- Пиелонефрит острый, влияние на преждевременные роды 67**
- Питание недоношенных 246**
- Плод, аномалии развития врожден-ные, ведение преждевременных ро-дов 223**
- гибель, досрочное родоразрешение 193
- задержка роста, вызывание преж-девременных родов 191
- кровообращение сердечно-легочное, нарушение при применении ингиби-торов простагландинсинтазы 153, 156
- недоношенный, состояние во время родов 203
- пороки развития, несовместимые с жизнью, досрочное родоразрешение 193
- Плодные оболочки, разрыв прежде-временный 69, 73**
- — — — ведение беременности 78
- — — — выживаемость перина-тальная 81
- — — — диагностика 77
- — — — осложнения 76
- Плодный пузырь, целость, влияние на прогноз 224**
- Положение плода неправильное, влияние на преждевременные роды 68**
- — — — связь с паритетом 38
- Предлежание тазовое и паритет 37**
- — — — преждевременные роды 37

- Преждевременные роды, активность
- маточная, определение 218
 - — анальгезия-анестезия 232
 - — аспекты эндокринные 11
 - — ведение 222
 - — при врожденных аномалиях развития плода 223
 - — патологических состояниях 223
 - — влияние акушерского анамнеза 51
 - — — возраста матери 50
 - — — заболеваний матери 51
 - — — кровотечения во время беременности 36
 - — — паритета 50
 - — — токсикоза 35
 - — — уровня простагландина 145
 - — во втором триместре беременности 225
 - — выбор метода родоразрешения 229
 - — вызывание, кесарево сечение 183
 - — — методики 193
 - — — показания, болезнь гипертоническая 189
 - — — гибель плода 193
 - — — — диабет 190
 - — — — заболевания матери 187
 - — — — задержка роста плода 191
 - — — — кровотечение дородовое 189
 - — — — резус-изоиммунизация 192
 - — — срок беременности 183
 - — — диагностика 217
 - — — ошибочная 218
 - — — ранняя 200
 - — — трудности 106, 217
 - — — заранее запланированные 104
 - — — значение проблемы 9
 - — — и гормоны 11
 - — — контроль, назначение салбутамола 16
 - — — масса тела плода 215
 - — — наблюдение мониторинговое 231
 - — — определение недоношенности 215
 - — — отслойка плаценты 37
 - — — отхождение вод 224
 - — — подавление 88
 - — — помощь акушерская 200
 - — — перинатальная 198
 - — — предупреждение, прогестагены 140
 - — — применение препаратов β -миметических 117
 - — — причины 62
 - — — аборт искусственный 62
 - — — аппендицит 67
 - — — беременность многоплодная 68
 - — — болезнь гипертоническая 66, 189
 - — — врожденные пороки развития матки 64
 - — — гибель плода 193
 - — — — диабет 66, 190
 - — — — заболевания матери 187
 - — — — задержка роста плода 191
 - — — — инфекция плода 69
 - — — — конизация шейки матки 63
 - — — — кровотечение дородовое 189
 - — — — курение матери 64
 - — — — многоводие 68
 - — — — недостаточность истмико-цервикальная 67
 - — — — пиелонефрит острый 67
 - — — — разрыв плодных оболочек преждевременный 69
 - — — — резус-изоиммунизация 192
 - — — — тазовое предлежание 68
 - — — — факторы внешние 103
 - — — — — внутренние 103
 - — — — материнские 61
 - — — — плацентарные 68
 - — — — ятрогенные состояния 65
 - — — профилактика, наложение швов на шейку матки 16
 - — — — риск, оценка дородовая 209
 - — — — — степень 49
 - — — — — оценка 49
 - — — — — терапевтическое вмешательство 89
 - — — — — роль маточного кровотечения 223
 - — — — — увеличения продукции кортизола надпочечниками плода 11
 - — — — — смерть в неонатальном периоде 11
 - — — — — стадия, определение 220
 - — — — — степень раскрытия шейки матки 218
 - — — — — схватки, интенсивность 218
 - — — — — частота 218
 - — — — — тактика ведения при различной массе тела плода 225, 230, 231
 - — — — — терапия, влияние на материнскую заболеваемость 221
 - — — — — исследование рандомизированное с контролем 91
 - — — — — сравнительное с применением плацебо 92, 93
 - — — — — — цель 221
 - — — — — — транспортировка матери и плода 206
 - — — — — — новорожденного 206
 - — — — — — угроза, исследования дальнейшие 292

