

В.М. Сидельникова,  
А.Г. Антонов

# **ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ.**

# **НЕДОНОШЕННЫЙ РЕБЕНОК**



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

В.М. Сидельникова,  
А.Г. Антонов

# **ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ.**

# **НЕДОНОШЕННЫЙ РЕБЕНОК**

**Руководство для врачей**



Москва  
Издательская группа  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2006

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Предисловие</i> .....	6
--------------------------	---

## **ЧАСТЬ I. Преждевременные роды**

Введение .....	11
<b>ГЛАВА 1. Факторы риска преждевременных родов</b> .....	<b>14</b>
1.1. Социально-экономические факторы риска преждевременных родов .....	14
1.2. Медицинские факторы риска преждевременных родов .....	22
1.3. Клинико-статистический анализ самопроизвольных преждевременных родов .....	26
1.4. Клинико-статистический анализ самопроизвольных преждевременных родов у первобеременных женщин .....	39
<b>ГЛАВА 2. Механизм сократительной деятельности матки при своевременных и преждевременных родах</b> .....	<b>50</b>
2.1. Утеротонины .....	52
2.2. Ингибиторы сократительной деятельности матки .....	54
2.3. Роль прогестерона в механизме родов .....	57
2.4. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (НРА) плода в механизме преждевременных родов .....	60
2.5. Роль окситоцина в механизме преждевременных родов .....	62
2.6. Роль простагландинов (PG) в механизме родоразрешения .....	63
2.7. Роль симпатoadреналовой системы матери в механизме родов .....	70
2.8. Некоторые биохимические показатели метаболической регуляции сократительной деятельности матки при преждевременных родах .....	71
2.9. Гормональные взаимоотношения в системе мать—плацента—плод при преждевременных родах .....	82

<b>ГЛАВА 3. Причины преждевременных родов и механизмы их развития</b> .....	92
3.1. Роль инфекции в развитии преждевременных родов .....	92
3.2. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности .....	97
3.3. Роль истмико-цервикальной недостаточности в преждевременных родах .....	99
3.4. Стимулирующая роль кортикотропин релизинг гормона в развитии преждевременных родов как следствие гипоксии плода .....	103
3.5. Многоплодная беременность – риск преждевременных родов .....	106
<b>ГЛАВА 4. Диагностика угрожающих преждевременных родов</b> .....	109
4.1. Состояние шейки матки как маркер преждевременных родов .....	110
4.2. Другие возможные маркеры преждевременных родов .....	114
4.3. Хорионический гонадотропин ( $\beta$ ХГ) и плацентарный лактоген .....	116
4.4. Диагностическая роль цитокинов как маркеров преждевременных родов .....	117
<b>ГЛАВА 5. Тактика ведения и лечения угрожающих преждевременных родов</b> .....	124
5.1. Принципы и методы токолитической терапии .....	129
5.2. Немедикаментозные методы терапии при угрозе прерывания беременности .....	155
5.3. Профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (РДС) .....	161
<b>ГЛАВА 6. Особенности течения и ведения самопроизвольных преждевременных родов</b> .....	167
6.1. Особенности сократительной деятельности матки при преждевременных родах .....	169
6.2. Профилактика быстрых преждевременных родов .....	185
<b>ГЛАВА 7. Преждевременные роды и их исход для плода (по материалам НИЦ АГиП РАМН) 2002–2003 гг.</b> .....	192

<b>ГЛАВА 8. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности</b> .....	207
<b>ГЛАВА 9. Профилактика преждевременных родов</b> .....	217
<i>Список литературы к I части</i> .....	270

## **ЧАСТЬ II. Недоношенный ребенок**

<b>ГЛАВА 10. Недоношенные дети. Внешние признаки и степень зрелости</b> .....	303
<b>ГЛАВА 11. Первичная и реанимационная помощь недоношенным детям в родильном зале</b> .....	309
<b>ГЛАВА 12. Лечебно-охранительный режим и мониторинг жизненно важных функций</b> .....	314
<b>ГЛАВА 13. Заболевания бронхолегочной системы у недоношенных детей</b> .....	327
<b>ГЛАВА 14. Гемодинамические проблемы у недоношенных детей</b> .....	355
<b>ГЛАВА 15. Церебральная патология у недоношенных детей</b> .....	366
<b>ГЛАВА 16. Нарушение физико-химического гомеостаза и их коррекция у недоношенных детей</b> .....	377
<b>ГЛАВА 17. Гипербилирубинемии у недоношенных детей</b> .....	385
<b>ГЛАВА 18. Нарушения функции почек у недоношенных детей</b> .....	402
<b>ГЛАВА 19. Некоторые инфекционные проблемы у недоношенных детей</b> .....	409
<i>Заключение</i> .....	444
<i>Список литературы ко II части</i> .....	446

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди важнейших проблем практического акушерства и неонатологии одно из первых мест занимает проблема преждевременных родов, так как именно преждевременные роды, самопроизвольные или индуцированные, определяют уровень перинатальной смертности и заболеваемости. На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной смертности и 65–75% детской смертности; мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при своевременных родах.

Перинатальная смертность недоношенных новорожденных во много раз выше, чем доношенных.

В нашей стране принято считать преждевременные роды со срока гестации 28 недель, а по рекомендациям ВОЗ преждевременные роды и перинатальную смертность считают с 22 недель беременности при массе плода 500 г.

Срок начала исчисления преждевременных родов вызывает много дискуссий, так как перинатальная смертность тем выше, чем меньше срок гестации. Чрезвычайно велики затраты на выхаживание глубоко недоношенных детей с массой при рождении менее 1000 г. Внедрение современных технологий выхаживания детей с экстремально низкой массой позволяет снизить перинатальную смертность, но при этом возрастает инвалидность с детства.

Преждевременные роды это не просто роды не в срок, это роды у больной матери больным ребенком. Причины преждевременных родов возникают задолго до их начала, нередко даже до зачатия. Если исходить из этой точки зрения, то основой нашей работы должно быть не досрочное родоразрешение, а профилактика тех осложнений, которые лежат в основе преждевременных родов.

Это тем более необходимо, так как применение большого арсенала токолитических средств при лечении угрожающих преждевременных родов в течение 30 лет не снизило частоту преждевременных родов и является по существу симптоматическим лечением, а не этиологическим.

Книга состоит из двух разделов:

I раздел — посвящен преждевременным родам,

II раздел — недоношенному ребенку. Мы полагаем, что акушерам необходимо знать исход преждевременных родов и те проблемы, которые встают перед неонатологами при выхаживании недоношенных детей, а неонатологам важно понимать этиологию досрочного родоразрешения, особенности течения и ведения преждевременных родов. Такая преемственность в понимании проблемы между акушерами и неонатологами повысит качество работы.

В книге представлены данные литературы последних лет, собственные наблюдения авторов, результаты работы коллектива отделения терапии и профилактики невынашивания беременности и отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Использованы материалы, полученные в совместных исследованиях с научными сотрудниками, врачами, аспирантами и докторантами отделения ОНБ: Мурашко Л.Е., Логиновой Н.Ф., Куликовой Е.К., Расуловой М.Х., Хачапуридзе Н.В., Балыевой Ж.З., Карибаевой Б.Ж., Крамарской Н.Б., Херц П., Бернат В., Тетрушвили Н.К. и отделения реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных: Байбариной Е.Н., Бурковой А.С., Рындиным А.Ю., Евтеевой Н.В., Ионовым О.В., Соколовской Ю.В., Крючко Д.С., Королевой В.В., Шариповой Л.В., Ленюшкиной А.А., Балашовой Е.Н.

В течение многих лет коллективы отделений ведут научную и клиническую работу в тесном сотрудничестве с отделениями и лабораториями НЦ АГиП РАМН. В этой монографии отражены результаты совместных исследований.

Авторы приносят глубокую благодарность этим коллективам за постоянную помощь в научной и клинической работе.

Особая благодарность — Борисовой О.С. за техническую помощь при подготовке книги.

Авторы надеются, что книга будет полезна врачам акушерам-гинекологам и неонатологам в их практической работе, и с благодарностью примут замечания.

akusher-lib.ru

# **Часть I**

## **Преждевременные роды**

akusher-lib.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема охраны здоровья матери и ребенка рассматривается как важнейшая составная часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения людей с самого раннего периода их жизни. Преждевременные роды – один из самых важных вопросов этой проблемы, так как они определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности. На долю недоношенных детей приходится до 70% ранней неонатальной смертности и 65–75% детской смертности. Мертворождаемость при преждевременных родах в 8–13 раз чаще, чем при своевременных родах.

По данным В. Суег и соавт. (1995), в США недоношенность и ее осложнения являются основной причиной смертности плода и новорожденных без аномалий развития и составляют 70% от общей перинатальной смертности. Отдаленные последствия недоношенности: нарушения психомоторного развития, слепота, глухота, хронические заболевания легких, церебральные параличи и т.д. — хорошо известны. По данным М. Наск и соавт. (1994), дети, рожденные массой менее 1500 г, в 200 раз чаще умирают новорожденными и, если выживают, в 10 раз чаще имеют неврологические и соматические осложнения, чем дети, рожденные массой более 2500 г. И даже если период новорожденности проходит без осложнений, то в школьные годы у большинства этих детей есть проблемы. За последние 30 лет в мире достигнуты большие успехи в выхаживании недоношенных детей, в результате чего значительно снижена младенческая смертность, ближайшая и отдаленная заболеваемость, но частота преждевременных родов в последние годы не снижается, а, напротив, увеличивается, особенно в развитых странах.

По данным К. Damus (2000), в США за последние 10 лет частота преждевременных родов увеличилась с 10 до 11,5%, и это

обусловлено увеличением числа многоплодных беременностей после программ ЭКО и других методов стимуляции овуляции, а также более широким распространением вредных привычек (табак, наркотики, алкоголь).

Проблема преждевременных родов имеет психосоциальный аспект, так как рождение недоношенного ребенка, его болезнь и смерть являются тяжелой психической травмой. Женщины, потерявшие ребенка, ощущают боязнь за исход последующей беременности, чувство собственной вины, что в конечном итоге приводит к заметному уменьшению их жизненной активности, конфликтам в семье, а часто к отказу от последующей беременности. В этой связи проблема преждевременных родов имеет не только медицинское, но и большое социальное значение.

Огромное социальное значение приобретает вопрос преждевременных родов, учитывая высокую стоимость выхаживания недоношенных детей. Так, по данным J. Rogowski (2000), ежегодная стоимость выхаживания детей низкой массы – 6 миллиардов долларов США, это составляет 10% от всех затрат на детство и 35% всех затрат на новорожденных. 75% средств приходится на первый год жизни. Средняя стоимость выхаживания ребенка массой 500 г – более 150 000 долларов США, и только 44% из них выживают. При массе ребенка 1251–1500 г средняя стоимость выхаживания приблизительно 30 000 долларов США и выживаемость 97%. Но нет данных о немедицинской стоимости содержания этих детей для семьи и общества в целом (Bernstein P., 2000).

По-видимому, решение проблем недоношенного ребенка как в медицинском, так и в социальном плане лежит в проблеме профилактики преждевременных родов. Это не простая проблема, и попыток развития таких программ в мире сделано множество (Papiernik E., 1984), но, к сожалению, остается в силе высказывание N. Eastmen'a, сделанное еще в 1947 г.: «Только когда факторы, лежащие в основе недоношенности, будут полностью понятны, могут быть сделаны попытки их предотвратить».

В последние годы стали понятны многие причины преждевременных родов и механизмы их развития, и это вселяет опре-

деленные надежды. Прежде всего, надо понимать, что преждевременные роды следует разделить на самопроизвольные и индуцированные, когда в силу ряда причин мы прерываем беременность преждевременно, так как тактика профилактики недоношенности существенно отличается в этих группах. Также, на наш взгляд, следует выделять проблему преждевременного излития вод при недоношенной беременности. Хотя эти синдромы тесно связаны, тактика ведения существенно различна.

akusher-lib.ru

# Глава 1

## Факторы риска преждевременных родов

### 1.1. СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

По данным ВОЗ, преждевременными считаются роды в сроки гестации от 22 до 37 полных недель, считая с первого дня последней менструации, с массой плода 500 г и более. В нашей стране принято считать преждевременными роды, наступившие при сроке беременности от 28 до 37 недель, с массой плода 1000 г и более.

В связи с этим трудно сопоставить частоту преждевременных родов в разных странах (*табл. 1*).

В терминологии преждевременных родов есть определенные трудности. В 1948 г. в ООН было принято решение считать преждевременными родами — роды ребенком с массой менее 2500 г. С точки зрения организаторов неонатальной службы это определение было удобным, так как относило всех детей риска смертности и осложнений в одну группу.

**Таблица 1.** Частота преждевременных родов в разных странах (2001 г.)

Страны	Частота преждевременных родов, %
США	10,1
Англия	7,8
Франция	7,2
Германия	9–10
Венгрия	10
Норвегия	7,9
Россия	4,5

Но с точки зрения точности формулировки и акушерских проблем это решение было неверным, так как дети с массой менее 2500 г могут быть доношенными, но с задержкой внутриутробного развития. С другой стороны, дети могут быть недоношенными, но с массой более 2500 г (диабет, длительное использование  $\beta$ -миметиков).

Попытки коррекции определения сделаны ООН в 1972 г., когда было решено различать детей по двум критериям: по массе — менее 2500 г — это дети низкой массы при рождении; и по длительности беременности — детей, рожденных раньше 37 недель (менее 259 дней, считая с первого дня последней менструации), стали классифицировать как недоношенных.

В связи с определенными сложностями оценки гестационного возраста (нет точной даты последней менструации, нерегулярный цикл) во многих исследованиях масса плода рассматривается как непрямой показатель гестационного срока, хотя хорошо известно, что чем более недоношенный ребенок, тем чаще имеет место задержка внутриутробного развития. Дети, рожденные в сроки гестации 28–33 недели, по нашим данным, в 64% случаев имели задержку внутриутробного развития и нередко имели массу менее 1000 г. В настоящее время есть возможность по данным УЗИ определять точный срок беременности, при условии если оно сделано в первые недели беременности, а также определять уровни гормонов, которые вместе с датой последней менструации и анализом особенностей менструального цикла позволяют достаточно точно определить срок беременности.

В мире по рекомендации ВОЗ преждевременные роды делят по срокам гестации на очень ранние преждевременные роды — 22–27 недель, ранние преждевременные роды — 28–33 недели и преждевременные роды — 34–37 недель. Это обусловлено тем, что причины преждевременных родов, особенности акушерской тактики и исходы преждевременных родов для плода различны на этих этапах беременности.

Как показывают анализ литературы и наши данные, в 40–50% случаев преждевременных родов установить причину не удается.

Около 50% преждевременных родов наблюдается у первобеременных женщин. Выявление причин преждевременных родов очень важно в каждом конкретном наблюдении, но мало что дает в разработке программ профилактики преждевременных родов. Поэтому во многих странах мира применяется стратегия выделения факторов риска с учетом социальных (образ жизни) и медицинских факторов в разных категориях беременных женщин.

Наиболее обширные исследования в этой области проведены во Франции группой исследователей под руководством Е. Рарієгнік (1969—1984). На основании разработанной в результате исследований стратегии авторам удалось снизить частоту преждевременных родов в 2—2,5 раза. Успешное применение этой программы в Европейском содружестве позволило значительно снизить перинатальную смертность. Составной частью разработанной программы является учет влияния социально-демографических факторов, профессиональной и домашней работы, вредных привычек и т.д. (табл. 2).

Анализ использования этой системы оценки риска показал, что анамнез имеет значение, но решающим фактором является появление клинических признаков угрозы прерывания, возникающих в процессе беременности, в сочетании с данными анамнеза. Наиболее важными признаками являются: укорочение и сглаживание шейки матки, кровотечение на любом этапе беременности, истмико-цервикальная недостаточность, низко лежащий плод, высокое АД, преждевременные роды и мертворождение в анамнезе, возраст менее 19 и более 35 лет, тяжелая физическая работа, пиелонефрит.

По данным Е. Рарієгнік, программа профилактики преждевременных родов может быть выполнена только при хорошей организации работы, как медицинской ее части, так и социальной, причем в эту программу должна быть вовлечена вся популяция беременных женщин. Вторая важная деталь этой программы — образовательная программа для медицинского персонала и для населения (как женщин, так и мужчин); организация пренатальных клиник; доступность пренатальной госпитализации.

**Таблица 2.** Оценка степени риска преждевременных родов (Е. Рариernik, 1984)

Пациент	Социальный статус	Репродуктивный статус	Образ жизни	Клинические признаки
1	2 и более детей в семье без помощи Низкий экономический статус	1 выкидыш или аборт, короткий интервал между родами – 1 год, 2-я беременность	Работа вне дома	Необычная усталость
2	Не замужем, возраст менее 20 лет и старше 40 лет	2 выкидыша или аборта	3 этажа и более без лифта	Менее 5 кг прибавка веса в 32 недели. Альбуминурия. Гипертензия > 140 мм рт. ст.
3	Очень низкий социально-экономический уровень. Рост менее 150 см. Вес менее 45 кг	3 и более выкидыша, цилиндрическая матка	Длительная ежедневная утомительная работа	Кровотечение в I триместре. Истонченный нижний сегмент матки
4	Возраст менее 18 лет	Пиелонефрит	Интенсивные разезды	Кровотечение во II триместре. Укороченная шейка матки. Открытый наружный зев, маточные сокращения
5		Аномалии матки. 1 поздний выкидыш, 1 преждевременные роды		Многплодная беременность. Предлежание плаценты. Многоводие

Принимая во внимание успехи внедрения программы профилактики преждевременных родов во Франции, многие группы исследователей в разных странах начали разрабатывать свои стратегические программы.

В США R. Greasy и соавт. (1980) предложили модификацию системы E. Pariernik и, кроме того, оценку высокого и низкого риска. Однако в группе женщин «высокого риска» (13% от всей популяции) частота преждевременных родов составила только 25%, а остальные преждевременные роды были у женщин «низкого риска». Учет и наблюдение за женщинами только «высокого риска» не снизит частоту преждевременных родов, в программу должна быть включена вся популяция беременных.

По данным Н. Andersen, I. Merkatz (2000), более целесообразно использовать систему оценки перинатального риска, которая включает преждевременные роды, задержку внутриутробного развития и т.д., и с учетом каждого индивидуального наблюдения разрабатывается индивидуальная программа для конкретной беременной женщины (изменение образа жизни, отдыха, системы мониторинга и т.д.).

### **Риск перинатальной патологии**

#### **(Problem oriented Perinatal Risk Assessment System).**

**Пациентка может входить в группу повышенного риска**

• Ранние потери беременности	• Преэклампсия
• Генетические аномалии плода	• Переносная беременность
• Структурные аномалии плода	• Медицинские осложнения
• Гестационный диабет	• Хирургические осложнения
• Материнско-плодовая инфекция	• Конфликт в плане ведения беременности
• Изоиммунизация	• Эмоциональные проблемы
• Несоответствие даты и размеров	• Проблемы в родах и при родоразрешении
• Задержка внутриутробного развития	• Трудности во взаимоотношениях супругов
• Преждевременные роды	• Другие

При оценке степени перинатального риска предложена система конкретных исследований.

### План наблюдения групп риска

- 
- Генетическое консультирование
  - Биопсия хориона
- 
- УЗИ — установление срока беременности
  - другие
- 
- Материнский  $\alpha$ Fp сывороточный
  - Амниоцентез — генетический
  - другой
  - Кордоцентез
- 
- Скрининг на диабет — первичный
  - повторный
  - Программа по ведению пациенток с диабетом
  - Исследование функции почек (биохимия крови)
- 
- Инфекционные осложнения
- 
- Антенатальное введение иммуноглобулина анти-резус
- 
- Специальное образование (поддержка, консультации)
  - Снижение курения — программа по наркотикам
  - другая
  - Питание
- 
- Профилактика преждевременных родов
  - образование
  - модификация стиля жизни
  - мониторинг сократительной деятельности матки на дому
- 

В 80-х гг. XX века не было практически ни одного журнала, где бы не печатали статей о факторах риска преждевременных родов. Недонашивание связывали с таким фактором, как район проживания: частота недонашивания у жительниц северных и отдаленных районов выше, чем у жительниц европейской части (Ненишкис И., 1977).

У приезжих женщин в отдаленных районах частота преждевременных родов составляет 18% в связи с тем, что они не адаптированы к экстремальным условиям, и у женщин, которые живут в этих районах менее трех лет, в 1,5–2 раза чаще наступают преждевременные роды, чем у местных жительниц (Эльдер М.Г., Хендрикс Ч.Х., 1984). Это связано с оказанием недостаточно квалифицированной специализированной помощи в этих регионах. В промышленных районах крупных городов, вблизи аэродромов, крупных автодорожных магистралей частота преждевременных родов выше (Мурзабекова Г.С., 1984; Высоцкий С.Ф., 1982; Donnelly J. et al., 1964; Mamelie N. et al., 1981).

В литературе отмечена сезонная вариабельность преждевременного прерывания беременности — в весенние и осенние месяцы увеличивается частота преждевременных родов.

Установлена взаимосвязь частоты преждевременных родов с характером труда, наличием производственных вредностей — даже при переводе беременной на более легкий труд. Наличие производственных вредностей (химические вещества, излучение, охлаждение, подъем тяжестей и др.) вне беременности оказывает неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию женщин, и это может приводить к досрочному прерыванию беременности. Среди женщин, работающих 42 часа в неделю, частота преждевременных родов составляет 8,5%, а у работающих менее 42 часов в неделю — 4,5%.

Среди женщин, пользующихся несколькими видами транспорта по пути на работу, преждевременные роды наблюдались у 22%, при меньшей нагрузке — у 6,3% (Baron P., 1980; Klacsmann L. et al., 1981).

У женщин, работающих стоя, частота преждевременных родов составила 6,3%, при сидячей работе — 4,3%.

Условия труда оказывают определенное влияние на течение беременности. Чем тяжелее условия труда, тем чаще женщина недонашивает беременность. Так, у женщин, занятых физическим трудом, сочетающих работу и учебу, преждевременные роды встречались в 2 раза чаще (Hinst J., Bruchac D., 1981).

Существенное влияние на возникновение преждевременных родов оказывают социальное и семейное положение, психологический климат в семье, взаимоотношения с мужем и родственниками. Так, число преждевременных родов у незамужних женщин встречается в 1,5 раза чаще, чем у состоящих в браке (Кулаков В.И. и др., 1987; Dougherty C. et al., 1988). Такая же зависимость прослеживается при возникновении у женщин частых стрессовых ситуаций, связанных с психологической несовместимостью между супругами и родственниками (Omer et al., 1986).

Большое число исследований в мире проведено по оценке влияния вредных привычек матери на исход беременности. Злоупотребление курением ухудшает течение беременности, сопровождается недонашиванием, патологией плаценты, увеличивается число детей с аномалиями и с задержкой внутриутробного развития. Курение вызывает спазм сосудов плаценты, и в результате уменьшается поступление питательных веществ и кислорода к плоду, а это, в свою очередь, ведет к задержке внутриутробного развития и преждевременному прерыванию беременности (ВОЗ, 1975; Andersen A. et al., 1984; Hsieh C. et al., 1984). Хронический алкоголизм приводит к рождению детей с алкогольным синдромом, включающим в себя задержку роста и массы плода, микроцефалию, замедление физического и умственного развития, гипоплазию средней части лица, микрофтальмию; синдром алкоголемии часто сочетается с недонашиванием (Rosett H. et al., 1983; Kline J. et al., 1980).

Установлено синергичное влияние потребления алкоголя и курения во время беременности на задержку внутриутробного развития и преждевременное рождение.

Проведенные клинические и экспериментальные исследования, касающиеся патологического воздействия наркотиков, показали их повреждающее влияние на организм плода и новорожденного, что ведет к недонашиванию и перинатальным потерям (Rubin P. et al., 1986).

Во многих работах отмечена повышенная частота недонашивания среди слоев населения с низким социально-экономичес-

ким уровнем, плохим питанием, плохими жилищными условиями. Следует отметить, что в программе профилактики преждевременных родов E. Papiernik основным разделом был учет социально-экономических факторов, условий труда, вредных привычек, психологических конфликтов. Вся образовательная часть программы E. Papiernik была направлена на модификацию жизни, снижение нагрузок в труде, улаживание конфликтов, предоставление дородового отпуска, оказание социальной поддержки в рамках всей популяции беременных, что позволило снизить частоту преждевременных родов, а значит, и перинатальную смертность.

Среди факторов, влияющих на возникновение преждевременных родов, следует отметить возраст матери. Процент недоношивания выше у женщин моложе 20 лет и старше 40 лет (Papiernik E. et al., 1986).

Данные изучения влияния паритета на частоту преждевременных родов чрезвычайно противоречивы. По мнению ряда исследователей, отмечается тенденция к уменьшению числа преждевременных родов с ростом паритета, особенно если интервал между родами менее двух лет (Papiernik E. et al., 1986, 1989).

По данным О.Г. Фроловой (1980), в Москве наиболее низкий уровень преждевременных родов наблюдается при первой беременности — 7,5%, при второй — 8,4%, при третьей — 9,2%, а по данным G. Schotte и соавт. (1982), не отмечено увеличения частоты преждевременных родов от увеличения паритета матери; по мнению авторов, играет роль только интервал между родами: чем он короче, тем чаще наблюдали преждевременные роды.

## **1.2. МЕДИЦИНСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

Среди факторов риска преждевременных родов многие исследователи уделяют большое внимание акушерскому анамнезу и особенностям генеративной функции: возраст начала менархе, продолжительность менструального цикла, воспалительные

заболевания гениталий, пороки развития матки, предшествующие аборт и/или самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды в анамнезе, мертворождения и т.д. Эти факторы могут быть прогностическими или причинными как для возникновения осложнений в процессе беременности, так и для ее преждевременного прерывания. К факторам, осложняющим течение беременности, многие исследователи относят экстрагенитальные заболевания матери: перенесенные заболевания в детском возрасте, сердечно-сосудистые заболевания, болезни почек, эндокринопатии, анемии, хронические инфекции, острые инфекции при беременности. К факторам риска перинатальной патологии, которая может вести к преждевременным родам, если не к самопроизвольным, то к индуцированным, может быть отнесена большая часть осложнений течения беременности: ранний тяжелый токсикоз; кровотечения в ранние сроки беременности, связанные с предлежанием, миграцией или отслойкой ветвистого хориона; кровотечения в поздние сроки беременности, обусловленные отслойкой или предлежанием плаценты; токсикозы второй половины беременности; многоплодие; резус- и АВО-несовместимость, истмико-цервикальная недостаточность, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, хроническая гипоксия плода, аномалии развития плода и др.

В связи с тем, что уровень перинатальной заболеваемости и смертности особенно высок в определенных группах беременных, стали выделять группы риска перинатальной патологии, в результате чего предложено множество балльных шкал факторов риска для оценки течения и исхода беременности, представляющих во многих странах официальные системы учета факторов риска при обследовании беременных (Mackensie S., 2004; Weismiller D., 2004; Creasy R.K. et al., 1980; Holbrook R. et al., 1989).

Интересную оценку факторов риска предложили Н. Andersen и I. Merkatz (2000). Они рассматривают данные, которые изменить нельзя и которые могут быть изменены в процессе беременности.

**ФАКТОРЫ РИСКА (H. ANDERSEN И I. MERKATZ, 2000)****Анамнестические постоянные факторы***Демографические*

- возраст < 17 и > 34 лет;
- расовая принадлежность (негритянская);
- низкий экономический статус;
- не замужем;
- низкий образовательный уровень.

*Медицинские факторы, существующие до беременности*

- предшествующие роды преждевременные или плодом с низкой массой;
- аномалии мочеполовой системы, хирургическое лечение;
- после диэтилстильбэстрола;
- привычные выкидыши;
- отягощенный акушерский анамнез;
- экстрагенитальные заболевания;
- низкий (0) или высокий (> 4) паритет;
- низкий вес по отношению к росту;
- отсутствие иммунитета к ряду заболеваний (краснуха, токсоплазмоз);
- материнские генетические факторы (низкий вес при рождении).

*Возникшие в данную беременность, но постоянные факторы*

- многоплодная беременность;
- кровотечение в I и II триместрах;
- истмико-цервикальная недостаточность;
- гипертензия/преэклампсия;
- многоводие или маловодие;
- патология плаценты: предлежание, отслойка;
- гипотензия;
- короткий интергенетический интервал;
- чрезмерная рвота;
- анемия и гемоглобинопатия;

- изоиммунизация;
- аномалии плода;
- преждевременный разрыв оболочек.

*Риск, связанный с окружающей средой*

- токсические воздействия.

*Возникший в данную беременность, но изменяемый риск*

- инфекции (асимптомная бактериурия, гонорея, b-стрептококки, хламидии);
- курение;
- плохое питание, плохая прибавка веса;
- алкоголь, наркотики и др.;
- стресс (физический и психосоциальный).

*Риск оказания помощи*

- отсутствие или неадекватное медицинское наблюдение при беременности;
- ятрогенная недоношенность.

*Развившиеся факторы риска*

- возбудимость матки;
- изменения шейки матки до начала родов.

Большой накопившийся в мире опыт привел к пониманию, что только усилия медиков не смогут решить проблему снижения частоты преждевременных родов, а значит, и инвалидности с детства. Финские ученые подсчитали, что снижение перинатальной смертности обусловлено на 40% улучшением социальных условий жизни, на 35% развитием экономики страны и на 30% медико-организационными мероприятиями (Комаров Ю.М. и соавт., 1990).

По данным С. Malanetto и соавт. (1986), внедрение в Италии математически составленной программы с выделением трех разделов — анамнестического, функционального (экскреция ХГ, Е<sub>2</sub> и др.) и мониторинга развития плода — на уровне всей популяции беременных женщин позволило снизить частоту преждевременных родов и перинатальную смертность.

Принимая во внимание, что социально-демографические и медико-организационные факторы в разных регионах неоднозначные, для выделения популяции женщин, у которых могут быть преждевременные роды в каждом конкретном регионе, необходим эпидемиологический подход к определению причин и факторов, ведущих к недонашиванию беременности на уровне всей популяции беременных женщин.

### **1.3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

Для определения частоты преждевременных родов в различные сроки беременности, особенностей анамнеза, течения беременности, родов, послеродового периода в зависимости от срока гестации нами проведен ретроспективный анализ 1000 историй преждевременных родов в специализированном родильном доме Москвы (Куликова Е.К., Расулова М.Х.). Все пациентки были разделены на 3 группы: 1-я группа — женщины, родившие при сроке гестации 22–27 недель, 2-я группа — в сроки гестации 28–33 недели и 3-я группа — при сроке гестации 34–37 недель. Контрольную группу составили 110 женщин, поступивших на роды в 38–40 недель беременности, у которых данная беременность протекала без угрозы прерывания.

Наиболее часто преждевременные роды наблюдались в 34–37 недель — 55,3%, в сроки 28–33 недели — 39% и при сроке 22–27 недель — 5,7%. В 32,2% наблюдений преждевременные роды были у первобеременных женщин в 23,1% — у повторнобеременных, но первородящих, и 44,7% женщин были повторнорожающими. В контрольной группе первобеременных было 42,7%, повторнобеременных первородящих — 22,7%, повторнорожающих — 34,5%. Обращает на себя внимание тот факт, что каждая третья женщина, родившая преждевременно, была первобеременной.

По срокам прерывания беременности в 1-й группе было достоверно больше повторнорожающих женщин — 54,5%, и только 21,1% — первобеременных.

Средний возраст женщин с преждевременными родами составил  $26,5 \pm 0,1$  года с колебаниями от 16 до 40 лет, при своевременных родах —  $26,8 \pm 0,4$  года. Однако по группам при прерывании беременности до 28 недель средний возраст был  $27,6 \pm 0,7$  года.

В группе первобеременных женщин каждая пятая (19,3%) была моложе 20 лет, а при своевременных родах только — 4,3%. Среди повторнорожающих в возрасте 35 лет и старше было 15,3% женщин, что в 2 раза больше, чем при своевременных родах (7,9%).

При анализе социальных факторов обращает на себя внимание тот факт, что у каждой шестой женщины с преждевременными родами брак был не зарегистрирован, что почти в 4 раза больше, чем при своевременных родах (4,5%). По профессиональной принадлежности существенной разницы между женщинами, рожающими в срок и преждевременно, не обнаружено: 45,5% — рабочие, 43,7% — служащие, 5,7% — учащиеся и 4,3% — домохозяйки. При своевременных родах — соответственно 43,6; 40,9; 10; 5,5%.

Анализ менструальной функции женщин не выявил различий по группам. Средний возраст менархе  $13,2 \pm 0,05$  и  $13,1 \pm 0,08$  года при своевременных родах. У женщин с преждевременными родами несколько чаще, чем в контроле, встретились более поздний (14,4%) или ранний возраст (10,2%) менархе. Нарушения менструального цикла чаще ведут к самопроизвольным выкидышам, чем к преждевременным родам.

Нами не выявлено существенных различий в оценке инфекционного индекса. Число женщин с высоким инфекционным индексом (4 и более) в группе преждевременно родивших составило 7,8 и 8,2% при своевременных родах.

Анализ данных о предшествующих беременностях показал, что с увеличением числа беременностей, включая роды, аборт, выкидыши, увеличивается риск преждевременных родов. Если число женщин, имевших в анамнезе 1–3 беременности, в группе преждевременно и своевременно родивших достоверно не отличалось — 49,5 и 50% соответственно, то при четырех бере-

менностях и более среди преждевременно родивших было 18,2%, а при своевременных родах — 7,2% ( $p < 0,01$ ).

Почти у половины женщин с преждевременными родами (47,5%) в анамнезе первый аборт, тогда как при своевременных родах этот процент ниже — 11,8% ( $p < 0,01$ ).

У каждой пятой (21,3%) женщины с преждевременными родами в анамнезе были самопроизвольные выкидыши и у 11,8% — преждевременные роды.

Экстрагенитальная патология выявлена у 38,2% женщин с преждевременными родами и у 27% женщин, родивших в срок ( $p < 0,05$ ). Наиболее частой (10,1%) патологией был пиелонефрит, который встречался при преждевременных родах в 5 раз чаще, чем у женщин, родивших своевременно, — 1,8% ( $p < 0,01$ ).

Частота гинекологических заболеваний у женщин с преждевременными родами выше, чем при своевременных родах: 39,7 и 26,4% соответственно. Причем у 10,7% женщин было сочетание нескольких заболеваний (табл. 3). Эндометрит в анамнезе на-

Таблица 3. Перенесенные гинекологические заболевания (в %)

Нозологические единицы	Группы женщин				контроль-ная (n=110)
	1-я (n=57)	2-я (n=390)	3-я (n=553)	всего (n=1000)	
Хроническое воспаление придатков матки	15,8	15,1	11,9	13,4	10,0
Эктопия шейки матки	17,5	24,1	23,3	23,3	15,5
Эндометрит	7,0	2,6	3,1	3,1	1,8
Кольпит	5,3	4,6	4,9	4,8	3,6
Полип шейки матки	—	1,5	1,8	1,6	0,9
Миома матки	7,0	2,1	2,4	2,5	3,6
Пороки развития половых органов	—	1,8	1,1	1,3	—
Бесплодие	1,8	4,9	3,3	3,8	3,6
Гинекологические операции на яичниках	3,5	2,3	1,61	2,0	0,9
Дисфункция яичников	8,8	5,1	6,1	6,7	2,7

блюдался в 2 раза чаще при преждевременных родах и почти в 4 раза чаще при прерывании в 22–28 недель беременности.

Пороки развития матки, миома матки, дисфункция яичников отмечены чаще при преждевременных родах.

При анализе особенностей течения беременности было выявлено, что у 68,4% женщин с преждевременными родами наблюдались осложнения во время беременности.

В структуре осложнений преобладала угроза прерывания до 28 недель — у 31,5% женщин, при этом каждая четвертая была госпитализирована в стационар. При прерывании беременности до 28 недель угроза прерывания была у 42,1% женщин, что достоверно чаще, чем при более поздних сроках преждевременных родов, — 31,3 и 30,6% соответственно.

У 3,8% женщин с преждевременными родами выявлена истмико-цервикальная недостаточность, а при прерывании до 28 недель это осложнение было в 2,5 раза чаще — 10,5%.

Обращает на себя внимание высокая частота острых респираторных заболеваний (27,2%), перенесенных в I и II триместрах, причем 1,9% женщин перенесли ОРЗ или ОРВИ неоднократно (табл. 4).

**Таблица 4.** Инфекционные заболевания, перенесенные во время беременности (в %)

Грипп и ОРЗ	Группы женщин				
	1-я	2-я	3-я	всего	контрольная
I триместр	8,8	7,9	10,5	9,4	1,8
II триместр	12,3	13,1	15,2	14,2	4,5
III триместр	1,7	6,4	5,2	5,5	3,6

У 3,3% женщин во время беременности было обострение пиелонефрита с лечением в стационаре.

Такие осложнения, как тазовое предлежание (11,5%), многоплодие (7,3%), неправильное положение плода (3,6%), наблюдались чаще у женщин с преждевременными родами. При пре-

рывании беременности до 28 недель тазовое предлежание выявлено у каждой третьей (31,4%) женщины, в 28–33 недели — у 14,1% и в 34–37 недель — у 7,8%. Многоплодная беременность была у 17,6% женщин 1-й группы, у 9,1% — 2-й и у 5,1% — 3-й группы.

Таким образом, многоплодная беременность и тазовое предлежание были почти у каждой второй женщины с прерыванием беременности до 28 недель. С увеличением срока беременности частота этих осложнений достоверно снижалась ( $p < 0,001$ ).

Высокий уровень перинатальной смертности и заболеваемости при преждевременных родах обусловлен не только сроками гестации, но и осложнениями в течении родов, которые наблюдались у 79,9% преждевременно родивших женщин (в контрольной группе — 42,7%;  $p < 0,02$ ) (табл. 5). В связи с тем, что у 23 женщин роды протекали настолько быстро, что произошли вне родильного дома, в таблице представлен анализ 977 преждевременных родов.

Наиболее частое осложнение — дородовое излитие околоплодных вод, встречается в 2 раза чаще при преждевременных родах, чем при своевременных. По мере увеличения срока беременности возрастала частота преждевременного излития вод. Длительный безводный промежуток был отмечен у 2/3 женщин с преждевременными родами.

Другим частым осложнением явилось быстрое или стремительное течение родов, которое наблюдалось у каждой третьей (36,4%) роженицы из 919 родивших через естественные родовые пути.

Средняя продолжительность родов составила  $7,5 \pm 0,1$  часа у первородящих и  $5,6 \pm 0,1$  часа у повторнородящих с преждевременными родами, что достоверно меньше, чем при своевременных родах:  $10,2 \pm 0,5$  часа ( $p < 0,001$ ),  $7,3 \pm 0,5$  часа ( $p < 0,05$ ). Слабость родовой деятельности была только у 2,1% преждевременно родивших женщин, что достоверно меньше, чем при своевременных родах. У 9% преждевременно родивших женщин развился хориоамнионит, причем в 2 раза чаще у женщин

**Таблица 5.** Частота осложнений в родах у женщин с прерыванием беременности в сроки 22–37 недель

Вид осложнений	Группы женщин									
	1-я (n=51)		2-я (n=376)		3-я (n=550)		всего (n=977)		контрольная (n=110)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дородовое излитие околоплодных вод	13	25,5	179	47,6	310	56,4	502	51,4	28	25,5
Быстрые или стремительные роды*	20	40,0	128	36,2	186	36,1	334	36,4	8	8,2
Преждевременная отслойка плаценты	8	15,7	121	32,2	105	19,1	234	23,9	–	–
Слабость родовой деятельности	–	–	3	0,8	17	3,1	20	2,1	13	11,8
Нефропатия в родах	–	–	31	8,3	48	8,7	79	8,1	7	6,3
Плотное прикрепление плаценты	1	1,9	39	10,4	20	3,6	60	6,1	3	2,7
Задержка частей плаценты	9	17,6	50	13,3	38	6,9	97	9,9	6	5,5
Гипотоническое кровотечение	3	5,9	9	2,4	11	2	23	2,4	–	–
Хориоамнионит	6	11,8	46	12,2	36	6,6	88	9,0	–	–

\* Расчет быстрых и стремительных родов проводится среди женщин, родивших через естественные родовые пути.

1-й и 2-й групп, чем в 3-й группе. Родовозбуждение проводилось у 6,9% женщин с преждевременными родами; показаниями к родовозбуждению в этом случае явились появление признаков инфекции, ухудшение состояния плода.

У 24% женщин, преждевременно родивших, выявлена отслойка плаценты, которая была диагностирована в родах и после рождения последа. Течение послеродового и раннего послеродового периода у женщин с преждевременными родами в 2,5 раза чаще осложнялось нарушением процессов прикрепления и отделения плаценты.

Гипотоническое кровотечение было у 2,3% преждевременно родивших, причем более часто при сроках до 28 недель. Патологическое прикрепление плаценты было более чем в 2 раза чаще, чем при своевременных родах ( $p < 0,01$ ). Ручное обследование полости матки было произведено у 18,4% женщин с преждевременными родами против 9,1% при своевременных родах ( $p < 0,02$ ).

Послеродовые инфекционные осложнения (эндометрит, тромбоз, расхождение швов, перитонит) были у 5,5% женщин с преждевременными родами и у 3,6% при своевременных родах.

Операция кесарево сечение проведена у 5,8% женщин. Основными показаниями к операции были: преждевременная отслойка плаценты — у 16 женщин, предлежание плаценты — у 13 женщин, несостоятельность рубца на матке — у 7 женщин, поперечное положение плода — у 9 женщин, тяжелая форма ОПГ-гестоза — у 5, слабость родовой деятельности — у 2 женщин, то есть все операции были сделаны по показаниям со стороны матери.

Из 1075 плодов и новорожденных с массой тела до 1000 г родилось 68 (6,3%), от 1000 г до 1499 г — 175 (16,7%), от 1500 г до 1999 г — 333 (30,9%), 2000 г и выше — 495 (46,1%) детей, из них 1014 (94,3%) живых и 61 (5,7%) — мертворожденный.

Из 1014 новорожденных 162 ребенка умерли в перинатальном периоде, то есть перинатальная смертность составила 171,1‰.

Для более глубокого анализа факторов риска перинатальной смертности при преждевременных родах все женщины в каждой группе были разделены на две подгруппы: подгруппу А — женщины, дети которых погибли в перинатальном периоде, и подгруппу Б — матери новорожденных, переживших перинатальный период.

Проведенный клинико-статистический анализ показал следующее.

Среди женщин с перинатальными потерями почти в 3 раза чаще наблюдались женщины в возрасте до 20 лет (табл. 6).

Таблица 6. Возрастная градация женщин с преждевременными родами

Возраст	Подгруппы					
	А		Б		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 20 лет	31	13,9	38	4,9	69	6,9
21–25	70	31,4	343	44,2	413	41,3
26–30	67	30,0	216	27,8	283	28,3
31–35	35	15,7	102	13,1	137	13,7
35 и старше	28	8,9	78	10,0	98	9,8

По социальному статусу, характеру работы существенной разницы в подгруппах не выявлено. Также не выявлено существенных различий в экстрагенитальной патологии (табл. 7).

Таблица 7. Экстрагенитальная патология у наблюдаемых женщин (в %)

Соматические заболевания	Подгруппы	
	А	Б
Заболевания почек	10,3	10,0
Хронический тонзиллит	14,8	8,2
Заболевания органов дыхания	4,4	10,0
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4,0	5,1
Заболевания сердечно-сосудистой системы	12,0	11,3
Всего	50,6	33,2

Экстрагенитальная патология выявлена у 50,6% женщин с летальным исходом родов для плода. При этом у каждой четвертой выявлено хроническое заболевание почек или хронический тонзиллит. У женщин с преждевременными родами, дети которых выжили, частота экстрагенитальной патологии составила 33,2% ( $p < 0,001$ ). Однако инфекционный индекс у женщин обеих подгрупп был практически одинаков ( $2,33 \pm 0,09$  в подгруппе А и  $2,17 \pm 0,07$  в подгруппе Б). Характер менструальной функции у большинства женщин обеих подгрупп был в пределах нор-

мальных показателей, и только у 10,4% женщин были отклонения в виде опсо-, олигоменореи.

При анализе детородной функции выявлено, что первобеременных в подгруппе А было больше (32,7%), чем в подгруппе Б (20,3%). Всего в анамнезе у повторнобеременных было 1784 беременности, из них 380 — в подгруппе А и 1404 — в подгруппе Б (табл. 8).

**Таблица 8.** Исход преждевременных беременностей (в %)

Исход беременности	Подгруппы	
	А	Б
Преждевременные роды	7,36	9,8
Самопроизвольные выкидыши	17,4	20,6
Искусственные аборты	44,7	47,8
Всего	69,4	78,2

Как видно, отягощенный акушерский анамнез был у большинства женщин с преждевременными родами, но в подгруппе А было больше первобеременных женщин.

Наиболее частым осложнением течения беременности была угроза прерывания, одинаковая по частоте в обеих подгруппах (табл. 9).

**Таблица 9.** Частота осложнений течения беременности у обследованных рожениц (в %)

Осложнения беременности	Подгруппы	
	А	Б
Угроза прерывания в I и II триместре	35,8	31,2
Угроза преждевременных родов	3,6	7,0
Токсикоз первой половины беременности	21,0	25,0
ОПГ-гестоз	16,1	13,3
ОРЗ и/или ОРВИ во время беременности	23,3	25,0

У 37% женщин роды протекали без осложнений.

При анализе длительности родов обращает на себя внимание тот факт, что у каждого третьего (32,7%) новорожденного в подгруппе А и у каждого четвертого (24,5%) в подгруппе Б роды были быстрыми или стремительными. Характер родов является одним из ведущих факторов, определяющих исход родов для недоношенного ребенка. Затяжные роды менее характерны для самопроизвольных преждевременных родов, и они были у 2,2% в подгруппе А и у 2,4% женщин в подгруппе Б. По срокам гестации значимой разницы в характере течения родов не выявлено.

На исход родов для плода оказывает большое влияние характер предлежания плода (табл. 10).

Таблица 10. Характер предлежания плода при преждевременных родах

Характер предлежания	Подгруппы					
	А		Б		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головное	131	58,7	784	92	915	85,1
Тазовое	70	31,4	49	5,8	119	11,1
Косое или поперечное	22	9,9	19	2,2	41	3,8
Всего	223	100	852	100	1075	100

Среди новорожденных, погибших в перинатальном периоде, процент тазового, косого и поперечного положения плода в 5 раз выше, чем в подгруппе, где все дети выжили. Это является еще одним существенным фактором, определяющим исход родов. Многоплодная беременность у женщин с летальным исходом родов для плода была более чем в 2 раза чаще, чем у женщин с благоприятным исходом родов (12,5 и 5,8% соответственно). Частота отслойки плаценты и кровотечения была выше у женщин с неблагоприятным исходом родов (24 и 14% соответственно). Этот показатель является еще одним фактором, определяющим исход родов для недоношенного плода. Среди женщин с

преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты у 75,6% роды были через естественные родовые пути, и в 24,4% случаев проведено кесарево сечение в связи с обильным кровотечением.

Анализ исхода беременности для новорожденного после самопроизвольных родов и после кесарева сечения показал, что перинатальные потери примерно одинаковы: 21,6 и 20,6%. Это объясняется тем, что оперативное родоразрешение при недоношенной беременности проводилось в основном по жизненным показаниям: отслойка плаценты и кровотечение, предлежание плаценты, несостоятельный рубец на матке, косое, поперечное положение плода, выпадение петель пуповины.

В плановом порядке из-за отягощенного течения беременности родоразрешено всего 19% из всех оперированных женщин, а к общему числу родов это составило всего 1,1%.

Исход родов для плода и новорожденного показал, что перинатальная смертность прежде всего определяется сроком беременности и массой плода при рождении. Чем меньше срок беременности и масса плода при рождении, тем выше перинатальная смертность (*табл. 11*).

В сроки беременности 28–37 недель мертвыми родилось 43 (4,26%) новорожденных. Из них с массой тела 1000–1499 г — 60%, с массой 1500–1999 г — 26% и с массой более 2000 г — 14%. По срокам гестации наибольшая мертворождаемость в 28–33 недели беременности (*табл. 12*).

В раннем неонатальном периоде из общего числа родившихся в сроки гестации 22–27 недель умерло 39 (60%) плодов, при сроке беременности 28–33 недели — 96 (22,4%) и при сроке 34–37 недель — 27 (4,6%). Из них с массой менее 1500 г — 52,9%, с массой менее 2000 г — 32,5% и с массой более 2000 г — 14,6%.

Структура причин ранней неонатальной смертности в зависимости от массы тела при рождении представлена в *табл. 13*.

Ведущее место среди причин ранней неонатальной смертности недоношенных новорожденных занимают кровоизлияния в

**Таблица 11.** Перинатальная смертность в зависимости от массы плода при рождении

Масса плода, г	Родилось				Умерло				Перинатальная смертность, ‰**
	живыми		мертвыми		1–6-е сутки		7-е сутки и более		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
До 999	50	73,5	18	26,4	40	58,8	2	2,9	852,9
1000–1499	153	85,4	26	14,5	64	35,8	8	4,4	370,3
1500–1999	322	96,7	11	3,3	40	12,0	9	2,7	146,7
2000–2499	353	98,3	6	1,2	15	4,4	3	0,6	56,1
2500 и более	136	100,0	–	–	3	2,2	–	–	22,0
Всего	1014	94,3	61	5,7	162	15,0	22	2,0*	171,1

\* Дети, умершие после 7 дней жизни, не входят в показатели перинатальной смертности.

\*\* Дети, родившиеся до 28 недель и умершие до 7-х суток жизни, не входят в показатели перинатальной смертности.

**Таблица 12.** Структура причин мертворождаемости в зависимости от массы тела при рождении (в % к итогу и общему числу плодов)

Причина мертворождения	Масса тела плода, г				в % к общему числу
	1000–1499	1500–1999	2000–2499	всего	
Асфиксия	64,9	24,3	10,8	37	86,1
Врожденные anomalies развития	50	25	25	4	9,3
Отечная форма гемолитической болезни	–	100	–	1	2,3
Родовая травма	–	–	100	1	2,3
Всего	60,4	25,6	13,9	43	100

**Таблица 13.** Структура ранней неонатальной смертности в зависимости от массы тела при рождении (в % к итогу и к общему числу новорожденных)

Причина смерти	Масса тела, г					Итого	
	менее 1000	1000–1499	1500–1999	2000–2499	2500 и более	абс.	%
Кровотечение в желудочки головного мозга	1,7	69	22,4	5,2	1,7	58	47,1
Синдром респираторных нарушений	–	36,8	47,4	15,8	–	19	15,4
Пневмония	–	29,4	41,2	23,5	5,9	17	13,8
Родовая травма	–	50,0	40,0	10,0	–	10	8,1
Асфиксия	–	28,6	28,6	42,8	–	7	5,7
Синдром массивной аспирации	–	40,0	20,0	20,0	20,0	5	4,0
Врожденные аномалии	–	25,0	75,0	–	–	4	3,3
Внутриутробная инфекция	–	66,7	33,3	–	–	3	2,4
В % к общему числу	0,9	52,0	32,5	12,2	2,4	123	100

желудочки головного мозга. Причем наиболее часто это осложнение наблюдалось у новорожденных с массой менее 1500 г (69%). Синдром респираторных расстройств (до применения сурфактанта и профилактики РДС) был выражен у новорожденных с массой менее 2000 г (84,2%). Обращает на себя внимание, что при мертворождаемости соотношение полов детей не имело различий (44,3% мальчиков и 55,7% девочек), а при неонатальной смертности мальчиков погибло в 2 раза больше, чем девочек: 70,7 и 29,3% соответственно. Досуточная летальность новорожденных (рис. 1) составила в первые двое суток 62,6% из 123 умерших новорожденных.

Таким образом, анализ анамнеза, характера течения беременности и родов у 1000 женщин с преждевременными родами показал, что исход таких родов для плода определяется сроком гестации, тяжестью причин, приведших к преждевременным родам, и особенностями течения родов.

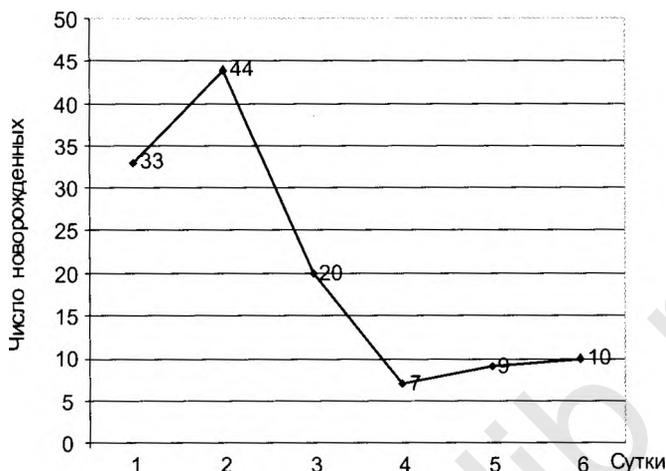


Рис. 1. Досуточная летальность недоношенных новорожденных

#### 1.4. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Предшествующий анализ преждевременных родов у 1000 женщин показал, что преждевременные роды в 32,2% случаев были у первобеременных женщин. Они, как правило, не входят в группу риска, поэтому очень важно понять, почему произошло это осложнение. В связи с этим следующим этапом нашей работы было исследование причин преждевременных родов у первобеременных женщин без экстрагенитальной патологии и позднего ОПГ-гестоза (Балыева Ж.З.). Так же, как в предшествующем анализе, все женщины были разделены на группы с учетом сроков гестации.

В 1-ю группу вошли 65 женщин с прерыванием беременности в 28–33 недели, во 2-ю группу — 85 женщин с прерыванием беременности в 34–37 недель. Большинство женщин имели нормальный женский морфотип, правильного телосложения, и только 7 из них имели ожирение.

Средний возраст первобеременных — 23 года в обеих группах. Из 150 женщин 13,3% были в возрасте 15–19 лет, 66% — 20–24 года и 4% — старше 30 лет.

По социальному положению большинство женщин были служащие — 44%, 37,5% — рабочие и 16% — учащиеся.

Анализ перенесенных заболеваний показал, что 12,6% женщин ничем не болели, 70% имели инфекционный индекс 1–2, 16,6% — 3–4, и только 1 беременная имела инфекционный индекс 5. Однако обращает на себя внимание тот факт, что 28% имели хронический тонзиллит и 72% женщин неоднократно болели гриппом и ОРЗ.

Средний возраст менархе для всего контингента женщин составил  $13,3 \pm 0,1$  года, с индивидуальными колебаниями от 10 до 20 лет: у 32% — в возрасте 10–12 лет, у 60,7% — в 13–15 лет и у 7,3% — в 16–20 лет. Нарушений менструального цикла практически не было у женщин с преждевременными родами в 34–37 недель; у родивших в 28–33 недели — незначительные отклонения в виде более раннего или позднего менархе, нерегулярный цикл — у 6,1% из них. По-видимому, отсутствие выраженных нарушений менструальной функции объясняется тем, что при ее нарушении чаще происходит прерывание беременности в I триместре, а наблюдаемые пациентки имели беременность III триместра. До наступления беременности у 24% женщин имелись воспалительные заболевания гениталий, у 1,3% — операция по поводу кист яичников.

Из 150 первобеременных женщин у 91 (60,6%) беременность в I триместре протекала без осложнений, у 42 (28%) был отмечен ранний токсикоз, у 10,6% — угроза прерывания, но лечение проводилось в амбулаторных условиях.

Во II триместре угроза прерывания отмечена у 16,6% женщин, лечение также проходило в условиях женской консультации. Обращает на себя внимание тот факт, что 28,6% женщин перенесли грипп или острое респираторное заболевание (табл. 14).

Практически каждая третья женщина перенесла ОРЗ или ОРВИ.

**Таблица 14.** Острые респираторные заболевания у первобеременных женщин

Острые респираторные заболевания по триместрам беременности	1-я группа (n=65)		2-я группа (n=85)		Всего (n=150)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I триместр	6	9,2	7	8,2	13	8,7
II триместр	10	15,4	12	14,1	22	14,7
III триместр	3	4,6	5	5,8	8	5,2
Итого	19	29,2	24	28,1	43	28,6

Частота осложнений течения родовой деятельности у первобеременных женщин представлена в *табл. 15*.

**Таблица 15.** Частота осложнений течения родовой деятельности у первобеременных женщин

Характеристика осложнений	Группы обследованных женщин					
	1-я (n=65)		2-я (n=85)		Всего (n=150)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дородовое излитие околоплодных вод	35	53,8	48	56,5	83	55,3
Стремительные и быстрые роды	25	16,6	18	12	43	28,6
Слабость родовой деятельности	1	1,5	1	1,18	2	1,3
Частичная преждевременная отслойка плаценты	13	20	11	12,9	24	16
Тазовое предлежание	8	12,3	12	14,1	20	13,3
Двойня	9	13,8	4	4,7	13	8,7

Наиболее частым осложнением было дородовое излитие околоплодных вод, и оно наблюдалось чаще у женщин, имевших в анамнезе воспалительные заболевания и перенесенные острые респираторные заболевания при беременности. Стремительные и быстрые роды были у 28,6% женщин, наиболее часто — в группе с прерыванием беременности в 28–33 недели. Из общего числа

родов стремительные роды были у 4 (2,6%), быстрые роды — у 39 (26%), а длительные роды, более 20 часов, — у 3 (2%) женщин. Средняя продолжительность родов составила  $11,0 \pm 0,3$  часа с индивидуальными колебаниями от 3 часов до суток. Частичная отслойка плаценты во время родов выявлена у 16% женщин, из них в 1-й группе чаще, чем во 2-й. Причем отслойка была у тех женщин, которые имели в анамнезе воспалительные заболевания и/или перенесли ОРВИ в процессе беременности. У 6% женщин проведено ручное обследование стенок полости матки в связи с дефектом плаценты (4,6%) и кровотечением в послеродовом периоде (1,3%). Более часто эта операция была у женщин 1-й группы. Послеродовой период протекал без осложнений у большинства женщин, и только у 4,6% отмечены явления эндометрита.

Таким образом, анализ особенностей анамнеза, течения беременности и родов у первобеременных женщин показал, что до первой беременности у каждой третьей были воспалительные заболевания гениталий, у 28% был хронический тонзиллит; при беременности — ранний токсикоз и угроза прерывания, а также перенесенные ОРЗ и ОРВИ или их сочетание — у каждой третьей беременной. В родах половина женщин имели преждевременное излитие околоплодных вод, каждая вторая — быстрые роды, каждая шестая — отслойку нормально расположенной плаценты в родах, каждая седьмая — тазовое предлежание и каждая одиннадцатая — многоплодную беременность.

Всего родилось 163 ребенка (13 двоен), из них 6 детей с аномалиями развития, у трех из них — несовместимыми с жизнью. Все новорожденные в соответствии с материнскими группами разделены на две группы: 1-я группа — 74 ребенка со сроком гестации 28–33 недели и 2-я группа — 89 детей со сроком гестации 34–37 недель. В 1-й группе масса тела новорожденных составила  $1648,5 \pm 54,7$  г, длина  $39,3 \pm 0,4$  см; во 2-й группе соответственно  $2397,7 \pm 41,3$  г и  $44,0 \pm 6,2$  см (табл. 16).

Из 163 новорожденных половина родилась в состоянии асфиксии: 66,7% — в 1-й группе и 35,2% — во 2-й группе. В 1-й группе с явлениями гипотрофии родилось 63,8% детей, что соответствовало 4 баллам по степени зрелости новорожденных по

Таблица 16. Распределение недоношенных детей по массе тела

Масса тела новорожденных, г	1-я группа (n=74)		2-я группа (n=89)		Всего (n=163)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1000–1499	15	20,3	–	–	15	9,2
1500–1999	51	68,9	7	7,9	58	35,5
2000–2600	–	–	82	92,2	90	55,3

таблице ВОЗ, и только 36,2% детей при рождении имели параметры, соответствующие физиологическому развитию детей данного гестационного возраста.

Частота рождения детей с признаками гипотрофии у матерей 2-й группы составила 34%, что соответствовало 10 баллам по таблице зрелости новорожденных.

Анализ кардиотохограмм плода в родах, данные исследования кислотно-основного состояния новорожденных подтверждают наличие гипоксического состояния плода и новорожденного, более тяжелого при родах в сроке 28–33 недели и с явлениями гипотрофии.

Однако проведенный клинический анализ не давал ответа на причины преждевременных родов у первобеременных женщин.

Многочисленные данные литературы указывают на зависимость состояния плода от изменений в плаценте, в частности от состояния инволютивно-дистрофических и компенсаторно-приспособительных процессов при различных патологических состояниях у матери или при осложнениях беременности.

Нами проведен анализ плацент 62 женщин из общего числа первобеременных: 26 плацент от женщин 1-й группы и 36 — от женщин 2-й группы. Это позволило проследить развитие патологических изменений в плацентах при разных сроках гестации (табл. 17).

При макроскопическом исследовании последов обнаружено, что неправильную форму за счет неровных контуров и дополнительных долек имели 11,2% плацент, в 22,5% случаев отмечено краевое и в 4,8% — оболочечное прикрепление пуповины. При оценке количественных показателей плацент обнаружено, что

**Таблица 17.** Параметры плаценты у первобеременных женщин в зависимости от срока прерывания беременности ( $M \pm m$ )

Группа исследований	Параметры плаценты						
	масса, г	объем, см <sup>3</sup>	площадь, см <sup>2</sup>	размер, см	толщина, см	РПП*, м <sup>2</sup>	ППК**, усл. ед.
1-я (n=26)	369,23 ± 21,72	394,23 ± 23,24	231,65 ± 8,38	14,2 ± 0,3 15,9 ± 0,4	1,8 ± 0,1	7,0 ± 0,6	0,19 ± 0,01
2-я (n=36)	454,7 ± 15,7	497,2 ± 13,4	264,5 ± 8,2	16,7 ± 0,3 16,9 ± 0,4	2,3 ± 0,009	8,8 ± 0,3	0,16 ± 0,003

\* РПП – резорбционная поверхность плаценты.

\*\* ППК – плодово-плацентарный коэффициент.

половина плацент женщин 1-й группы имели аномалии формы плаценты и прикрепления пуповины, а во 2-й группе – одна треть. Обращает на себя внимание тот факт, что случаи аномалий формы и прикрепления пуповины характерны для первобеременных, перенесших ОРВИ в I триместре или угрозу прерывания. Макроскопически на плацентах были видны красные инфаркты и гематомы.

Как видно из представленных данных, с увеличением срока беременности все физические параметры плаценты возрастают, кроме плодово-плацентарного коэффициента (ППК), который, наоборот, снижается.

При количественном анализе площади плаценты выявлено, что этот показатель может рассматриваться как функциональный. Независимо от срока прерывания и наличия аномалий последа, при увеличении площади плаценты отмечено уменьшение массы тела новорожденного в обеих группах ( $p < 0,001$ ).

Исследование разницы между площадью нормальной плаценты и плаценты с аномалиями строения и сравнение этих данных с массой новорожденных показало, что площадь плаценты без аномалий формы и прикрепления пуповины постепенно и незначительно возрастает. В то время как при аномалиях последа отмечено значительное увеличение площади с увеличением срока беременности (*табл. 18*).

**Таблица 18.** Соотношение площади плацент и массы новорожденных в зависимости от срока прерывания беременности и строения последа ( $M \pm m$ )

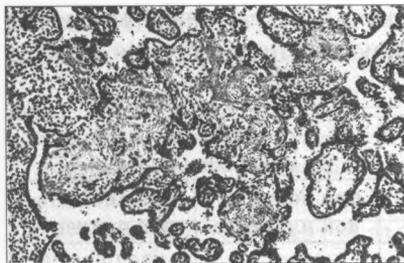
Группы исследования	Площадь плаценты, см <sup>2</sup>		Масса тела новорожденного, г	
	нормальная	аномальная	при нормальной плаценте	при аномальной плаценте
1-я	221,3 ± 11,5	200,5 ± 5,9	1624 ± 63	1853,6 ± 98
2-я	235,1 ± 6,7	282,4 ± 19,8	2415 ± 47	2345 ± 61,3
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

При анализе массы новорожденных отмечено, что там, где не было аномалий последа, увеличение массы новорожденного от срока 28–33 недели до 34–37 недель составило 800 г, а при аномалиях последа прирост массы составил около 500 г.

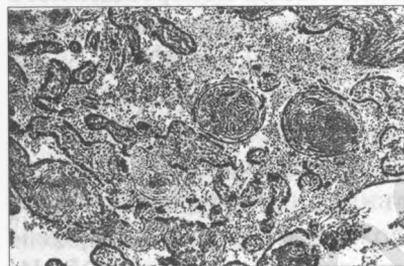
При анализе показателя резорбционной поверхности плаценты (РПП) отмечено, что с увеличением срока беременности она повышается от  $7,0 \pm 0,6$  м<sup>2</sup> до  $8,8 \pm 0,3$  м<sup>2</sup> при сроке беременности 34–37 недель. Обращает на себя внимание тот факт, что у тех женщин, беременность которых осложнилась угрозой прерывания и ранним токсикозом в сочетании с перенесенными ОРВИ, наблюдалось значительное снижение резорбционной поверхности плацент: до 3,1 м<sup>2</sup> в 1-й группе и до 5,7 м<sup>2</sup> во 2-й группе; и это, скорее всего, связано с нарушением процессов формирования плаценты в ранние сроки беременности.

При морфологическом изучении плаценты отмечены значительные изменения, более выраженные в 1-й группе.

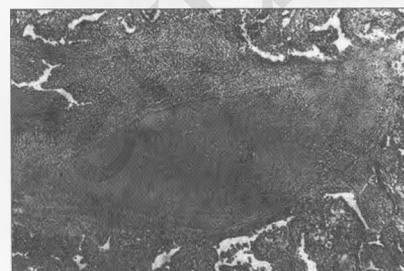
Терминальные ворсины располагались неравномерно, в участках их тесного расположения межворсинчатые пространства представляли собой узкие щели. Децидуальная пластинка местами была отечной, местами — с отложением фибриноидных масс (рис. 2). В межворсинчатом пространстве часто находили скопление эритроцитов, фибриноида. Были видны ворсины, «замурованные» в фибриноид. Некоторые терминальные ворсины были лишены покровного эпителия или имели уплощенный синцитий.



**Рис. 2.** Терминальные ворсины с обширными участками фибриноида. Беременность 35 недель. Преждевременное излитие околоплодных вод. Ув. 100



**Рис. 3.** Терминальные ворсины со склерозированными сосудами. Беременность 29 недель. Ув. 60



**Рис. 4.** Тромбы в стволовых ворсинах. Преждевременные роды в 32 недели. Ув. 65

Синцитиальные узелки как дистрофического, так и пролиферативного типа встречались во всех плацентах, но в 1-й группе преобладали дистрофические над пролиферативными, во 2-й группе — наоборот.

Отмечен склероз стромы и сосудов в большей степени в 1-й группе (рис. 3). При морфологическом исследовании плаценты наблюдали кровоизлияния в строму терминальных ворсин и децидуальную оболочку в сочетании с полнокровием капилляров. Особенно часто картина нарушения кровообращения отмечалась в плацентах женщин, перенесших ОРВИ (рис. 4).

Помимо изменений дистрофического характера наблюдались изменения, носящие компенсаторно-приспособительный характер, ворсины с расширенными и полнокровными капиллярами, с сосудами, расположенными субэпителиально, с синцитиальными узелками пролиферативного типа (рис. 5). Чаще такие изменения были в плацентах женщин 2-й группы. Бессосудистые ворсины были найдены в плацентах женщин только 1-й группы. В 33,8% случаев в плацентах обнаружены воспалительные изменения, ко-

торые были представлены рассеянной или очаговой круглоклеточной лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 6). В 1-й группе воспалительные изменения отмечены в 42,3% плацент, во 2-й группе — в 28%. В половине плацент с воспалительными изменениями отмечен децидуит; в каждой четвертой найден плацентарный хориоамнионит с субхориальным интервиллузитом (воспаление хориальной пластинки в сочетании с лейкоцитарной инфильтрацией в межворсинчатом пространстве) (рис. 7). Воспалительные изменения в плацентах в большинстве наблюдений сочетались с дистрофическими.

Таким образом, в плацентах женщин с прерыванием беременности в 28—33 недели преобладали деструктивно-дистрофические изменения: обширные отложения фибриноидных масс в межворсинчатом пространстве и в строме ворсин, отечные терминальные ворсины в преобладающем большинстве, наличие участков обызвествления, инфарктов, воспалительных изменений. Компенсаторно-приспособительные процессы в виде повышенной васкуляризации терминальных ворсин, увеличе-

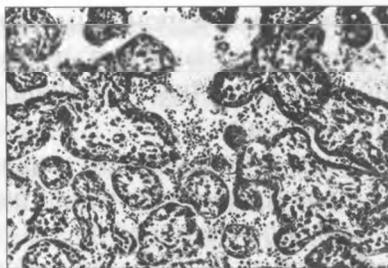


Рис. 5. Многорядный синцитий и субэпителиальные сосуды. Наличие эритроцитов в межворсинчатом пространстве. Ув. 120

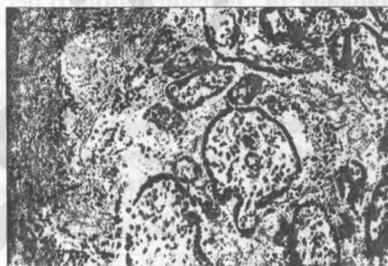


Рис. 6. Децидуит и виллузит. Беременность 32 недели. Преждевременное излитие вод. Ув. 240



Рис. 7. Плацентарный хориоамнионит с субхориальным интервиллузитом. Беременность 34 недели. Преждевременное излитие околоплодных вод. Ув. 120

ния числа неизмененных ворсин, ворсин с наличием субэпителиальных сосудов и синцитиальных узелков пролиферативного типа значительно чаще встречались в плацентах 2-й группы женщин.

При сопоставлении морфологии плаценты и течения раннего неонатального периода было отмечено, что только у 7 детей (табл. 19) от матерей из 2-й группы ранний неонатальный период протекал без осложнений, и они были выписаны домой. У матерей этих детей беременность протекала более благоприятно, чем у других, и в плацентах преобладали компенсаторные изменения над дистрофическими и без воспалительных изменений.

**Таблица 19.** Течение раннего неонатального периода

Группы недоношенных детей	Неосложненное течение раннего неонатального периода	Осложненное течение раннего неонатального периода			Умерли в первые сутки жизни
		внутриутробная пневмония	синдром инфицирования	НМК I—III ст.	
1-я (n=31)	—	5	6	8	12
2-я (n=38)	7	3	1	24	3

У 47 новорожденных течение неонатального периода было осложненным, в том числе у 8 новорожденных диагностирована внутриутробная пневмония, у 7 — синдром инфицированности (снижение общей активности, вялое сосание, приступы цианоза, большая потеря веса, длительная желтушность кожных покровов). Все матери, у которых дети родились с признаками инфицированности, имели в анамнезе воспалительные заболевания гениталий, перенесли ОРВИ в III триместре беременности, имели преждевременное излитие вод и длительный безводный промежуток. Морфология плацент таких матерей показала наличие дистрофических изменений плацент и воспалительные изменения в виде децидуита, хориоамнионита, субхориального интервиллузита. Наиболее часто внутриутробная инфекция наблюдалась у детей из 1-й группы с явлениями гипотрофии.

Практически у половины новорожденных были симптомы нарушения мозгового кровообращения от I до III степени. Признаки НМК отмечены у всех новорожденных, имеющих осложненное течение неонатального периода.

При клиническом анализе течения беременности и родов отмечены: угроза прерывания, ранний токсикоз, перенесенные ОРВИ в I и II триместрах, быстрые роды. Данные кардиотокографии плода в родах и данные КОС пуповинной крови свидетельствовали о гипоксии у всех детей с НМК. При морфологии плаценты отмечено преобладание компенсаторных изменений над дистрофическими, особенно во 2-й группе. Из 69 недоношенных детей 15 умерли в первые сутки раннего неонатального периода, из них 3 — с пороками развития, несовместимыми с жизнью. При патолого-анатомическом исследовании умерших детей обнаружены обширные внутрочерепные кровоизлияния гипоксического генеза, синдром гиалиновых мембран, гипотрофия, глубокая недоношенность. При морфологии плаценты отмечено преобладание дистрофических процессов и воспалительные изменения, а также сочетание аномалий развития плода с аномалиями развития последа.

Таким образом, анализ анамнеза, клинических особенностей течения беременности и родов, состояния новорожденных и морфологии плаценты у первобеременных женщин с преждевременными родами показал, что во всех случаях преждевременных родов имело место развитие плацентарной недостаточности, что и было причиной досрочных родов и тяжелого состояния недоношенных детей.

## Глава 2

### **Механизм сократительной деятельности матки при своевременных и преждевременных родах**

Высокий процент преждевременных родов обусловлен тем, что отсутствуют эффективные методы профилактики и терапии, основанные на первопричинах развития преждевременных родов и на знании механизмов развития родов в каждом конкретном наблюдении.

Причины преждевременных родов мультифакторны, и возможно, что триггеры преждевременных родов различны, однако знание механизмов развития родовой деятельности дает возможность индивидуализировать терапию, развивать новые маркеры угрозы преждевременных родов и, используя новые, современные возможности в лечении, если не предотвратить преждевременные роды, то улучшить перинатальные исходы для новорожденных.

Родовой акт — сложный, многозвеньевой процесс, который возникает и завершается в результате взаимодействия многих систем организма матери и плода. В процессе родов плод изгоняется из матки, которая была в процессе беременности в состоянии относительного «покоя», под влиянием каких-то триггерных механизмов матка активируется и развивает координированные сокращения с раскрытием нижнего сегмента, что открывает плоду путь из матки. При доношенной беременности, чтобы состоялось родоразрешение, требуется также зрелость систем плода, необходимых для выживания его вне матки. При преждевременных родах имеется асинхронность между зрелостью плода и процессами развития родов, и поэтому триггеры развития родов при доношенной и недоношенной беременности могут быть разными.

Чтобы предотвратить преждевременные роды, необходимо понимать фундаментальные процессы, при которых матка из состояния покоя переходит в активное состояние.

В конце беременности сократительная активность миометрия характеризуется некоординированными сокращениями (так называемые схватки Braxton-Hicks), и к концу беременности чувствительность матки повышается. Challis J. et al. (2000) различают следующие стадии состояния миометрия: 0 фаза — относительно спокойная матка в процессе беременности; I фаза — момент перехода от спокойного в активное состояние в ответ на механические или утеротрофические триггеры, такие как эстрогены, перерастяжение матки и др.; II фаза — когда в активацию миометрия включаются эндогенные утеротонины — окситоцин и простагландины, и заканчивается II фаза изгнанием плода и плаценты; III фаза — послеродовая инволюция матки (схема 1).

### Активность миометрия

<b>0 фаза — беременность</b>	– прогестерон
Превалируют ингибиторы маточной активности	– простаглицлин
	– релаксин
	– паратиреоидный связывающий пептид
	– оксид азота
<b>I фаза</b>	– изменение соотношения эстрогены/прогестерон
Переход от «спокойной» к «активной» матке	– экспрессия контрактильных протеинов (коннекин 43, рецепторы P <sub>g</sub> , ОК, щелевых контактов)
<b>II фаза</b>	– простаглицлин
Активация матки — процесс родов (I, II и III период)	– окситоцин
<b>III фаза</b>	– процессы инволюции миометрия
Послеродовой период	

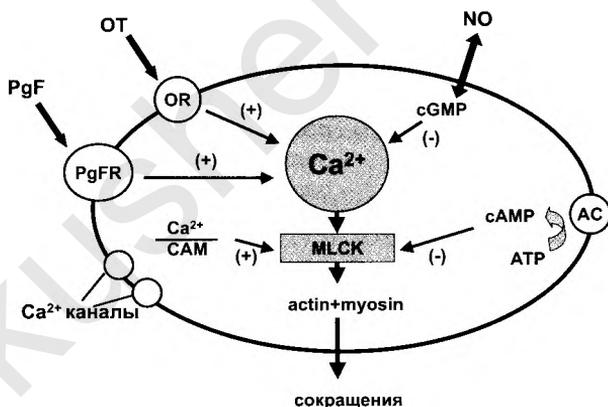
Схема 1. Активность миометрия (Challis J. et al., 2000)

Начало родов — это переход активности миометрия из 0 фазы в I фазу. К этому моменту в миометрии происходят сложные изменения активации, которые могут начинаться задолго до появления клинических признаков активности миометрия.

## 2.1. УТЕРОТОНИНЫ

Сокращения миометрия определяются структурными изменениями в молекулах актина и миозина, которые позволяют нитям актина и миозина «скользить» одна через другую, что ведет к укорочению миоцита (Challis J. et al., 1994; Schoenber C., 1977) (рис. 8).

Структурные изменения требуют энергии, то есть увеличения аденозин-трифосфата (АТФ), который образуется через взаимодействие легких цепей миозина с ферментом — миозин легкоцепочечная киназа (MLCK). Этот фермент является ключевым в



**Рис. 8.** Механизмы развития сократительной деятельности миометрия. САМ — калмодулин (связанный с кальцием протеин); сGMP — циклический гуанозинмонофосфат; сAMP — циклический аденозинмонофосфат; actin — актин; myosin — миозин; MLCK — миозин легкоцепочечная киназа, ключевой фермент сокращения матки; NO — оксид азота; PgF — простагландин; PgFR — рецепторы простагландина; OT — окситоцин; OR — окситоциновый рецептор

процессе, который стимулирует и ингибирует сокращения матки (Garfield R.E., 1988).

Киназа (MLCK) активируется через взаимодействие с калмодулином (CAM) — связанным с кальцием протеином, который, в свою очередь, требует присутствия ионов кальция для собственной активации. Связь CAM с MLCK вызывает структурные изменения в энзиме, которые позволяют киназе фосфорилировать легкие цепи миозина. Этот энзим может также подвергаться фосфорилированию протеином киназа А (РКА — протеин киназа активированная). Этот процесс снижает сродство энзима для кальций-калмодулина (Ca-CAM) и ведет к его инаktivации (MacKenzie L. et al., 1990). Активность MLCK регулируется внутриклеточным путем, через уровень кальция и циклического аденозинмонофосфата (сАМР), и этот процесс активации MLCK является основным в развитии маточных сокращений.

Утеротонины повышают уровень внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  через рецепторные каналы и высвобождение кальция из внутриклеточного пространства. Вещества, которые расслабляют матку, ингибируют сокращения за счет увеличения сАМР или циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), которые, в свою очередь, ингибируют освобождение кальция или уровень активности MLCK. Такие вещества, как релаксин, простаглицлин, активируя аденилатциклическую активность, увеличивают продукцию сАМР, а оксид азота (NO) активирует сGMP через активацию гуанилциклазы, что ведет к расслаблению миометрия.

Исследование уровней кальция в миометрии проводилось неоднократно (Word R. et al., 1990, 1991). Уровни свободного  $\text{Ca}^{2+}$  в процессе схватки увеличиваются с 150 нМ до 500 нМ. Внеклеточный кальций входит в клетку через рецептор или «вольтаж-каналы», освобождение внутриклеточного кальция происходит через фосфоинозитоловый путь. В результате этого сложного пути на фоне  $\text{Ca}^{2+}$  освобождается арахидоновая кислота, из которой путем клеточных липаз образуются эйкозаноиды — предшественники простагландинов.

Вне зависимости от того, доношенная или недоношенная беременность, сокращение или расслабление миометрия требует

высокоразвитого клеточного взаимодействия. Это осуществляется через образование межклеточных «щелевых контактов» (Garfield R., 1988). Протеины этих «щелевых контактов» получили название «коннексины» и классифицируются согласно их молекулярному весу (Beyer E. et al., 1989). Образование этих протеинов позволяет электрическим и ионным связям быстро передаваться от клетки к клетке, обеспечивая координацию сокращений. Регуляция коннексинами является очень сложным процессом, не до конца понятным, хотя известно, что он находится под влиянием стероидов и механического растяжения матки при прогрессировании беременности (Wathes D., Porter D., 1982). По данным R. Garfield (1988), при отсутствии «щелевых контактов» миометрий резистентен к сокращениям. С началом родов значительно увеличивается коннексин-43, в то время как коннексин-26, напротив, способствует расслаблению матки.

## 2.2. ИНГИБИТОРЫ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ

В поддержании матки в состоянии «относительного покоя» большую роль играют ингибиторы сократительной активности матки, которые необходимы для сложного баланса ингибиторных и стимулирующих факторов. Снижение или повышение одного или более из них может начать процесс активации миометрии и вести к началу преждевременных родов.

Одним из ингибиторов является *протеин — паратиреоидсвязанный протеин с рецептором — PTH-RP* (Ferguson I. et al., 1992), который находится в миометрии вместе с геном рецептора к этому протеину — PTH-RP-mRNA, его действие усиливается в присутствии прогестерона и трансформирующего фактора роста (TGF) и осуществляется аутокринным/паракринным путем через специфические рецепторы, активируя функциональные G-протеины и увеличивая уровень внутриклеточного cAMP.

Вторым ингибитором сокращений матки является *релаксин* — он играет главную роль в ингибировании сокращений и

в регулировании соединительнотканых изменений в шейке матки (Downing S. et al., 1985). Он увеличивает уровень сАМР и ингибирует окситоциновый метаболизм. Было показано, что релаксин экспрессируется в плодных оболочках, в плаценте, в децидуа, действуя паракринно/аутокринно на маточные ткани. Рецепторы релаксина локализованы в децидуальной ткани, в клетках трофобласта, и релаксин действует через эти ткани на экспрессию матричных металлопротеаз (ММР), особенно ММР-1, ММР-3 и ММР-9.

Было показано, что экспрессия генов релаксина значительно снижена при преждевременных родах и при преждевременном излитии околоплодных вод (Bryant-Greenwood G., 1991). В экспериментальных работах было показано, что релаксин блокирует действие окситоцина, норэпинефрина и других утеротоников через механизмы, нарушающие процессы фосфорилирования связанного с G-протеином (Sanborn B. et al., 1990), увеличивая внутриклеточный  $Ca^{2+}$ , что обуславливает покой матки.

Хотя точная роль релаксина в течении беременности не совсем ясна, он может быть очень полезен для поддержания покоя матки, когда снижается уровень прогестерона.

Одним из ингибиторов сократительной деятельности матки является простагландин (Pgl) (Omini C. et al., 1979), который действует через специфические рецепторы путем увеличения уровня сАМР (Negishim M. et al., 1995).

В последние годы значительно возрос интерес к роли оксида азота (NO) как эндогенного ингибитора маточной активности. NO синтезируется энзимным путем, нитрикоксидсинтазой (NOS), обладает многими важными биологическими свойствами, включая регуляцию сосудистого тонуса, регуляцию клеточно обусловленной цитотоксичности и передачи сигналов центральной и периферической нервной системы (Chwalisz K. et al., 1997).

Взаимодействие NO-сGMP — путь, который обеспечивает покой матки при беременности и может выступать как модулятор родов. Увеличивая эндогенный синтез NO введением пре-

паратов — «доноров NO» (нитропруссид,  $\alpha$ -аргинин), удалось ингибировать сокращения матки (Chwalisz K. et al., 1997).

Некоторые авторы полагают, что NO потенцирует действие прогестерона паракринно, обеспечивая покой матки. Однако данные литературы противоречивы. Так, G. Jones et al. (1997), A. Barber et al. (1999) показали, что NO не играет важной роли ни в своевременных, ни в преждевременных родах, ни в покое, ни в сокращении матки. В то же время в работах R. Bansal и соавт. (1997) при исследовании нитрикоксид синтетазы (iNOS) получены данные, что изменения iNOS предполагают ее участие в регуляции маточной активности в процессе беременности.

Среди других ингибиторов маточной активности называют кальцитонин — ген-связанный пептид (CGRP), вазоактивный интестинальный полипептид, эндогенные  $\beta$ -адренергические агонисты. Эти компоненты действуют через увеличение уровня cAMP и/или через снижение внутриклеточного кальция (Dayes B., 1990).

По данным S. Lye и соавт. (1998), в процессе беременности рост матки имеет три фазы: 1-я фаза (I триместр беременности) — матка увеличивается за счет гипертрофии под влиянием гормонов; 2-я фаза, II и III триместр, — рост миометрия тесно связан не только с гормонами, но и с ростом плода и его размерами; 3-я фаза — в конце беременности, когда уменьшается рост матки по сравнению с ростом плода, увеличивается растяжение и напряжение мышцы. Если в начале и в середине беременности необходимую гипертрофию мышцы матки поддерживает прогестерон, то из-за снижения уровня темпов увеличения прогестерона или за счет перераспределения его рецепторов в конце беременности происходит замедление роста матки по сравнению с ростом плода. Развивающееся напряжение увеличивает экспрессию утеротонических факторов, увеличивая экспрессию генов этих факторов, что ведет к активации миометрия через активацию группы сократительных протеинов (CAP), которые включают: ионные каналы, «щелевидные контакты», агонисты рецепторов окситоцина (OT) и простагландинов (PG) (Garfield R., 1990).

### **2.3. РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНА В МЕХАНИЗМЕ РОДОВ**

Большое внимание в последние годы уделяется исследованиям роли прогестерона в процессе сохранения беременности и в процессе родов.

Во всех экспериментальных работах на животных красной нитью проходят данные, что роды начинаются потому, что падает уровень прогестерона. Прогестерон блокирует экспрессию генов сократительных протеинов (САР) и блокирует начало родов (Lye S. et al., 1978). При исследовании уровней прогестерона при беременности и в родах у женщин получены данные, что уровень прогестерона не изменяется, остается на высоком уровне даже в процессе родов. Но даже при этом введение антагонистов рецепторов прогестерона RU 486 ведет к повышению маточной активности и к началу родов (Avrech O. et al., 1991).

Объяснить этот механизм пытались многие исследователи, полагая, что, может быть, снижается уровень экспрессии генов прогестерона, или синтезируется другой прогестагеноподобный стероид, метаболит, который, взаимодействуя с рецепторами прогестерона (PR), снижается перед родами (Mitchell B. et al., 1988). Возможно, что прогестерон конвертируется в неактивный метаболит, который замещает прогестерон на его рецепторах (Milewich L. et al., 1977; Mitchell B. et al., 1982).