- — уровень лактогена плацентарного 16
- — — прогестерона 16
- — — эстрадиола 16
- — — факторы плацентарные 68
- — — прогностические 49
- — — риска 45
- — — связанные с плодом 68
- — — частота выживания детей 215
- — — эпидемиология 23
- Преждевременный разрыв плодной оболочки 73
 - — — ведение беременности 78
 - — — выживаемость перинатальная 81
 - — — — диагностика 77
 - — — — осложнения 76
- Препараты лекарственные, риск для матери 97
 - — — — плода 100
 - — — — β-миметические, влияние на новорожденного 126
 - — — — — плод 126
 - — — — — механизм действия 118
 - — — — — назначение матери, осложнения у плода 101
 - — — — — побочное действие на организм матери 122
 - — — — — применение для сохранения беременности 117
 - — — — — протокол-информация 129
 - — — — — ведение беременной до вливания препарата 133
 - — — — — — после вливания 133
 - — — — — — диагностика преждевременных родов 129
 - — — — — — доза 132
 - — — — — — лечение, критерий целесообразности 130
 - — — — — — побочное действие 131
 - — — — — — противопоказания 130
 - — — — — — распоряжения врача 134
 - — — — — — цель 130
 - — — — — — противопоказания 125
 - — — — — — эффективность 120
 - — — — — — токолитические, влияние на сократительную способность матки 102
 - — — — — — действие, оценка 148
 - — — — — — сочетание с кортикостероидами, отек легких 98
- Прогестагены, применение для сохранения беременности 140
- Прогестерон, влияние на развитие родовой деятельности 14
 - — — изменение уровня при родах преждевременных 16
 - — — применение для сохранения беременности 140
- Прогестероновая блокада родов 15
- Простагландин, применение при вызывании преждевременных родов 197
 - — — уровень влияние на преждевременные роды 145
 - — — — в крови периферической 146
 - — — — плазме 147
 - — — — при беременности доношенной 18
- Рандомизированное исследование 56, 91
- Резус-изоиммунизация, вызывание преждевременных родов 192
- Релаксин, применение при угрозе преждевременных родов 89
- Риск недонашивания беременности 27
 - — — преждевременных родов, оценка 49
 - — — — — системы 49
- Ритодрин, дозировка 132
 - — — — — назначение при контроле преждевременных родов 16
 - — — — — угрозе преждевременных родов 89
- Родовая деятельность и прогестерон 14
 - — — — — эстрогены 14
- Родовозбуждение досрочное, показания 189
 - — — — — гибель плода 193
 - — — — — диабет 190
 - — — — — задержка роста плода 191
 - — — — — кровотечение дородовое 189
 - — — — — резус-изоиммунизация 192
 - — — — — сложности 194
 - — — — — срок беременности 183
- Роды нетравматические, выживаемость недоношенных 9
 - — — — — преждевременные, активность маточная, определение 218
 - — — — — — анальгезия-анастезия 232
 - — — — — — аспекты эндокринные 11
 - — — — — — ведение 222
 - — — — — — при врожденных аномалиях развития плода 223
 - — — — — — патологических состояниях 223
 - — — — — — влияние акушерского анамнеза 51
 - — — — — — — возраста матери 50
 - — — — — — — заболеваний матери 51
 - — — — — — — кровотечения во время беременности 36
 - — — — — — — паритета 50
 - — — — — — — токсемии 35
 - — — — — — — уровня простагландина 145
 - — — — — — — во втором триместре беременности 225
 - — — — — — — выбор метода родоразрешения 229