Однако последние работы не подтвердили ни одного из этих предположений. В последние годы исследования сфокусированы на различии в экспрессии рецепторов прогестерона в дне и нижнем сегменте матки. Эти исследования предполагают, что система рецепторов прогестерона функционирует в процессе родов в нижнем сегменте матки. Отмечено, что в нижнем сегменте в родах увеличена экспрессия генов коннексина-26 (СХ-26), который определяется уровнем прогестерона. СХ-26 отвечает за релаксацию нижнего сегмента матки.

По-видимому, повышенный уровень прогестерона требуется для релаксации нижнего сегмента матки. Если есть этот механизм, то есть также и механизм, который блокирует действие

прогестерона в области дна матки, способствуя активации генов сократительных протеинов (САР) и вызывая сокращения в этом регионе матки.

Свое основное действие прогестерон оказывает через рецепторы. Это означает, что функциональное падение прогестерона может вовлекать антагонизм действия на уровне его рецепторов. Это может включать снижение экспрессии рецепторов, подключение к рецепторам неактивных изоформ, изменение экспрессии ассоциированных с рецепторами протеинов или увеличение экспрессии эндогенных антагонистов прогестерона или его рецепторов, таких как кортизол, фосфолипиды,  $TGF_{\beta}$ .

Описаны три формы рецепторов прогестерона (PR): PR-B, PR-A и PR-C.

PR-B функционирует как основной модулятор действия прогестерона, а его изоформы PR-A и PR-C — как модуляторы его действия. Экспрессия рецепторов регулируется различно в процессе развития и при гормональном лечении. PR-C может изменять или даже ингибировать транскрипционную активность рецепторов PR-B и PR-A. Анализ экспрессии PR осложняется множеством генов (mRNA) протеинов рецепторов. Есть данные о снижении PR в миометрии при доношенной беременности, но из-за большого числа изоформ рецепторов их трудно интерпретировать.

Имеются сведения (Casey M. et al., 1996), что активность прогестерона, возможно, снижают антагонисты его действия: ( $TGF_{\beta}$ , фосфолипиды), которые связывают рецепторы прогестерона, а кортизол конкурирует с прогестероном в регуляции гена кортикотропин релизинг гормона — CRH (Karalis K. et al., 1996). Кортизол блокирует активность энзима простагландиндегидрогеназы (PGDH) в плаценте и в хорионе, в то время как прогестерон усиливает эту активность, препятствуя образованию простагландинов (PG). Цитокины  $IL-1\beta$  и  $TNF\alpha$  также снижают активность PGDH, но их взаимодействие с прогестероном пока остается неясным (Stevens Y. et al., 1998). Установлено, что уровень CRH и его рецептора CRH-R1 в нижнем сегменте матки намного выше, чем в дне матки. CRH увеличивает уровень cAMP и обуславли-

вает релаксацию матки. J. Challis et al. (2000) полагают, что роль CRH и его рецептора в нижнем сегменте — усиливать релаксацию в этом регионе матки для более спокойного продвижения плода по родовому каналу. Эти данные показали, что есть механизмы, которыми экспрессия CRH-R1 регулируется различно в дне матки и в нижнем сегменте.

По данным Sparey C. et al. (1999), уровень протеинов простагландинсинтетазы PGHS-1 и PGHS-2 также представлен больше в нижнем сегменте матки, чем в дне. В противоположность этому коннексин-43 более экспрессирован в дне матки. Авторы полагают, что эти различия очень важны, так как позволяют размягчение и дилатацию шейки матки в процессе родов параллельно развитию сокращений миометрия. Эта регионализация сокращений обусловлена действием прогестерона. Именно прогестерон вызывает высокую экспрессию PGDH, ингибирует CAP в миометрии и поддерживает его в состоянии покоя, ингибирует «щелевые контакты», препятствуя координации сокращений миометрия.

Функциональная регионализация хориона и миометрия осуществляется прогестероном. В шейке матки снижение PGDH увеличивает уровень простагландина E (PGE) и ремодифицирование матрикса шейки. В миометрии снижение прогестерона в дне матки вызывает экспрессию генов CAP и активацию миометрия. Механизмы, вызывающие снижение прогестерона в дне и высокий уровень в нижнем сегменте, не обязательно те же (Leppert P., 1998).

Кортизол и/или цитокины могут быть антагонистами прогестерона — через обусловленную ими активность PGDH в хорионе.

В миометрии этот механизм включает изменения изоформ PR, ко-активаторов/репрессоров стероидных рецепторов или предполагаемых антагонистов действия прогестерона.

По данным J. Challis et al. (2000), это может объяснить, почему у женщин уровень прогестерона остается высоким в отличие от экспериментальных данных у животных. Прогестерон требуется не столько для препятствия началу родов, сколько для ре-

лаксации нижнего сегмента в процессе родов, чтобы процесс родов стал более безопасным для плода. Авторы полагают, что прогестерон играет основную роль в поддержании функции шейки матки при беременности, и его метаболизм в шейке, в нижнем сегменте в родах является основой родоразрешения.

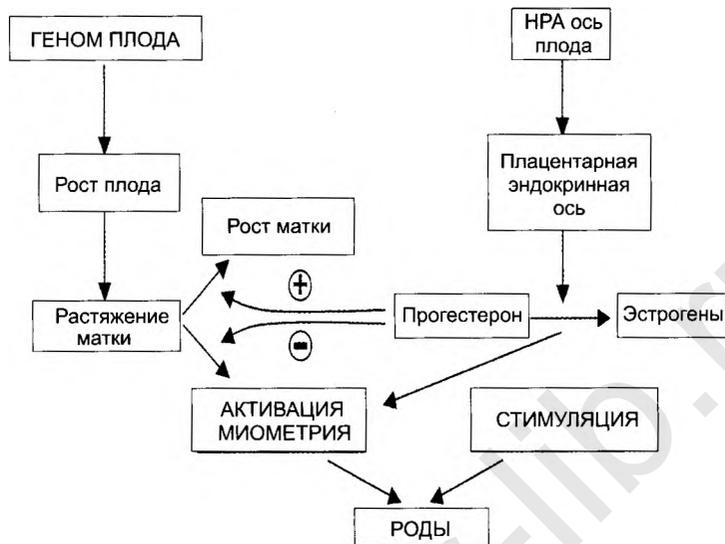
## **2.4. РОЛЬ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ (НРА) ПЛОДА В МЕХАНИЗМЕ РОДОВ**

Много лет назад Liggins G. и Turbull A. высказали гипотезу, что триггером начала родов является плод — за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси плода, и точкой отсчета активации родов является падение уровня прогестерона. По данным J. Challis et.al. (2000), у человека нет снижения уровня прогестерона, так как он требуется для регионализации сокращений миометрия и релаксации нижнего сегмента матки, тем не менее плод определяет продолжительность беременности. Как полагают авторы, есть два пути активации сократительной деятельности матки плодом: первый определяется геномом плода через его рост и растяжение матки, второй — активацией НРА оси плода (рис. 9).

Эти два механизма не независимы, так как изменения уровней прогестерона и эстрогенов модулируют способность матки к растяжению и увеличивают экспрессию генов, связанных с активацией матки.

*Активация НРА оси плода* в ответ на гипоксию является основным аспектом, ведущим к преждевременным родам. При этом наблюдается увеличение продукции кортизола — кортизол увеличивает экспрессию генов CRH; увеличение продукции АСТН ведет к увеличению синтеза ДЭА в надпочечниках плода; увеличение продукции ДЭА ведет к увеличению синтеза эстрогенов и к активации миометрия.

В процессе беременности уровень эстрогенов прогрессивно увеличивается. Эстриол образуется в плаценте из предшественников



**Рис. 9.** Два зависящих от плода пути активации родовой деятельности (J. Challis, 2000)

из плодовых надпочечников (дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерон-сульфата) и значительно увеличивается перед своевременными и преждевременными родами, то есть уровень эстрогенов определяется функцией надпочечников плода.

В противоположность прогестерону эстрогены играют значительную роль в развязывании сократительной деятельности миометрия: усиливают мембранный потенциал клеток миометрия и образование щелевых контактов, усиливают ответ миометрия на окситоцин, усиливают синтез PG, стимулируют протеолитические ферменты в шейке матки, разрушая коллагеназу — эстрацеллюлярный матрикс шейки.

Активность аденокортикотропного гормона, регулирующего функцию надпочечников плода (АСТН), определяется в гипофизе плода с 5 недель беременности, а кортикотропин релизинг гормон (СРН) и аргинин-вазопрессин протеин (АVP) определяются в 12 недель (Ackland J. et al., 1986).

CRH<sub>1-41</sub> — молекулы большого веса находят в тканях плодового гипоталамуса. CRH плацентарного происхождения может также стимулировать продукцию DHAS надпочечниками плода, и, по-видимому, плодовая зона надпочечников отвечает на трофические сигналы от АСТН плода. В надпочечниках плода найдены рецепторы эстрогенов (ER) — возможно, это дополнительный механизм, с помощью которого эстрогены влияют на функцию надпочечников плода. Эстрогены увеличивают доступность LDL холестерина для надпочечникового стероидогенеза (Simpson E. et al., 1985). Можно предполагать, что с появлением и нарастанием стресса плода будет увеличиваться уровень эстрогенов в материнском кровотоке, и это может быть маркером предстоящих родов. По данным J. Darne et al. (1987), имеется увеличение эстриола в крови и в слюне у женщин с преждевременными родами. Увеличение, в ответ на стресс плода, уровня эстриола ведет к увеличению, под влиянием эстрогенов, экспрессии генов сократительных протеинов (CAP) (Darne E. et al., 1987; Romero R. et al., 1988).

## 2.5. РОЛЬ ОКСИТОЦИНА В МЕХАНИЗМЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Среди целого комплекса сократительно-ассоциированных протеинов (CAP) наиболее изучены окситоцин (ОТ) и простагландины (PG), роль CRH определена недостаточно четко (Mitchell M., 1984). Окситоцин синтезируется гипоталамическими крупноклеточными нейронами (Soloff M.S., 1988) и попадает в кровоток из задней доли гипофиза. Окситоцин принимает участие в поддержании сократительности матки при беременности, в стимуляции сократительной деятельности матки в родах, стимулирует лактацию после родов. В вопросах влияния ОТ на сократительную активность матки много неясных или даже противоречивых данных.

Так, например, есть данные, что уровень циркулирующего ОТ не совпадает с уровнем во много раз большей экспрессии гена

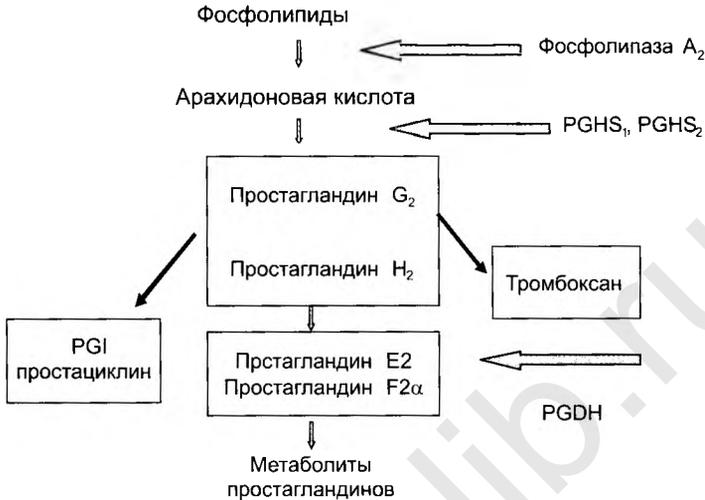
ОТ рецепторов (OTR), который совпадает с пиком маточной активности (Honniebier M. et al., 1989). Полагают, что ОТ может действовать через локальные механизмы, выявлена экспрессия гена ОТ (mRNA) в матке и в плодных оболочках (Chibbar R. et al., 1993). Обнаружен синтез ОТ mRNA также в хорионе и в децидуе, и особенно увеличен синтез генов ОТ в процессе родов (Chibbar R. et al., 1993).

В условиях *in vitro* было показано, что местно образующиеся эстрогены усиливают экспрессию генов ОТ (Chibbar R. et al., 1995; Richard S. et al., 1990). На основании исследований можно полагать, что ОТ играет роль в стимуляции маточной активности при доношенной и недоношенной беременности, но уже когда матка активирована другими механизмами (Zhuge R. et al., 1995).

## **2.6. РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНОВ (PG) В МЕХАНИЗМЕ РОДРАЗРЕШЕНИЯ**

По данным многих исследователей, простагландины играют фундаментальную роль в родоразрешении. Простагландины оказывают прямое и опосредованное действие на миометрий — они стимулируют сокращения миометрия, повышают чувствительность матки к утеротоническим агентам, синхронизируют сокращения миометрия и ускоряют синтез гормонов (Garfield R. et al., 1980). Несмотря на то, что уровень PG в процессе родов увеличивается в матке, в крови, в амниотической жидкости, механизмы регуляции синтеза PG до и в процессе родов остаются не совсем ясными (Mitchell M. et al., 1995).

PG образуются из арахидоновой кислоты путем гидролиза. Собственно простагландины образуются через циклооксигеназный путь (рис. 10). Первые истинные простагландины  $PGG_2$  и  $PGH_2$  являются как бы материнскими, из которых в дальнейшем под влиянием фосфолипазы  $A_2$  образуется вся семья простагландинов, но их период жизни — около 5 минут. Наибольшее значение для репродуктивной системы имеют простагландины  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ , возможно,  $PGD_2$ .



**Рис. 10.** Биосинтез простагландинов. PGHS<sub>1</sub>, PGHS<sub>2</sub> – простагландин-синтетазы; PGDH – простагландин-дегидрогеназа

Тромбоксан не является истинным простагландином, в отличие от простациклина (PGI<sub>2</sub>), но они являются антагонистами: действие одного направлено против действия другого, и в норме между ними должен быть баланс, так как тромбоксан A<sub>2</sub> – мощный вазоконстриктор, а PGI<sub>2</sub> – вазодилатор. Вследствие короткого периода полужизни простагландины действуют аутокринным/паракринным путем в месте образования. Фосфолипаза A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) определяется в плодных оболочках и в миометрии (Skandal G. et al., 1997).

Было показано, что экспрессия PLA<sub>2</sub> увеличивается во время беременности, но падает непосредственно перед родами (Olson D. et al., 1995). Метаболизм первичных простагландинов осуществляется энзимами – простагландин-синтетазой PGHS.

PGH синтетаза имеет две формы: основную PGHS-1 и дополнительную PGHS-2, активность которой регулируется факторами роста и цитокинами (рис. 11). К сожалению, мало информации о локализации, экспрессии и активности этих энзимов в тканях матки в процессах своевременных или прежде-

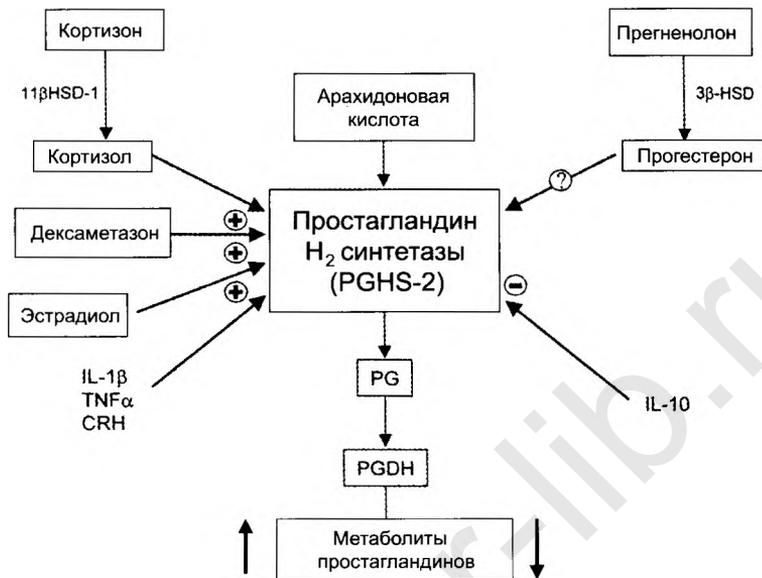


Рис. 11. Факторы, влияющие на регуляцию простагландин-синтетазы в тканях матки (Challis J. et al., 1999)

двух ранних родов. Предполагают, что, возможно, недостаточная инактивация энзимами продукции простагландинов в тканях матки в процессе беременности — одна из причин преждевременных родов (Challis J. et al., 1999).

Действие PG происходит через специфические рецепторы, которые имеют четыре основных подтипа для  $\text{PGE}_2$  — EP1, EP2, EP3 и EP4 и один для  $\text{PGF}_{2\alpha}$  — FP.

Активация EP1 и EP3 рецепторов  $\text{PGE}_2$  вызывает сокращение миометрия за счет увеличения свободного кальция и снижения уровня cAMP. Рецепторы EP2 и EP4 действуют через аденилатциклазу, увеличивают образование cAMP и снижают активность миометрия. Уровень PGHS-2 увеличивается в 80 раз в ответ на цитокины и факторы роста, в то время как PGHS-1 увеличивается в один-два раза в ответ на эти стимуляторы (Dudley D. et al., 1996). PGHS-2 — основная форма энзима, ко-

торая увеличивает синтез PG в процессе родов. Хотя глюкокортикоиды ингибируют экспрессию PGHS-2 во многих клетках, но они стимулируют экспрессию PGHS и его активность в клетках трофобласта, включая амнион и хорион. Это действие глюкокортикоидов на экспрессию PGHS в оболочках некоторые исследователи рассматривают как гипотезу развития родов (Economopoulos P. et al., 1996).

При беременности синтез PG и его метаболизм энзимами происходят по-разному в тканях матки. PGHS-активность более выражена в амнионе, и  $\text{PGE}_2$  — основная форма PG (Olson D. et al., 1983). Отмечено наличие энзима в хорионе. В децидуа в процессе беременности выявлена очень низкая экспрессия энзима, в то время как в родах она значительно повышена, увеличивая продукцию PG (Mitchell M. et al., 1991).

Полагают, что повышенный уровень энзимов в хорионе и амнионе образует относительный метаболический барьер перехода PG с амниона и хориона в децидуа и в миометрий в процессе беременности, а в родах процесс образования PG происходит в децидуа или в миометрии (Van Meir C. et al., 1997).

Предполагают также, что при беременности в миометрии продуцируется в основном  $\text{PGI}_2$ , который способствует релаксации матки (Zuo J. et al., 1994). Полагают также, что продукция  $\text{PGI}_2$  снижается под влиянием глюкокортикоидов и выраженность метаболизма PG может быть разной в дне матки и в нижнем сегменте. Отмечены различия в продукции PG при своевременных и преждевременных родах. При развитии преждевременных родов отмечен подъем PG в амнионе и хорионе, а при своевременных родах — в децидуа и в миометрии (Gibb W. et al., 1996).

Многие цитокины действуют на амнион, хорион и децидуа, увеличивая образование PG, и могут провоцировать преждевременные роды (Mitchell M. et al., 1993; Dudley D. et al., 1992). Было показано, что целый ряд субстанций усиливает в опытах *in vitro* синтез PG: эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный активный фактор (PAF) (Mitchell M. et al., 1984; Casey M.L. et al., 1987).

Согласно данным многочисленных исследований, отмечено, что  $\beta$ -симпатомиметики, которые мы часто используем для тор-

можения сократительной деятельности матки, увеличивая уровень сАМР, также увеличивают уровень РG в культуре клеток амниона и децидуа. Эти исследования помогли объяснить отсутствие эффективности  $\beta$ -миметиков в поддержании покоя матки (Di Renzo G. et al., 1984; Casper R. et al., 1986).  $\beta$ -миметики эффективны короткое время путем увеличения сАМР и снижения активности MLCK. При длительном применении не только снижается число бета-адренорецепторов в миометрии, но подъем сАМР может увеличить РGHS-2, в результате этого увеличивается синтез РG, то есть наблюдается увеличение утеротонической активности.

Предполагают, что механизм преждевременных и своевременных родов различен с точки зрения стимуляции миометрия простагландинами.  $\text{PGF}_{2\alpha}$  является ведущим стимулятором маточной активности при своевременных родах, но не при преждевременных. Экспрессия сократительных протеинов (САР, рецепторы окситоцина, коннексин-43 и др.) и экспрессия гена  $\text{PGI}_2$  сходны при преждевременных и своевременных родах. Понима-

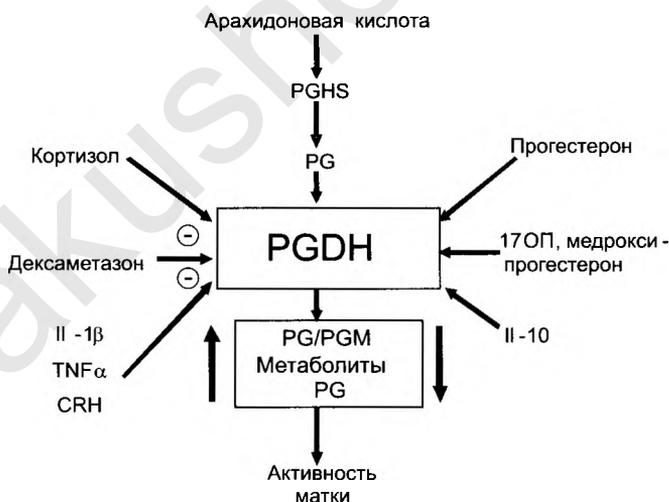


Рис. 12. Факторы, регулирующие экспрессию активности PGDH (Challis J. et al., 2000)

ние механизмов регуляции САР может быть ключевым в профилактике преждевременных родов, так как ингибирование простагландинов имеет много побочных эффектов (Norton M. et al., 1993).

Основной энзим метаболизма PG — простагландин-дегидрогеназа (PGDH) — обнаружен в амнионе и в хорионе. Это также может быть метаболическим барьером перехода активного, неметаболизированного PG с амниона и хориона на децидуа и миометрий (Cheung P. et al., 1992) (рис. 12).

Есть данные о том, что при низком уровне PGDH в хорионе наблюдаются преждевременные роды (Sangha R. et al., 1994).

При наличии инфекционного процесса в клетках трофобласта снижена активность PGDH, не инактивируется PG и происходит стимуляция сократительной деятельности матки (Van Meir S. et al., 1996). Есть данные о том, что глюкокортикоиды (кортизол и дексаметазон) ингибируют PGDH-активность и снижают уровень гена PGDH, что также может вызывать преждевременные роды (Patel F. et al., 1999).

Действие глюкокортикоидов на активность PGDH может быть ингибировано применением прогестерона или его аналогов — медроксипрогестерон-ацетата (МРА) (Challis J. et al., 1999). Механизм действия прогестерона объясняют его конкурентным действием с рецепторами глюкокортикоидов (Patel F. et al., 1998). Karalis K. et al. (1995) показали, что это конкурентное действие прогестерона и глюкокортикоидов на рецепторы (GR) объясняет различие их влияния на образование CRH клетками трофобласта. По данным J. Challis et al. (2000), CRH снижает активность PGDH дозозависимым путем через снижение сАМР, а прогестерон увеличивает активность PGDH.

По нашим данным, содержание сАМР при беременности 32–36 недель в децидуальной ткани (кесарево сечение до начала родовой деятельности) было в 2 раза выше, чем при доношенной беременности. В децидуальной ткани, взятой для исследования после преждевременных родов, уровень сАМР был в 3 раза ниже исходного. Это свидетельствует о том, что для поддержания беременности необходим высокий уровень сАМР. Содержа-

ние  $\text{PGE}_2$  и  $\text{PGF}_{2\alpha}$  в децидуальной ткани при беременности в 32–36 недель, так же, как и при доношенной беременности, остается на низком уровне (0,04 и 0,06 нг/мг белка), а при преждевременных родах повышается в 8–10 раз (0,46 и 0,41 нг/мг белка) и достоверно выше, чем при своевременных родах (0,24 и 0,23 нг/мг белка).

Возможно, что такой высокий уровень простагландинов объясняет более быстрое течение преждевременных родов, чем своевременных.

При исследовании рецепторов эстрогенов и прогестерона в децидуальной ткани было обнаружено, что суммарное содержание рецепторов эстрогенов при преждевременных родах ниже, чем при своевременных родах. Распределение рецепторов эстрогенов между субклеточными фракциями при преждевременных родах отличалось от своевременных родов: в цитозоле их содержание было выше, а в ядре — ниже. Суммарное содержание рецепторов прогестерона было также ниже при преждевременных родах, чем при своевременных.

Содержание рецепторов прогестерона в цитозоле было одинаковым как при преждевременных, так и при своевременных родах, а в ядре содержание рецепторов прогестерона было ниже при преждевременных родах.

Соотношение рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона менялось в пользу рецепторов эстрогенов, и это позволяет думать, что при преждевременных родах увеличена функция эстрогенов.

Содержание простагландинов  $\text{E}_2$  и  $\text{F}_{2\alpha}$  в децидуальной ткани до начала родовой деятельности при доношенной беременности (0,09 и 0,07 нмоль/мг белка) достоверно не отличалось от такового при беременности в 32–35 недель (0,04 и 0,06 нм/мг белка). С началом родовой деятельности происходило значительное увеличение содержания простагландинов  $\text{E}_2$  и  $\text{F}_{2\alpha}$ ; после своевременных родов — более чем в 3 раза, а после преждевременных родов — в 7–10 раз. Следовательно, простагландины играют роль в механизмах сократительной деятельности матки, но не являются триггером родов.

## **2.7. РОЛЬ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ**

Интересную концепцию патогенеза развития преждевременных родов у некоторых женщин высказал Д.Г. Красников (1986). По данным автора, угроза преждевременных родов наступает на фоне высокой активности симпатического отдела симпатоадреналовой системы беременных. При относительной недостаточности инактивации нейромедиаторов — норадреналина и дофамина, в результате снижения активности превращения норадреналина в метаксинорадреналин, возрастает вероятность развития преждевременных родов. Было показано, что уровень ДОФА, дофамина и норадреналина в матке у женщин с преждевременными родами выше, чем при своевременных родах. Это подтверждает наличие гиперактивности симпатического звена вегетативной нервной системы матки, что способствует преждевременному развитию родовой деятельности. Содержание дофамина и норадреналина в амниотической жидкости у женщин с преждевременными родами превышает их уровень при своевременных родах, что указывает на активацию симпатического отдела симпатоадреналовой системы плода. Высокий уровень нейромедиаторов в амниотической жидкости способствует развитию преждевременных родов.

По данным некоторых исследователей, повышение уровня катехоламинов в околоплодных водах является триггером преждевременных родов (Ben-Gonothan et al., 1980; Philloppe et al., 1981).

Сопоставление результатов исследования экскреции катехоламинов, их содержания в миометрии и в амниотической жидкости позволяет выдвинуть предположение о существовании порочного круга в патогенезе развития преждевременных родов. Снижение кровотока в матке, обусловленное усиленными симпатическими влияниями, может быть причиной активности сократительной деятельности, что вызывает, в свою очередь, гипоксию плода и гиперпродукцию симпатических медиаторов.

Это, в свою очередь, активирует синтез простагландинов, снижает маточный кровоток и повышает сократительную активность миометрия.

Угроза преждевременных родов, вызванная психоэмоциональным стрессом, сопровождается увеличением общей секреторной активности симпатoadреналовой системы и адекватностью метаболизма катехоламинов. Устранение стресса при госпитализации нормализует секрецию катехоламинов, и беременность может быть сохранена без токолитической терапии.

По данным Г.Ю. Пестриковой (1998), преждевременные роды — это срыв адаптационных процессов в организме женщины в результате эндогенной интоксикации метаболическими процессами, повреждающими клеточные структуры, в том числе ткани плодово-плацентарного комплекса. Нарушение функции и морфоструктуры плодово-плацентарного комплекса подчеркивает наличие кризисного состояния жизненно важных органов плода (новорожденного) при преждевременных родах, что позволяет отнести их к понятию «болезни плодово-плацентарного комплекса». Развитие данной патологии обусловлено нарушением процессов адаптации на молекулярном, клеточном и органном уровнях, о чем свидетельствуют изменения в состоянии иммунной системы, нарушения процессов перекисного окисления липидов и снижение уровня антиоксидантной защиты, показателей гормонального гомеостаза. Результаты исследования плацент свидетельствуют о развитии плацентарной недостаточности.

## **2.8. НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ**

Чтобы понять причины быстрых преждевременных родов, мы изучили некоторые биохимические показатели, которые участвуют в процессе родов.

Известно, что для механизмов развития родов большое значение имеют уровни аденозинтрифосфата (АТФ), циклического аденозинмонофосфата (сАМР) и кальция. Исходное содержание АТФ в I периоде преждевременных и своевременных родов достоверно не отличалось, но происходило снижение уровня АТФ при преждевременных родах в динамике родов (табл. 20).

**Таблица 20.** Показатели АТФ в крови и амниотической жидкости при преждевременных родах

Группы женщин	Содержание АТФ, ммоль/л		
	материнская кровь		амниотическая жидкость
	I период родов	II период родов	
1. Своевременные роды	197,3 ± 24,3	233,6 ± 37,3	182,6 ± 15,9
2. Быстрые преждевременные роды	200,23 ± 23,9	140,7 ± 18,3	109,4 ± 7,9
3. Преждевременные роды нормальной продолжительности	227,9 ± 38,7	133,1 ± 18,2	130,1 ± 11,3
Достоверность различий	p>0,05	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,01

Содержание АТФ в сыворотке крови матери с разным течением преждевременных родов было практически одинаковым и достоверно ниже во II периоде родов по сравнению со своевременными родами. Уровень АТФ в амниотической жидкости в обеих группах с преждевременными родами был ниже, чем у рожениц при своевременных родах. Низкое содержание АТФ при преждевременных родах по сравнению со своевременными родами можно объяснить срывом адаптационно-гомеостатических механизмов (Голота В.П., 1986).

Важнейшим регулятором сокращения и расслабления матки является изменение уровней сАМР, синтез которого осуществляется из АТФ (табл. 21).

**Таблица 21.** Показатели сАМР в крови матери в динамике преждевременных родов

Группы женщин	Содержание сАМР, нмоль/л	
	I период родов	II период родов
Своевременные роды	15,47 ± 1,15	24,32 ± 3,97*
Быстрые преждевременные роды	11,32 ± 0,84	25,90 ± 4,96**
Преждевременные роды нормальной продолжительности	12,91 ± 1,61	20,23 ± 2,42*

\* $P < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$ .

В процессе родовой деятельности происходит достоверное повышение сАМР как при преждевременных, так и при своевременных родах.

Однако при преждевременных родах выявлены более низкие уровни сАМР, что, по-видимому, связано с тем, что в эти сроки беременности уровень сАМР не достиг значений, обеспечивающих нормальное функционирование. Повышение уровня сАМР во II периоде родов происходит параллельно снижению уровня АТР, что, возможно, является вторичным процессом под влиянием эндогенных простагландинов и катехоламинов, уровень которых повышается к моменту изгнания плода. Существенная роль в обеспечении сократительной деятельности матки принадлежит кальцию, так как метаболизм сАМР и его функции тесно связаны с ионами кальция (*табл. 22*).

Как видно из представленных данных, у рожениц с быстрыми преждевременными родами обнаружено достоверное снижение внеклеточного кальция. При нормальном течении преждевременных родов уровни кальция в I и II периодах родов практически не отличались от показателей при своевременных родах.

Активность окситоциназы (фермента, инактивирующего окситоцин) в крови беременных определяется с 16–23 недель беременности. В 24–27 недель она увеличивается почти в 2 раза, достигая максимума в 37–41 неделю беременности или в момент

**Таблица 22.** Динамика содержания кальция в сыворотке крови у рожениц с преждевременными родами

Группы женщин	Содержание $\text{Ca}^{2+}$ , ммоль/л	
	I период родов	II период родов
Своевременные роды	$3,0 \pm 0,10$	$2,82 \pm 0,12$
Быстрые преждевременные роды	$2,26 \pm 0,09$	$2,16 \pm 0,09$
Преждевременные роды нормальной продолжительности	$2,84 \pm 0,08$	$2,65 \pm 0,14$
Достоверность различий	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$

родов (Голумб С.Б., 1976; Donat J. et al., 1982), а затем быстро исчезает (Турпу Н., 1961).

По данным А. Roy et.al. (1986), в амниотической жидкости активность окситоциназы наиболее высока в ранние сроки беременности, а в родах происходит снижение ее в 10–40 раз. Результаты изучения активности окситоциназы чрезвычайно противоречивы. Так, по данным Р. Fylling (1963), нет изменения активности окситоциназы с начала родов и в их процессе, а по данным В.И. Борова (1966), активность фермента повышается к моменту наступления родов и увеличивается в процессе родов. При преждевременных родах активность фермента была достоверно ниже, чем при своевременных родах (Голумб С. и соавт., 1978).

Другими исследователями отмечено, что при преждевременных родах, и особенно при стремительных родах, возрастает уровень окситоцина при весьма высокой активности окситоциназы (Тимошенко Л.В., 1966).

При исследовании уровней окситоциназы в сыворотке крови рожениц в различные сроки гестации в I периоде преждевременных родов было обнаружено, что активность окситоциназы при родах в сроке беременности 22–27 недель составила  $3,48 \pm 1,22$  Е/л, в 28–33 недели —  $9,23 \pm 1,33$  Е/л и в сроке 34–36 недель —  $1,26 \pm 0,48$  Е/л. Во II периоде родов уровни ок-

ситоциназы были соответственно  $2,61 \pm 0,82$ ,  $4,01 \pm 1,07$  и  $2,59 \pm 0,58$  Е/л.

Более низкий уровень окситоциназы в I периоде родов при сроке беременности 34–36 недель, по-видимому, связан с тем, что женщин с быстрыми преждевременными родами было в 2 раза больше, чем при сроке 28–33 недели беременности (табл. 23).

**Таблица 23.** Показатели активности окситоциназы в динамике преждевременных родов

Группы женщин	Содержание окситоциназы, Е/л	
	I период родов	II период родов
Своевременные роды	$3,01 \pm 0,63$	$3,0 \pm 0,54$
Быстрые преждевременные роды	$0,59 \pm 0,24$	$1,38 \pm 0,55$
Преждевременные роды нормальной продолжительности	$3,32 \pm 1,19$	$3,83 \pm 0,81$
Достоверность различий	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,02$

Уровень окситоциназы в динамике родов в группах достоверно не изменился. Обращает на себя внимание снижение более чем в 5 раз окситоциназы в группе женщин с быстрыми преждевременными родами. При нормальной продолжительности преждевременных родов уровень окситоциназы практически не отличался от ее уровня при своевременных родах как в I, так и во II периодах родов.

При исследовании окситоциназы в плаценте, в амнионе получены несколько иные данные. Обнаружено, что изменение активности этого фермента в тканях зависит от срока беременности. Наиболее высокая активность окситоциназы в плаценте была в сроки 22–27 недель —  $1,17 \pm 0,14$  нмоль/мг. При сроке беременности 28–33 недели активность окситоциназы была  $0,93 \pm 0,07$  нмоль/мг, а в 34–36 недель и при своевременных родах была достоверно ниже:  $0,71 \pm 0,04$  и  $0,72 \pm 0,08$  нмоль/мг белка.

Таким образом, наиболее низкий уровень окситоциназы в плаценте был при своевременных родах и при сроке беременности 34–36 недель.

Напротив, при исследовании уровней окситоциназы в амнионе активность фермента была наименьшей при сроке беременности 22–27 недель —  $0,11 \pm 0,05$  нмоль/мг белка, в 28–33 недели —  $0,08 \pm 0,03$  нмоль/мг. При сроке беременности 34–36 недель активность фермента повышалась и составила  $0,28 \pm 0,06$  нмоль/мг, а затем снижалась при своевременных родах до  $0,12 \pm 0,05$  нмоль/мг белка. При изучении активности окситоциназы у женщин с различным течением родов необходимо учитывать изменения в зависимости от срока беременности (табл. 24).

**Таблица 24.** Активность окситоциназы в оболочках плода и в плаценте при преждевременных родах

Группы женщин	Активность окситоциназы, нмоль/мг белка		
	амнион	хорион	плацента
Своевременные роды	$0,120 \pm 0,05$	$0,480 \pm 0,082$	$0,720 \pm 0,087$
Преждевременные роды:			
22–27 недель			
быстрые	$0,028 \pm 0,019$	$0,353 \pm 0,071$	$0,921 \pm 0,02$
нормальные	$0,188 \pm 0,090$	$0,421 \pm 0,091$	$1,071 \pm 0,14$
28–33 недели			
быстрые	$0,060 \pm 0,040$	$0,361 \pm 0,083$	$0,955 \pm 0,4$
нормальные	$0,089 \pm 0,43$	$0,538 \pm 0,174$	$1,162 \pm 0,18$
34–36 недель			
быстрые	$0,153 \pm 0,087$	$0,497 \pm 0,105$	$0,609 \pm 0,05$
нормальные	$0,411 \pm 0,109$	$0,901 \pm 0,142$	$0,848 \pm 0,09$

Как видно из представленных данных, в различные сроки беременности активность окситоциназы была выше у женщин с нормальным течением преждевременных родов по сравнению с показателями у женщин с быстрыми родами. Причем в сроки беременности 34–36 недель это отличие было достоверным.

Предполагают, что за счет подавления окситоциназы простагландины повышают уровень окситоцина (Roy A. et al., 1986). В группе рожениц с быстрыми родами отмечен самый низкий уровень окситоциназы. Взаимодействие окситоцина с рецепторами осуществляется на наружной поверхности биомембраны клетки, а на организацию структуры мембраны и функциональную активность клетки в целом влияют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Некоторые исследователи называют роды «оксидантным стрессом». Реакциям перекисного окисления принадлежит важная роль в регуляции физико-химических свойств мембран и функции клеток в целом. Интенсивность свободно-радикального окисления липидов резко повышается при различных патологических состояниях. При физиологически протекающей беременности уровень продуктов перекисного окисления повышается в сроке беременности 27–40 недель. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения в эксперименте приводит к повышению уровня продуктов ПОЛ в тканях плода. Имеются несколько интересных сообщений об уровне ПОЛ в плаценте и оболочках (Okazaki T. et al., 1981; Husslein P. et al., 1982).

Интерес к этому вопросу определяется наличием обширных сведений об интенсивности синтеза простагландинов в амнионе и хорионе, а с другой стороны — изменениями концентрации продуктов ПОЛ по мере роста простагландин-синтетазы (Husslein P. et al., 1982; Curbelo V. et al., 1981).

Изучение ПОЛ в крови и амниотической жидкости по уровню ТБК-активных продуктов (ТБК-ап) в крови матери и в амниотической жидкости у рожениц с различным течением преждевременных родов не выявило достоверных различий во всех группах (табл. 25).

При изучении ТБК-ап в амнионе, хорионе и в плаценте выявлено достоверное снижение уровня ТБК-ап по градиенту амнион—хорион—плацента: уровень ТБК-ап был выше в оболочках, чем в плаценте. И кроме того, обнаружено достоверное снижение ТБК-ап в плодных оболочках в группе с быстрыми преждевременными родами (табл. 26).

**Таблица 25.** Уровни ПОЛ в крови матери и в амниотической жидкости при преждевременных родах

Группы женщин	Активность окситоциназы, нмоль/мг белка		
	амнион	хорион	плацента
Своевременные роды	0,120 ± 0,05	0,480 ± 0,082	0,720 ± 0,087
Преждевременные роды:			
22–27 недель			
быстрые	0,028 ± 0,019	0,353 ± 0,071	0,921 ± 0,02
нормальные	0,188 ± 0,090	0,421 ± 0,091	1,071 ± 0,14
28–33 недели			
быстрые	0,060 ± 0,040	0,361 ± 0,083	0,955 ± 0,4
нормальные	0,089 ± 0,43	0,538 ± 0,174	1,162 ± 0,18
34–36 недель			
быстрые	0,153 ± 0,087	0,497 ± 0,105	0,609 ± 0,05
нормальные	0,411 ± 0,109	0,901 ± 0,142	0,848 ± 0,09

**Таблица 26.** ПОЛ в плодных оболочках и в плаценте при преждевременных родах

Группы женщин	Содержание ТБК-ап, нмоль/мг белка		
	амнион	хорион	плацента
Своевременные роды	0,245 ± 0,01	0,135 ± 0,01	0,113 ± 0,01
Быстрые преждевременные роды	0,195 ± 0,01	0,125 ± 0,009	0,111 ± 0,01
Нормальные преждевременные роды	0,246 ± 0,01	0,172 ± 0,01	0,134 ± 0,01
Достоверность различий	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-1} < 0,05$	–	$p_{2-3} > 0,05$

Известно, что синтез АТФ происходит в процессе гликолиза и окислительного фосфорилирования. Исследование уровней гидрокси-бутиратдегидрогеназы (ГБДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови рожениц с различным течением преждевременных родов (табл. 27) показало, что уровни этих ферментов суще-

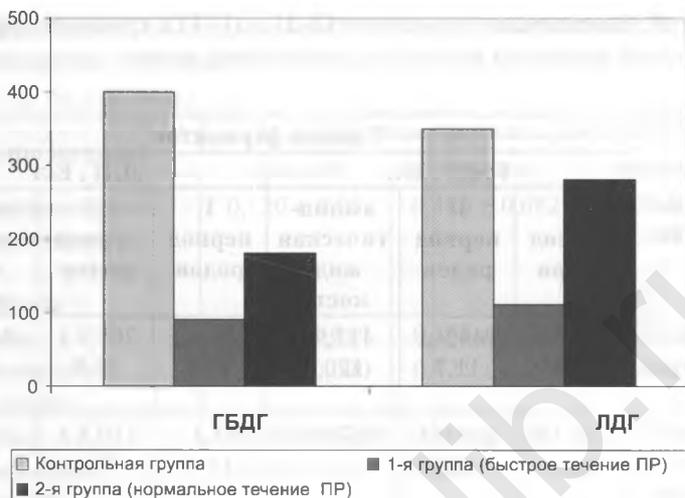
**Таблица 27.** Показатели ферментов (ГБДГ и ЛДГ) в крови матери и в амниотической жидкости при преждевременных родах

Группы женщин	Уровни ферментов					
	ГБДГ, Е/л			ЛДГ, Е/л		
	I период родов	II период родов	амниотическая жидкость	I период родов	II период родов	амниотическая жидкость
Своевременные роды	128,3 ± 8,4	144,9 ± 11,7	412,9 ± 120,2	148,2 ± 15,9	201,9 ± 24,9	343,4 ± 83,5
Быстрые преждевременные роды	144,7 ± 10,6	266,0 ± 74,2	83,7 ± 6,6	163,3 ± 11,4	310,3 ± 79,6	110,6 ± 31,1
Нормальные преждевременные роды	175,3 ± 17,6	191,5 ± 25,5	165,8 ± 22,9	195,5 ± 17,4	202,6 ± 15,5	283,1 ± 35,0
Достоверность различий	$p_{1-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$

ственно не изменялись в динамике родов, но в группе с нормальным течением родов уровень ГБДГ был достоверно выше, чем в контрольной группе. В группе с быстрым течением преждевременных родов уровень ГБДГ был также выше, чем при своевременных родах, однако различие статистически недостоверно.

Во II периоде родов наблюдалась тенденция к повышению уровня ГБДГ у женщин с преждевременными родами по сравнению с контрольной группой.

Исследование ЛДГ в крови матери показало, что в динамике родов этот показатель существенно не изменился. Уровни ферментов в амниотической жидкости имели свои особенности (рис. 13). Содержание ГБДГ было наивысшим в группе с нормально протекающими преждевременными родами, а в группе



**Рис. 13.** Содержание ГБДГ и ЛДГ в амниотической жидкости при преждевременных родах

с быстрым течением родов было достоверно ниже, чем в других группах.

Аналогичные изменения были и с ферментом ЛДГ в амниотической жидкости, его уровень был достоверно ниже в группе с быстрым течением преждевременных родов.

При исследовании этих ферментов в плаценте, хорионе, амнионе (табл. 28) получены данные, что уровни ферментов в хорионе и амнионе достоверно не отличались по группам, а в плаценте наибольшая активность ГБДГ была у рожениц с нормальным течением преждевременных родов — в 5 раз выше, чем при быстрых преждевременных родах, и в 3 раза выше, чем при своевременных родах.

Активность ЛДГ в амнионе не различалась по группам, а в хорионе была наиболее высокой при нормальном течении преждевременных родов, достоверно выше, чем при быстрых преждевременных и своевременных родах.

Аналогичные исследования, проведенные Г. Георгиевым и соавт. (1987), также показали снижение активности ферментов гли-

**Таблица 28.** Сравнительный анализ ферментов гликолиза в амнионе, хорионе и в плаценте при преждевременных родах

Группы женщин	Содержание ГБДГ и ЛДГ, нмоль/мг белка					
	ГБДГ			ЛДГ		
	амнион	хорион	плацента	амнион	хорион	плацента
Своевременные роды	56,9 ± 1,9	44,3 ± 11,6	13,7 ± 6,5	64,2 ± 8,6	16,1 ± 2,0	7,86 ± 1,7
Быстрые преждевременные роды	62,3 ± 9,7	32,7 ± 9,7	9,9 ± 5,6	49,5 ± 7,3	15,5 ± 3,4	9,69 ± 2,8
Нормальные преждевременные роды	51,5 ± 8,9	39,1 ± 5,5	50,6 ± 9,7	47,8 ± 8,3	30,6 ± 4,1	19,03 ± 2,9
Достоверность различий			p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,02	p <sub>1-3</sub> <0,01	p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,01	p <sub>2-3</sub> <0,01

колиза в амниотической жидкости. Эти данные свидетельствуют о снижении интенсивности гликолитических процессов при быстрых преждевременных родах и об активации анаэробного гликолиза и β-окисления жирных кислот при нормальном течении преждевременных и своевременных родов, являющихся составными компенсаторно-адаптационных регуляций, так как гликолиз и окисление в цикле трикарбоновых кислот сопряжены с образованием АТФ, который играет существенную роль в энергетике маточных сокращений.

Проведенные исследования позволили уточнить особенности сократительной деятельности матки при преждевременных родах. Быстрое или стремительное течение родов, по-видимому, сопровождается нарушениями нормальных взаимоотношений между биохимическими показателями, участвующими в регуляции родовой деятельности. Результаты этих исследований позволяют обосновать использование токолитиков для профилактики быстрых родов и лечения чрезмерно сильной родовой деятельности. Известно, что сАМР и кальций, принимающие активное участие в регуляции родовой деятельности, снижают

ся при угрозе преждевременных родов, а при токолитической терапии их содержание возрастает (Сидельникова В.М. и соавт., 1987).

## **2.9. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ**

За прошедшие годы наши знания о регуляторных механизмах гормональных взаимоотношений при беременности значительно расширились, особенно после исследований Diczfalusy E. (1974) по единой гормональной системе мать–плацента–плод.

Liggins G. (1979), Turnbull A. (1974) и Nathanielsz P. (1981) в экспериментах показали, что в развязывании родов процессы секреции гормонов играют большую роль. Совместно с венгерским исследователем П. Херц и Н.Д. Фанченко мы изучили гормональные параметры в организме матери и плода при преждевременных родах как один из возможных компонентов механизма развязывания преждевременных родов.

Для изучения изменений содержания гормонов в сроки беременности 28–40 недель мы разделили этот период на три этапа: 28–32 недели, 33–37 недель и 40 недель. Основанием для выделения этих трех этапов было то, что за 4–5 недель в деятельности эндокринных органов развиваются изменения, поддающиеся математической обработке. Исследовали венозную кровь матери, венозную и артериальную кровь плода, а также венозную кровь здоровых беременных тех же сроков беременности, что и при преждевременных родах.

Полученные данные показали, что гормональные изменения, регистрируемые во время начала родов, у человека не столь выражены по сравнению с изменениями, полученными в эксперименте на животных; в частности, исследования показали:

1. В 28–40 недель имеются изменения в концентрации стероидных и пептидных гормонов в крови матери и в артерии, и в вене пуповины.

1. Из плаценты в организм плода по пупочной вене попадает значительно больше прогестерона, чем из плаценты в организм матери. Больше половины прогестерона, проникающего в организм плода, возвращается в плаценту по пупочной артерии. Концентрация прогестерона в пупочной вене с 33–36 недель до 40 недель снижается, а в крови матери увеличивается (табл. 29).

Таблица 29. Содержание прогестерона, нмоль/л

Группы	Сроки беременности, недель					
	п	28–32	п	33–36	п	40
Здоровые беременные	25	349 ± 1,04	16	452 ± 1,07		–
Преждевременные роды (мать)	32	404 ± 1,09	41	545 ± 1,05	34	578 ± 1,07
Вена пуповины	32	1860 ± 1,09	41	2560 ± 1,09	34	1290 ± 1,07
Артерия пуповины	25	1010 ± 1,12	35	1320 ± 1,09	34	716 ± 1,09
A/B × 100%*		54%		52%		56%

\* Здесь и далее: А – артерия пуповины, В – вена пуповины.

У здоровых беременных содержание прогестерона в 33–36 недель достоверно выше, чем в 28–32 недели ( $p < 0,01$ ), разница недостоверна между беременностью и преждевременными родами в 28–32 недели, но достоверна при сроке 33–36 недель ( $p < 0,01$ ).

Выявлена достоверная положительная корреляция между содержанием прогестерона в крови матери при преждевременных родах и длительностью беременности. Половина поступающего к плоду прогестерона потребляется, поэтому значение  $A/B \times 100\%$  — в 28–32 недели составляет 54%, а в 33–36 недель — 52%.

2. Содержание кортизола достоверно выше в крови преждевременно родивших, чем в те же периоды беременности ( $p < 0,01$ ) (табл. 30).

Выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем кортизола в материнской венозной крови, в крови вены и артерии пуповины. Значение  $A/B \times 100\%$  в исследуемые периоды имеет тенденцию к увеличению.

Таблица 30. Уровень кортизола, нмоль/л

Группы	Сроки беременности, недель					
	п	28–32	п	33–36	п	40
Здоровые беременные	25	74,6 ± 1,06	16	73,0 ± 1,08		–
Преждевременные роды (мать)	32	197,0 ± 1,10	41	207,0 ± 1,09	34	186,0 ± 1,09
Вена пуповины	32	83,5 ± 1,03	41	98,6 ± 1,09	34	98,4 ± 1,06
Артерия пуповины	25	71,6 ± 1,1	35	88,3 ± 1,08	34	101,0 ± 1,06
A/B × 100%		86%		90%		103%

По данным О.И. Захаровой (1997), при угрозе прерывания беременности происходит повышение синтеза кортикостероидов, что подтверждается увеличением уровня свободного кортизола в плазме матери за 6–9 дней до преждевременных родов. Содержание суммарного кортизола увеличено за счет биологически активной фракции. Уровень свободного кортизола при угрозе преждевременных родов  $163,4 \pm 38,2$  нмоль/л, а при беременности  $115,5 \pm 13,6$  нмоль/л. Отношение свободный/связанный кортизол при преждевременных родах в 28–33 недели 1:4,9 (в норме 1:6), а в сроки беременности 34–37 недель 1:2,9 (в норме 1:6,6).

Концентрация кортизола увеличивается в пупочной артерии, в то время как в пупочной вене и в крови матери она не изменяется. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что в коре надпочечников плода секреция кортизола в этот период увеличивается.

3. У женщин с преждевременными родами уровень ДЭАС в крови достоверно выше, чем в группе беременных этого срока ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ). Уровень ДЭАС в крови матери при сроке 28–32 недели и в 40 недель достоверно ниже, чем в крови вены пуповины ( $p < 0,01$ ) (табл. 31).

Концентрация ДЭАС в сосудах пуповины выше и имеет тенденцию к повышению по сравнению с уровнем в крови матери, где содержание этого гормона снижено. На основании этого

Таблица 31. Уровень ДЭАС, нмоль/л

Группы	Сроки беременности, недель					
	п	28-32	п	33-36	п	40
Здоровые беременные	25	0,385 ± 1,32	16	0,172 ± 1,47		-
Преждевременные роды (мать)	33	0,978 ± 1,29	41	1,73 ± 1,18	34	0,601 ± 1,32
Вена пуповины	32	1,88 ± 1,15	41	1,95 ± 1,16	33	2,63 ± 1,11
Артерия пуповины	29	2,88 ± 1,11	38	2,67 ± 1,15	33	3,11 ± 1,11
A/B × 100%		153%		137%		118%

можно сделать вывод, что секреция ДЭАС корой надпочечников плода более интенсивна, чем у матери, и может играть основополагающую роль в биосинтезе эстрогенов.

4. В крови матери между уровнем эстрадиола при преждевременных родах и при беременности достоверных различий не обнаружено (табл. 32).

В вене пуповины содержание эстрадиола во всех трех периодах беременности достоверно выше, чем в артерии пуповины ( $p < 0,01$ ). Между содержанием эстрадиола в материнской крови, в крови вены пуповины и сроком беременности имеется поло-

Таблица 32. Уровень эстрадиола, нмоль/л

Группы	Сроки беременности, недель					
	п	28-32	п	33-36	п	40
Здоровые беременные	25	49,1 ± 1,07	16	62,0 ± 1,05		-
Преждевременные роды (мать)	32	39,1 ± 1,12	41	56,6 ± 1,1	34	59,9 ± 1,07
Вена пуповины	32	21,8 ± 1,12	41	37,8 ± 1,12	34	31,5 ± 1,1
Артерия пуповины	25	8,95 ± 1,15	35	16,5 ± 1,1	34	9,46 ± 1,11
A/B × 100%		41%		44%		30%

жительная корреляция. Значение  $A/B \times 100\%$  ниже 50% и имеет тенденцию к небольшому снижению.

В венозной крови матери содержание эстриола (табл. 33) в 28–32 недели ниже, чем в 33–36 недель и 40 недель ( $p < 0,05$ ). В артерии и вене пуповины при сроке беременности 33–36 недель уровень эстриола достоверно выше, чем в 28–32 недели ( $p < 0,05$ ) и 40 недель ( $p < 0,01$ ). У преждевременно родивших женщин уровень эстриола был достоверно выше, чем у здоровых беременных ( $p < 0,01$ ). В материнской крови уровень эстриола во все периоды достоверно ниже, чем в крови пуповины ( $p < 0,01$ ).

Таблица 33. Уровень эстриола, нмоль/л

Группы	Сроки беременности, недель					
	п	28–32	п	33–36	п	40
Здоровые беременные	25	$15,5 \pm 1,19$	16	$21,6 \pm 1,11$		–
Преждевременные роды (мать)	32	$30,1 \pm 1,12$	41	$41,5 \pm 1,07$	34	$41,2 \pm 1,11$
Вена пуповины	32	$212,0 \pm 1,14$	40	$305,0 \pm 1,11$	34	$154,0 \pm 1,14$
Артерия пуповины	23	$54,3 \pm 1,15$	34	$104,0 \pm 1,11$	34	$47,7 \pm 1,17$
$A/B \times 100\%$		26%		34%		31%

Таким образом, в крови матери в период с 28 до 40 недель концентрация эстрадиола и эстриола повышается, а концентрация ДЭАС снижается. В то же время концентрация ДЭАС в крови плода имеет тенденцию к повышению, а уровень эстрадиола и эстриола снижается. Между этими двумя системами предполагается регуляция за счет предшественников, то есть между уровнем эстрогенов в крови матери и плода, а также между трансформирующей активностью плаценты имеется динамическое равновесие.

Более высокая концентрация эстрадиола определяется в организме матери, а эстриола — в крови плода.

5. Между 28-й и 40-й неделями беременности содержание пролактина во все сроки практически не изменяется (табл. 34).

Таблица 34. Уровень пролактина, нмоль/л

Группы	Сроки беременности, недель					
	п	28-32	п	33-36	п	40
Здоровые беременные	25	3590 ± 1,14	16	3980 ± 1,09		—
Преждевременные роды (мать)	29	3410 ± 1,17	41	4070 ± 1,15	34	4810 ± 1,2
Вена пуповины	29	3100 ± 1,14	41	4980 ± 1,13	34	5390 ± 1,13
Артерия пуповины	23	2330 ± 1,16	35	4970 ± 1,11	34	5010 ± 1,14
А/В × 100%		75%		100%		93%

Ни в одном из исследуемых периодов достоверных различий между концентрацией пролактина в крови вены и артерии пуповины не обнаружено. Между уровнем пролактина в материнской крови и в крови вены пуповины имеется достоверная, но слабая корреляционная связь.

Уровень пролактина плода с материнским не коррелирует. Можно предположить, что гипофиз плода функционирует самостоятельно и секреция пролактина увеличивается по сравнению с секрецией пролактина у матери.

6. Уровень плацентарного лактогена (ПЛ) в крови матери от 28 до 40 недель беременности повышается, а в крови плода снижается и не коррелирует с величинами, определяемыми у матери (табл. 35).

Мы предполагаем, что по ходу развития беременности увеличивается потребность в ПЛ в организме матери, при этом плод независимо от матери активно метаболизирует плацентарный лактоген.

II. Гормональные изменения в крови матери и в сосудах пуповины во время начала родовой деятельности.

1. Соотношение эстриол/прогестерон в плазме женщины с преждевременными родами в 2 раза выше ( $0,602 \pm 1,03$  и  $0,634 \pm 1,02$ ), чем у здоровых беременных этого срока гестации ( $0,262 \pm 2,05$  и  $0,268 \pm 1,10$ ). Этот коэффициент от 28 до 40 недель в пу-

Таблица 35. Уровень плацентарного лактогена, нмоль/л

Группы	Сроки беременности, недель					
	n	28–32	n	33–36	n	40
Здоровые беременные	24	203 ± 1,06	16	250 ± 1,05		–
Преждевременные роды (мать)	30	110 ± 1,14	40	121 ± 1,09	31	152 ± 1,13
Вена пуповины	27	2,48 ± 1,27	37	1,99 ± 1,24	27	1,22 ± 1,21
Артерия пуповины	20	2,07 ± 1,29	29	1,39 ± 1,24	16	0,77 ± 1,19
A/B × 100%		83%		70%		63%

почной вене и артерии достоверно повышается, а в крови матери — нет. В системе мать—плацента—плод при изменении этого коэффициента изменяется и гормональный фон, что увеличивает сократительную способность миометрия.

2. В родах содержание кортизола и ДЭАС в крови матери (табл. 36) в пупочной вене и в артерии достоверно выше, чем

Таблица 36. Сравнение содержания прогестерона, ДЭАС, кортизола и эстрогенов в процессе преждевременных родов и при кесаревом сечении до начала родов

Гормоны	Самопроизвольные роды		Кесарево сечение до начала родов	
	28–32 нед (n=22)	33–36 нед (n=31)	28–32 нед (n=10)	33–36 нед (n=10)
Прогестерон, нмоль/л	383,3 ± 1,0	525,5 ± 1,0	452,2 ± 1,2	608,8 ± 1,1
ДЭАС, нмоль/л	1,35 ± 1,3	2,31 ± 1,11	0,51 ± 1,6	0,71 ± 1,35
Кортизол, нмоль/л	241,8 ± 1,1	248,8 ± 1,08	125,8 ± 1,1	117,5 ± 1,1
Эстрадиол, нмоль/л	38,07 ± 1,16	62,41 ± 1,11	41,4 ± 1,1	41,8 ± 1,1
Эстриол, нмоль/л	27,7 ± 1,0	42,5 ± 1,0	36,07 ± 1,3	38,5 ± 1,1
Пролактин, мкМЕ/мл	2701 ± 1,2	3807 ± 1,14	6289 ± 1,2	9600 ± 1,2
Плацентарный лактоген, нмоль/л	113,0 ± 2,1	117,9 ± 1,1	74,7 ± 1,5	131,9 ± 1,2

при кесаревом сечении, выполненном до начала спонтанной родовой деятельности. В 33–36 недель при преждевременном излитии околоплодных вод уровень кортизола выше, чем при преждевременных родах без разрыва оболочек.

На основании этих данных мы полагаем, что высокие уровни ДЭАС и кортизола в родах являются не только следствием родового стресса, но и результатом усиленной активности коры надпочечников плода.

3. Содержание пролактина у матери при кесаревом сечении значительно выше. Достоверных различий в сосудах пуповины не обнаружено.

4. В плазме женщин с преждевременными родами уровень плацентарного лактогена ниже, чем у беременных того же срока. У женщин с преждевременными родами с 28 до 36 недель уровень ПЛ в плазме не повышался, а у здоровых беременных достоверно увеличивался.

При кесаревом сечении, выполненном до начала родов, содержание ПЛ выше, чем в родах. Мы предполагаем, что ПЛ является фактором поддержания беременности.

III. При оценке корреляционных связей в содержании стероидных и пептидных гормонов в крови матери и плода мы получили следующие данные:

1. Содержание ДЭАС, эстрадиола, эстриола и кортизола в крови матери и плода положительно коррелирует друг с другом. Это подтверждает единство функциональной системы мать—плацента—плод.

2. Нет корреляции между прогестероном, пролактином и плацентарным лактогеном в крови матери и плода. Причиной этого является то, что для их образования не нужна кооперация между организмом матери, плода и плацентой.

3. Пептидные гормоны, секретируемые гипофизом (пролактин) и плацентой (плацентарный лактоген), часто отрицательно коррелировали с уровнем стероидов, секретируемых фетоплацентарной системой (ДЭАС,  $E_2$ ,  $E_3$ , кортизол).

Можно предполагать, что пептидные гормоны играют регуляторную роль в функционировании фетоплацентарной систе-

мы и, наоборот, стероиды фетоплацентарной системы регулируют синтез пролактина и плацентарного лактогена по принципу обратной связи.

Таким образом, гормональные параметры при преждевременных родах отличаются от гормональных параметров матери при своевременных родах:

- уровень прогестерона, эстрадиола и плацентарного лактогена при преждевременных родах ниже, чем при своевременных, и их уровень определяется сроком беременности;
- содержание эстриола увеличивается в сроки беременности от 28 до 36 недель и остается на этом уровне в 40 недель;
- уровень ДЭАС в крови матери выше при преждевременных родах, чем при своевременных;
- соотношения эстриол/прогестерон, кортизол, пролактин не изменялись во все изучаемые сроки.

У женщин с преждевременными родами содержание ДЭАС, эстриола, отношение эстриол/прогестерон и кортизол выше, чем у беременных женщин этого срока беременности. В системе мать—плацента—плод изменение этих гормональных параметров способствует доминированию факторов, активирующих сократительную деятельность миометрия.

Содержание гормонов в сосудах пуповины значительно отличается от их содержания в крови матери и зависит от срока родов:

- уровень прогестерона, эстрадиола и эстриола в крови пуповины при преждевременных родах выше, чем при своевременных;
- содержание ДЭАС выше в сосудах пуповины, чем в крови матери, во все сроки беременности, то есть секреция ДЭАС надпочечниками плода более интенсивна, чем у матери;
- выявлено более высокое содержание эстриола в крови плода, а эстрадиола — в крови матери;
- в крови плода при увеличении срока беременности увеличивается содержание пролактина, который не коррелирует с показателями у матери;

- уровень плацентарного лактогена выше при преждевременных родах, чем при своевременных, и не коррелирует с материнским, что указывает на метаболизм этого гормона плода независимо от матери;
- уровень кортизола во все сроки родов выше в артерии пуповины, чем в вене, вследствие повышенной секреции кортизола надпочечниками плода.

На основании проведенных исследований можно предположить, что в развязывании преждевременных родов важную роль играет гормональная активность плода. Хотя организм плода тесно связан с материнским, он способен самостоятельно поддерживать свой гормональный фон.

Сравнение результатов исследования гормонов в крови матери и плода при самопроизвольных преждевременных родах и при кесаревом сечении в те же сроки, но до начала родовой деятельности, выявило, что уровень ДЭАС и кортизола достоверно выше в родах, чем при кесаревом сечении, что является следствием не только родового стресса, но и усиленной активности коры надпочечников плода.

## Глава 3

### Причины преждевременных родов и механизмы их развития

#### 3.1. РОЛЬ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Согласно многочисленным исследованиям, 30–40% преждевременных родов обусловлены инфекцией, так же, как преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ).

Наиболее часто причиной инфицированных преждевременных родов называют условно патогенные микроорганизмы урогенитального тракта: уреаплазма, микоплазма, стрептококки группы В, агалакта, эшерихии, клебсиеллы, вагиноз, реже хламидии, гонококки и др.

Наши данные о спектре микроорганизмов, выделенных из шейки матки в III триместре у женщин, родивших преждевременно, представлены в *табл. 37*.

**Таблица 37.** Микроорганизмы из шейки матки у женщин, родивших преждевременно

Микроорганизмы	Частота, % (n=68)
Условно патогенные микроорганизмы	24,2
Хламидии + вирусы	6,1
Хламидии	3,0
Микоплазма + уреаплазма	15,2
Микоплазма + уреаплазма + вирусы	12,1
Вирусы	6,1
Аэробно-анаэробные ассоциации	12,1
Микроорганизмов не выявлено	21,2

Преждевременные роды, причиной которых является наличие инфекции (как острой, так и хронической), обусловлены активацией каскада провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, стимулирует процесс активации миометрия (рис. 14).

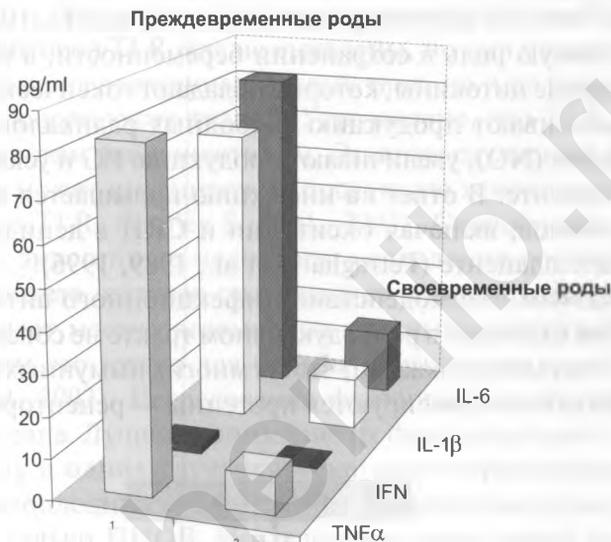


Рис. 14. Сывороточные уровни цитокинов у беременных в III триместре с последующим развитием преждевременных и своевременных родов

Бактерии секретируют фосфолипазы, что ведет к увеличению арахидоновой кислоты и синтеза PG в тканях матки. Бактериальный эндотоксин (липополисахарид), в свою очередь, воздействуя на макрофаги плодных оболочек, вызывает увеличение продукции PG или провоспалительных цитокинов (которые, в свою очередь, увеличивают образование PG в амнионе, хорионе и децидуе) (Silver R. et al., 1995).

Большое количество экспериментальных исследований показало, что введение провоспалительных цитокинов или эндотоксинов вызывает преждевременные роды. Цитокины IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 и IL-8 значительно увеличены в амниотической

жидкости у женщин с преждевременными родами инфекционного генеза (Romero R. et al., 1989, 1990, 1991). Установлено, что цитокины продуцируются не только макрофагами, но также клетками хориона, амниона и децидуа (рис. 15). Эти исследования показали, что имеется сложная сеть цитокинов в маточных тканях, что есть регуляторные цитокины, как IL-10, играющий значительную роль в сохранении беременности, а есть провоспалительные цитокины, которые обладают токсическим действием, увеличивают продукцию свободных радикалов, таких как оксид азота (NO), увеличивают продукцию PG и ускоряют апоптоз в плаценте. В ответ на инфекцию повышается образование утеротонинов, включая окситоцин и CRH в децидуа, миометрии или в плаценте (Petraglia F. et al., 1989, 1996).

Механизм взаимодействия инфекционного антигена с иммунными клетками в репродуктивном тракте не совсем ясен. Недавние открытия показали, что на многих иммунных и неиммунных клетках экспрессируются протеины — рецепторы TLR (toll-



**Рис. 15.** Механизм активации сократительной деятельности при активации иммунных клеток

like receptor), которые имеют родство с рецепторами IL-1. Экстрацеллюлярная часть этих рецепторов функционирует как молекулы-«стражники» для биомолекул различных классов микроорганизмов (Takeuchi O. et al., 1999, 2001). TLR<sub>2</sub>, TLR<sub>4</sub> распознают протеины микроорганизмов, TLR<sub>3</sub> — вирусов, TLR<sub>5</sub> — *E. coli* и грибы, TLR<sub>2</sub> — грам-положительные микроорганизмы. Функции многих рецепторов TLR еще не выявлены, но они играют роль в ответ не только на экзогенные воздействия, но и на эндогенные медиаторы повреждения тканей. Установлено, что TLR<sub>4</sub> может быть активирован фибронектином. Экстраваcuлярный фибриноген также может индуцировать продукцию хемокинов макрофагами через TLR<sub>4</sub> (Smiley S. et al., 2001). Способность клеток отвечать на эндогенные медиаторы воспаления составляет ту часть иммунитета, которая представляет опасность для пациента, когда имеет место чрезвычайно сильный иммунный ответ, больший, чем это нужно для борьбы с чужеродным антигеном (Matzinger P., 2002). Исследования функции TLR находятся на начальном этапе. Лучшее понимание их функции сможет объяснить, почему в одних случаях имеют место преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) и преждевременные роды, а в других — только ПИОВ. Исследования эндогенных стимуляторов TLR смогут объяснить, как развиваются преждевременные роды без инфекции (преэклампсия, задержка внутриутробного развития, многоплодие). Эти молекулы могут быть точкой приложения терапии, то есть они могут остановить каскад провоспалительных цитокинов, которые вызывают роды. Установлено, что мессенжеры RNA всех TLR находятся и в плаценте (Zarembek K. et al., 2002).

Иммуногистохимический анализ материала при биопсии шейки матки показал, что уровень провоспалительных цитокинов в шейке матки значительно увеличен в процессе родов. IL-1 $\beta$  продуцируется в основном лейкоцитами, IL-6 — лейкоцитами, железистыми и поверхностными клетками эпителия, IL-8 — лейкоцитами, железистыми и поверхностными эпителиальными клетками и стромальными клетками. В процессе родов наблюдается приток лейкоцитов в шейку матки, что вызывает

увеличение числа нейтрофилов и макрофагов (CD68+), но не T(CD3+)- и B(CD20+)-клеток (Osman I. et al., 2003).

Провоспалительные цитокины способствуют размягчению шейки матки. IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  увеличивают продукцию матричных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3, MMP-9) и катерсина S; более того, IL-1 $\beta$  снижает экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP-2) и эндогенного ингибитора MMP-2 (Watari M. et al., 1999).

Эти протеины могут «разъединять» коллаген и волокна эластина в матриксе шейки матки и увеличивать ее размягчение и податливость. IL-1 $\beta$  в разных клетках увеличивает продукцию циклооксигеназы (COX-2) и простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) — наиболее эффективного средства размягчения и открытия шейки матки (Kelli R., 2002). PGE<sub>2</sub> затем может увеличивать продукцию протеиназ или увеличивать проницаемость сосудов для лейкоцитов, так же, как и другой провоспалительный медиатор — NO, который вносит свой вклад в вазодилатацию и усиление проницаемости сосудистой стенки для иммунных клеток. IL-8 вызывает миграцию нейтрофилов к шейке матки и стимулирует их к продукции коллагеназы нейтрофилов (MMP-8), что может также разрушать матрикс шейки матки. Наблюдали увеличение колониестимулирующего фактора гранулоцитов (G-CSF) в шейке матки в процессе родов (Sennstrom M. et al., 2000). Роль IL-6 в шейке матки не совсем ясна, но этот цитокин часто используется как маркер преждевременных родов. Возможно, он стимулирует клетки к локальной продукции провоспалительных цитокинов, что ведет к размягчению и открытию шейки матки, так же, как PGE<sub>2</sub> и NO (Morgan R., 2003).

В плодных оболочках происходит аналогичный тому процесс, как и в шейке матки. В процессе преждевременных родов, обусловленных инфекцией, имеется высокий уровень провоспалительных цитокинов IL-8, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ . Избыток провоспалительных цитокинов стимулирует образование PG в оболочках, особенно PGE<sub>2</sub>, и увеличение продукции MMP-9. (McLaren J. et al., 2000). Хотя амнион продуцирует значительное количество PGE<sub>2</sub> в процессе беременности, влияние его на шейку мат-

ки невелико, так как хорион и трофобласт продуцируют 15-гидроксипростагландиндегидрогеназу (PGDH) — энзим, который превращает  $\text{PGE}_2$  и  $\text{PGF}_{2\alpha}$  в неактивные метаболиты. С началом родов кортизол,  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  и др. ингибируют продукцию PGDH, что вносит свой вклад в увеличение продукции PG в родах (Brown N. et al., 1998; Patel F. et al., 1999).

Каскад изменений провоспалительных цитокинов имеет место в миометрии.  $\text{IL-1}\beta$  и  $\text{TNF}\alpha$  стимулируют продукцию PG в клетках миометрия,  $\text{IL-1}\beta$  также усиливает экспрессию COX-2. Действие  $\text{IL-1}\beta$  схоже с действием окситоцина (Molnar M. et al., 1999).  $\text{PGE}_2$  и окситоцин увеличивают содержание внутриклеточного кальция, необходимого для развития схваток.  $\text{IL-6}$  усиливает экспрессию окситоциновых рецепторов в клетках миометрия (Rauk P. et al., 2001). Он действует подобно  $\text{IL-1}\beta$  и может стимулировать секрецию окситоцина.  $\text{IL-1}\beta$  и  $\text{TNF}\alpha$  увеличивают продукцию MMP-9, которая играет ключевую роль при отделении плаценты.

### **3.2. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

До 30% преждевременных родов связаны с ПИОВ.

Плодовые оболочки имеют сложную структуру и метаболизм, которые играют большую роль в поддержании внутриматочной среды и немалую — в развитии процесса родоразрешения. Оболочки имеют несколько слоев клеток — амниотический эпителий, образующий базальную мембрану, соединительную ткань, хорион и примыкающую децидуа (Mala K. et al., 1994). Соединительная ткань состоит в основном из коллагена I и II типов, который обеспечивает растяжимость мембран по мере роста беременности. Проведенные исследования *in vitro* показали, что ближе к сроку доношенной беременности наблюдается истончение оболочек вследствие усиления апоптоза и снижения содержания коллагена (Easterling et al., 1993). Было также показа-

но, что оболочки при их преждевременном разрыве имеют большую коллагенолитическую активность, высокую степень растворимости коллагена и снижение его синтеза, особенно коллагена III типа (Vadillo-Ortega F. et al., 1991).

Исследования показали, что основной путь изменения оболочек с их последующим разрывом — инфицирование оболочек различными микроорганизмами восходящим путем. Микроорганизмы продуцируют различные протеазы, которые могут непосредственно нарушать структуру оболочек либо вызывать активацию фибробластов с увеличением коллагеназной активности (Vadillo-Ortega F. et al., 1991).

Электронно-микроскопические исследования показали, что полиморфноядерные лейкоциты могут мигрировать через intactные оболочки и вызывать частичный протеолизис матрикса оболочек; также могут проникать и некоторые микроорганизмы — стрептококк группы В, *E. coli* и др. (Gur et al., 1994). Несмотря на то, что в организме имеется механизм защиты от восходящей инфекции (слизь цервикального канала является не только механическим барьером, она содержит антибактериальные вещества, такие как лактоферрин, лизоцим, иммуноглобулины классов IgG, IgM, IgA), инфекция является ведущей причиной преждевременного излития вод и преждевременных родов. Это связано не только с непосредственным инфицированием, но и с развитием цитокинового каскада в ответ на инфекцию, с синтезом простагландинов, лейкотриенов (Pasetto N. et al., 1993).

M. Ogino et al. (1999) показали связь активации церулоплазмина в слизи шейки матки во II–III триместрах с преждевременным излитием околоплодных вод. Церулоплазмин является антиоксидантом, и его уровень увеличивается при воспалении — еще одно подтверждение роли инфекции в процессе разрыва оболочек. Этот тест предлагается включить в программу скрининга групп риска преждевременных родов (Varner M., 1999).

Возможность преждевременного разрыва оболочек выше у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью.

Интересные данные были получены в исследованиях Bryant-Greenwood J. et al., (2000) о роли релаксина в преждевременном

разрыве оболочек. Взяв за основу исследования о роли релаксина в разрыве фолликула, его модулирующее влияние на стенку фолликула, авторы провели исследования, предположив, что оболочки являются мишенью для действия релаксина и что эндогенный релаксин может вызывать сходные изменения коллагенолитических энзимов, которые вызывают ослабление и разрыв оболочек. Авторы показали, что при исключении инфекции релаксин в исследованиях *in vitro* дозозависимо увеличивает экспрессию специфических генов, протеинов и активирует металлопротеазы (ММР-1, ММР-3 и ММР-9), то есть релаксин местно вызывает активацию специфического каскада энзимов, что может вызвать деградацию и разрыв оболочек. Эти данные подтверждаются исследованиями L. Patersen et al., (1994), что под действием релаксина на 30% уменьшается растяжимость мембран. Точный механизм этого неясен, при разрыве оболочек при доношенной беременности этого механизма действия релаксина не отмечено, и он не связан с развитием инфекции. Возможно, эти исследования смогут дать клиницистам тест для раннего выявления женщин с риском преждевременного излития вод при недоношенной беременности, не обусловленным развитием инфекции. Время начала родов после преждевременного излития околоплодных вод чрезвычайно индивидуально и определяется сроком гестации, особенностями течения беременности, состоянием матери и плода, а также наличием или отсутствием инфекции: при наличии инфекции роды начинаются быстро; при отсутствии инфекции роды могут наступить через несколько недель.

### **3.3. РОЛЬ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ**

В структуре прерывания беременности II триместра истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является одним из ведущих этиологических факторов и встречается в 20–40% случаев (Crombleholme W. et al., 1983).

Многие исследователи связывают такие осложнения беременности, как преждевременное излитие вод, хориоамнионит, с истмико-цервикальной недостаточностью (Ratten С., 1981).

В 1961 г. проведено мультицентровое исследование (Parikh M. et al., 1961), в котором был поставлен вопрос: может ли быть несостоятельность шейки матки разной степени тяжести? Если при несостоятельности шейки матки происходит выкидыш II триместра, то может ли меньшая степень несостоятельности вести к преждевременным родам? Оценку состоятельности шейки матки проводили на основании влагалищного исследования. Авторы пришли к выводу, что есть только две категории — состоятельная или несостоятельная шейка матки. Несостоятельная шейка матки ведет к выкидышам II триместра, а степени несостоятельности шейки матки, ведущей к преждевременным родам, не существует. Это заключение доминировало во всех учебниках в течение почти 30 лет, однако все это время были работы об успешном лечении несостоятельности шейки в профилактике преждевременных родов (Crombleholme W. et al., 1983; Working Party on Cervical Cerclage, 1993).

В нашей стране большой вклад в изучение несостоятельности шейки матки, ее роли в прерывании беременности, в лечение ИЦН внесла А.И. Любимова.

Внедрение в практику трансвагинального ультразвукового исследования совершенно изменило взгляд на роль ИЦН в этиологии преждевременных родов.

Было показано, что имеется вариабельность несостоятельности шейки матки, что она может быть диагностирована раньше мануального исследования, что шейка матки изменяется в процессе беременности и степень ее компетентности может быть различной (Iams J. et al., 1995; Andersen H., 1991; Ayers J. et al., 1988).

Эти исследования изменили взгляды многих исследователей и клиницистов, доказав, что нет категоричного деления на несостоятельность и состоятельность шейки матки, возможны варианты. Клинические проявления также имеют варианты: в одних случаях наблюдаются преждевременные роды, в других —

преждевременное излитие вод, а в третьих — типичная истмико-цервикальная недостаточность.

Следует отметить, что при анализе данных литературы прослеживается некоторая увлеченность результатами УЗИ и совершенно игнорируются данные мануального исследования. При УЗИ оценивается длина шейки матки и раскрытие внутреннего зева цервикального канала. Клинический опыт показывает, что шейка матки может быть короткой, но плотной и вполне состоятельной.

Различают органическую и функциональную ИЦН. Органическая, или посттравматическая, или вторичная, ИЦН возникает в результате предшествующих выскабливаний полости матки, сопровождавшихся предварительным механическим расширением цервикального канала, а также патологических родов, в том числе с применением малых акушерских операций, приведших к глубоким разрывам шейки матки.

Патогенез функциональной ИЦН изучен недостаточно. Определенную роль в ее развитии играет раздражение  $\alpha$ - и торможение  $\beta$ -адренорецепторов. Чувствительность  $\alpha$ -рецепторов усиливается при гиперэстрогении, а  $\beta$ -рецепторов — при повышении концентрации прогестерона. Активация  $\alpha$ -рецепторов ведет к сокращению шейки матки и расширению перешейки; обратная ситуация наблюдается при активации  $\beta$ -рецепторов. Функциональная ИЦН, таким образом, возникает при эндокринных нарушениях. При гиперандрогении функциональная ИЦН встречается у каждой третьей больной. Кроме того, функциональная ИЦН может возникать в результате нарушения пропорционального соотношения между мышечной тканью, содержание которой возрастает до 50% (при норме 15%), что приводит к раннему размягчению шейки, и соединительной тканью, а также при изменении реакции структурных элементов шейки матки на нейрогуморальные раздражители.

Очень часто наблюдается врожденная ИЦН у женщин с генитальным инфантилизмом и пороками развития матки.

Диагностика ИЦН основывается на клинико-anamnestических, инструментальных и лабораторных данных. При сво-

бодном введении в цервикальный канал расширителя Гегара № 6 в секреторную фазу менструального цикла ставится диагноз «ИЦН». Одним из широко применяемых диагностических методов является рентгенологический, который производится на 18–20-й день цикла. При этом у женщин с ИЦН средняя ширина истмуса равняется 6,09 мм при норме 2,63 мм. Следует отметить, что постановка точного диагноза «ИЦН», по мнению ряда авторов, возможна только во время беременности, так как при этом имеются объективные условия функциональной оценки состояния шейки матки и ее истмического отдела.

Механизм прерывания беременности при ИЦН, вне зависимости от ее характера, состоит в том, что в связи с укорочением и размягчением шейки матки, зиянием внутреннего зева и цервикального канала плодное яйцо не имеет опоры в нижнем сегменте матки. При повышении внутриматочного давления, по мере развития беременности, плодные оболочки выпячиваются в расширенный цервикальный канал, инфицируются и вскрываются. В патогенезе преждевременного прерывания беременности при ИЦН значительная роль отводится инфекционной патологии. В этом случае механизм прерывания беременности одинаков и для органической, и для функциональной ИЦН.

Инфицирование нижнего полюса плодного пузыря восходящим путем может стать «производящей» причиной преждевременного прерывания беременности: метаболиты воспалительного процесса оказывают цитотоксическое действие на трофобласт, вызывают отслойку хориона (плаценты), а во второй половине беременности затрагивают патогенетические механизмы, повышающие возбудимость матки, что приводит к развязыванию родовой деятельности и преждевременному прерыванию. Можно сказать, что при истмико-цервикальной недостаточности создаются благоприятные условия для восходящей инфекции, вследствие чего потенциальная угроза внутриутробного инфицирования у беременных, страдающих недостаточностью шейки матки, достаточно высока.

### 3.4. СТИМУЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ КОРТИКОТРОПИН РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ КАК СЛЕДСТВИЕ ГИПОКСИИ ПЛОДА

В последние годы значительно возрос интерес к возможной роли в развитии родов кортикотропин релизинг гормона (CRH) (рис. 16). Установлено, что гены CRH (mRNA CRH) есть в плаценте, в децидуа и их количество увеличивается в процессе беременности. Уровень экспрессии генов коррелирует с уровнем пептидов CRH в плаценте, в периферической крови, и он выше у пациенток, вступающих в преждевременные роды (Korebrits C. et al., 1998; Goland R. et al., 1993). Авторы предлагают этот тест для выделения группы риска женщин, у которых в ближайшие 24–48 часов могут быть преждевременные роды (Korebrits C. et al., 1998). Биологическая активность CRH в крови матери ингибируется кортикотропин-связывающими протеинами (CRH-VP), которые синтезируются в печени и в плаценте (Challis J. et al., 1995; Potter E. et al., 1991; Linton E. et al., 1993).

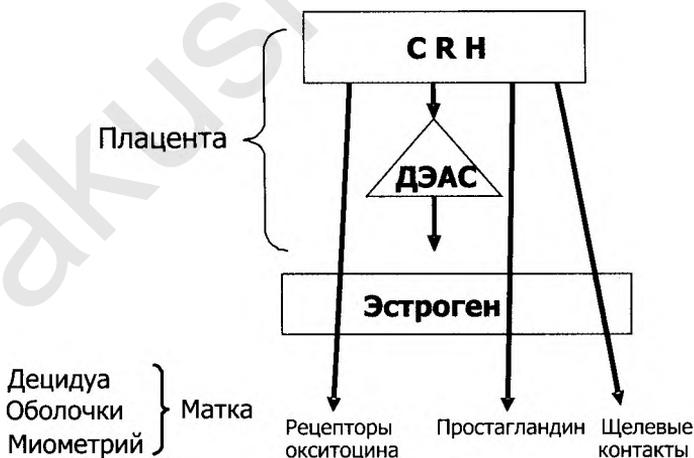


Рис. 16. Роль CRH в активации сократительной деятельности матки

Циркулирующий CRH-ВР блокирует способность CRH вызывать образование АСТН из гипофиза и ингибирует стимулирующий эффект CRH на синтез PG. Уровень CRH-ВР снижается в конце беременности, перед преждевременными родами, и это совпадает с увеличением CRH в крови матери (Linton E. et al., 1993).

В плаценте CRH образуется в синцитиотрофобласте. В экспериментальных условиях с культивированием тканей было показано, что секреция CRH в плаценте ингибируется прогестероном, оксидазотом (NO), а стимулируется катехоламинами, окситоцином, цитокинами и глюкокортикоидами (Jones S. et al., 1989).