- — вызывание, кесарево сечение 183
- — — методика 193
- — — показания, болезнь гипертоническая 180
- — — — гибель плода 193
- — — — диабет 190
- — — — заболевания матери 187
- — — — задержка роста плода 191
- — — — кровотечение дородовое 189
- — — — резус-изоиммунизация 192
- — — — срок беременности 183
- — — — диагностика 217
- — — — ошибочная 218
- — — — ранняя 200
- — — — трудности 106
- — — — заранее запланированные 104
- — — — значение проблемы 9
- — — — и гормоны 11
- — — — контроль, назначение салбутамола 16
- — — — масса тела плода 215
- — — — наблюдение мониторинговое 231
- — — — определение недоношенности 215
- — — — отслойка плаценты 37
- — — — отхождение вод 224
- — — — подавление 88
- — — — помощь акушерская 200
- — — — перинатальная 198
- — — — предупреждение, прогестагены 140
- — — — применение препаратов β -миметических 117
- — — — причины 62
- — — — аборт искусственный 62
- — — — аппендицит 67
- — — — беременность многоплодная 68
- — — — болезнь гипертоническая 66, 189
- — — — врожденные пороки развития матки 64
- — — — — гибель плода 193
- — — — — диабет 66, 190
- — — — — заболевания матери 187
- — — — — задержка роста плода 191
- — — — — инфекция плода 69
- — — — — конизация шейки матки 63
- — — — — кровотечение дородовое 189
- — — — — курение матери 64
- — — — — многоводие 68
- — — — — недостаточность истмико-цервикальная 67
- — — — — пиелонефрит острый 67
- — — — — разрыв плодных оболочек преждевременный 69
- — — — резус-изоиммунизация 192
- — — — тазовое предлежание плода 68
- — — — факторы внешние 103
- — — — — внутренние 103
- — — — — материнские 61
- — — — — плацентарные 68
- — — — — связанные с плодом 68
- — — — — ятрогенные состояния 65
- — — — профилактика, наложение швов на шейку матки 16
- — — — риск, оценка дородовая, трудности 209
- — — — — степень 49
- — — — — оценка 49
- — — — — терапевтическое вмешательство 89
- — — — — роль маточного кровотечения 223
- — — — — увеличения продукции кортизола надпочечниками плода 11
- — — — — смерть в неонатальном периоде 11
- — — — — стадия, определение 220
- — — — — степень раскрытия шейки матки 218
- — — — — схватки, интенсивность 218
- — — — — частота 218
- — — — — тактика ведения при различной массе тела плода 225, 230, 231
- — — — — терапия, влияние на материнскую заболеваемость 221
- — — — — исследование рандомизированное с контролем 91
- — — — — сравнительное с применением плацебо 92, 93
- — — — — цель 221
- — — — — транспортировка матери и плода 206
- — — — — новорожденного 206
- — — — — угроза, исследования дальнейшие 292
- — — — — при целом околоплодном пузыре 202
- — — — — уровень лактогена плацентарного 16
- — — — — прогестерона 16
- — — — — эстрадиола 16
- — — — — факторы прогностические 49
- — — — — акушерский анамнез 51
- — — — — возраст матери 50
- — — — — заболевания матери 50
- — — — — паритет 50
- — — — — промежуток времени между беременностями 51
- — — — — риска 45
- — — — — материнские 45
- — — — — осложнения беременности 45

- — — — — врожденный порок развития 45
- — — — — кровотечение 45
- — — — — неправильное положение плода 45
- — — — — отслойка плаценты 45
- — — — — предлежание 45
- — — — — токсикоз 45
- — — — — связанные с предыдущими родами 45
- — — — — связанные с плодом 68
- — частота выживания детей 215
- — эпидемиология 23

- Самбутамол, назначение при контроле преждевременных родов 16
- — угрозе преждевременных родов 89
- «Самоотбор на беременность» 28
- Семейное положение матери, влияние на недонашивание беременности 33
- Сепсис неонатальный, развитие, влияние продолжительности безводного промежутка 82
- Системы оценки риска, исследования рандомизированные с контролем 56
- — способность прогностическая 53
- Смертность неонатальная при назначении матерям этанола 96
- — снижение 268
- перинатальная, зависимость от паритета 42
- — снижение 95
- Сохранение беременности, применение антагонистов кальция 143
- Срок между беременностями, влияние на преждевременные роды 51
- Степень риска преждевременных родов, оценка, системы 52
- Сульфат магния, применение у беременных 104, 107
- Сурфактант, дефицит, терапия 171
- Тазовое предлежание, влияние на преждевременные роды 68
- Терапия инфузионная у новорожденных, последствия 270
- лекарственная, влияние на уровень недоношенности 94

- Тербуталин, дозировка 132
- применение при угрозе преждевременных родов 89
- Термин «недоношенность» 23
- «низкая масса тела при рождении» 24
- «перенашивание» 24
- Токсикоз беременности, влияние на преждевременные роды 35, 36

Угроза преждевременных родов, терапевтическое вмешательство 89

- Факторы преждевременных родов:
 - внешние 103
 - — — внутренние 103
 - — — материнские 61
 - — — плацентарные 68
 - — — прогностические 49
 - — — риска 45
 - — — связанные с плодом 68
- Федрика прогностический индекс 54
- Фенотерол, дозировка 133
- применение для профилактики недоношенности, результаты 94
- при угрозе преждевременных родов 89
- Фиброплазия ретролентальная у недоношенных 248

Шкала Бишопа 193
Шейка матки, степень раскрытия, шкала Бишопа 193

Щелочи, применение у новорожденных, последствия 270

- Эндокринные аспекты преждевременных родов 11
- Эпизиотомия 231
- Эстрадиол, изменение уровня при родах преждевременных 16
- Эстрогены, влияние на развитие родовой деятельности 14
- Этанол, применение для сохранения беременности 95, 107, 142
- — при угрозе преждевременных родов 89

Ятрогенные состояния, влияние на преждевременные роды 65