Интересные данные получены в исследованиях J. Elliott et al., (1995) и A. Yeshaya et al., (1996): у пациенток с угрозой преждевременных родов, получавших глюкокортикоиды для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС), обнаружено увеличение уровня CRH на 50% по сравнению с уровнем до их назначения. Введение глюкокортикоидов беременным с риском преждевременных родов стимулирует маточную сократительную активность, хотя эффект этой стимуляции транзиторный. Авторы полагают, что этот эффект является результатом повышения PGHS, снижения PGDH и/или стимуляции продукции CRH в плаценте, что, в свою очередь, увеличивает экспрессию PGHS-2 (Jones S. et al., 1990).

С другой стороны, глюкокортикоиды подавляют функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (НРА) плода, снижается синтез предшественников эстрогенов в надпочечниках плода и уровень эстрогенов, и в результате происходит ингибирование сократительной чувствительности миометрия. Возможно, эти действия нивелируют друг друга, и поэтому действие глюкокортикоидов на активацию миометрия носит транзиторный характер. Однако, основываясь на этих данных, а также на экспериментальных исследованиях повышения уровня CRH в ответ на гипоксию, исследователи предположили, что активация НРА оси плода в результате неблагоприятных условий его существования может активировать миометрий, провоцируя преждевременные роды.

Активация НРА оси плода увеличивает стероидогенез в надпочечниках, увеличивая уровень кортизола. Плодовый кортизол в плаценте, в оболочках, воздействуя на рецепторы (GR $\alpha$ ), повышает экспрессию генов CRH, что ведет к увеличению CRH в плазме. Подъем в плазме CRH усиливает кровоток, так как он обладает вазодилататорным действием, и это усиление кровотока корригирует гипоксию. Однако, если гипоксия носит продолжительный характер, остается увеличенным образование CRH в плаценте, и, попадая в плодовый кровоток, CRH ведет к дальнейшей стимуляции АСТН, увеличению дегидроэпиандростерона из плодовой зоны надпочечников, повышение уровня эстрогенов. Эстрогены ведут к активации чувствительности матки к утеротонинам. При увеличении CRH возрастает уровень PGHS из-за активации аденилатциклазной системы в плаценте и оболочках (Jones S. et al., 1990).

Не только стресс плода, но и стресс матери сопровождается увеличением плацентарного CRH. Отмечено, что высокие уровни CRH, определяемые в 20–24 недели беременности в крови матери, свидетельствуют о высоком риске преждевременных родов (Hobel C. et al., 1999).

Однако это предположение остается на уровне гипотезы, так как прямых доказательств пока не получено и имеется несколько парадоксальных моментов в действии CRH. CRH проявляет свое действие через специфические G-протеинсвязывающие рецепторы, которые существуют в двух на 70% гомологичных типах CRH-R1 и CRH-R2 (Grammatopoulos D. et al., 1995). CRH-R1 существует в нескольких вариантах (R1a, R1b, R1c и R1d) и находится в основном в миометрии; CRH-R2 и его варианты (R2a, R2b и R2g) экспрессируют в основном в оболочках, но в меньшем количестве, чем CRH-R1 (Karteris E. et al., 1998). CRH-R1, взаимодействуя с аденилатциклазной системой, стимулирует увеличение cAMP из клеток миометрия и, по сути, ингибирует за счет этого маточную активность (Grammatopoulos D. et al., 1999). В то же время повышение его уровня позволяет выделить группу женщин с риском преждевременных родов. Это возможно при условии, что действие CRH на миометрий не зависит от эффекта синтеза

PG. J. Challis et al., (2000) полагают, что в процессе беременности CRH действует как релаксант, а не как утеротонин.

При доношенной беременности окситоцин увеличивает протеинкиназу C, которая фосфорилирует CRH-рецепторный протеин и вызывает его изменения, при которых он теряет свои ингибирующие свойства (Grammatopoulos D. et al., 1999).

Y. Stevens et al., (1998) показали, что уровень генов для CRH-R1 увеличен в нижнем сегменте в процессе родов — как преждевременных, так и своевременных. По-видимому, CRH вносит свой вклад в регионализацию маточной активности, вызывая релаксацию нижнего сегмента и повышая синтез  $\text{PGF}_{2\alpha}$  и чувствительность к окситоцину в дне матки (Quartero H. et al., 1992).

### **3.5. МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ — РИСК ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

Многоплодная беременность — одна из актуальных проблем акушерства. Внедрение в практику репродуктивных технологий — стимуляции овуляции, экстракорпорального оплодотворения — значительно увеличило число многоплодных беременностей в мире, и особенно в крупных центрах. Достаточно сказать, что в последние годы более 20% всех преждевременных родов в НЦ АГиП связаны с многоплодной беременностью, как в сроки беременности 28–33 недели (20,2% от всех преждевременных родов этого срока), так и в 34–37 недель (21,5% от числа преждевременных родов этого срока).

Самопроизвольное начало преждевременных родов при многоплодии связано с перерастяжением миометрия, что ведет к активации экспрессии рецепторов окситоцина, появлению рецепторов интегрин, которые, в свою очередь, увеличивают количество «щелевых контактов» и способствуют началу сократительной деятельности матки.

Кроме самопроизвольного преждевременного развития сократительной деятельности матки, при многоплодии нередки тяжелые осложнения беременности: отслойка плаценты, развитие

ОПГ-гестоза, плацентарная недостаточность, которые вынуждают проводить досрочное родоразрешение. Так, по данным О.Г. Фроловой и соавт. (2001), за 10 лет в НЦ АГиП было 399 многоплодных родов (368 двоен и 31 тройня). Из них в перинатальном периоде погибли 35 детей, средний показатель перинатальной смертности составил 42,2‰, что в 4 раза выше, чем для всех рожденных в этот период. Ранняя неонатальная смертность составила соответственно 17,3 и 4,6‰, а мертворождаемость — 25,3 и 6,0‰.

Ведущими причинами перинатальной смертности явились глубокая недоношенность, врожденные пороки развития, внутриутробная гипоксия и гипотрофия за счет развития плацентарной недостаточности. Нередко беременность прерывали в связи с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями у матери, недоучет тяжести которых был до программы ЭКО.

По данным S. Kohes et al., (1975), перинатальная смертность при многоплодной беременности 62%, что в 3 раза выше, чем при одноплодной беременности, и такие же показатели перинатальной смертности в НЦ АГиП. Причинами перинатальной смертности были недоношенность, задержка внутриутробного развития, врожденные аномалии, отслойка плаценты, предлежание плаценты, преэклампсия. По данным Alvarez M. и Berkowitz R. (1990), несмотря на значительное общее снижение перинатальной смертности, смертность при многоплодной беременности не снижается практически последние 30 лет из-за недоношенности, так как в 20% случаев роды происходят до 32 недель беременности.

Младенческая смертность, как показали результаты национального контроля, Luke B. et al., (1992), была в 8,6‰ случаев при одноплодной беременности, в 56,6‰ при двойнях и в 166,7‰ — при тройнях. Пороки развития были также намного выше при многоплодных беременностях. Среди умерших тяжелые пороки развития были в 19,7% случаев при одноплодной беременности, в 34% — при двойнях и в 57,5% — при тройнях.

Особенно большие проблемы создают случаи гибели одного плода из двойни или тройни. По данным Hanna J. и Hill J. (1984),

за восемь лет работы их клиники подобная ситуация возникала у 2,2% многоплодных беременностей.

По данным R. Romero et al., (1984), за 10 лет они наблюдали эту патологию в 6,8% случаев всех многоплодных беременностей. По мнению авторов, при такой ситуации возникает опасность развития хронического ДВС-синдрома. Под контролем гемостазиограммы, мониторным контролем состояния плода, с применением гепарина при возникновении начальных проявлений тромбофилии авторам удалось пролонгировать беременность практически на 10 недель.

По данным Nappa J. и Hill J. (1984), если смерть одного из плодов произошла до 34 недель беременности, можно выбрать выжидательную тактику, контролируя гемостазиограммы, состояние плода и матери. Аналогичной тактики придерживаются многие клиники (Angel J. et al., 1987; Golbus M.S. et al., 1988).

Выжидательной тактики придерживаемся и мы в нашей клинике: каждые четыре-пять дней оцениваем общее состояние, гемостазиограмму, анализы крови, проводим мониторинг состояния плода, профилактику плацентарной недостаточности и профилактику РДС плода, так как необходимость родоразрешения может возникнуть в любую минуту. Мы полагаем, что при зрелости легких плода необходимо родоразрешение путем кесарева сечения. Нарушение гемостаза может быть не только у матери, но и у живого плода, если тромбопластические вещества от умершего плода попадут в кровоток живого. Это также ведет к развитию у него хронического ДВС-синдрома с мультиорганными нарушениями, причем эти нарушения могут быть вне зависимости от монохориальной или дихориальной плацентации.

## Глава 4

### Диагностика угрожающих преждевременных родов

Диагностика угрожающих преждевременных родов традиционно основана на выявлении повышенной сократительной деятельности матки и изменения шейки матки: размягчение, укорочение, сглаживание. Однако точность этих критериев в диагностике преждевременных родов очень относительна. Многочисленные мультицентровые исследования показали, что 40% пациенток с такими симптомами, получавшие плацебо, родили в срок (King J. et al., 1988; Gonik B. et al., 1986) — следовательно, подобные симптомы могут быть ложноположительными. Повышенная маточная активность нередко наблюдается у беременных и является неспецифическим симптомом, не всегда приводя к преждевременным родам. Тем не менее недоучет характера активности матки нередко ведет к поздней диагностике, когда уже открывается шейка матки или происходит ПИОВ и применяемая терапия неэффективна.

Женщины с угрозой преждевременных родов нередко жалуются на боли в спине, менструальноподобные боли внизу живота, повышенное количество белей. Схватки могут быть болезненными и без болей, в виде повышенного тонуса матки. Они мало чем отличаются от схваток Breston-Nick'sa, но могут быть постоянными. В проспективном исследовании Т. Moore et al., (1994) проводился мониторинг сократительной активности матки с 20 недель беременности по 24 часа 2 раза в неделю было показано, что имеется очень широкая вариация активности матки в зависимости от срока беременности и от времени суток: схватки были более выражены ночью и после 24 недель беременности. Отношение ночь/день — 1,8:1 — в 20–24 недели;

2,3:1 — в 28–32 недели и 2,0:1 — в 38–40 недель. Активность матки уменьшалась после отдыха и усиливалась после физической и сексуальной нагрузки. Поэтому только повышения маточной активности недостаточно для диагноза угрожающих преждевременных родов. Однако в практической работе врачи назначают токолитическую терапию без дальнейшего уточнения диагноза, а современная терапия любыми токолитиками имеет целый ряд побочных действий и небезопасна как для матери, так и для плода.

#### 4.1. СОСТОЯНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ КАК МАРКЕР ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

При повышенной сократительной деятельности матки необходимо оценить состояние шейки матки. Многие исследователи показали, что при угрожающих преждевременных родах отмечается укорочение и размягчение шейки матки (табл. 38).

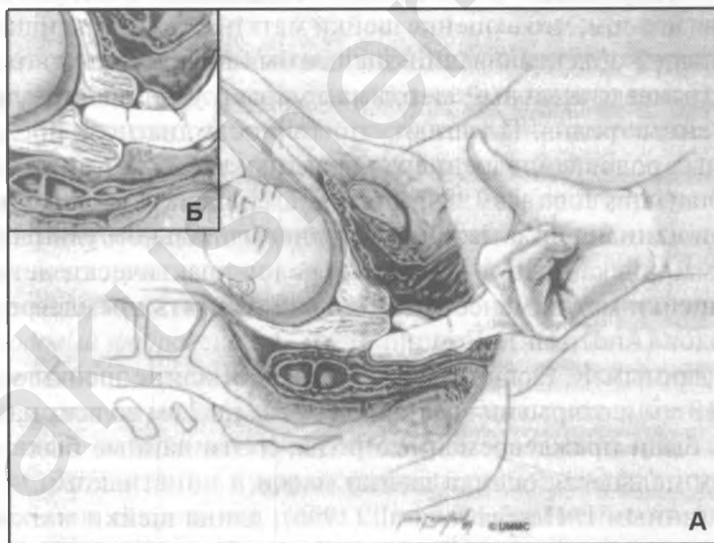
**Таблица 38.** Оценка шейки матки и нижнего сегмента у пациенток с угрозой преждевременных родов (Arias F., 1984)

Показатели	Оценка шейки матки, баллы		
	0	1	2
Нижний сегмент	Не развернут	Начинает развертываться	Развернут
Длина шейки	>1,0 см	0,5 – 1,0 см	< 0,5 см
Состояние зева	Закрыт	Наружный – открыт Внутренний – закрыт	Оба зева проходимы для одного пальца
Положение шейки	Кзади	По проводной оси таза	Кпереди
Консистенция шейки матки	Плотная	Мягкая	Очень мягкая

Кроме того, необходимо не только оценить ее длину, консистенцию, открытие цервикального канала, но и определить степень разvertyвания нижнего сегмента как ранний признак угрозы преждевременных родов.

При исследовании шейки матки в сроки беременности 20–34 недели у большинства первобеременных находят шейку отклоненной кзади длиной 2–3 см и цервикальный канал закрытым. У повторнородящих женщин положение и плотность шейки матки варьируют, и цервикальный канал может пропускать кончик пальца (рис. 17).

Однако вне зависимости от паритета нижний сегмент разворачивается за несколько дней до родов. Когда нижний сегмент не развернут, пальцы врача свободно проходят в своды влагалища и вокруг шейки. При развернутом нижнем сегменте верхняя треть влагалища заполнена нижним сегментом и подлежащей



**Рис. 17.** Определение длины шейки матки при мануальном исследовании:

А – наружный зев закрыт;

Б – наружный зев открыт, внутренний закрыт

частью. В этом случае жалобы на повышенную сократительную активность матки делают диагноз угрожающих преждевременных родов более обоснованным, даже при отсутствии других изменений шейки матки. А если при развернутом нижнем сегменте имеются изменения шейки матки (укорочение, размягчение, сглаживание, открытие), то устанавливается диагноз начавшихся преждевременных родов.

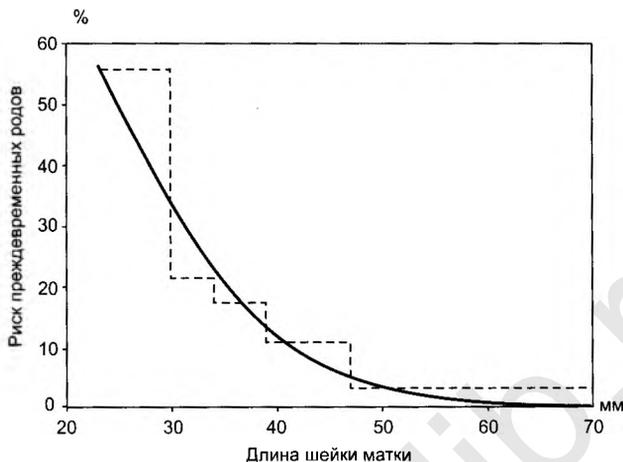
Таким образом, особенности состояния шейки матки являются основным показателем дифференциальной диагностики между ложными родами, когда есть схватки, но нет изменений шейки матки и нет развернутого нижнего сегмента; угрожающими преждевременными родами, когда есть схватки, развернут нижний сегмент, но нет значительных изменений шейки матки, и начавшимися преждевременными родами, когда имеются схватки, развернут нижний сегмент и есть изменения шейки матки — укорочение, размягчение, сглаживание и открытие.

В связи с тем, что в оценке шейки матки есть субъективность, для большей объективизации оценки был предложен ультразвуковой трансвагинальный метод как маркер угрожающих преждевременных родов. Полагают, что точность диагноза преждевременных родов с внедрением в практику этого метода заметно возросла (Iams J. et al., 1994; Gomes R. et al., 1994) (рис. 18).

Если длина шейки матки при трансвагинальном ультразвуке 35–48 мм, риска преждевременных родов практически нет; при длине шейки матки менее 30 мм можно ожидать преждевременных родов (Andersen H.F. et al., 1990).

По данным R. Gomes et al., (1994), при длине шейки матки менее 18 мм и открытии внутреннего зева на 2 см во всех наблюдениях были преждевременные роды, и эти данные были точнее, чем пальцевая оценка шейки матки.

По данным I. Hasegawa et al. (1996), длина шейки матки более точно оценивает риск преждевременных родов у первобеременных женщин, а расширение цервикального канала и открытие внутреннего зева более предсказательны для повторнородящих женщин. К сожалению, в рутинной акушерской практике для всей популяции беременных это исследование не проводит-



**Рис. 18.** Степень риска преждевременных родов по данным трансвагинального УЗИ длины шейки матки (Andersen H.F. et al., 1990)

ся, а используется в основном только для оценки в группах высокого риска: подозрение на истмико-цервикальную недостаточность, при пороках развития матки, у женщин, имеющих в анамнезе преждевременные роды и поздние выкидыши.

Наряду с УЗИ предложен целый ряд маркеров угрозы преждевременного прерывания беременности. Среди них одно из первых мест принадлежит определению фибронектина в шейечно-вагинальном секрете.

*Плодовый фибронектин* — гликопротеин, который находится в плодовых оболочках, децидуа и амниотической жидкости и является молекулами адгезии между развивающимся эмбрионом и внутренней поверхностью матки.

При имплантации в норме фибронектин имеется в шейечно-вагинальном секрете, но после 20 недель беременности его находят редко, а после 24 недель его обнаружение указывает на нарушение во взаимоотношении между оболочками и децидуа (Feinberg R. et al., 1991; Lockwood C. et al., 1991).

Для определения фибронектина берется тампоном мазок из шейки матки или заднего свода влагалища, и затем иммунофер-

ментным методом с помощью моноклональных антител оценивается его наличие. Примесь крови, образец, взятый ранее 24 часов после coitus, могут снижать точность теста (Honest H. et al., 2002).

По данным мультицентровых исследований, фибронектин является в настоящее время одним из основных маркеров преждевременных родов, а комбинация трансвагинального УЗИ и фибронектина повышает точность диагноза (Peacemen A. et al., 1997; Morrison J. et al., 1996). Некоторые исследования показали, что при положительном тесте на фибронектин более вероятно наличие инфекционного процесса, который и вызывает нарушение в месте соприкосновения оболочек с децидуа, и определение инфекции дополнительно к оценке фибронектина даст еще больший предсказательный результат (Goldenberg R. et al., 1996; Goffeng A. et al., 1997). Положительный тест на фибронектин указывает на то, что процесс острый, который может вести к преждевременным родам через 7–14 дней у 60% женщин, и более вероятно, что роды будут у женщин с короткой мягкой шейкой матки (Iams et al., 1995). Если оба эти теста отрицательные, то есть длинная шейка и отрицательный тест на фибронектин, то это свидетельствует о том, что роды не произойдут в ближайшие 7–14 дней; отрицательный фибронектин при короткой шейке матки означает, что роды не ожидаются, но если они начнутся, то их трудно будет остановить (Lowe M. et al., 2004).

## **4.2. ДРУГИЕ ВОЗМОЖНЫЕ МАРКЕРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

При изучении механизмов развития преждевременных родов был выявлен целый ряд гормонов и цитокинов, которые увеличены при беременности, завершившейся преждевременными родами, и которые могут быть рассмотрены как возможные маркеры преждевременных родов.

Одни из этих веществ (эстриол, CRH) принимают участие в развитии сократительной деятельности матки, другие (такие, как хорионический гонадотропин, трофобластический гликопроте-

ин, плацентарный лактоген) могут рассматриваться как показатели плацентарной недостаточности или дистресса плода. Особое место отводится роли цитокинов в предсказании преждевременных родов.

#### **4.2.1. Кортикотропин релизинг гормон (CRH)**

Многочисленные исследования показали, что CRH принимает участие в механизмах развития родов как своевременных, так и преждевременных, и это может быть предпосылкой для использования данного теста как возможного маркера преждевременных родов.

В исследованиях W. Warren et al., (1992), C. Lockwood (1995) показано, что уровень CRH у беременных с преждевременными родами выше, чем у тех, чья беременность завершилась нормальными родами. По данным C. Nobel et al., (1999), уровень CRH в плазме в 20 недель беременности был в 3–4 раза выше у женщин, родивших преждевременно, по сравнению с женщинами, родившими в срок. Проведенные мультицентровые исследования показали, что определение CRH в середине беременности имеет большую ценность в группе высокого риска преждевременных родов, особенно там, где они не связаны с инфекцией. В группе низкого риска в связи с гетерогенностью причин преждевременных родов его определение не имеет большой ценности. McLeon M. et al., (1999) предложили сочетать определение CRH с альфафетопротеином ( $\alpha$ Fp) в середине беременности. Если одно определение CRH дает положительную предсказательную ценность 27%, то сочетание его определения с  $\alpha$ Fp увеличивает положительную ценность без потери специфичности.

Тем не менее, учитывая, что роль CRH в каскаде родоразрешения двойственная, так как он участвует и в релаксации нижнего сегмента матки, и в активации сократительной деятельности верхних отделов матки, в родах его роль как маркера ограничена. Однако, учитывая, что его повышение в группах риска может быть отражением развития плацентарной недостаточности и гипоксии плода с активацией НРА оси плода, его определение может быть полезным.

#### 4.2.2. Определение эстриола

Многие исследователи пытались рассматривать определение эстриола как возможного маркера преждевременных родов. Определение уровня эстриола в плазме не имеет большой ценности, так как большинство стероидов, в том числе эстриол, циркулируют в связанном протеинами состоянии. В качестве маркера преждевременных родов стали использовать определение эстриола в слюне, что отражает содержание свободного эстриола, а не связанного с протеином, как в плазме, и соответствует биологической активности фракции циркулирующего гормона. Ценность определения эстриола слюны — неинвазивность, возможность определять часто, отслеживать динамику изменения и стабильность при транспортировке — делают его привлекательным для клиники (Darne J. et al., 1987; Heine R. et al., 1999).

Многие считают, что более целесообразно определять соотношение эстриола слюны и прогестерона плазмы. По данным J. Darne et al. (1987), отношение эстриола к прогестерону было выше 95 перцентили у всех женщин с преждевременными родами. Повышение эстриола связывают с увеличением функции надпочечников плода при его гипоксии (McGregor I. et al., 1995).

Перспективные исследования еженедельного определения эстриола показали, что при уровне эстриола выше 2,1 нг/мл в 21–25 недель беременности увеличен риск преждевременных родов (Heine R. et al., 1999). Высокий уровень эстриола у женщин группы высокого риска дважды с интервалом в одну неделю связан с увеличенным риском родов в ближайшие две недели (Heine R. et al., 2000).

### 4.3. ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН (βХГ) И ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ЛАКТОГЕН

Повышенный уровень ХГ в крови в середине беременности является одним из маркеров плацентарной недостаточности, что ведет к повышенному риску смерти плода, задержке внутриутробного развития и в результате этого — к преждевременным

родам, самопроизвольным или индуцированным, к преждевременному излитию околоплодных вод (Gonen R. et al., 1992; Van Rijn M. et al., 1999).

Определение  $\beta$ ХГ и  $\alpha$ Фр, по данным P. Benn et al., (1996), во II триместре беременности является точным маркером плацентарной дисфункции, которая может вести к преждевременным родам.

Интересные данные получены P. Bernstein et al., (2000) об определении  $\beta$ ХГ в слизи цервикального канала. При единственном тесте, где  $\beta$ ХГ в шейечно-вагинальном секрете выше чем 50 mlU/ml в сроки 24–28 недель беременности, риск преждевременных родов до 34 недель был в 2 раза выше по сравнению с группой женщин, не имеющих повышенного уровня  $\beta$ ХГ.

Длительное время плацентарный лактоген рассматривали как возможный маркер неблагополучия плода, так как он является основным метаболическим гормоном, обеспечивающим плод питательным субстратом, потребность в котором возрастает с ростом беременности. Важным источником энергии для плода являются кетоновые тела, а усиленный кетогенез — следствие снижения эффективности инсулина под влиянием плацентарного лактогена — антагониста инсулина. В связи с этим снижается утилизация глюкозы у матери и обеспечивается постоянное снабжение плода глюкозой. При снижении плацентарного лактогена чаще наблюдаются задержка внутриутробного развития плода и развитие преэклампсии (Walker W. et al., 1991; Obiekwe V. et al., 1984).

В настоящее время уровень плацентарного лактогена не рассматривают для оценки риска преждевременных родов, а только как маркер задержки внутриутробного развития плода из-за плацентарной недостаточности (Reis F. et al., 2002).

#### **4.4. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИТОКИНОВ КАК МАРКЕРОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

По данным многочисленных исследований, до 30–40% преждевременных родов обусловлено развитием инфекции, поэтому параллельно с определением роли инфекции чрезвычайно ин-

тенсивно проводились исследования по определению роли цитокинов в механизмах развития родов, в том числе и преждевременных. Было показано, что в зависимости от вида продуцируемых цитокинов Т-хелперы (Th) подразделяются на два типа: Th-1 и Th-2.

Клетки Th-1 продуцируют IL-2, TNF $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), которые стимулируют процессы клеточного иммунитета.

Клетки Th-2 продуцируют IL-4, IL-5, IL-10, которые тормозят реакции клеточного иммунитета и способствуют синтезу антител. При нормально развивающейся беременности начиная с ранних сроков в крови матери преобладают цитокины Th-2 типа, то есть регуляторные. Они выделяются фетоплацентарным комплексом на всем протяжении беременности и определяются в децидуальной ткани, и в плаценте. Th-1 типа цитокины синтезируются в незначительных количествах по сравнению с регуляторными цитокинами и едва определяются. Цитокины Th-1 и Th-2 типа находятся в антагонистических отношениях. Это объясняет высокий уровень Th-2 при нормально протекающей беременности. Они блокируют реакции клеточного иммунитета, способствуют росту и инвазии трофобласта, стимулируют стероидогенез. Небольшое количество провоспалительных цитокинов ИФН $\gamma$ , TNF $\alpha$  и др. необходимо для ограничения роста трофобласта (Yamada H. et al., 1994).

При угрозе прерывания беременности цитокиновый профиль меняется в сторону преобладания провоспалительных цитокинов с минимальным содержанием регуляторных (Christiansen U. et al., 1996; Тетруашвили Н.К., 2000).

Провоспалительные цитокины активируют цитотоксические свойства НК-клеток и фагоцитарную активность макрофагов, которые находятся в повышенном количестве в децидуа у пациенток с хроническим эндометритом и при восходящей инфекции могут оказывать прямое повреждающее действие на трофобласт, плаценту, провоцируя механизмы активации сократительной деятельности матки.

Поэтому определение цитокинов может быть очень важным маркером определения риска преждевременного прерывания беременности.

1. *Тумор-некротизирующий фактор (TNF $\alpha$ )* — цитокин, продуцируемый макрофагами и моноцитами, появляется раньше других цитокинов в ответ на инфекционный процесс.

По нашим данным, средние уровни TNF $\alpha$  в крови в III триместре среди женщин с преждевременными родами почти в 9 раз выше, чем у женщин, родивших в срок ( $82,9 \pm 3,3$  нг/мл по сравнению с  $9,3 \pm 0,6$  нг/мл). При оценке уровня TNF $\alpha$  в секрете шейки матки данные неоднозначны: в одних исследованиях уровень TNF $\alpha$  был одинаков при преждевременных и своевременных родах (Inglis S. et al., 1994); в другой группе исследований отмечен повышенный уровень TNF $\alpha$ , что имело значение для предсказания преждевременных родов (Arntzen K. et al., 1998).

2. *Определение в цервикальной слизи IL-8* в 28 недель показало, что в тех наблюдениях, где уровень IL-8 выше  $1,75$  нг/г слизи, был высок риск преждевременных родов. Согласно тесту, 80% женщин родили преждевременно (Wennerholm U. et al., 1998). Аналогичные данные получены M. Sakai et al., (2004); авторы полагают, что IL-8 не только говорит об угрозе преждевременных родов, но и помогает оценить эффективность терапии угрожающих преждевременных родов. Однако большое количество ложноположительных результатов снижает его информативность.

3. *Определение IL-2 растворимого рецептора* в крови позволило идентифицировать пациенток, которые родили в ближайшие 48 часов от начала явлений угрозы преждевременных родов (Alvares-de-la-Rosa M. et al., 2000).

4. *Определение IL-1 $\beta$*  позволяет также выявить группу женщин с риском преждевременных родов. По нашим данным, уровень IL-1 $\beta$  в крови в начале III триместра был выше в 6 раз по сравнению с его уровнем у родивших в срок в группе с привычным невынашиванием в анамнезе ( $72,5 \pm 3,6$  по сравнению с  $12,5 \pm 1,2$  нг/мл).

5. Чрезвычайно интересным и прогностически значимым оказался IL-6. *Цитокин IL-6* продуцируется децидуальными оболочками и является маркером внутриутробного инфицирования. Содержание IL-6 в крови, по нашим данным, в III триместре

было в 5,3 раза выше у женщин с преждевременными родами по сравнению с женщинами, родившими в срок ( $81,4 \pm 2,7$  нг/мл и  $15,8 \pm 1,9$  нг/мл соответственно) (Тетрашвили Н.К., 2000).

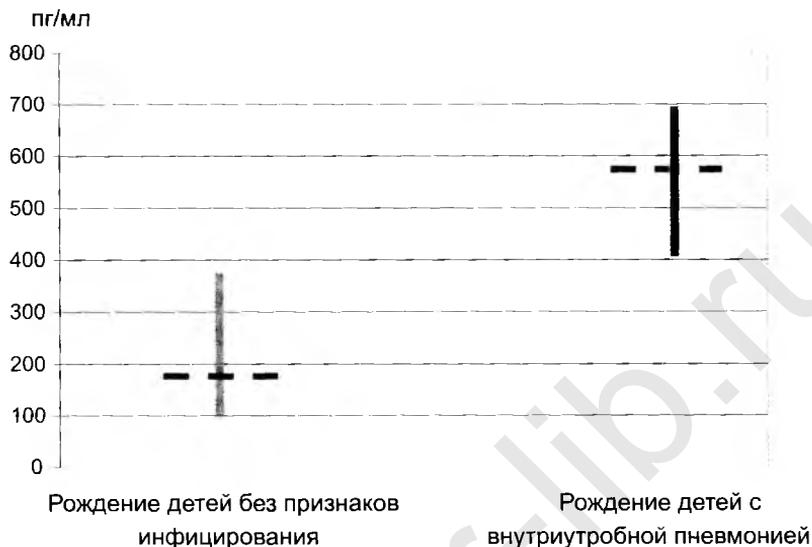
Уровень IL-6 в слизи цервикального канала был значительно выше у женщин, родивших преждевременно (рис. 19).



**Рис. 19.** Уровни IL-6 в содержимом цервикального канала у беременных с последующим развитием преждевременных и своевременных родов

Была выявлена корреляция между развитием у плода внутриутробной пневмонии и высоким уровнем IL-6 в слизи цервикального канала. При уровне IL-6, равном  $500,2 \pm 25,1$  пг/мл, у детей наблюдали пневмонию, а при уровне IL-6, равном  $169,7 \pm 11,2$  пг/мл, дети были здоровы и без проявлений инфекции (рис. 20).

По данным P. Greig et al., (1997), определение высокого уровня сывороточного IL-6 является маркером преждевременных родов даже у женщин без клинических признаков преждевременных родов. При уровне IL-6 в крови выше 6 пг/мл 95% женщин родили преждевременно в течение пяти дней, а при нор-



**Рис. 20.** Прогностическая значимость определения IL-6 в цервикальном канале как маркера внутриутробного инфицирования плода

мальном уровне преждевременно родили 15% женщин. Эти данные могут быть полезными при отборе беременных для профилактики РДС плода. Проспективное когортное исследование С. Lockwood et al., (1994) показало, что определение IL-6 в слизи цервикального канала является маркером преждевременных родов. Однако есть и противоречивые данные. Так, S. Inglis et al., (1994) показали, что у женщин без признаков угрозы преждевременных родов IL-6 не является маркером. По-видимому, это связано с тем, что IL-6 в большей степени является маркером начинающегося инфекционного процесса, а как маркер преждевременных родов он вторичный, как результат инфекции. Там, где подозревается инфекционный процесс, IL-6 более информативен, чем в тех случаях, где преждевременные роды обусловлены другими причинами.

6. *Определение высокого уровня колониестимулирующего фактора гранулоцитов (CSFG) в 24–28 недель беременности связано*

с высоким риском преждевременных родов: 50% женщин родили до 32 недель (Goldenberg R. et al., 2000). Однако потенциальные возможности использования определения CSFG в клинике требуют дальнейших исследований.

7. Чрезвычайно интересные данные получены в последние годы по определению IL-10 в сыворотке крови. *IL-10 является регуляторным или противовоспалительным цитокином* (Moore K. et al., 1993). Исследования показали, что IL-10 может ингибировать продукцию TNF $\alpha$  макрофагами и моноцитами (Armstrong L. et al., 1996). IL-10 снижает продукцию не только TNF $\alpha$ , но и IL-1 $\beta$  и IL-8 mRNA (Cassatella et al., 1993). В исследовании T. Sato et al., (2003) было показано, что IL-10 снижает уровень PGE<sub>2</sub>, через ингибирование TNF $\alpha$ , уровень экспрессии рецептора TNF $\alpha$  и, таким образом, IL-10 ингибирует PGHS-II mRNA экспрессию в моноцитах, нейтрофилах и в клетках трофобласта и оболочках (Pomini F. et al., 1999), снижает синтез и ускоряет катаболизм PG в этих тканях.

В настоящее время есть попытки использовать ингибирующее действие IL-10 в лечении угрозы преждевременных родов (Apuzzio J. et al., 2004).

Сейчас определение уровней цитокинов в крови, в слизи цервикального канала находится в стадии исследований, не все эти тесты пока применимы в широкой акушерской практике.

В качестве скрининговых тестов они не могут быть применены, так как это не всегда возможно из экономических соображений. Определение их в тех наблюдениях, где начался процесс активации сократительной деятельности матки, не имеет смысла, так как в большинстве случаев процесс родов не остановить, а в некоторых случаях их останавливать нельзя, так как это может быть опасным для матери и плода.

Тем не менее цитокины являются маркерами не только преждевременных родов, но и неблагоприятного течения неонатального периода. Избыток цитокинов у матери может вызывать так называемый синдром системного воспалительного ответа плода (ССВОП), вплоть до развития полиорганных нарушений и смерти новорожденных. При содержании в плазме плода IL-6 выше

11 нг/л (Gomez R. et al., 1998) у новорожденного наблюдали биохимические, физиологические, иммунологические изменения, включая повышение С-реактивного протеина, активацию Т- и НК-клеток, нередко развивался шок и смерть. В крови у новорожденного определяли высокий уровень металлопротеазы-9, энзима, который разрушает IV тип коллагена. Новорожденные, пережившие ССВОП, имеют неблагоприятные отдаленные последствия в виде бронхиальной дисплазии, церебральных нарушений. Следует отметить, что ССВОП может наблюдаться не только при восходящей инфекции, но и при гематогенном заражении вирусной инфекцией, при отсутствии у матери клинически выраженного инфекционного процесса (Romero R. et al., 1998).

Таким образом, цитокины:

- способствуют размягчению шейки матки (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  увеличивают продукцию металлопротеаз);
- усиливают продукцию PGE<sub>2</sub>.

Кроме того:

- IL-1 $\beta$  усиливает экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2) — действие, схожее с действием окситоцина;
- IL-6 усиливает экспрессию окситоциновых рецепторов в миометрии;
- PGE<sub>2</sub> и окситоцин увеличивают содержание внутриклеточного кальция.

Мы полагаем, что для практического акушерства наиболее информативны маркеры преждевременных родов — TNF $\alpha$  в крови, фибронектин и IL-6 — в слизи цервикального канала.

## Глава 5

### Тактика ведения и лечения угрожающих преждевременных родов

Синдром преждевременных родов является мультифакторным. Однако анализ механизмов развязывания и развития преждевременных родов позволяет выделить четыре основные причины преждевременных родов.

1. Инфекция — острая, хроническая, системная, восходящая, бактериальная и/или вирусная — является триггером преждевременных родов.
2. Стресс матери и/или плода, обусловленный наличием экстрагенитальной патологии, осложнений беременности и плацентарной недостаточности, что ведет к повышению уровня кортикотропин-релизинг-гормона плодового и/или плацентарного и, как следствие этого к развитию преждевременных родов или к элективному завершению беременности преждевременно.
3. Тромбофилические нарушения, которые ведут к отслойке плаценты, тромбозам в плаценте. Высокий уровень тромбина может провоцировать увеличение продукции простагландинов, активацию протеаз и отслойку плаценты, являющуюся наиболее частой причиной досрочного элективного родоразрешения.
4. Перерастяжение матки при многоплодии, многоводии, при пороках развития матки, инфантилизме ведет к активации рецепторов окситоцина, выбросу интегринов, появлению «щелевых контактов» — и к развитию преждевременных родов.

Нередко имеется сочетание этих факторов в развитии преждевременных родов. Появление симптомов активации сократительной деятельности матки, то есть симптомов угрожающих преждевременных родов, является конечным звеном в сложной цепи активации сократительной деятельности матки. Без знания причин развития преждевременных родов не может быть успешного лечения. В настоящее время все лечение угрозы прерывания сводится к симптоматическому лечению — использованию средств для снижения сократительной деятельности матки. Это объясняет, почему при огромном количестве различных токолитических средств в нашем арсенале частота преждевременных родов в мире не снижается, и снижение перинатальной смертности происходит в основном благодаря успехам неонатологов в выхаживании недоношенных детей.

Поэтому так остро стоит вопрос о внедрении в клиническую практику маркеров преждевременных родов для понимания причин и более раннего лечения тех нарушений, которые провоцируют преждевременные роды, а не их следствие.

Причины преждевременных родов могут возникать до зачатия или в I триместре беременности. Необходимо понять, что высокая перинатальная заболеваемость и смертность связаны не только с недоношенностью ребенка, но, скорее всего, с теми причинами, которые вызвали роды.

Поэтому мы полагаем, что тактика ведения и лечение угрозы преждевременных родов должны учитывать возможные причины преждевременных родов, а не состоять только в назначении симптоматических средств, призванных снизить сократительную деятельность матки.

**Тактика ведения определяется:** сроком гестации; состоянием матери; состоянием плода; целостью плодного пузыря; характером сократительной деятельности матки; степенью изменений шейки матки; наличием кровотечения и его тяжестью.

Остановимся на этих моментах подробнее.

*Срок гестации* тесно связан с причинами преждевременных родов. По рекомендации ВОЗ преждевременные роды делят по срокам гестации на очень ранние преждевременные роды —

22–27 недель гестации, ранние преждевременные роды — срок гестации 28–33 недели и преждевременные роды — срок гестации 34–37 недель. Это деление обусловлено различной тактикой ведения и различными исходами беременности для плода.

Частота очень ранних преждевременных родов, по данным НЦ АГиП РАМН, составляет всего 10–13% от числа преждевременных родов. Одной из причин самопроизвольного или индуцированного прерывания беременности в эти сроки являются пороки развития плода, определяемые в 22–24 недели беременности. Ведущими причинами прерывания беременности в эти сроки являются: инфекция, преждевременное излитие вод, истмико-цервикальная недостаточность с пролабированием и инфицированием плодного пузыря. Практически все женщины — повторно беременные.

В связи с инфицированием имеется большой риск гнойно-септических осложнений у матери, поэтому выжидательная тактика таит в себе большой риск для нее. Профилактика респираторного дистресс-синдрома в эти сроки беременности неэффективна, так как пневмоциты второго порядка начинают продуцировать сурфактант в основном после 26–27 недель. Выхаживание таких маловесных, инфицированных и чаще всего с задержкой внутриутробного развития детей — чрезвычайно трудная и дорогостоящая задача.

Еще одна важная сторона очень ранних преждевременных родов — отдаленные результаты выхаживания этих детей. Есть опасения, что насколько снизится перинатальная смертность — настолько увеличится инвалидность с детства. Так, по данным целого ряда исследователей (Wood G. et al., 2000; Costelae K. et al., 2000), частота инвалидности среди выживших детей составляет 48%; из них 23% — очень тяжелые инвалиды.

Срок беременности 28–33 недели в структуре преждевременных родов составляет примерно 34,5% случаев, а к общему числу родов — 2,54%. Среди этого контингента женщин 25% были первобеременные и 44% — повторнорожающие. Все пациентки имели осложненное течение беременности: угроза прерыва-

ния — у 75%, инфекционные заболевания — у каждой третьей, истмико-цервикальная недостаточность — у каждой четвертой женщины. Более чем у половины женщин были возможны выжидательная тактика ведения и пролонгирование беременности. Причины преждевременных родов в этот период разнообразнее, чем при более ранних родах. Несмотря на то, что легкие плода еще в этот период незрелы, назначением глюкокортикоидов удается добиться их ускоренного созревания через 2–3 суток. Поэтому исход родов для плода этого срока более благоприятен, чем у рожденных раньше, но тем не менее перинатальная патология очень высокая, новорожденные требуют выхаживания в условиях реанимации с применением новых современных технологий.

При сроке беременности 34–37 недель исход родов для матери и плода практически такой же, как и при доношенной беременности. Процент инфицированных женщин намного меньше, первобеременных — до 50%. У большинства женщин возможна выжидательная тактика ведения. В связи с тем, что легкие плода практически зрелы, не требуется введения медикаментозных средств для профилактики РДС, и пролонгирование беременности не столь существенно изменяет показатели перинатальной смертности. Многие исследователи полагают, что в сроки беременности 34–37 недель задерживать роды не имеет смысла, так как те причины, которые активизировали сократительную деятельность матки, могут оказать неблагоприятное действие на плод. Преждевременные роды в эти сроки позволяют обеспечить плоду более благополучное течение неонатального периода.

От *состояния здоровья матери* зависит, возможно ли пролонгирование беременности или ее целесообразно родоразрешать досрочно.

Так, по данным Центра, в сроки гестации 28–33 недели были вынуждены прервать беременность в связи с тяжелой экстрагенитальной патологией 16,2% женщин, а в 34–37 недель — 10,7% из числа родивших преждевременно. Перечень тяжелых экстрагенитальных заболеваний весьма разнообразен: это онкологи-

ческие заболевания, пересаженная почка с хронической почечной недостаточностью, тяжелая миастения, диабет, сердечно-сосудистая патология. Если состояние здоровья матери позволяет пролонгировать беременность, то должна быть избрана выжидательная тактика и терапия, направленная на пролонгирование беременности, проведение профилактики респираторного дистресс-синдрома, и параллельно следует проводить терапию основного заболевания.

*Состояние плода* оценивается ультразвуковым сканированием, кардиотокографией плода, доплерометрией плодово-плацентарного кровотока. Если состояние плода позволяет, необходимо пролонгировать беременность хотя бы на время проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома.

*Целость плодного пузыря* имеет большое значение при выборе тактики ведения. При целом плодном пузыре возможна выжидательная тактика и проведение терапии, направленной на сохранение беременности. При преждевременном излитии околоплодных вод тактика определяется наличием или отсутствием инфекции, характером предлежания плода.

В зависимости от *характера и активности сократительной деятельности матки и от степени изменений шейки матки* может быть выбрана консервативно-выжидательная тактика, направленная на пролонгирование беременности, либо активная тактика и преждевременное родоразрешение — самопроизвольное или elective.

Выжидательная тактика возможна при состоянии здоровья матери и плода, позволяющем пролонгирование беременности, при целом плодном пузыре, при раскрытии шейки матки не более 2–4 см, при отсутствии признаков инфекции.

Выжидательная тактика может быть избрана у беременных со сроком гестации 28–34 недели, с преждевременным разрывом плодного пузыря при отсутствии родовой деятельности и явной инфекции, что дает возможность проведения профилактики РДС плода.

В тех случаях, когда женщина не заинтересована в сохранении беременности, выбор тактики определяется не желанием бе-

ременной, а необходимостью рождения жизнеспособного ребенка.

При выборе выжидательной тактики ведения беременности с угрозой прерывания необходимо:

- 1) решить в каждом конкретном наблюдении, какой вид токолитической терапии следует использовать;
- 2) ускорить «созревание» легких плода, улучшить его состояние;
- 3) определить предполагаемую причину угрозы прерывания (инфекция, плацентарная недостаточность, тромбофилические нарушения, осложнения беременности, экстрагенитальная патология и т.д.) и проводить лечение патологических состояний параллельно с лечением угрозы прерывания.

## **5.1. ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ТОКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Токोलитическими препаратами, или токолитиками, называют все медикаментозные средства, которые расслабляют матку. Этих препаратов сейчас много, и на основании исследований сократительной деятельности миометрия предлагаются все новые средства, часть из которых находится в стадии клинических испытаний.

Поиск новых средств обусловлен тем, что не снижается частота преждевременных родов, эффективность многих токолитиков невысока и имеется много побочных действий на мать и плод.

Тем не менее использование токолитических средств чрезвычайно важно и актуально, так как они, хотя и не уменьшают частоту преждевременных родов, но тормозят сократительную деятельность матки, способствуют пролонгированию беременности, позволяют провести профилактику РДС и перевести беременную в перинатальные центры, где есть неонатальная реанимационная помощь, что обеспечивает лучший исход родов для недоношенного плода.

### **$\beta$ -миметики**

$\beta$ -миметики — лекарственные средства, используемые для лечения угрозы преждевременных родов более 30 лет. Препараты этого ряда (ритодрин, тербуталин, партусистен, фенотерол, гинипрал, сальбутамол, сальгим и др.) являются производными эпинефрина и норэпинефрина, освобождающихся при стимуляции симпатических нервных окончаний, и их иногда в литературе называют симпатомиметиками или адренергетиками. Действие  $\beta$ -миметиков осуществляется через  $\beta$ -рецепторы. Стимуляция  $\alpha$ -рецепторов ведет к сокращениям гладкой мускулатуры, а  $\beta$ -рецепторов — к противоположному эффекту: к расслаблению мускулатуры матки, сосудов, кишечника. Наличие  $\beta$ -рецепторов в других тканях (в сердце) определяет частоту тяжести побочных действий  $\beta$ -миметиков.

$\beta$ -рецепторы делят на  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторы. Токолитики оказывают действие через  $\beta_2$ -рецепторы на матку, бронхи, кишечник, а также на образование гликогена в печени и инсулина в поджелудочной железе. Их влияние на  $\beta_1$ -рецепторы сердечно-сосудистой системы менее выражено.

Механизм действия  $\beta$ -миметиков (рис. 21) проявляется через адренергическую стимуляцию, что ведет к увеличению образования циклического аденозинмонофосфата (сАМФ) из АТФ путем активации фермента аденилатциклазы. За счет действия сАМФ осуществляется обратный выход  $\text{Ca}^{2+}$  из клеток в депо и расслабление гладкой мускулатуры.  $\beta$ -миметики вызывают увеличение потока крови через ткани и органы, повышение перфузионного давления и понижение сопротивления сосудов. Действие на сердечно-сосудистую систему проявляется возрастанием частоты сердечных сокращений, уменьшением систолического и диастолического давления. На ЭКГ матери через 2–3 часа лечения наблюдается снижение сегмента Т и уплощение зубца Т.

Однако эти изменения обычно быстро проходят по мере продолжения терапии. Тем не менее кардиотропный эффект  $\beta$ -миметиков необходимо учитывать при проведении терапии этими препаратами, особенно при их взаимодействии с другими лекарственными средствами. Перед введением  $\beta$ -миметиков необходи-

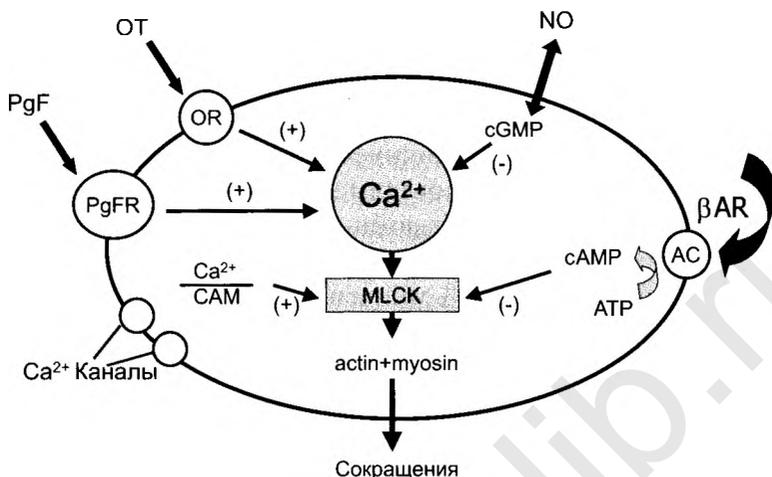


Рис. 21. Механизм токолитического действия β-миметиков

мо контролировать уровень АД и частоту пульса. Для уменьшения побочных сердечно-сосудистых действий многие исследователи предлагают назначать блокаторы кальциевых каналов — филоптин, изоптин, веропамил. Значительных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы плода не выявлено, хотя нередко отмечается транзиторная тахикардия. β-миметики проникают к плоду и, несомненно, оказывают действие, но эффекта кумуляции не выявлено. Выделение β-миметиков из организма осуществляется через почки и печень. Под влиянием β-миметиков в матке за счет уменьшения сопротивления маточных сосудов увеличивается кровоток и происходит улучшение маточно-плацентарного кровотока, и этот эффект иногда используют при лечении плацентарной недостаточности. β-миметики оказывают существенное влияние на обмен веществ. Они стимулируют гликогенолиз и липолиз, появляется метаболический ацидоз, увеличивается уровень глюкозы, пирувата, свободных жирных кислот. Эти изменения транзиторны, но при длительном применении у плода могут быть проявления, подобные диабетической фетопатии.

Побочные действия чаще всего связаны с передозировкой препарата, а не с его непереносимостью. Необходимо уменьшить дозу или прекратить введение препарата.

Соблюдение правил использования  $\beta$ -миметиков, режимов доз, четкий контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы позволяют избежать серьезных побочных эффектов.

В экспериментальных исследованиях на крысах нами совместно с А.М. Скосыревой показано, что в период эмбриогенеза в ранние периоды беременности  $\beta$ -миметики оказывают прямое эмбриотоксическое действие. При воздействии в более поздний период, незадолго до родов, оказалось, что гибель плодов составила  $22 \pm 3,6\%$ , а в контроле —  $4 \pm 2,3\%$ ; средняя масса и длина плодов были ниже, чем в контрольной группе, аномалий развития не

### Побочные действия и осложнения применения $\beta$ -миметиков

Материнские	Плодовые
<ul style="list-style-type: none"> <li>• тахикардия</li> <li>• слабость</li> <li>• снижение АД</li> <li>• тремор</li> <li>• беспокойство</li> <li>• головная боль</li> <li>• тошнота, рвота</li> <li>• лихорадка (озноб)</li> <li>• отек легких</li> </ul> <p><u>метаболические</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ гипергликемия</li> <li>▪ гиперинсулинемия</li> <li>▪ ацидоз</li> <li>▪ гипокалиемия</li> <li>▪ гипокальциемия</li> <li>▪ задержка жидкости (антидиуретическое действие)</li> <li>▪ повышение уровня трансаминаз</li> <li>▪ повышение функции щитовидной железы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тахикардия</li> <li>• сердечная аритмия</li> <li>• гипертрофия миокарда</li> <li>• развитие сердечной недостаточности</li> <li>• гипергликемия</li> <li>• гиперинсулинемия</li> </ul> <p><u>неонатальные</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ тахикардия</li> <li>▪ гипогликемия</li> <li>▪ гипокальциемия</li> <li>▪ гипербилирубинемия</li> <li>▪ гипотензия</li> <li>▪ внутрижелудочковые кровоизлияния</li> </ul>

выявлено. Полученные данные позволили сделать вывод, что применение  $\beta$ -миметиков в плодный период в дозах, превышающих терапевтические, приводит к гибели плодов чаще, чем применение этого препарата в период эмбриогенеза. По-видимому, это обусловлено ответной реакцией более зрелого плода на побочные действия  $\beta$ -миметиков. Длительное лечение токолитиками этого ряда должно проводиться с учетом возможного неблагоприятного воздействия на плод.

*Противопоказания для использования  $\beta$ -миметиков:*

- 1) сердечно-сосудистые заболевания (стеноз устья аорты, идиопатическая тахикардия, нарушения сердечного ритма, врожденные и приобретенные пороки сердца);
- 2) тиреотоксикоз;
- 3) глаукома;
- 4) тяжелые формы сахарного диабета;
- 5) внутриматочные инфекции или подозрение на них;
- 6) многоводие;
- 7) кровотечения вследствие предлежания или отслойки плаценты;
- 8) подозрение на несостоятельность рубца на матке;
- 9) нарушения сердечного ритма у плода, аномалии развития плода.

Наиболее тяжелое осложнение от применения  $\beta$ -миметиков — отек легких; чаще всего происходит от недоучета противопоказаний, в связи с патологией сердечно-сосудистой системы. Предрасполагающие факторы к развитию отека легких при беременности: увеличенный внутрисосудистый объем, снижение периферического сосудистого сопротивления, снижение вязкости крови, тахикардия, снижение коллоидно-онкотического давления плазмы, увеличение проницаемости сосудов легких.

*Дополнительный эффект от применения  $\beta$ -миметиков:*

- дальнейшее увеличение объема циркулирующей крови;
- снижение периферического сосудистого сопротивления;

- снижение вязкости крови;
- увеличение частоты сердечных сокращений;
- еще более выраженное снижение коллоидно-онкотического давления плазмы.

Факторы риска развития отека легких на фоне приема  $\beta$ -миметиков: многоплодие, пульс более 130 ударов в минуту, длительное лечение внутривенным введением больших объемов жидкости, нераспознанные заболевания сердца, амнионит, гипертензия.

В последние годы получены данные о том, что при длительном использовании  $\beta$ -миметиков наблюдается снижение их эффективности вследствие десенситизации рецепторов (Caritis S.N. et al., 1987; Hill W.C., 1995). Кроме того,  $\beta$ -адренорецепторы чувствительны со сроков беременности 26–27 недель; в более ранние сроки беременности эффекта от применения  $\beta$ -миметиков не наблюдается.

Если угроза преждевременных родов сопровождается повышением тонуса матки, а не схватками, то эффекта от применения  $\beta$ -миметиков также нет, так как они снижают контрактильную активность матки, а тонус снижается очень медленно. Поэтому во II триместре при угрозе прерывания их эффективность очень мала.

В России наиболее часто из  $\beta$ -миметиков используют партусистен, гинипрал. Гинипрал имеет ту же эффективность, что и партусистен, но с меньшими побочными эффектами на сердечно-сосудистую систему. Из современных  $\beta$ -миметиков привлекает внимание отечественный препарат сальгим. Особенностью этого препарата является то, что  $\beta$ -частица расположена на молекуле янтарной кислоты, а не на бензеновом кольце, как у партусистена и многих других  $\beta$ -миметиков, и не на норадrenalине, как у гинипрала. Янтарная кислота является важным компонентом «дыхания» клетки и обладает антигипоксантным действием. Поэтому побочных эффектов при применении сальгима меньше, чем при других  $\beta$ -миметиках, а эффективность лечебного действия одинакова.

**β-миметики**

- 0,5 мг в 250–400 мл физиологического раствора в/в капельно, постепенно увеличивая дозу, под контролем пульса и АД
- За 20 минут до конца капельницы 1 таблетка (5 мг) per os через каждые 4 часа
- Снижение дозы проводить после полной ликвидации угрозы прерывания, не менее чем через 10–14 дней (уменьшить дозу, а не удлинить промежуток времени между дозами препарата)
- Контроль уровня глюкозы в крови!

**Эффективность составляет 86%.**

Большинство исследователей до настоящего времени рассматривают β-миметики как первую линию помощи при угрозе преждевременных родов. Для подавления сократительной деятельности матки: 0,5 мг партусистена (или другого β-миметика) разводят в 250–400 мл изотонического раствора натрия хлорида 0,9%. Если необходимо уменьшить объем вводимой жидкости, может быть использован перфузор для введения той же дозы в меньшем объеме жидкости. β-миметик вводят медленно, начиная со скорости 5–8 капель в минуту, постепенно увеличивая дозу каждые 10–20 минут, до прекращения сократительной деятельности матки.

Некоторые авторы предлагают проводить так называемый «токолитический тест» для выявления индивидуальной переносимости препарата и реакции матки. При этом начальная доза — 10 капель в минуту, или 1–1,5 мкг/мин — вводится в течение 10 минут. При отсутствии реакции (частота пульса, уровень АД) дозу начинают постепенно увеличивать, контролируя АД и пульс, и по возможности, под контролем гистерографии. Частота пульса не должна превышать 110 ударов в минуту. После прекращения схваток на этой дозе продолжают введение 1–2 часа, затем постепенно снижают скорость введения до той минимальной дозы, при которой схваток не наблюдают. Эта скорость введения поддерживается от 12 до 24 часов. За 20–30 минут до завершения внутри-

венного токолиза следует начать таблетированный прием по 5 мг каждые 4–6 часов до завершения профилактики респираторного дистресс-синдрома.

Некоторые  $\beta$ -миметики могут применяться в виде ректальных свечей, внутримышечно и подкожно практически с тем же эффектом, что и таблетированная форма препарата. С ликвидацией явлений угрозы уменьшаются дозы  $\beta$ -миметиков, но не интервалы между ними, так как длительность действия не более 4–6 часов. В большинстве исследований рекомендовано лечение  $\beta$ -миметиками продолжать в поддерживающем режиме две недели.

Однако исследования о десенситизации  $\beta$ -адренорецепторов и прекращении эффекта от использования  $\beta$ -миметиков обращают внимание на то, что в каждом конкретном наблюдении требуется индивидуальный подход в оценке длительности использования  $\beta$ -миметиков с учетом клинической картины.

Наш клинический опыт использования  $\beta$ -миметиков показывает, что кратковременный токолиз  $\beta$ -миметиками обеспечивает проведение профилактики РДС плода, но сложный биохимический каскад изменений в миометрии за 2–3 суток не приходит к норме, и очень часто после прекращения токолиза происходят преждевременные роды.

Наиболее важными регуляторами сокращений и расслаблений матки считают изменения уровней циклического аденозинмонофосфата (сАМР) и кальция. Для оценки эффективности и необходимой длительности терапии мы провели исследование в двух группах женщин с угрозой преждевременных родов: 1-я группа — срок беременности 28–32 недели, 2-я группа — срок беременности 33–36 недель. У всех женщин с угрозой преждевременных родов до лечения обнаружено статистически достоверное снижение уровня сАМР в 1,5–2 раза по сравнению с группой контроля (физиологическое течение беременности того же срока).

Содержание сАМР было  $10,33 \pm 0,6$  нмоль/л у женщин 1-й группы ( $15,75 \pm 1,3$  нмоль/л в контроле этого срока беременности) и  $9,63 \pm 0,3$  нмоль/л во 2-й группе (в контроле  $18,59 \pm$

1,5 нмоль/л). Снижение уровня сАМР в плазме крови соответствовало повышению сократительной деятельности матки, установленной при наружной гистерографии в момент поступления в клинику (рис. 22).

Исследование этих показателей в динамике лечения показало, что восстановление нормального уровня сАМР в плазме начинается с 10–15-го дня лечения и в более поздние сроки. Прекращение терапии до этого срока вело к развитию сократительной деятельности матки. Поэтому мы полагаем, что надо продолжать токолитическую терапию не менее двух недель, на этом фоне уточнить причину угрозы преждевременных родов (инфекция, тромбофилия, плацентарная недостаточность и др.) и проводить соответствующую терапию этих осложнений.

Для определения объема и длительности терапии  $\beta$ -миметиками большое значение имеют динамика изменения шейки матки, исходная сила маточных сокращений, анамнез женщин; все это вместе взятое отражает глубину нарушений биохимических и гормональных показателей, ведущих к преждевременным ро-

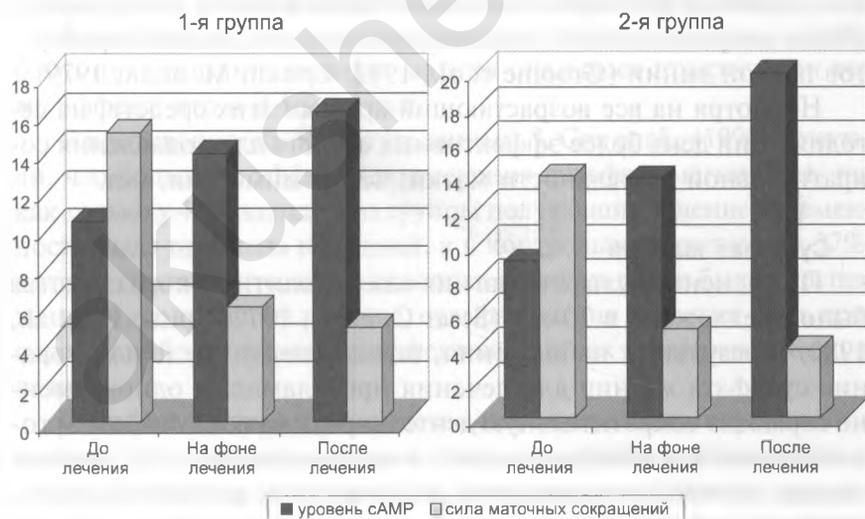


Рис. 22. Уровень сАМР и сила маточных сокращений при лечении угрозы преждевременных родов  $\beta$ -миметиками

дам. Полученные нами данные подтверждают важную роль сАМР в патогенезе родов, и его определение в плазме крови может быть одним из тестов, определяющих степень угрозы и эффективности проводимой терапии.

Интересные данные получены некоторыми исследователями (Caritis S. et al., 1991; Spatling L. et al., 1989) о том, что введение  $\beta$ -миметиков в пульсовом режиме (0,25 мг каждые 3 часа подкожно) эффективнее, чем постоянное длительное введение, и меньше влияет на  $\beta$ -адренергический рецепторный каскад, что обеспечивает более длительное использование  $\beta$ -миметиков. Исследователи нашли, что применение дексаметазона также задерживает десенситизацию рецепторов и способствует сохранению действия  $\beta$ -миметиков.

Таким образом,  $\beta$ -миметики практически 30 лет остаются токолитиками первой линии при угрозе преждевременных родов. Однако оценка их эффективности и длительности эффекта от их использования, наличие побочных эффектов с точки зрения опасных внутрижелудочковых кровоизлияний и развития диабетоподобной фетопатии побуждают искать другие способы снижения сократительной деятельности матки в качестве препаратов первой линии (Groome et al., 1992; Epstein M. et al., 1979).

Несмотря на все возрастающий арсенал этих средств, на сегодняшний день более эффективных средств для подавления сократительной деятельности матки, чем  $\beta$ -миметики, нет.

### **Сульфат магния**

Применение сульфата магния как токолитического средства было предложено в 70-х г. (Steer C. et al., 1977; Spisso K. et al., 1982) в результате наблюдения, показавшего, что использование сульфата магния для лечения преэклампсии одновременно тормозит сократительную деятельность матки. Механизм токолитического действия магния точно неизвестен, но, как полагают, он связан с конкурентным действием на ионы кальция, что было подтверждено в экспериментах с полосками миометрии (рис. 23). В клинической практике эффективность сульфата магния как токолитического средства проверялась в несколь-

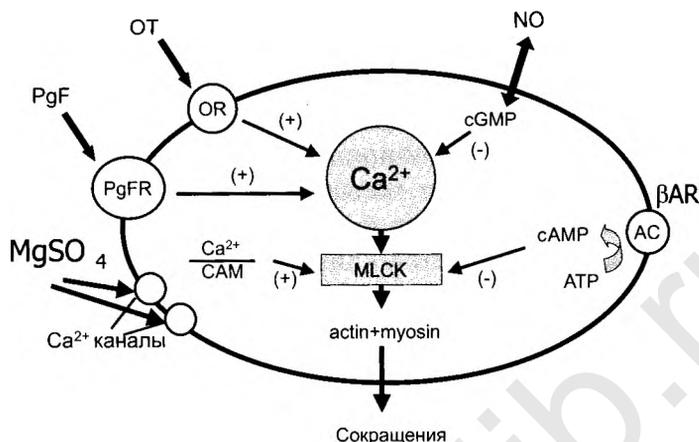


Рис. 23. Механизм токолитического действия  $MgSO_4$

ких рандомизированных исследованиях (Elliot J., 1983; Miller Y. et al., 1982), которые показали, что сульфат магния может быть использован для профилактики преждевременных родов.

В рандомизированном исследовании D. Hollander et al., (1987) было показано, что сульфат магния оказывает практически тот же эффект, что и  $\beta$ -миметики.

В противоположность этим данным S. Cox et al., (1990) показали, что большого эффекта применения сульфата магния нет, так как только у 47% женщин из группы получавших лечение беременность была продлена на 7 дней, а в контрольной группе — у 37%. Авторы считают, что, хотя некоторая отсрочка родов была в группе женщин, получавших лечение, сульфат магния не может быть препаратом выбора, так как его эффективность как токолитика не столь велика.

Сульфат магния применяется парентерально, внутривенно или внутримышечно, и дозы подбираются эмпирически, по опыту применения его для лечения преэклампсии. Обычно при выраженной угрозе преждевременных родов рекомендуют 4 г в виде 10-процентного раствора (40 мл 10-процентного магния сульфата) внутривенно медленно, в течение 10–20 минут — вводная

доза; затем 20 г сульфата магния разводят в 1 л физиологического раствора и продолжают внутривенную инфузию со скоростью не более 100 мл в час (то есть 2 г в 1 час). Если схватки не снижаются, то доза магния сульфата может быть увеличена до 4–5 г, но это может быть сопряжено с появлением побочных эффектов. Снижать уровень магния также нужно постепенно — до 1 г в час, каждые 30 минут до завершения терапии. Длительность токолиза определяется клинической картиной и может быть продолжена 12–24 часа.

#### **Токолиз сульфатом магния**

Вводная доза 4 г магния (40 мл 10-процентного магния сульфата) в/в медленно, 10–20 минут.

20 г сульфата магния в 1 литре физиологического раствора, скорость введения — 2 г в 1 час (100 мл в час), длительность инфузии — 12–24 часа.

**Контроль:** — диурез (не менее 30 мл/ч)  
— число дыханий (не менее 15 вдохов в минуту)  
— сухожильные рефлексы

**Антидот — глюконат кальция.**

Нередко сульфат магния используют при повышенной возбудимости матки в виде коротких курсов введения: 2-процентный раствор сульфата магния 200 мл ежедневно капельно, 5–7 дней, либо внутримышечно 5–10 мл 10-процентного раствора 1–2 раза в день.

Возможно, при повышенной возбудимости матки магнизиальная терапия имеет успех, но такой вариант введения не даст эффекта для токолиза при угрозе преждевременных родов. По мнению F. Aries (1984), сульфат магния — слабый токолитик и его использование должно быть ограничено только теми пациентками, которым другие токолитики противопоказаны.

Введение больших доз сульфата магния, необходимого для эффективного токолиза, осложняется побочным действием магния

на мать и плод. Контроль дозы по уровню магния в крови практически неэффективен и не определяет клинического эффекта (Madden et al., 1990), так как уровень был одинаков при успешном токолизе и там, где не было эффекта. Однако считается, что уровень магния 6–8 мЕг/л — терапевтический, нарушения сухожильных рефлексов наблюдаются при уровне магния, равном 10 мЕг/л, респираторные нарушения — при уровне 12 мЕг/л.

Избыток магния выводится почками при условии нормальной их функции. Если есть такие проявления, как олигурия или повышенный уровень креатинина — более 0,9 мг/л, магниезальная терапия должна проводиться с большой осторожностью. Нельзя использовать магниезальную терапию у пациенток с миастенией, с гипотонией.

Побочные эффекты магниезальной терапии менее тяжелые по сравнению с другими токолитиками и переносятся довольно легко. Отмечены такие побочные проявления, как тошнота, рвота, головная боль, слабость, очень редко — диплопия и урежение дыхания вплоть до развития отека легких. Рекомендуется при проведении магниезальной терапии проводить контроль: диуреза (уровень мочи должен быть не менее 30 мл/ч), сухожильных рефлексов и частоты дыхания (должно быть не менее 15 дыханий в минуту).

Магnezия проникает через плаценту, и уровень в крови плода тот же, что и у матери. При терапевтических дозах магния серьезных осложнений у плода не наблюдали. В тех случаях, когда роды наступали на большой дозе магния, вводимого матери, отмечали сонливость, гипотонию и даже депрессию дыхания. В нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что исход беременности для новорожденного более благоприятен, чем в контрольной группе: меньше церебральных кровоизлияний, внутрижелудочковых кровотечений. По данным J. Hauth et al., (1995), из 389 новорожденных со сроками гестации 24–28 недель, матери которых получали магниезальную терапию при беременности, церебральные нарушения к году жизни были у 7,6% выживших, в то время как в контрольной группе эти нарушения были у 19% детей.

В случае возникновения побочных эффектов при передозировке магния сульфата антидотом может быть введено внутривенно 1–2 г глюконата кальция.

Таким образом, сульфат магния является относительно безопасным средством, хотя его эффективность как токолитика уступает  $\beta$ -миметикам. Но он может быть использован, когда угроза прерывания не столь тяжело выражена и там, где  $\beta$ -миметики противопоказаны. Учитывая благоприятное действие на плод и новорожденного в плане снижения церебральных нарушений и внутрижелудочковых кровоизлияний, этот препарат может быть включен в комплексную терапию угрозы прерывания беременности.

### Индометацин

В механизме развития родов существенная роль принадлежит простагландинам. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов ингибирует синтез простагландинов, и этот механизм обосновывает использование индометацина в терапии угрожающих преждевременных родов (рис. 24).

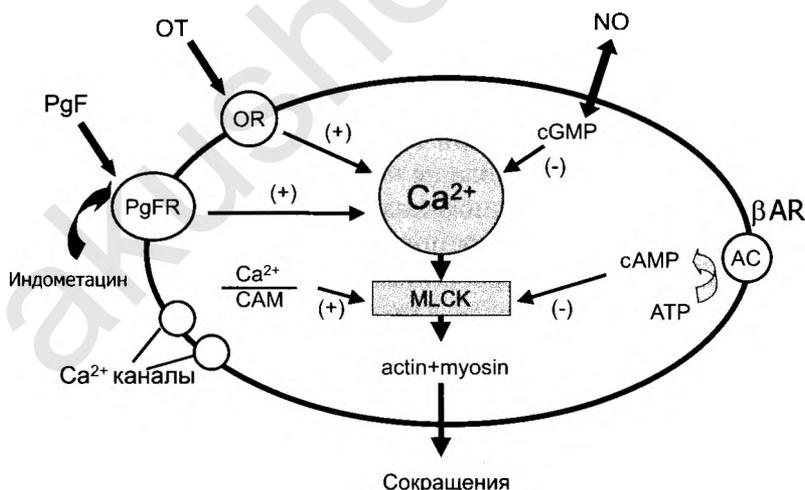


Рис. 24. Механизм токолитического действия индометацина

Впервые результаты использования индометацина для лечения угрозы прерывания беременности были опубликованы в 1974 г. Zuckerman H. et al. Авторы наблюдали отсрочку родов более чем на семь дней у 80% пациенток с угрозой преждевременных родов. Эффективность использования индометацина была показана в нескольких рандомизированных исследованиях (Niebyl J. et al., 1980; H. Zuckerman et al., 1984).

Сравнительная оценка использования индометацина и ритодрина (Besinger R. et al., 1991) показала практически одинаковую эффективность этих средств с меньшими побочными осложнениями в группе с использованием индометацина.

В 80-х г. мы проводили исследования по использованию индометацина в лечении угрозы прерывания и получили чрезвычайно интересные данные. Индометацин по сравнению с  $\beta$ -миметиками имеет меньше побочных эффектов у матери; это могут быть осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, боли в области желудка, обострение гастрита, язвы. Такие осложнения наблюдаются только при приеме таблеток индометацина, при его использовании в виде ректальных свечей подобных побочных эффектов практически нет. Иногда отмечаются головная боль, головокружение, сонливость, изменения в гемостазиограмме в виде гипо- и изокоагуляции, тромбоцитопении. Эти явления транзиторные и быстро проходят при уменьшении дозы или прекращении приема. Индометацин выводится через почки.

*Противопоказания для назначения индометацина:*

- почечная и печеночная патология;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- тяжелая гипертензия, астма и коагулопатии.

Более серьезные побочные явления отмечены у плода. Впервые, у плода имеется кумулятивный эффект: если у матери индометацин метаболизируется через 7 дней, то у плода — через 14 дней, и это следует иметь в виду, когда возникает необходимость в повторных курсах индометацина.

У плода может быть три основных тяжелых осложнения, если индометацин использовать в больших дозах и длительное вре-

мя: во-первых, сужение *d. arterious*, что ведет к задержке созревания легких в плодовом периоде, к развитию легочной гипертензии в неонатальном периоде и к развитию маловодия. Сужение *d. arterious* происходит вследствие ингибирования индометацином продукции простаглицина и простаглицандина Е, которые являются основными вазодилататорами протока. К. Moise et al. (1988) впервые с помощью доплерометрии показали сужение *d. arterious* у 50% плодов у женщин, получавших индометацин в сроки гестации 27–31 неделя. Во-вторых, также у 25% из них отмечена трикуспидальная регургитация. Все нарушения транзиторны и быстро проходят — через 24 часа после отмены препарата. В многочисленных исследованиях было показано, что при лечении индометацином в более ранние сроки беременности — до 32 недель — частота сужения протока встречается не чаще чем в 5–10% случаев, а при лечении в 32–35 недель практически у 50% плодов отмечено это побочное действие индометацина. В-третьих, маловодие при лечении индометацином наблюдается практически очень часто и обусловлено снижением диуреза плода за счет влияния на почечный кровоток плода и ингибирования действия простаглицандинов на антидиуретический гормон.

В клинической практике этот эффект индометацина используют для лечения многоводия инфекционного и неинфекционного генеза и вне угрозы преждевременных родов (Kirshon В. et al., 1990; Moise К., 1995).

Кроме этих основных осложнений в неонатальном периоде могут быть такие осложнения, как энтероколит, желтуха, внутрижелудочковые кровоизлияния, если для лечения используются большие дозы индометацина в течение длительного периода и при сроке беременности более 32 недель.

По результатам отдаленных наблюдений за детьми, получавшими внутриутробно индометацин, не выявлено каких-либо серьезных отдаленных последствий (Niebyl J. et al., 1986; Gardner M. et al., 1995).

На основании экспериментальных и клинических исследований, проведенных в нашем центре (Хачапуридзе Н.В.), мы разра-

ботали курс лечения индометацином, при котором не наблюдали побочных реакций ни у матери, ни у плода. Курс лечения индометацином целесообразно проводить при угрозе прерывания во II и в начале III триместра, когда угроза прерывания характеризуется высоким тонусом матки. Индометацин назначают в начальной суточной дозе 200 мг в свечах или таблетках, и постепенно доза снижается: 1-е сутки по 50 мг 4 раза, 2–3-и сутки по 50 мг через 8 часов, 4–5-е сутки по 50 мг через 12 часов, на 7–8-е сутки по 50 мг на ночь. Общая доза не должна превышать 1000 мг, длительность курса — 5–9 дней. Перерыв между курсами должен быть не менее 14 дней. Торможение сократительной деятельности матки, снижение тонуса начинаются через 2–3 часа после приема таблетки и через 30 минут при ректальном введении. Полная нормализация наблюдается на 3–4-й день лечения. Эффективность использования индометацина зависит от срока беременности и выраженности изменений со стороны шейки матки. В стадии угрозы преждевременных родов, когда шейка матки укорочена или сглажена, индометацин менее эффективен, чем  $\beta$ -миметики. Если сократительная деятельность матки характеризуется ее высоким тонусом и шейка матки значительно не изменена, эффективность индометацина та же, что и  $\beta$ -миметиков, и даже выше, так как  $\beta$ -миметики тонус матки снижают чрезвычайно медленно, они в большей степени тормозят амплитуду схваток.

Многие исследователи предлагают другой режим использования индометацина: большего объема, но более короткого по длительности курса токолиза (Gabbe, 1996). Первая доза — 100 мг ректально или 50 мг в таблетках; повторить через час, если нет снижения сократительной деятельности матки. Затем 25–50 мг каждые 4–6 часов в течение 48 часов. Необходимо контролировать уровень околоплодных вод, доплерплодового кровотока.

F. Arias (1984) предлагает продолжать терапию три дня, и общая доза индометацина не должна превышать 700 мг. Побочных нарушений в этом режиме автор не отметил.

Таким образом, индометацин является эффективным токолитическим средством, хорошо переносится матерью, но имеет целый ряд неблагоприятных последствий для плода. Поэтому его

использование ограничено по времени, по дозе и лучше переносится плодом при сроках беременности до 32 недель.

В настоящее время есть сообщения об использовании других нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения угрозы прерывания. Так, S. Carlan et al., (1992) провели рандомизированное исследование эффективности Suldinac и индометацина и нашли первый более эффективным, чем индометацин. А по данным J. Rasanen et al., (1995), Suldinac обладает меньшим побочным действием на плодую сердечно-сосудистую систему по данным доплерометрии.

Принимая во внимание роль простагландинов в развязывании родов, поиск лекарственных средств антипростагландинового действия, но с меньшими побочными действиями на плод может быть перспективным.

В 2002 г. группа исследователей, C. Stika et al. (2002), сообщили об эффективном использовании препарата Celebrex (или Celecoxib). Известно, что индометацин оказывает свое действие через фермент циклооксигеназу (COX), играющий ключевую роль в развязывании преждевременных родов. Авторы установили, что у женщин с преждевременными родами повышен значительно только один тип COX-протеина, а именно COX-2. Применение препарата Celecoxib, который подавляет только COX-2, оказывает значительный токолитический эффект с минимальными побочными явлениями, так как его точкой приложения является лишь этот протеин.

Было показано в предварительном исследовании у 24 женщин в сроки беременности 24–34 недели, что препарат обладает тем же эффектом, что и индометацин, но безопасен для плода, не дает сужения d. arterious и не уменьшает объем амниотической жидкости, как индометацин. Исследования крови показали, что Celecoxib избирательно действует только на COX-2, в то время как индометацин действует на другой протеин — COX. Если подтвердится в более обширном рандомизированном исследовании эффективность и безопасность Celecoxib, то мы будем иметь новый эффективный препарат для лечения угрозы преждевременных родов с меньшими побочными эффектами для плода.

### Блокаторы кальциевых каналов

В последние годы все больше внимания уделяется в литературе использованию в качестве токолитиков препаратов, блокирующих кальциевые каналы (рис. 25). Первично они были предложены для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых типов гипертонии, стенокардии. Однако изучение механизмов развязывания сократительной деятельности матки и роли ионов кальция в ней дали основание для применения этих средств в качестве токолитических. Наиболее изучен сейчас и более широко применяется нифедипин, так как он более селективно ингибирует сокращения матки; веропамил намного менее эффективен в этом плане.

Нифедипин применяется в виде таблеток *per os* или сублингвально. Фармакокинетика при беременности такая же, что и вне беременности, нифедипин находят в плазме через несколько минут после приема, пик концентрации наблюдается через 15–90 минут, период полужизни — 80 минут, как после сублингвального приема, так и при приеме *per os* (Ferguson J. et al., 1989).

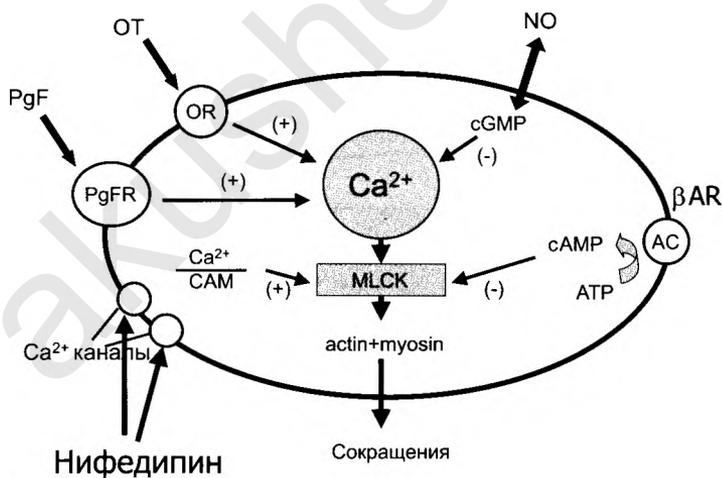


Рис. 25. Механизм токолитического действия блокатора кальциевых каналов — нифедипина

Длительность действия одной дозы продолжается 6 часов. Нифедипин проникает через плаценту. Проведено несколько рандомизированных исследований, показавших, что нифедипин хорошо переносится матерью и плодом.

При сравнении его с  $\beta$ -миметиками (Read M. et al., 1986) выявлен лучший токолитический эффект с меньшими побочными реакциями матери и плода. У матери отмечаются сердечно-сосудистые нарушения, сходные с действием  $\beta$ -миметиков, но меньшей степени выраженности: снижение АД и тахикардия (Ferguson J. et al., 1989).

В отличие от  $\beta$ -миметиков нет снижения уровня калия, и повышение уровня глюкозы незначительно. Отмечены такие побочные эффекты, как головная боль, редко тошнота и головокружение. Однако в исследованиях S. Snyder et al., (1989) отмечено, что при сочетании нифедипина с сульфатом магния увеличивается тяжесть побочных действий, вплоть до блокады сокращения скелетных мышц.

При доплерометрии плодового и маточно-плацентарного кровотока у женщин, получавших нифедипин, не выявлено каких-либо нарушений (Magi G. et al., 1989). Нифедипин назначается в дозе 10–20 мг каждые 6 часов. При более выраженной сократительной деятельности матки рекомендуют сублингвально по 10 мг каждые 20 минут три дозы, а затем прием таблеток per os каждые 6 часов.

#### **Нифедипин-блокаторы кальциевых каналов**

I. 10–20 мг каждые 6 часов  
per os или сублингвально.

II. 10 мг сублингвально  
каждые 20 минут 3 дозы,  
затем 10 мг каждые 6 часов.

III. Начальная доза — 30 мг,  
затем 20 мг через каждые 8 часов  
до прекращения схваток.

**Нельзя сочетать с магнием!**

Некоторые рекомендуют другой режим приема: начальная доза 30 мг, затем по 20 мг каждые 8 часов до прекращения сократительной деятельности матки (Read M. et al., 1986). В связи с тем, что нифедипин обладает токолитическим эффектом практически таким же, как  $\beta$ -миметики, очень прост в применении, имеет минимальные побочные действия на мать и плод, во многих центрах его рекомендуют как токолитик первой линии.

Не следует применять нифедипин в комплексе с сульфатом магния.

### Атосибан (tractocile) — антагонист рецепторов окситоцина

В последние годы в Европе лицензирован новый токолитик атосибан — синтетический пептид, антагонист окситоцина, который, блокируя рецепторы окситоцина, препятствует его действию на миометрий и блокирует выработку простагландина в децидуа (рис. 26). Изучение фармакокинетики атосибана у беременных женщин показало, что длительность полужизни его составляет  $18 \pm 3$  минуты, всего 12% от уровня препарата у матери проникает к плоду, а содержание его не повышается при длительном введении (Goodwin T. et al., 1995).

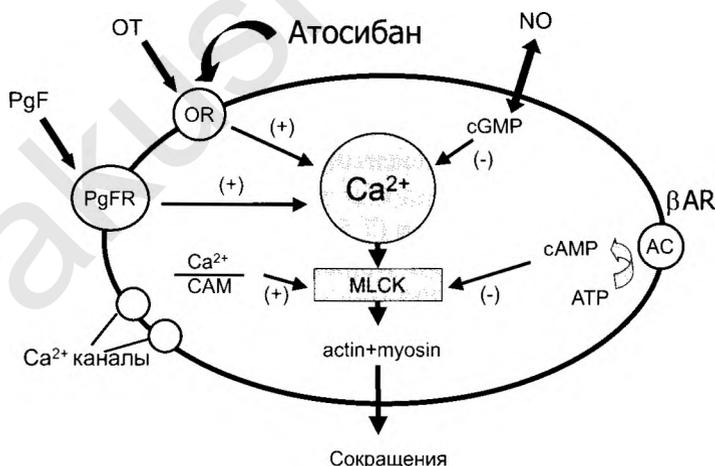


Рис. 26. Механизм токолитического действия атосибана

Проведено несколько рандомизированных исследований эффективности атосибана (Romero R. et al., 2000; Montquin J. et al., 2000) как токолитика. Было показано, что эффективность атосибана в подавлении сократительной деятельности матки несколько ниже, чем у  $\beta$ -миметиков (ритодрина, тербуталина и сальбутамола). Однако атосибан значительно легче переносится матерью в плане сердечно-сосудистых реакций, и не отмечено побочных реакций у плода. Но пока нет отдаленных данных о состоянии новорожденных. Оценка состояния детей в возрасте двух лет (Goodwin T. et al., 1995) показала, что каких-либо специфических нарушений в развитии детей, получавших внутривенно атосибан, по сравнению с группой получавших плацебо нет.

Атосибан выпускается в ампулах по 0,9 мл, которые содержат 7,5 мг/мл для подкожных инъекций, и 5,0 мл, также содержащих 7,5 мг/мл для внутривенных инфузий. Начальная доза — 6,75 мг — вводится внутривенно в течение одной минуты, затем проводится внутривенная инфузия по 300 мкг в минуту в течение трех часов, затем по 100 мкг в минуту до 45 часов. Общая длительность терапии — 48 часов, и общая доза атосибана — 330 мг. В дальнейшем может проводиться поддерживающая терапия подкожными инъекциями с учетом клиники угрозы прерывания беременности.

**Атосибан,**  
**антагонист рецепторов окситоцина**  
0,9 мл (7,5 мг) — п/к  
5,0 мл (7,5 мг) — в/в  
6,75 мг в/в в течение 1 минуты, затем  
в/в капельно 300 мкг в 1 минуту — 3 часа,  
100 мкг в минуту — до 45 часов.  
Длительность токолиза — 48 часов,  
доза — 330 мг (курс лечения стоит  
515 фунтов стерлингов)

В России препарат не лицензирован.

В рандомизированных исследованиях показано, что введение атосибана в 9–20% наблюдений прекращено из-за отсутствия эффекта, а в сравнительной группе, использующей  $\beta$ -миметики, в 10–29,8% случаев введение лекарства было прекращено из-за побочных реакций на препарат.

В настоящее время полагают, что атосибан пока не является токолитиком первой линии, однако он хорошо переносится и может быть использован у женщин, которые не переносят из-за побочных действий  $\beta$ -миметики, и у тех, кто имеет противопоказания к их назначению (Saez V. et al., 2003).

### **Прогестерон в профилактике преждевременных родов**

Идея использовать прогестерон в лечении угрозы прерывания беременности относится к 60-м г. прошлого века (Johnson J. et al., 1975). Несмотря на хорошие результаты в нескольких небольших исследованиях, этот метод не получил широкого распространения.

На основании исследования механизмов развития родовой деятельности стала более ясна роль прогестерона в поддержании спокойствия матки, и в некоторых крупных исследованиях вновь вернулись к идее использования прогестерона в профилактике преждевременных родов. Никто не рассматривает прогестерон как токолитик, и остановить каскад активации сократительной деятельности матки прогестерон не сможет. Однако его использование в группе риска преждевременных родов еще до появления симптомов активации сократительной деятельности матки было весьма эффективным в нескольких недавно проведенных рандомизированных исследованиях.

P. Meis et al. (2003) в большом мультицентровом исследовании показали, что еженедельные инъекции 250 мг  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона со сроков беременности 16–20 недель до 37 недель позволили значительно снизить частоту преждевременных родов в группе риска — до 36,3% по сравнению с группой плацебо — 54,9%; роды до 35 недель — до 20,6% (в группе плацебо — 30,7%) и в группе женщин со сроком беременности менее 32 недель — до 11,4% (в группе плацебо — 19,6%). Надо отметить, что

в обеих группах большинство женщин имели в анамнезе преждевременные роды до 31 недели беременности.

Кроме снижения частоты преждевременных родов авторы отметили более благоприятное течение неонатального периода: уменьшение необходимости респираторной поддержки, снижение частоты внутрижелудочковых кровоизлияний, некротического энтероколита. Снизилась неонатальная смертность: с 5,9% в группе плацебо до 2,6% в группе получавших прогестерон.

Hobell C.J. et al. (1994) при использовании таблеток медроксипрогестерона (provera) в дозе 20 мг ежедневно в плацебоконтролируемом большом исследовании не получили снижения частоты преждевременных родов в группе женщин высокого риска, получавших прогестерон, кроме того, отметили плохую переносимость прогестерона.

При использовании прогестерона в виде свечей, содержащих по 200 мг препарата, в группе высокого риска преждевременных родов, вагинально ежедневно в период с 24 по 34 недели беременности, отмечено значительное снижение частоты преждевременных родов (da Fonseca E. et al., 2003). В группе женщин, получавших прогестерон, частота преждевременных родов до 34 недель в группе женщин, получавших прогестерон, была 2,8%, а в группе плацебо — 18,6%.

Однако в исследованиях, где применяли прогестерон при развившейся родовой деятельности на фоне начала терапии  $\beta$ -миметиками, добавление по 400 мг микронизированного прогестерона per os не имело эффекта (Erny R. et al., 1986; Noblot G. et al., 1999). Не получено результатов от использования прогестерона для пролонгирования беременности при двойнях (Hartikainen Sorri A. et al., 1980), а также у женщин группы низкого риска преждевременных родов (Hauth J. et al., 1983).

Таким образом, нельзя рассматривать прогестерон как токолитик, но в группах женщин высокого риска, имеющих в анамнезе самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды, до беременности неполноценную лютеиновую фазу, угрозу прерывания в I триместре беременности, использование

прогестерона может быть весьма полезным для профилактики преждевременных родов, однако этот аспект требует дальнейшего изучения.

### **Сочетанное применение некоторых токолитиков**

Токолитическая терапия не всегда успешна, особенно при выраженной угрозе прерывания, когда начинает изменяться шейка матки. В связи с этим многие исследователи пытаются применять несколько токолитиков разных механизмов действия, пытаясь остановить преждевременные роды. Однако следует отметить, что очень часто не удается остановить схватки при развитии амнионита, так как каскад цитокинов в процессе воспалительного ответа стимулирует родовую деятельность, и поэтому, прежде чем применять сочетание токолитических средств, необходимо оценить причины упорной сократительной деятельности матки. Также необходимо время для оценки эффективности применяемого токолитика. Известно, что наиболее быстро снижают сократительную деятельность  $\beta$ -миметики при их внут-

#### **Сочетанное применение токолитиков**

$\beta$ -миметики + сульфат магния — может быть эффективно, но резко возрастает частота сердечно-сосудистых побочных осложнений

$\beta$ -миметики + индометацин — эффективно с меньшими дозами и более низким уровнем побочных реакций

$\beta$ -миметики + нифедипин — эффективно с более низкими дозами и меньшими побочными реакциями

**! Сульфат магния + нифедипин — опасно из-за возможных реакций скелетной мускулатуры**

Релаксация матки прибором РТ-М1 сочетается со всеми токолитиками

ривенном введении и блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) при сублингвальном приеме — в течение 30 минут можно оценить их действие.

При использовании индометацина, сульфата магния снижение сократительной деятельности матки наступает через 1–2 часа, и только после этого времени можно оценить их эффективность.

В некоторых центрах проводят сочетанную терапию  $\beta$ -миметиками и сульфатом магния. Это лечение может быть эффективным, но резко возрастает частота сердечно-сосудистых побочных осложнений, так как их действие синергично (Natjjs G. et al., 1987). Сочетание  $\beta$ -миметиков и индометацина может быть успешным при меньших дозах, что обеспечивает эффективность и более низкий уровень побочных реакций.

Возможно сочетание  $\beta$ -миметиков с нифедипином, что также позволяет снизить дозы и уменьшить побочные реакции. Не рекомендуется сочетать сульфат магния с нифедипином из-за возможных побочных реакций на скелетную мускулатуру.

Применение токолитиков не решает проблемы преждевременных родов, а только может помочь отсрочить роды для транспортировки пациентки в центр, где имеются более подходящие условия для выхаживания недоношенных детей. Так называемая госпитализация *in utero* может помочь провести профилактику респираторного дистресс-синдрома и начать антибактериальную терапию в тех случаях, когда подразумевается инфекционный генез преждевременных родов.

Сейчас ясно, что снижение частоты преждевременных родов требует этиологического диагноза их причин.

Изучение механизмов развязывания родовой деятельности в будущем позволит разработать маркеры специфических причин активации сократительной деятельности матки в каждом конкретном наблюдении. Так, если сократительная деятельность развивается из-за повышения биологической активности окситоцина, то применение блокаторов рецепторов окситоцина будет иметь наибольший успех из всех токолитиков. Способность воздействовать на отдельные звенья активации сократительных протеинов через агонисты и/или антагонисты позволит более

избирательно, а значит, и более эффективно проводить лечение. Так, новая стратегия предложена R. Morgan (2003), который считает, что терапия угрозы прерывания может быть чрезвычайно эффективна в результате сочетанного применения IL-10, который является ведущим фактором против провоспалительных цитокинов, останавливая их каскад, и прогестерона, учитывая его иммуномодулирующее действие.

Это сочетание более эффективно в лечении угрожающих преждевременных родов инфекционного генеза. В исследованиях было показано, что IL-10 ингибирует COX-2, PGE<sub>2</sub>, увеличивает катаболизм простагландинов, блокирует TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Возможно, с внедрением в практику маркеров преждевременных родов терапия станет более избирательной и эффективной.

## **5.2. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ПРИ УГРОЗЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

*Электрофорез магния синусоидальным модулированным током (СМТ).* Электрофорез магния СМТ по принципу рефлекторно-сегментальной терапии осуществляют по методике, разработанной А. И. Любимовой и соавт. (1974), с помощью отечественных приборов «Амплипульс-3», «Амплипульс-4». Лечение проводят ежедневно, с двухдневным перерывом после пяти процедур; на курс лечения — 10–15 процедур. Побочных явлений в процессе лечения не установлено. Электрофорез магния СМТ целесообразно проводить с профилактической целью после хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом в критические по угрозе прерывания беременности сроки.

*Электрорелаксация матки.* Сущность метода электрорелаксации состоит в воздействии переменным током на нервно-мышечный аппарат матки через электроды, расположенные на передней брюшной стенке и в крестцово-поясничной области. Используют переменный синусоидальный ток в диапазоне частот 50–500 Гц, силой до 10 мА по амплитудному значению на

аппарате «Амплипульс-4». Мы предпочитаем проводить электрорелаксацию матки с помощью релаксатора РМ-01 фирмы «Дитек». Силу тока подбираем строго индивидуально, до появления под электродом на передней брюшной стенке слабой вибрации. Продолжительность процедуры — 30 мин, на курс лечения — от одной до трех процедур. Уже после первого сеанса прекращаются болевые ощущения, а после второго закрепляется терапевтический эффект. При угрозе прерывания беременности с 15–16 недель электрорелаксация является методом выбора перед другими методами терапии угрозы прерывания, так как нет ятрогенного действия медикаментов, а эффект наступает в процессе процедуры. Электрорелаксация матки дает эффект быстрее, чем электрофорез магния СМТ, и может быть использована для оказания экстренной помощи при угрозе прерывания беременности.

*Иглорефлексотерапия.* Изучение вопроса о возможности использования иглорефлексотерапии для торможения преждевременно возникшей сократительной активности матки важно потому, что иглоукалывание, как один из методов рефлексотерапии, оказывает нормализующее влияние на многие звенья патогенеза при патологических состояниях организма. Видными советскими и зарубежными учеными, применявшими игло-рефлексотерапию, установлено, что этот вид терапии практически не вызывает неблагоприятных побочных явлений. Последнее очень важно при лечении беременных. По нашим данным, полученным совместно с Г.М. Воронцовой (1982), методика иглотерапии при признаках угрозы прерывания беременности включает в себя воздействие на точки 36E (36III, цзу-сань-ли), 5TR (5X, вай-гуань) и 2F (2XII, синь-цзянь).

Показаниями к игло-рефлексотерапии служат:

- 1) признаки угрозы невынашивания беременности, проявляющиеся преждевременным развитием сократительной деятельности матки;
- 2) безуспешность медикаментозной терапии невынашивания;

- 3) непереносимость лекарственных средств и другие виды аллергии;
- 4) необходимость уменьшения дозы и ограничения длительности приема лекарственных средств;
- 5) повышенный тонус матки при истмико-цервикальной недостаточности до и после оперативного вмешательства на шейке матки;
- 6) некоторые осложняющие беременность заболевания: вегетососудистая дистония, астенизация с признаками угрозы прерывания;
- 7) частая задержка стула, сопровождающая признаки угрозы прерывания беременности.

Относительными противопоказаниями являются тяжелые сопутствующие заболевания и осложнения беременности, при которых противопоказано продолжение беременности, признаки инфицирования плодных оболочек, аномалии развития плода.

Иглотерапия при угрозе прерывания беременности представляет собой многозвеньевой процесс, который сопровождается нормализацией нарушенных функций центральной нервной системы и стабилизацией вегетососудистых реакций.

Введение игл в указанные точки вызывает раздражение чувствительных окончаний, заложенных в коже, подкожной жировой клетчатке, периваскулярных сплетениях, встречающихся по пути введения иглы. Местная реакция проявляется в виде слабо выраженного онемения, тяжести, тепла и ощущения прохождения электрического тока. Возникающий при этом поток импульсов по афферентным соматическим и вегетативным волокнам нервных стволов центростремительно распространяется в соответствующие месту раздражения сегменты спинного мозга, вызывая реакцию не только в пределах указанных сегментов, но и за их пределами, оказывая релаксирующее влияние на матку. Поток импульсов передается в вышележащие отделы центральной нервной системы — гипоталамус, лимбикоретикулярную формацию, кору головного мозга, обуславливая развитие общей реакции.

Нормализация повышенной сократительной активности матки в результате иглотерапии сопровождается стабилизацией артериального давления, улучшением общего состояния и сна. Токолитическое действие иглотерапии вызывает положительные изменения концентрации веществ, участвующих в регуляции сократительной деятельности матки: повышение содержания прогестерона и кортикостероидов, снижение в крови уровня серотонина, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы. Состояние плода улучшается.

Методика проведения иглотерапии заключается в следующем.

*Рецепт № 1:* I сеанс (1-й день) — 36E справа (или слева у левой); II сеанс (2-й день) — 36E слева; III сеанс (3-й день) — 36E справа в сочетании с воздействием на точку 5TR слева; IV сеанс (5-й день) — 36E слева и 5TR справа; V сеанс (7-й день) — 36E справа и 5TR слева; VI сеанс (9-й день) — 36E слева и 5TR справа. Этот рецепт рекомендуется беременным с повышенной сократительной активностью матки и артериальной гипотензией и астенизацией.

*Рецепт № 2:* I сеанс (1-й день) — 2F справа; II сеанс (2-й день) — 2F слева; III сеанс (3-й день) — 2F справа и 5TR слева; IV сеанс (5-й день) — 2F слева и 5TR справа; V сеанс (7-й день) — 2F справа и 5TR слева; VI сеанс (9-й день) — 2F слева и 5TR справа. Рецепт используется при лечении женщин с нормальными цифрами артериального давления, а также с гипертензией, ожирением и адреногенитальным синдромом, то есть при отсутствии астенизации.

При более выраженных симптомах угрозы прерывания и значительном укорочении шейки матки с первых же сеансов применяют перекрестное сочетание акупунктурных точек 36E и 5TR или 2F и 5TR. По данной схеме в течение одного курса на одну и ту же точку воздействуют не более 3–4 раз. Первые три сеанса рекомендуется проводить ежедневно, последующие 2–3 — через 1–2 дня. Для достижения стойкой релаксации матки, устранения

признаков угрозы невынашивания и улучшения общего состояния беременных достаточно 4–6 сеансов на курс. Однако при более выраженных проявлениях угрозы прерывания беременности длительность курса может составить 7–11 сеансов. Продолжительность одного сеанса — не более 10–15 минут. Глубина введения иглы определяется появлением предусмотренных ощущений в виде слабо выраженного тепла, тяжести, онемения, прохождения тока. В течение первых двух сеансов возможна реакция плода в виде появления более активного шевеления. Это связано с релаксацией матки и является одним из показателей явного снижения во время процедуры высокого тонуса матки.

Первый сеанс рассматривается как ориентировочный и длится 10–15 минут. При этом используют тормозной метод введения иглы. В это время необходимо выяснить реакцию организма на введение иглы, характер предусмотренных ощущений, определить артериальное давление и частоту пульса.

Длительность следующих сеансов составляет 10–40 минут в зависимости от исходного состояния женщины. Использование точки 36E более целесообразно в утренние часы, 5TR и 2F — в вечерние. Извлечение игл у всех беременных производят одним движением, с предварительной фиксацией кожи с двух сторон иглы двумя пальцами. При повторных курсах число сеансов на 1–3 меньше, чем в предыдущем курсе.

По данным В.И. Орлова (1987), использование чрезкожной электростимуляции (ЧЭС) точки акупунктуры ВМ-147 дает прекрасный клинический результат. Разработанная оригинальная методика состоит в нахождении двух симметричных точек ВМ-147, поочередном пропускании разнополярного микротока силой 15–20 мкА с изменением полярности каждые 5 секунд в течение 15 минут, ежедневно в течение 3–6 дней. Пациенткам с угрозой невынашивания рекомендуется проведение двух-трех курсов лечения. ЧЭС усиливает маточный кровоток, быстро купирует болевой синдром, снижает возбудимость матки.

По данным Пешева Л.П. (1998), эффективным методом лечения угрозы прерывания является лазерная рефлексотерапия (ЛРТ) в импульсном режиме излучения частотой 4 Гц на органозависи-

мые точки и обязательно на БАТ МХIII2а. Время воздействия на каждую точку составляет 8–15 секунд. Курс лечения — 4–5 дней. Под влиянием ЛРТ восстанавливается маточно-плацентарная гемодинамика до физиологического уровня, улучшается метаболическая и транспортно-трофическая функция плаценты.

В нашем отделении О.К. Петуховой (1993) разработана оригинальная методика микроиглотерапии. Беременным с нейроэндокринным генезом невынашивания для коррекции психовегетативных расстройств, лечения и профилактики невынашивания, с целью снижения объема медикаментозной терапии во время беременности проводили лечение микроиглами — одной из разновидностей классической корпоральной и аурикулярной акупунктуры. Микроиглотерапия (МИТ) — метод длительного воздействия на точки акупунктуры специальными микроиглами. Мы использовали микроиглы, изготовленные из отрезка никромовой проволоки, диаметром 0,1 мм, один конец которых формируется в 1,5 кольцевого завитка диаметром 3 мм и стержнем длиной 1 мм для аурикулярных точек и длиной 4–5 мм — для корпоральной микроиглотерапии. Стерилизацию игл между процедурами проводили в стеклянных пробирках в сухожаровом шкафу в течение 1,5 часа при температуре 120 °С. Микроиглы вводили в точки акупунктуры внутрискожно, заклеивали их пластырем и оставляли в тканях на 10–14 суток. Пациенткам рекомендовали надавливать пальцами на каждую пару точек 8–10 раз, особенно при напряжении матки и при болях.

В работе были применены две схемы.

*Схема 1* — для снятия болевого синдрома и лечения угрозы прерывания. Вводили иглы в БАТ: V31-34; V28,29,30; RP4,6,10; E25; J7; TR5; R6,3.

*Схема 2* — для беременных с гиперандрогенией и при выраженных психоэмоциональных нарушениях и вегетативной дисфункции. В рецептуру схемы 1 включали точки F2,3; VC6; GI 10,11 и точки ушной раковины, рекомендуемые для лечения психовегетативного синдрома, точки шень-мень (Т55), коры головного мозга (Т34), ствола мозга (Т25), шейного отдела позвоночника (Т37), сердца (Т100-первая), легкого (Т101). Лечение

проводят курсами по 10–14 дней с 6–8 недель до 36 недель беременности.

Учитывая простоту методов, отсутствие отрицательного влияния на состояние женщины и плода, иглорефлексотерапию во всех ее вариантах можно применять в условиях женской консультации при наличии специалиста акушера-гинеколога, прошедшего специальную подготовку по ИРТ.

### **5.3. ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА (РДС)**

При угрозе преждевременных родов неотъемлемой частью терапии должна быть профилактика респираторного дистресс-синдрома, которая в мире стала частью стандартного протокола ведения пациенток с угрозой преждевременных родов.

Многочисленные исследования показали, что РДС-синдром у недоношенных новорожденных развивается из-за недостатка сурфактанта в незрелых легких. Сурфактант — гетерогенная смесь липидов и белков, синтезируемая в больших альвеолах, покрывает альвеолы, способствует их открытию и препятствует их слипанию при выдохе. В ходе эмбрионального развития сурфактант появляется на 14-й неделе беременности, и его содержание повышается с увеличением срока беременности. Состав сурфактанта при развитии плода не является постоянным и зависит от степени зрелости легких плода. Созревание легких может ускоряться или замедляться за счет различных факторов. При таких заболеваниях матери, как диабет, таких осложнениях, как преэклампсия, созревание легких замедляется, и у ребенка может быть развитие РДС практически при доношенной беременности.

В околоплодных водах содержится до 0,193 ммоль/л (15 мг%) фосфолипидов, происходящих из легких плода, так как при его дыхательных движениях происходит постоянный обмен между альвеолярной и амниотической жидкостью. Две фракции фосфолипидов (сфингомиелин и лецитин) присутствуют в околоплодных водах в равном количестве до 32 недель беременности.

По мере созревания легкого плода количество лецитина увеличивается почти в 4 раза, в то время как содержание сфингомиелина остается на том же уровне. На основании этих данных предложен тест для определения степени зрелости легкого плода по соотношению лецитина и сфингомиелина в околоплодных водах, получаемых путем амниоцентеза или собранных при подтекании околоплодных вод. При исследовании новорожденных с синдромом дыхательных расстройств установлено, что критическая граница содержания лецитина в околоплодных водах (0,0004 ммоль/л, или 3,5 мг%) наблюдается в 34–35 недель беременности. При соотношении Л/С более двух — легкие плода можно считать зрелыми.

В клинической практике длительное время применяли более простые экспресс-методы оценки зрелости легкого плода. Наиболее простым из них является метод Clements, предложенный в 1972 г. и основанный на определении титра сурфактанта в амниотической жидкости, так называемый пенный этаноловый тест. Он состоит в следующем:

1. Амниотическая жидкость разводится в пробирках:

	1	2	3	4
амниотическая жидкость	1,0	0,5	0,25	0,2
изотонический раствор хлорида натрия	0	0,5	0,75	0,8

2. В каждую пробирку добавляют по 1 мл 95-процентного этилового спирта.

3. Пробирки встряхивают 15 секунд, оставляют на 5 минут в вертикальном положении и повторно встряхивают в течение 15 минут.

Через 15 минут исследуют устойчивые пузырьки на поверхности жидкости в пробирке: тест положительный — наличие пузырьков в трех пробирках; тест сомнительный — пузырьки в двух разведениях; тест отрицательный — пузырьков нет или есть немного в одном разведении, легкие плода незрелые.

Мы пользовались в своих исследованиях более простым и более объективным тестом — определением оптической плотности околоплодных вод на волне 650 нм. Оптическую плотность определяют при длине волны 650 нм после предварительного центрифугирования со скоростью 2000 об/мин в течение 10 минут. Для проведения пробы достаточно 5–6 мл околоплодных вод. Исследование проводят на спектрофотометре или фотозлектрокалориметре.

При оптической плотности околоплодных вод 0,15 и выше — легкие плода зрелые, выявлена корреляция с отношением Л/С, равным 2. При оптической плотности околоплодных вод от 0,05 до 0,15 — легкие плода недостаточно зрелые, и отношение Л/С менее 1,5; при оптической плотности вод менее 0,05 (Л/С менее 1,3) — легкие плода незрелые.

Некоторые исследователи предлагают оценивать зрелость легких не только с использованием биохимических маркеров околоплодных вод, но и при УЗИ, определяя экзогенность легких плода по отношению к плотности печени. При зрелых легких экзогенность их больше, чем экзогенность печени, при незрелых — такая же.

Р.Д. Сеитова, В.И. Кулаков (1989) предложили оценивать индекс зрелости легких плода на основании УЗИ и биохимического исследования околоплодных вод (табл. 39).

Использование комплексного метода показало, что определение «индекса зрелости легких» с большей степенью достовернос-

Таблица 39. Оценка зрелости легких плода

Показатели	Баллы		
	2	1	0
Срок беременности	< 33	33–34	>35
Степень зрелости плаценты	0–I	II	III
Эхогенность легких по отношению к печени	уменьшена	одинаковая	усилена
Уровень общих фосфолипидов мг/л	< 30	30–60	> 60
Л/С	< 1,5	1,5–1,8	> 2,0
ОПВ 650 нм	< 0,08	0,09–0,12	≥ 0,13

ти позволяет предсказать развитие РДС. При оценке 4–8 баллов РДС развился у 62,5% новорожденных, а при 9–11 баллах — у 80%. Оценка 0–3 балла свидетельствует о зрелости легких.

В настоящее время на основании 30-летнего клинического опыта в мире показано, что РДС развивается при преждевременных родах до 34 недель. В более позднем сроке РДС наблюдается редко, при патологическом течении беременности и некоторых заболеваниях (диабет). Поэтому в рутинной практике профилактика РДС вошла в стандартный протокол ведения женщин с угрозой преждевременных родов и проводится всем, без учета зрелости легких, в сроки беременности до 34 недель.

Исследование околоплодных вод проводится там, где необходимо родоразрешение раньше 34 недель, и после проведения профилактики для оценки эффективности ее проведения и решения вопроса о повторном проведении.

Большое количество исследований показали необходимость проведения профилактики РДС, так как снижается частота и тяжесть болезни гиалиновых мембран. Внедрение в практику экзогенного сурфактанта, сейчас доступного в клиниках, как эффективного средства лечения постнатального респираторного дистресс-синдрома не заменяет антенатальной профилактики. И дело не только в профилактике РДС — мультицентровые исследования показали значительное снижение внутрижелудочковых кровоизлияний (Howie R.N. et al., 1977; Barks J. et al., 1991; Crowley P. 1995). Антенатальное введение матери глюкокортикоидов улучшает исход преждевременных родов для плода. По данным P. Crowley (1995), на 65% снизилась частота некротического энтероколита. По данным G. Liggins et al. (1972), в мультицентровом исследовании на 40% была снижена ранняя неонатальная смертность после стероидной терапии.

В настоящее время рутинный антенатальный метод профилактики РДС состоит в назначении женщинам с угрозой преждевременных родов, практически всем, кому проводится токолиз, глюкокортикоидов — бетаметазона по 12 мг внутримышечно через 24 часа две дозы или дексаметазона 6 мг внутримышечно через 6 часов четыре дозы.

При отсутствии препаратов для парентерального введения можно использовать дексаметазон 2 мг (4 таблетки) 4 раза в первый день, по 2 мг 3 раза в день во второй день и 2 мг 2 раза в третий день.

Использовать другие глюкокортикоиды (гидрокортизон, преднизолон) для профилактики РДС нецелесообразно, так как они в значительной мере разрушаются в плаценте и к плоду попадают в таком количестве, что эффекта ускоренного созревания легких не наблюдается.

**Противопоказания для глюкокортикоидной терапии:** язвенная болезнь желудка (не следует назначать в таблетках), недостаточность кровообращения III степени, эндокардит, нефрит, активная форма туберкулеза, тяжелые формы диабета, остеопороз, эклампсия. Противопоказано назначение глюкокортикоидов также при аномалиях развития плода, несовместимых с жизнью, при открытии шейки матки более 5 см, клинически выраженном хориоамнионите (высокая температура, тахикардия, повышенный лейкоцитоз и т.д.).

Профилактика РДС имеет смысл при сроке беременности 27–34 недели. В более ранние сроки добиться созревания легких не удавалось. После 34 недель легкие плода уже достаточно зрелые, и необходимости в профилактике РДС нет.

В течение многих лет предлагали использовать несколько курсов профилактики РДС, если роды не произошли в течение ближайших семи дней, а угроза прерывания остается. F. Agias (1984) рекомендовал повторять дексаметазон по 12 мг внутримышечно каждую неделю до 34 недель беременности. Были рекомендации о проведении двух курсов с интервалом две недели (Caughey A., 2002). В нашей клинике в течение многих лет проводили два курса профилактики с интервалом две недели, если оставались признаки угрозы прерывания.

Однако многочисленные многоцентровые, плацебоконтролируемые исследования показали, что проведение двух курсов и более не изменяет уровня перинатальной смертности. Более того, проведенные исследования на животных показали, что повторные курсы дексаметазона имеют отдаленные неблагоприятные

результаты: у животных отметили гипертензию, инсулинорезистентность, ухудшение памяти и т.д. (Jobe A. et al., 1998).

Таких данных об отдаленных результатах у людей нет. Тем не менее в настоящее время рекомендуется рутинное проведение одного курса глюкокортикоидов для профилактики РДС. Однако по инициативе канадских ученых начато рандомизированное, дважды слепое, плацебоконтролируемое мультицентровое исследование применения двух курсов глюкокортикоидов с интервалом две недели, в котором мы принимаем участие. Возможно, что это исследование с оценкой ближайших и отдаленных результатов позволит уточнить режим применения глюкокортикоидов (Banks et al., 2002; Challis J. et al., 2000).

К сожалению, в настоящее время нет препаратов, которые бы способствовали лучше, чем глюкокортикоиды, профилактике РДС. Опыт использования аминофилина, лазальвана, тиреотропного релизинг-гормона показал слишком низкую их эффективность, и в настоящее время в клиниках они не применяются.

По-видимому, необходим дальнейший поиск новых средств. Совершенно очевидно, что глюкокортикоиды способствуют созреванию легких. Но если обратиться к механизмам развития преждевременных родов, то глюкокортикоиды нередко дают стимул к началу процесса родов, и, кроме того, инфекция играет немаловажную роль в развязывании родов, а при наличии инфекции противопоказано или нежелательно применение глюкокортикоидов.

## Глава 6

### Особенности течения и ведения самопроизвольных преждевременных родов

Основная задача ведения преждевременных родов — обеспечить более благоприятное их течение, чтобы улучшить исход родов для плода. Надо отметить, что это очень трудная задача, так как плод может страдать задолго до родов, а акушеры не всегда имеют возможность оценить степень тяжести его состояния. По данным большого мультицентрового исследования (Bottoms S. et al., 1991) было отмечено, что попытки во что бы то ни стало получить живого ребенка в результате очень интенсивной терапии в родах и в раннем неонатальном периоде ведут к повышению выживаемости, но и к увеличению тяжелой инвалидности с детства.

Мы обратили внимание, что факторы риска преждевременных родов идентичны в группах женщин с преждевременными родами, вне зависимости от того, выжил ребенок или нет. Но факторы риска, возникшие в процессе родов, различны в группе, где дети выжили и где погибли, при исключении всех наблюдений, где плоды погибли антенатально.

Оказалось, что тазовое предлежание плода в родах в группе, где дети погибли, было в 5 раз чаще, чем в группе, где дети выжили. Быстрое или стремительное течение преждевременных родов было у 36,7% женщин, и каждый третий (32,7%) ребенок, умерший в перинатальном периоде, родился при быстрых или стремительных преждевременных родах, что достоверно выше,

чем в группе, где дети перенесли перинатальный период. Наиболее тяжелым осложнением в родах является преждевременная отслойка плаценты. По данным ретроспективного анализа, это осложнение наблюдалось у 23,9% рожениц с преждевременными родами. Высокая частота преждевременной отслойки плаценты свидетельствует о нарушениях имплантации и развития плаценты у женщин с преждевременными родами, а развитие дискоординированной родовой деятельности, быстрых родов может быть причиной или сопутствовать этой патологии (Hienonen P. et al., 1986).

По нашим данным (Крамарская Н.Б., 1986), преждевременная отслойка плаценты в 50% случаев предшествовала развитию родовой деятельности при преждевременных родах, и у каждой пятой (21,2%) роженицы с быстрыми родами была выявлена отслойка плаценты, что в 3 раза чаще, чем при нормально протекающих преждевременных родах (7,8%).

Надо отметить, что при преждевременных родах намного (в 2,5 раза) чаще возникают осложнения в послеродовом и раннем послеродовом периодах, чем при своевременных родах.

По нашим данным, неонатальная смертность была в 1,5 раза выше у женщин с быстрым течением преждевременных родов, чем в группе женщин с нормальным течением преждевременных родов: 9,4% против 6,3%. Причем причиной смерти детей в группе с нормальным течением родов был в основном синдром дыхательных расстройств, а в группе с быстрым течением родов причиной смерти были кровоизлияния в мозг, внутрижелудочковые кровоизлияния. В связи с тем, что течение преждевременных родов и характер сократительной деятельности матки (СДМ) существенно влияют на исход преждевременных родов для плода, мы (Куликова Е.К., 1989) провели исследование сократительной деятельности матки при самопроизвольных преждевременных родах — для выявления ее особенностей, разработки профилактических мер при нарушении СДМ.

## **6.1. ОСОБЕННОСТИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ**

Известно, что по мере приближения к родам характерные для конца беременности высокоамплитудные схватки Брекстона–Гикса переходят в родовые. Физиологическое развитие процесса родов протекает при наличии «тройного нисходящего градиента» с доминантой сокращения в области дна (Персианов Л.С. и соавт., 1975).

В начале родовой деятельности мощность и скорость сокращения дна матки значительно ниже, чем тела матки, а по мере развития родовой деятельности доминанта тела матки сменяется доминантой дна (Зайцев Л.Б. и соавт., 1988). В динамике первого периода физиологических родов длительность схваток и маточного цикла возрастает во всех отделах матки, интервал между схватками прогрессивно уменьшается, возрастает маточная активность.

Анализ гистерограмм проводят по качественным и количественным показателям. К качественным показателям относят характер маточных циклов, которые могут быть нормальными, то есть с равномерным и быстрым нарастанием «систола» схватки и более пологой «диастолы», и дискоординированными. При количественной оценке гистерограмм проводят анализ вертикальных (амплитуда схватки) и горизонтальных (длительность) параметров на синусоиде схватки. Для более полной характеристики сократительной функции матки в родах используют интегрированные показатели маточной активности. Широкое распространение получили единицы Монтевидео (ЕМ) — произведение величины амплитуды сокращений на количество схваток за 10 минут (Alvares H. et al., 1954). Однако в единицах Монтевидео не отражены такие параметры, как длительность одиночных сокращений или фаз. Было предложено ввести новое измерение — александрийскую единицу (АЕ): величину единицы Монтевидео умножить на длительность сокращений матки.

При нормальном течении родов интенсивность схваток варьирует от 2,66 до 6,65 кПа, частота схваток составляет одно со-

кращение за 2–5 минут (Alvares H. et al., 1954). По данным Y. Ott (1982), нормальная родовая деятельность характеризуется амплитудой схватки 50–80 мм рт. ст., базальным тонусом менее 20 мм рт. ст. и частотой схваток 3–4 за 10 минут. Многие исследователи полагают, что в процессе I периода родов у перво- и повторнородящих женщин частота схваток возрастает от 4 до 5 за 10 минут, во II периоде родов частота потуг близка к 5 за 10 минут, длительность схваток колеблется от  $85,11 \pm 2,4$  секунды до  $93,78 \pm 4,0$  секунды, маточная активность в I периоде родов возрастает от 6311,5 до  $11219 \pm 0,9$  АЕ (Караш Ю.М., 1984).

При использовании в процессе родов постоянного гистерографического контроля (Чернуха Е.А., 1999) были получены следующие данные: длительность схваток обычно 80–100 секунд, интервал между схватками — 50–60 секунд, тонус матки повышается по мере развития родов и составляет 8–12 мм рт. ст. Во II периоде родов тонус возрастает в 2 раза по сравнению с I периодом; интенсивность схваток увеличивается по мере развития родов и в норме составляет 30–50 мм рт. ст. Во II периоде родов интенсивность сокращения матки уменьшается, но в связи с присоединением потуг (сокращений поперечно-полосатой мускулатуры) достигает 90–100 мм рт. ст.; продолжительность схваток в I периоде родов по мере их прогрессирования увеличивается с 60 до 100 секунд; интервал между схватками уменьшается, составляя в I периоде около 60 секунд, во II периоде — 40 секунд; частота схваток — 4–4,5 за 10 минут; маточная активность колеблется в пределах 150–300 ЕМ.

При ведении родов помимо гистерографического контроля необходимо вести партограмму — график темпов раскрытия шейки матки, опускания подлежащей части во временном аспекте.

На партограммах в течении родов различают латентную фазу — сглаживание и открытие шейки матки до 3–4 см и активную фазу — открытие шейки матки на 5 см и более.

Скорость раскрытия шейки матки в латентную фазу составляет 0,35 см/ч, в активную фазу — 1,2–2,0 см/ч у первородящих, 1,5–2,5 см/ч у повторнородящих. Общая продолжительность родов зависит от многих факторов: готовности к родам, разме-

ров плода, характера сократительной деятельности матки, вставления и характера предлежащей части.

Благодаря современным методам ведения родов — применение спазмолитиков, обезболивание родов, применение утеротоников — сократилась их общая продолжительность. Средняя продолжительность родов у первородящих равна 11–12 часам, у повторнородящих — 7–8 часам (Чернуха Е.А., 1999).

При длительности родов более 18 часов их называют затянувшимися. Быстрыми родами называют роды продолжительностью: у первородящих — от 6 до 4 часов, у повторнородящих — от 4 до 2 часов; стремительными родами — роды, продолжающиеся менее 4 часов у первородящих и менее 2 часов — у повторнородящих.

Многие авторы не считают быстрые роды патологическими, так как исход родов для матери и плода вполне благоприятен (Чернуха Е.А., 1999).

Вполне возможно, что при своевременных родах и при истико-цервикальной недостаточности, когда в длительности родов трудно определить латентную фазу, так как шейка сглажена и открыта на 2–4 см до начала родов, и поэтому роды «кажутся» быстрыми, исход для плода может быть благополучным. При преждевременных родах быстрые роды ведут к повышенной перинатальной смертности по сравнению с родами нормальной продолжительности из-за внутрижелудочковых и мозговых кровоизлияний. Мы убедительно показали это при анализе исхода преждевременных родов для плода (Куликова Е.К., Расулова М.Х.). Данных об исследовании сократительной деятельности матки в процессе преждевременных родов немного, и они довольно противоречивы. И это, скорее всего, объясняется тем, что анализ преждевременных родов проводится, в общем, вне зависимости от того, являются ли они самопроизвольными или индуцированными. Так, по данным В.В. Абрамченко и соавт. (1983), быстрые роды были у 33% рожениц, а слабость родовой деятельности развилась у 25% рожениц. По данным Л.В. Вавиловой (1978), быстрые или стремительные роды наблюдались у 14,7% рожениц, а слабость родовой деятельности — у 1,6%. При преждевременных родах отмечены нарушения доминанты дна и

тройного нисходящего градиента, отсутствие нарастания частоты схваток и продолжительности сокращений матки.

Многими исследователями установлена тесная взаимосвязь интенсивности кровообращения матки с ее функциональным состоянием (Серов В.Н. и соавт., 1983). Сократительная деятельность матки изменяет давление крови в системе маточно-плацентарного кровообращения и оказывает механическое воздействие на плод, что является одним из наиболее важных факторов, определяющих состояние плода в процессе родов. Координированный характер родовой деятельности поддерживает компенсаторно-приспособительные механизмы, позволяющие сохранить на соответствующем уровне маточно-плацентарный кровоток и обеспечить потребности плода в его критический интранатальный период, каким являются роды. Родовые схватки чрезмерной силы способны резко уменьшить кровоток через интравиллезное пространство. Частые (свыше пяти за 10 минут) схватки на фоне повышенного тонуса приводят к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и нарушению состояния плода. При чрезмерно высокой активности матки, при аномалиях родовой деятельности нарушения сердечной деятельности плода наблюдаются значительно чаще у недоношенных плодов, чем у доношенных (Червакова Т.В. и др., 1980).

Для выявления особенностей течения преждевременных родов и характера сократительной деятельности матки нами проведен анализ кардиомониторного контроля и партограмм в процессе 123 преждевременных родов и у 20 рожениц с неосложненными своевременными родами в качестве контрольной группы. Всех наблюдаемых рожениц с преждевременными родами разделили на две группы: 1-я группа — 41 роженица с быстрыми и стремительными родами; 2-я — 76 рожениц с нормальной продолжительностью родов (от 6 до 18 часов у первородящих и от 4 до 12 часов у повторнородящих). У четырех рожениц была выявлена слабость родовой деятельности, первичная (у трех) и вторичная (у одной), и у двух была дискоординированная родовая деятельность. Эти наблюдения проанализировали отдельно. Анализ течения преждевременных родов показал большее число осложнений в группе женщин с быстрыми родами (табл. 40).

**Таблица 40.** Частота осложнений в родах у рожениц с преждевременными родами с учетом их длительности

Вид осложнения	Группы женщин			
	1-я (n=41)		2-я (n=76)	
	абс.	%	абс.	%
Преждевременное излитие вод	26	63,4	39	51,3
Преждевременная отслойка плаценты	8	19,5	6	7,8
Осложнения в послеродовом периоде (плотное прикрепление, задержка частей плаценты)	4	9,7	13	17,1
Осложнения в раннем послеродовом периоде (кровотечение)	1	2,4	1	1,3

Общая продолжительность родов в 1-й группе составила  $4,23 \pm 0,26$  часа, во 2-й группе —  $8,54 \pm 0,38$  часа и в контрольной группе —  $9,81 \pm 0,47$  часа.

Для выявления особенностей сократительной деятельности матки проводились кардиомониторный контроль и ведение партограмм в процессе всех родов. Сократительную деятельность матки оценивали по следующим параметрам: частота схваток за 10 минут, длительность схваток, длительность пауз между схватками, интенсивность «чистой схватки», которая измерялась в кПа или мм рт. ст. и считывалась со светового табло монитора, маточная активность в единицах Монтевидео (ЕМ) или в александрийских единицах (АЕ) (табл. 41).

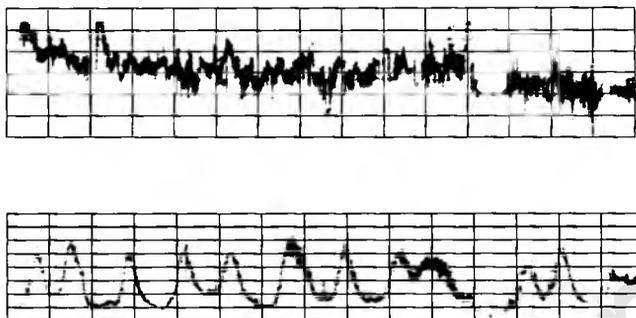
Очевидно, что у всех рожениц с преждевременными родами отсутствует достоверное различие временных показателей в динамике родов. Так, в 1-й группе частота схваток за 10 минут в латентную фазу родов была в среднем  $5,07 \pm 0,3$ , а в активную фазу  $5,35 \pm 0,2$ . Во 2-й группе при нормальной продолжительности родов частота схваток за 10 минут составила в латентную фазу

**Таблица 41.** Показатели сократительной деятельности матки у рожениц с преждевременными родами

Группы женщин	Частота схваток за 10 минут	Длительность схваток, с	Длительность пауз, с	Интенсивность «чистых схваток», кПа	Маточная активность, АЕ
Открытие шейки матки:					
<i>1-я группа</i>					
2–4 см	5,07±0,3	83,3±5,8	36,9±5,7	5,29±0,5	15013±1911,4
5–10 см	5,35±0,12	75,6±3,8	41,5±5,4	5,91±0,3	16896,3±1137,4
<i>2-я группа</i>					
2–4 см	3,62±0,3	80,3±0,7	98,1±25,0	3,47±0,2	7641±1057
5–10 см	4,1±0,15	76,6±2,9	75,3±6,8	4,23±0,15	10074±839,4

$p < 0,01-0,001$ .

3,62 ± 0,3, в активную фазу 4,1 ± 0,15. Длительность схваток и пауз между схватками в латентную и активную фазы родов также достоверно не отличалась в обеих группах. Монотонность ритма — отсутствие достоверного нарастания частоты схваток является, по видимому, характерной чертой преждевременных родов. По результатам оценки сократительной активности матки видно, что она значительно выше в 1-й группе, чем во 2-й группе. Достоверно больше частота схваток за 10 минут превышает критический уровень 5 схваток за 10 минут. Нередко частота схваток была 6–8 за 10 минут (рис. 27). При частых схватках происходит неполное расслабление матки. Средняя продолжительность пауз между схватками в 1-й группе была достоверно меньше, чем во 2-й группе, и составила 36,9 ± 5,7 секунды в латентную и 41,5 ± 5,4 секунды в активную фазу родов с индивидуальными колебаниями от 5 до 55 секунд. Во 2-й группе длительность пауз между схватками была в 2 раза больше и составила 98,1 ± 25,0 секунды в латентную фазу и 75,3 ± 6,8 секунды в активную фазу родов. Длительность схваток в группах была практически одинакова.



**Рис. 27.** Токограмма роженицы с быстрыми преждевременными родами

Интенсивность «чистых схваток» в группе с нормальным темпом родов постепенно возрастает в процессе родов и составляет  $3,47 \pm 0,28$  кПа при открытии шейки матки 2–4 см и  $4,23 \pm 0,15$  кПа при открытии 5–10 см. В 1-й группе с быстрым течением родов интенсивность схваток увеличивалась незначительно и составляла  $5,29 \pm 0,5$  кПа в латентную фазу и  $5,91 \pm 0,3$  кПа в активную фазу родов и была достоверно выше, чем в группе с нормальной продолжительностью родов.

Маточная активность (в АЕ) во 2-й группе также имела тенденцию к увеличению по мере прогрессирования родов: от  $7641,2 \pm 1057$  АЕ в латентную фазу до  $10\,074 \pm 839,4$  АЕ в активную фазу родов. Нарастание маточной активности в этой группе наблюдалось в основном за счет повышения интенсивности «чистых схваток» в процессе родов, и в меньшей степени — за счет увеличения частоты и длительности схваток. В группе с быстрыми родами отсутствовало достоверное повышение маточной активности в процессе прогрессирования родов, и она составляла  $15\,013 \pm 1911$  АЕ в латентную фазу и  $16\,896 \pm 1137$  АЕ в активную фазу. Характерным является то, что маточная активность при быстрых родах почти в 2 раза больше, чем при родах нормальной продолжительности.

Именно эти особенности быстрых преждевременных родов ведут к развитию гипоксии плода и массивным внутричерепным

кровоизлияниям уже с самого начала родов, а не только в момент прохождения головки тазового дна.

Изучение характера сократительной деятельности матки проводили в течение I периода родов также с учетом степени раскрытия шейки матки (табл. 42).

**Таблица 42.** Скорость раскрытия шейки матки при преждевременных родах

Группы наблюдения	Скорость раскрытия шейки матки, см/ч	
	латентная фаза	активная фаза
Своевременные роды (контрольная группа)	$0,66 \pm 0,03$	$2,47 \pm 0,3$
Преждевременные роды нормальной продолжительности (2-я группа)	$0,78 \pm 0,1$	$3,51 \pm 0,2$
Быстрые преждевременные роды (1-я группа)	$1,66 \pm 0,1$	$6,07 \pm 0,5$
Достоверность различий	$p_{3-1} < 0,001$	$p_{2-1} < 0,05$

Как видно из представленных данных, скорость раскрытия шейки матки при преждевременных родах достоверно отличается от скорости раскрытия шейки матки при своевременных родах, а при быстрых преждевременных родах она в два раза больше, чем при преждевременных родах нормальной продолжительности.

У рожениц с преждевременными родами происходит ускорение темпа родов. У всех женщин с преждевременными родами отмечено ускорение периода открытия шейки матки в динамике родов, в результате чего происходит укорочение длительности как латентной, так и активной фазы родов.

Так, в 1-й группе длительность латентной фазы составила  $2,73 \pm 0,19$  часа и была достоверно меньше, чем у рожениц 2-й группы —  $5,85 \pm 0,31$  часа ( $p < 0,001$ ) и по сравнению с контрольной группой —  $6,32 \pm 0,27$  часа ( $p < 0,001$ ). Длительность активной фазы родов была в 1-й группе  $1,19 \pm 0,1$  часа, во 2-й группе  $2,16 \pm 0,13$  часа ( $p < 0,001$ ) и в контрольной группе  $2,99 \pm 0,27$  часа ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, несмотря на то, что показатели сократительной деятельности матки (СДМ) при нормальной продолжительности ПР близки к параметрам при неосложненном течении своевременных родов, отличительной чертой их является монотонность ритма схваток, заключающаяся в отсутствии увеличения количества схваток и удлинения их в активной фазе родов. Продолжительность нормальных преждевременных родов меньше, чем своевременных ( $8,76 \pm 0,38$  часа и  $10,18 \pm 0,47$  часа соответственно), за счет увеличения скорости раскрытия шейки матки. Возможно, это связано с тем, что у таких женщин чаще встречается истмико-цервикальная недостаточность и меньшая масса плода не требует высокой маточной активности и интенсивности схваток для его рождения.

При ведении самопроизвольных преждевременных родов чрезвычайно важна оценка состояния плода в процессе родов. Одним из методов оценки состояния плода является кардиотокография (КТГ). Однако хорошо известно, что КТГ доношенного ребенка отличается от КТГ недоношенного, а критерии КТГ доношенного плода не подходят для оценки состояния недоношенного плода. Чтобы прояснить для себя эту ситуацию, мы провели регистрацию сердечной деятельности плода и сократительной деятельности матки на протяжении всего родового акта у 80 рожениц с недоношенной беременностью. При анализе кардиотокограмм рассчитывались следующие показатели: абсолютная величина базального ритма (БР), частота регистрации тахи- и брадикардии, частота различных типов вариабельности БР, абсолютное количество акцелераций, децелераций и схваток за 10 минут, распределение децелераций по типам. Анализ сердечной деятельности плода проводили в зависимости от степени раскрытия шейки матки (табл. 43):

- от момента начала родовой деятельности до раскрытия шейки матки до 5 см (латентная фаза родов);
- при раскрытии шейки матки 5–10 см (активная фаза родов);
- в процессе II периода родов.

Таблица 43. Показатели КТГ при преждевременных родах в зависимости от перинатального исхода

Параметры КТГ	1-я группа (n=11)			2-я группа (n=49)			Контроль (n=20)		
	лат. фаза	акт. фаза	II период родов	лат. фаза	акт. фаза	II период родов	лат. фаза	акт. фаза	II период родов
Базальный ритм, уд/мин	141,7 ± 2,5	145,0 ± 2,7	140,8 ± 5,8	143,7 ± 2,2	141,7 ± 1,7	143,3 ± 2,4	145,3 ± 1,3	145,0 ± 1,8	144,2 ± 1,8
Амплитуда осцилляций, уд/мин	10,5 ± 1,0	11,4 ± 2,4	8,3* ± 1,9	9,7 ± 0,5	9,25 ± 0,5	8,4 ± 0,6	8,1 ± 0,6	7,8 ± 0,8	8,5 ± 0,6
Частота осцилляций	6,75 ± 0,6	6,4 ± 1,0	5,7 ± 1,0	6,0 ± 0,3	5,7 ± 0,3	4,9 ± 0,3	5,67 ± 0,5	6,3 ± 0,7	5,33 ± 0,6
Акцелерации за 30 минут:									
спорадические	4,3 ± 1,1	6,0 ± 1,3	3,5* ± 0,7	5,8 ± 0,7	5,1 ± 0,7	6,0 ± 0,6	5,6 ± 1,1	4,8 ± 0,8	5,0 ± 0,9
периодические	2,8 ± 1,3	2,8 ± 0,4	2,7 ± 0,5	2,8 ± 0,4	3,8 ± 0,6	4,1 ± 0,8	1,3 ± 0,2	2,7 ± 0,4	4,5 ± 0,9
Частота схваток за 10 минут	2,4 ± 0,2	3,0 ± 0,1	4,0* ± 0,2	2,3 ± 0,1	3,0 ± 0,1	3,5 ± 0,1	2,8 ± 0,3	3,3 ± 0,3	3,7 ± 0,3

\*p < 0,5.

Все роженицы по исходу родов были разделены на две группы: 1-я группа (11 женщин) — роды в сроки беременности 28–35 недель, дети родились в тяжелой асфиксии и погибли в перинатальном периоде; 2-я группа (49 женщин) — новорожденные если и родились в легкой или средней степени асфиксии, пережили благополучно перинатальный период; 20 женщин составили контрольную группу с физиологическим течением своевременных родов.

Существенных различий в уровне базального ритма между основными и контрольной группами не выявлено. Базальный ритм в пределах 120–160 уд/мин отмечен в начале родов у 8 плодов 1-й группы и у 38 во 2-й группе; в середине родов соответственно — у 7 и 33; во II периоде родов — у 5 и 29. Умеренная тахикардия (161–180 уд/мин) была выявлена в первом периоде родов у 22% плодов 1-й группы и у 12% плодов 2-й группы, во II периоде родов частота тахикардии в 1-й группе была в 2,5 раза выше, чем у плодов с благоприятным исходом родов.

Умеренная брадикардия (100–119 уд/мин) была отмечена во II периоде родов у одного плода 1-й группы и у трех плодов 2-й группы.

Во II периоде родов отмечено снижение амплитуды осцилляций, уменьшение количества спорадических акцелераций у плодов 1-й группы. Эти данные свидетельствовали о начавшейся гипоксии плода. Отсутствие характерных изменений частоты осцилляций у недоношенных плодов свидетельствует о малой информативности этого показателя. У плодов 2-й группы таких изменений не обнаружено. Преобладающим типом variability БР был ундулирующий тип, отмечен сниженный тип частоты осцилляций, у половины плодов 1-й группы и только у 1/4 плодов 2-й группы.

Количество децелераций на КТГ прогрессировало в динамике родов и отмечено у всех плодов 1-й группы.

Таким образом, при преждевременных родах в группе рожениц, дети которых погибли после родов, сердечная деятельность плода характеризовалась регистрацией БР в пределах 120–160 уд/мин, появлением кратковременных периодов бра-

дикардии и тахикардии, преобладанием ундулирующего типа variability БР. Наименьшее количество спорадических акцелераций у плодов регистрировалось во II периоде родов, в то время как число периодических акцелераций в динамике родов не менялось (рис. 28), то есть наблюдалась монотонность ритма.

Периодические акцелерации в I периоде родов были у половины плодов 1-й группы. Следует отметить, что все плоды этой группы были меньшего срока беременности (рис. 29).

Количество децелераций у плодов 1-й группы возрастало от начала до конца родов и было в 8 раз больше, чем в начале родов. Отмечено увеличение числа децелераций и в группе плодов с благоприятным исходом родов (рис. 30). Наибольшее число децелераций отмечено при преждевременной отслойке плаценты, при обвитии пуповиной (рис. 31).

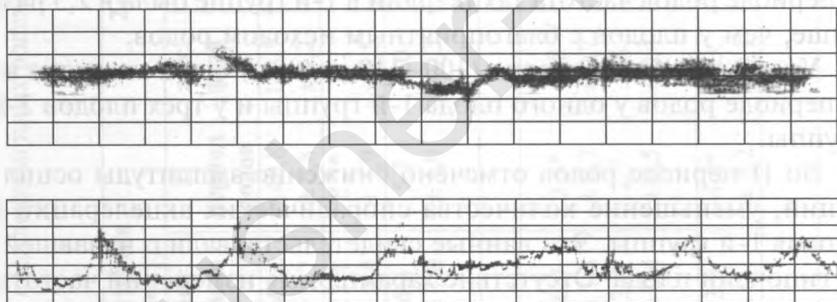


Рис. 28. Монотонность ритма при преждевременных родах

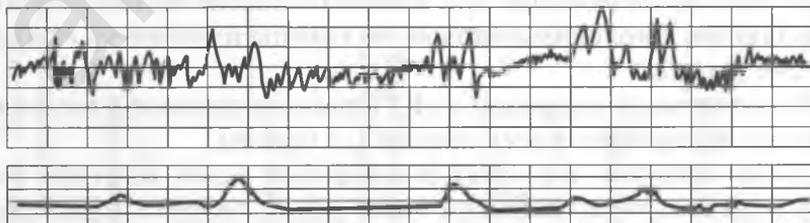


Рис. 29. Периодические акцелерации в I периоде родов

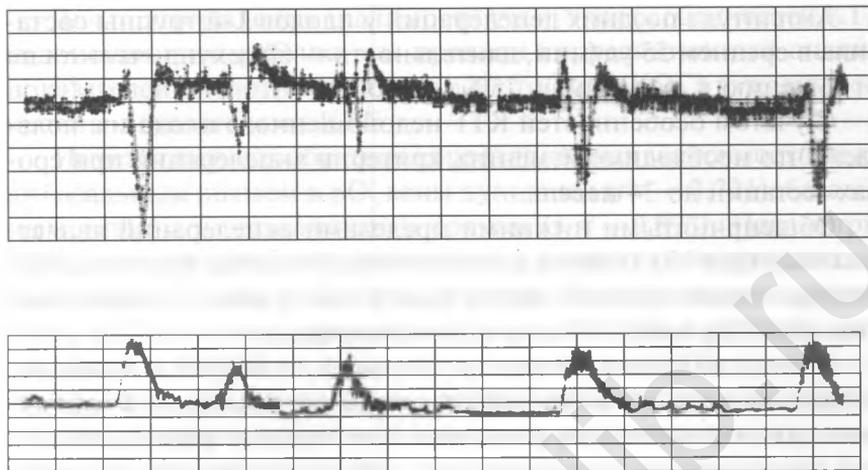


Рис. 30. Ранние децелерации при преждевременных родах

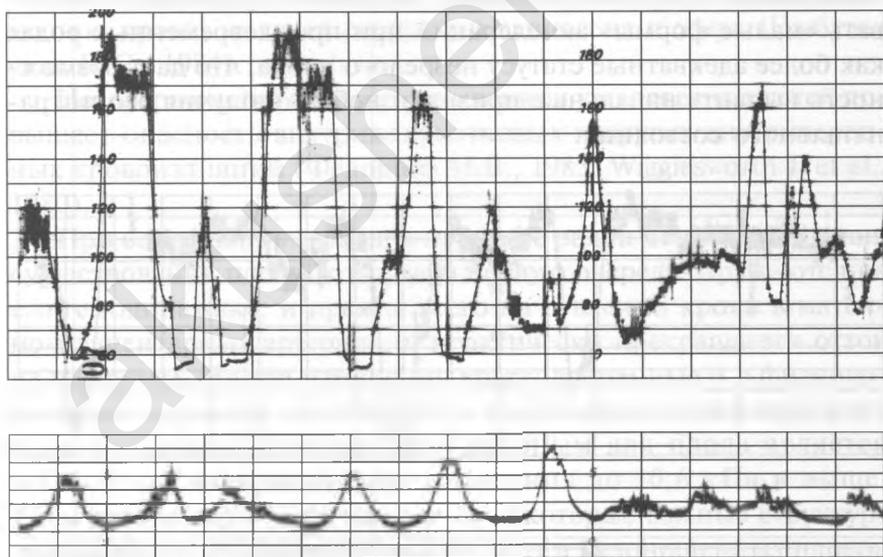


Рис. 31. Тяжелые переменные децелерации при преждевременных родах

Амплитуда поздних децелераций у плодов 1-й группы составила в среднем 55 уд/мин, длительность — 60 секунд, частота по отношению к схваткам — 75% (рис. 32).

С учетом особенностей КТГ недоношенного плода мы полагаем, что необходимо изменить критерии акцелераций при сроках гестации до 34 недель.

Общепринятыми нижними пределами акцелераций является амплитуда 15 уд/мин и длительность 15 секунд. Мы полагаем, что при недоношенной беременности эти границы следует снизить до 10 уд/мин и 10 секунд соответственно.

Снижение порога оценок акцелераций позволило выявить достоверное отличие между обследованными группами в зависимости от состояния при рождении. Учет «малых форм» показал, что при рождении недоношенного ребенка с оценкой по шкале Апгар 5 баллов и менее число таких спорадических акцелераций составляет 4 и менее, а при оценке 6–7 баллов — 5 и более. Достоверность полученных данных позволяет предложить учитывать «малые формы» акцелераций при преждевременных родах как более адекватные статусу незрелого плода, что дает возможность выявить начальные признаки неблагополучия его интранатального состояния.

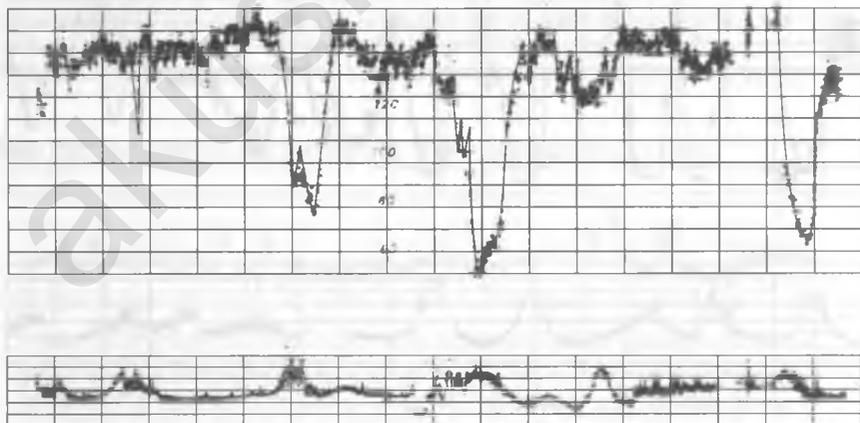


Рис. 32. Поздние децелерации при преждевременных родах

Для подтверждения значимости учета этих особенностей КТГ недоношенного ребенка мы провели корреляционный анализ показателей кислотно-основного состояния (КОС) пуповинной крови с показателями КТГ.

Имеется сильная обратная корреляционная зависимость между базальным ритмом и  $pO_2$  вены пуповины ( $r = -0,721$ ); базальным ритмом и гестационным сроком ( $r = -0,898$ ). Параметры КОС имели тесную положительную корреляционную связь с базальным ритмом во II периоде родов. Коэффициент корреляции с  $pO_2$  артерии пуповины составил  $r = 0,802$ , с  $pO_2$  вены пуповины  $r = -0,925$  и с pH вены пуповины  $r = 0,724$ .

При благополучном исходе преждевременных родов для плода аналогичные корреляционные связи отсутствовали или имели менее тесную связь.

Родовой стресс переносится недоношенным ребенком значительно тяжелее, чем доношенным, что обусловлено более низким содержанием гемоглобина, недостаточной кислородной емкостью крови, малыми ресурсами гликогена и жира (Цыбульская И.С., 1984).

Несовершенство ангиоархитектоники у маловесных детей повышает опасность внутрижелудочковых и других внутричерепных кровоизлияний (Федорова М.В., 1983; Wigglesworth J. et al., 1980).

При сокращениях матки в процессе родов меняются условия существования плода, которые в первую очередь отражаются на его гемодинамике, и прежде всего на давлении крови в маточно-плацентарных артериях, и практически прекращается отток из плаценты. Но эти изменения кратковременные и в физиологических условиях не приводят к нарушению оксигенации организма плода. Полагают, что опасным для плода является повышение внутриматочного давления до 10,6 кПа и выше. В последние годы были выяснены некоторые важные структурные особенности развития сосудов мозга недоношенных плодов и новорожденных, имеющие значение для понимания патогенеза внутриутробного развития. Это наличие субэпендимального зародышевого слоя, расположенного главным образом над го-

ловкой и телом хвостатого ядра. Субэпендимальный слой глиобластических клеток прогрессивно истончается после 30 недель беременности и почти полностью исчезает к 36-й неделе беременности. Данная область является источником 80% всех внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных детей (Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н., 1978). У половины детей, родившихся до 32 недель и умерших от разных причин, при патологоанатомическом исследовании обнаруживают разной степени кровоизлияния в области зародышевого слоя или внутри желудочков. У детей, родившихся после 36 недель, частота кровоизлияний снижается (Wigglesworth J. et al., 1980). Опасность кровоизлияний в мозг возрастает тем больше, чем меньше срок беременности и меньшая масса тела, и при нарушениях сократительной деятельности матки.

Если параметры СДМ роженицы с преждевременными родами соответствуют родам «нормальной продолжительности», роды вели выжидательно, проводя регулярно профилактику гипоксии плода введением глюкозы, аскорбиновой кислоты, сипетина, кокарбоксилазы каждые 2–3 часа в течение родов и адекватное обезболивание, используя анальгин, баралгин, закись азота. Промедол из-за его неблагоприятного влияния на дыхательный центр плода при преждевременных родах применять нецелесообразно. Методом выбора обезболивания при преждевременных родах является эпидуральная анестезия, которая обеспечивает не только обезболивание, но и релаксацию тазового дна, снижая резистентность мышц тазового дна для головки плода. Данный вид обезболивания нередко сопровождается гипотензией. Этого можно избежать введением кристаллоидных растворов и постепенным началом блокады. В таком случае роды ведутся совместно с анестезиологом.

Цель уменьшить родовой травматизм в периоде изгнания приводит к тому, что пособие оказывается без защиты промежности. Акушерка или врач, принимающие ребенка, вводят пальцы во влагалище и, растягивая вульварное кольцо, способствуют рождению головки плода. У рожениц с высокой ригидностью или рубцово-измененной промежностью необходимо

рассекать промежность для облегчения прорезывания головки плода.

Ребенка принимают в теплую пеленку на специальную подставку на уровне промежности матери. Не следует поднимать или опускать его ниже уровня матки, чтобы не создавать гипер- или гиповолемию, что может вызвать нарушение его сердечной деятельности. Отделение от матери целесообразно в течение первой минуты после рождения, и сразу, если необходимо, следует приступить к реанимационным мероприятиям (бережно, осторожно, лучше в кувезе или под лучистым теплом). Недоношенному ребенку противопоказано назначение стимуляторов дыхания, так как они могут вызвать судороги.

Профилактика кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах проводится по обычной методике (внутривенное введение метилэргометрина или окситоцина).

## **6.2. ПРОФИЛАКТИКА БЫСТРЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

Клиническими проявлениями быстрых ПР являются частые, болезненные и продолжительные схватки. СДМ при быстрых преждевременных родах или осложненных чрезмерно сильной родовой деятельностью характеризуется целым рядом особенностей: увеличением скорости раскрытия шейки матки, превышающей 0,8–1 см/ч в латентную и 2,5–3 см/ч в активную фазу родов, частотой схваток 5 и более за 10 минут, интенсивностью схваток более 5 кПа, маточной активностью 15 000 АЕ в латентную фазу и 16 000–17 000 АЕ в активную фазу родов.

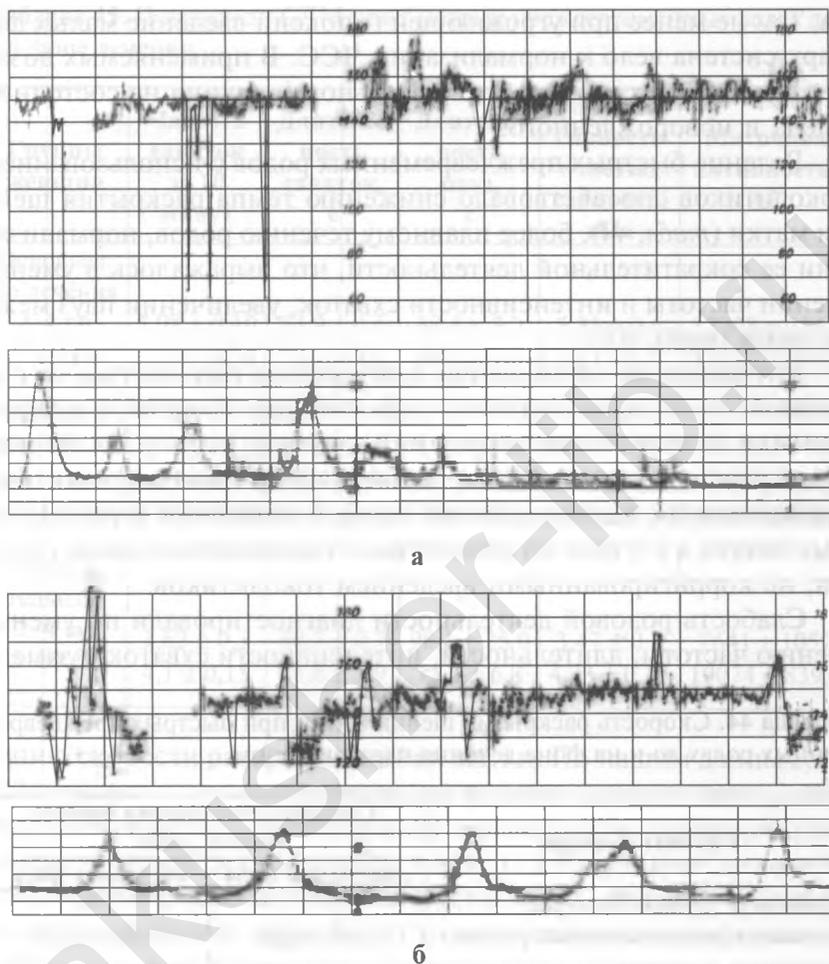
Для прогнозирования быстрых ПР при поступлении пациенток проводили запись токограмм (10–20 минут) для оценки частоты схваток, их интенсивности, а также повторное влагалищное исследование через 1 час для оценки скорости раскрытия шейки матки. Если параметры ее сократительной деятельности и динамика открытия шейки матки укладываются в вышеприведенные критерии, можно ожидать быстрых или стремительных родов.

Коррекцию нарушения сократительной деятельности при быстрых преждевременных родах проводили внутривенным капельным введением партусистена (0,5 мг в 250–300 мл 0,9-процентного раствора хлорида натрия). Может быть использован любой  $\beta$ -миметик. Для предварительной оценки реакции матки на введение препарата в течение первых 10 минут его вводили в дозе 0,8 мкг/мин (10 капель в минуту). При дискоординированной родовой деятельности эта доза являлась достаточной для ее нормализации. При чрезмерно активной родовой деятельности, быстрых родах дозу партусистена увеличивали до 1,2–3 мкг/мин, то есть до 40 капель в минуту, для подавления чрезмерно высокой активности матки. При этом снижение сократительной деятельности наступало в среднем через 10 минут. Затем постепенно скорость введения препарата снижали до появления на мониторе регулярных схваток с частотой 3–4 схватки за 10 минут (рис. 33, а, б)

Токолиз продолжали не менее 2–3 часов под постоянным контролем гистерографии, так как нередко после быстрой отмены препарата вновь возникают дискоординированные сокращения или гиперактивность матки. Токолиз прекращали при открытии шейки матки на 8–9 см, то есть за 30–40 минут до предполагаемых родов. Особого внимания в условиях токолиза заслуживает ведение последового и послеродового периода. В работах некоторых исследователей показано, что токолиз может быть дополнительным фактором возникновения кровотечения (Максимов Г.П. и соавт., 1986).

В последовом и раннем послеродовом периодах проводили профилактику кровотечения путем внутривенного введения метилэргаметрина 1,0 или окситоцина 5 ЕД в 200 мл физиологического раствора. По нашим данным, гипотоническое кровотечение наблюдалось у 1 пациентки из 30, которым проводили токолиз при быстрых родах из-за задержки проведения профилактики кровотечения. Во время введения препарата необходимо постоянно следить за пульсом и уровнем АД.

В процессе родов состояние плода оценивали на основании динамического изучения его кардиограммы. При введении то-



**Рис. 33.** Запись кардиомониторного контроля роженицы: а — перед и в момент токолиза партусистеном; б — на фоне токолиза партусистеном

колитиков со скоростью 40 капель в минуту (1,2–3 мкг/мин) у плода определяется повышение базального ритма ЧСС до 160–170 ударов в минуту с единичными учащениями, что можно объяснить его реакцией на введение больших доз. Снижение дозы вводимого препарата приводило к нормализации ЧСС пло-

да. Тем не менее при угрожающей гипоксии введение малых доз партусистена вело к нормализации ЧСС. В применяемых дозах партусистен не оказывал отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного.

Ведение быстрых преждевременных родов с использованием токолитиков способствовало снижению темпа раскрытия шейки матки (табл. 44), более плавному течению родов, нормализации ее сократительной деятельности, что выражалось в уменьшении частоты и интенсивности схваток, увеличении пауз между ними (табл. 45).

Внутривенное применение партусистена под контролем наружной токографии является эффективным средством профилактики и коррекции нарушений родовой деятельности при преждевременных родах, что создает основу для профилактики травматизации недоношенного плода и снижения перинатальных потерь в 1,5 раза по сравнению с преждевременными родами, не скорректированными введением токолитиков.

Слабость родовой деятельности диагностировали по уменьшению частоты, длительности, интенсивности схваток и замед-

**Таблица 44.** Скорость раскрытия шейки матки при быстрых преждевременных родах до и на фоне лечения партусистеном

Группы женщин	Скорость раскрытия шейки матки, см/ч	
	латентная фаза	активная фаза
Основная группа – быстрое течение преждевременных родов:		
до лечения на фоне лечения партусистеном	$1,57 \pm 0,22$	$3,80 \pm 0,57$
Сравнительная группа – нормальной продолжительности преждевременные роды	$0,57 \pm 0,05$	$1,80 \pm 0,23$
Своевременные роды (контрольная группа)	$0,78 \pm 0,04$	$3,51 \pm 0,28$
	$0,66 \pm 0,03$	$2,47 \pm 0,31$

**Таблица 45.** Показатели СДМ при быстрых преждевременных родах до и на фоне лечения

Группы женщин	Частота схваток за 10 минут	Длительность схваток, с	Длительность пауз, с	Интенсивность «чистых схваток», кПа	Маточная активность, АЕ
Основная: до лечения					
2–4 см	$5,08 \pm 0,19$	$84,9 \pm 4,6$	$38,4 \pm 5,2$	$5,33 \pm 0,6$	$17208 \pm 3362$
5–10 см	$5,21 \pm 0,38$	$79,2 \pm 8,6$	$39,6 \pm 7,6$	$5,51 \pm 0,5$	$17512 \pm 3402$
на фоне лечения					
2–4 см	$3,29 \pm 0,12$	$85,4 \pm 8,3$	$102,8 \pm 7,9$	$3,46 \pm 0,5$	$7299 \pm 1596$
5–10 см	$3,56 \pm 0,20$	$90,5 \pm 3,1$	$97,0 \pm 9,7$	$4,13 \pm 0,3$	$9441 \pm 1670$
Сравни- тельная:					
2–4 см	$3,62 \pm 0,3$	$80,3 \pm 0,7$	$98,1 \pm 25,0$	$3,47 \pm 0,2$	$7641 \pm 1057$
5–10 см	$4,1 \pm 0,15$	$76,6 \pm 2,9$	$75,3 \pm 6,8$	$4,23 \pm 0,15$	$10074 \pm 839,4$

лению скорости раскрытия шейки матки. По нашим данным, из 123 женщин с преждевременными родами только у трех (2,4%) роды осложнились первичной и у одной (0,8%) вторичной слабостью родовой деятельности, у двух (1,6%) рожениц отмечена дискоординированная родовая деятельность. При дискоординированной родовой деятельности использование токолитиков в небольшой дозе позволило нормализовать показатели сократительной деятельности матки.

Введение средств, стимулирующих маточные сокращения при преждевременных родах, проводили осторожно, контролируя характер родовой деятельности и состояние плода после предоставления женщине отдыха. Наиболее эффективным методом родостимуляции является сочетанное применение окситоцина 2,5 ЕД и простагландина F<sub>2</sub>α в дозе 2,5 мг в 500 мл 0,9-процентного раствора натрия хлорида. Введение проводили начиная с

5–8 капель в минуту. В дальнейшем дозу увеличивали на 4–5 капель каждые 10–20 минут до появления регулярных схваток с частотой 3–4 за 10 минут.

В отличие от лечения слабости родовой деятельности при своевременных родах, где стимуляцию проводят, как правило, до завершения родов, при преждевременных родах целесообразно проводить лечение более щадящим способом. С этой целью введение утеротонических средств продолжают до нормализации сократительной деятельности матки под контролем монитора 1–2 часа, затем систему переключают к флакону с раствором хлорида натрия без утеротонических средств. Если регулярная родовая деятельность в дальнейшем продолжается, утеротонические средства используют для профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах. Если СДМ ухудшается, вновь продолжают их введение в дозе, показанной для неосложненных преждевременных родов.

При возникновении слабости родовой деятельности во II периоде родов можно использовать эндоназальное введение окситоцина. Для этого из ампулы окситоцина, содержащей 5 ЕД, пипеткой берут препарат и вводят в дозе 1–2 капли в каждую полувинку носа через 20 минут. Применение метода Крестеллера, вакуум-экстрактора при недоношенном плоде противопоказано. Использование акушерских щипцов возможно при сроках гестации 34–37 недель.

При тазовом предлежании плода ручное пособие следует оказывать очень осторожно. Метод Цовьянова при чисто ягодичном предлежании у глубоко недоношенных детей использовать нецелесообразно ввиду легкой ранимости недоношенного ребенка (опасность кровоизлияния в шейный отдел спинного мозга). Вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения при недоношенной беременности решается индивидуально. Кесарево сечение до 34 недель гестации проводят по жизненным показаниям со стороны матери. В эти сроки гестации может быть поставлен вопрос об операции при осложненном течении родов в тазовом предлежании, поперечном, косом положении плода у женщин с

отягощенным акушерским анамнезом (бесплодие, невынашивание) при наличии реанимационной неонатальной службы. В случае необходимости оперативного родоразрешения при неразвернутом нижнем сегменте матки лучше использовать продольный разрез на ней, так как извлечение плода при поперечном разрезе может быть затруднено.

akusher-lib.ru

## Глава 7

### Преждевременные роды и их исход для плода (по материалам НЦ АГиП РАМН, 2002–2003 гг.)

Анализ преждевременных родов по материалам НЦ АГиП выявил некоторые особенности ведения и исхода преждевременных родов, характерных для перинатальных центров, где концентрируются женщины высокого риска перинатальной патологии.

За два года (2002–2003 гг.) в Центре были родоразрешены 3388 женщин (в это число входят женщины, родившие с 28 недель беременности), из них преждевременные роды произошли у 318 пациенток, что составило 9,4% от числа всех родов. При сроке гестации 22–27 недель в Центре родили 13 женщин. Учитывая особенности статистики в нашей стране, мы не считали их в структуре преждевременных родов и в показателе перинатальной смертности, если дети не выживали в течение 7 дней, но анализ причин столь раннего прерывания беременности представляет определенный интерес, особенно для мер профилактики преждевременных родов.

**Таблица 46.** Структура и способ родоразрешения при преждевременных родах (n=318)

Срок гестации, недель	Роды через естественные родовые пути (n=78)		Кесарево сечение (n=240)	
	абс.	%	абс.	%
28–33	16	5,0	79	24,8
34–37	62	19,4	161	50,6
ВСЕГО	78	24,5	240	75,5
До 28*	10		3	

\* Данные не входят в общую статистику.

Из 13 прерываний до 28 недель в 3 случаях произведено экстренное малое кесарево сечение, в 1 наблюдении — тяжелой гестоз и плацентарная недостаточность у женщины с рубцом на матке после такого же малого кесарева сечения; во 2-м наблюдении — отслойка нормально расположенной плаценты, кровотечение; в 3-м — тяжелый гестоз с 22 недель беременности. У 10 пациенток были следующие осложнения, которые можно рассматривать как причины досрочного прерывания: преждевременное излитие вод — у 4; истмико-цервикальная недостаточность с пролабированием плодного пузыря — у 4 беременных (из них 1 после ЭКО, четверня, редукция двух эмбрионов); хронический пиелонефрит, уреоплазмоз, хламидиоз — у 2 беременных, и у 2 — двойня. У всех отмечалась длительная угроза прерывания с первого триместра. Все пациентки были повторнобеременными (от 2 до 7 беременностей), перворожающих было две, родоразрешенных путем операции малое кесарево сечение.

Как видно из анализа, потери беременности до 28 недель происходили в основном из-за инфицирования: ИЦН, восходящая инфекция, преждевременное излитие околоплодных вод. В связи с инфицированием выжидательная тактика таит риск гнойно-септических осложнений у матери, поэтому у всех проводилась антибактериальная, дезинтоксикационная терапия. Профилактика респираторного дистресс-синдрома в эти сроки неэффективна, а на фоне инфекции ее опасно проводить. Выживание таких глубоко недоношенных детей возможно только при хорошо оснащенном отделении реанимации.

Из 15 детей этого срока гестации выжили только 2 ребенка массой 863 г, Апгар 4/7 и ребенок массой 1082 г, Апгар 7/8; оба ребенка перенесли внутриутробную пневмонию, конъюгационную желтуху и переведены в НИИ педиатрии после длительного пребывания в отделении реанимации. Масса остальных детей при рождении — от 625 до 995 г, дети родились в состоянии асфиксии разной степени выраженности, им проводились ИВЛ, введение сурфактанта, но они умерли в сроки от 1 до 16 суток жизни.

Преждевременные роды в сроки от 28 до 37 недель беременности через естественные родовые пути составили всего 24,5%,

остальные 75,5% беременных были родоразрешены путем операции кесарево сечение в плановом или экстренном порядке.

В условиях специализированного родильного дома оперативное родоразрешение проводится в 10–12% наблюдений, а по данным мировой литературы, частота elective родоразрешения в перинатальных центрах составляет 30–40%.

Срок беременности 28–33 недели в структуре преждевременных родов составил 1/3 всех преждевременных родов. Из всех женщин этого срока гестации 24,3% были первобеременными, 32,4% — повторнобеременными и 43,2% — повторнорожающими женщинами. Все пациентки имели осложненное течение беременности: угроза прерывания в I и II триместрах у 75% женщин, инфекционные заболевания (ОРЗ, ОРВИ, бронхиты, обострение пиелонефрита, обострение генитального герпеса) были у каждой третьей беременной; истмико-цервикальная недостаточность — у 31,2% беременных (табл. 47).

Из 16 женщин у 7 роды были индуцированы: у 4 в связи с антенатальной гибелью плода и у 3 — в связи с множественными пороками

**Таблица 47.** Структура причин преждевременных родов в 28–33 недели беременности (роды через естественные родовые пути)

Причины и осложнения *	Срок беременности 28–33 недели (n=16)	
	абс.	%
Преждевременное излитие вод	4	25,0
Истмико-цервикальная недостаточность	5	31,2
Хроническая вирусно-бактериальная инфекция	5	31,2
Хронический пиелонефрит	3	18,7
Пороки развития матки	2	12,5
Плацентарная недостаточность	2	12,5
Гиперандрогения	2	12,5
Экстрагенитальные заболевания	4	25,0
Антенатальная гибель плода	4	25,0
Пороки плода	3	18,7

\* Нередко было сочетание причин и осложнений.

развития плода. Остальные 9 родов были самопроизвольными, причем 3 из них были быстрые. Преждевременное излитие вод было у 4 женщин, истмико-цервикальная недостаточность — у 5, хроническая вирусно-бактериальная инфекция отмечена у 5 женщин, хронический пиелонефрит — у 3 беременных, порок развития матки — у 2, гиперандрогения — у 2, плацентарная недостаточность — у 2; экстрагенитальные заболевания отмечены у 4 женщин, но их нельзя рассматривать как причину преждевременных родов (метаболический синдром, варикоз, вегетососудистая дистония). У одной беременной причина неясна, так как не найдено причинных факторов прерывания беременности и роды можно назвать идеопатическими.

Исход беременности для детей этого срока гестации был следующим (табл. 48).

**Таблица 48.** Исход самопроизвольных преждевременных родов для детей при сроках беременности 28–33 недели и осложнениях неонатального периода

Исход беременности и осложнения неонатального периода	n=17, абс.	%
Аntenатальная гибель	4	23,5
Интранатальная гибель плода в связи с пороками развития	3	
Родилось:		
живыми	10	58,8
умерло	3	30,0
Осложнения неонатального периода*		
Пневмония	5	50,0
Конъюгационная желтуха	7	70,0
Гипогликемия	5	50,0
Дискинезия ЖКТ	5	50,0
Ретинопатия	4	40,0
Энцефалопатия	2	20,0
Сепсис	1	10,0
ИВЛ	5	50,0

\* Во всех наблюдениях было сочетание нескольких осложнений.

Родилось живыми 10 детей (1 двойня) массой при рождении от 1118 до 2350 г (отечный синдром), в среднем 1468 г. После родов умерло 3 ребенка: один из двойни массой 1425 г (внутриутробная пневмония, бронхообструктивный синдром, энтероколит, перитонит, умер на 16-е сутки жизни), ребенок массой 1411 г (ИВЛ + сурфактант, пневмония, умер на 7-е сутки) и ребенок массой 1767 г (внутриутробная инфекция, пневмония, ИВЛ, умер на 2-е сутки).

Остальные дети находились в реанимационном отделении длительное время. Ранний неонатальный период осложнился: пневмония — у 5 детей, конъюгационная желтуха — у всех детей; гипогликемия — у 5 детей; дискинезия ЖКТ — у 5; ретинопатия — у 4; гидроцефалия — у 1 ребенка; послеродовая энцефалопатия — у 2 детей. Один из выживших детей перенес сепсис. Все дети выписаны домой.

У 79 женщин при сроке гестации 28–33 недели проведено родоразрешение путем операции кесарево сечение. У 18 из них произведено досрочное родоразрешение в связи с тяжелой экстрагенитальной патологией матери и ухудшением ее состояния: лимфосаркома, эпилепсия, миастения, системная красная волчанка, тяжелые пороки сердца, рак молочной железы, трансплантация почки в анамнезе, хроническая почечная недостаточность, гипертоническая болезнь у 6 пациенток, нарушение мозгового кровообращения, тяжелый диабет, гломерулонефрит, антифосфолипидный синдром у 7 женщин.

Показаниями к экстренному родоразрешению были: преждевременное излитие вод у 6 беременных; отслойка нормально расположенной плаценты у 9 пациенток; предлежание плаценты, кровотечение у 3; тяжелый гестоз у 14 и гепатоз у 2; острая гипоксия плода на фоне плацентарной недостаточности и хронической гипоксии у 15 женщин; рубец на матке у 13, из них у 2 — несостоятельный; многоплодные беременности: 15 двоен, 1 тройня и 2 четверни; многоводие у 5 беременных. Многие из этих осложнений были у пациенток на фоне таких осложнений, как миома матки — у 6, гиперандрогения — у 10, истмико-цервикальная недостаточность — у 8, наличие синдрома сенсоби-

лизации к ХГЧ — у 5, плацентарная недостаточность разной степени тяжести отмечена у 22 женщин. АВО и Rh-конфликт у 7 женщин, бесплодие в анамнезе у 17, из них у 15 беременность наступила после ЭКО (табл. 49).

**Таблица 49.** Структура причин преждевременного родоразрешения путем операции кесарево сечение при сроке беременности 28–33 недели

Осложнения и причины родоразрешения*	Срок беременности 28–33 недели (n=79)	
	абс.	%
Экстрагенитальная патология	18	22,7
Преждевременное излитие вод	6	7,5
Преждевременная отслойка плаценты	9	11,3
Предлежание плаценты	3	3,7
Тяжелый гестоз	14	17,7
Тяжелый гепатоз	2	2,5
Острая гипоксия плода	15	18,9
Рубец на матке	13	16,4
Многоплодная беременность	17	21,5
Многоводие	5	6,3
Хроническая бактериально-вирусная инфекция	20	25,3
Миома матки	6	7,5
Истмико-цервикальная недостаточность	8	10,1
Хроническая плацентарная недостаточность	22	27,8
Бесплодие	17	21,5
Изосенсибилизация к АВО и Rh	7	8,8

\* Во многих наблюдениях — сочетание осложнений.

Всего родилось 104 ребенка: 63 — одноплодная беременность, 15 двоен, 1 тройня и 2 четверни. Масса детей при рождении колебалась от 825 г до 2600 г, в среднем 1755 г. Двое детей умерли антенатально, один из двойни массой 1500 г и второй также из двойни массой 1900 г (табл. 50).

Постнатально умерло 8 детей на 1–3-и сутки жизни. Один из них — от отечной формы гемолитической болезни по Rh-фактору; остальные 7 детей — на фоне внутриутробной пневмонии,

**Таблица 50.** Исход преждевременных родов для детей, рожденных путем операции кесарево сечение

Исход беременности и осложнения неонатального периода *	Срок беременности 28–33 недели (n=100)	
	абс.	%
Аntenатальная гибель	2	1,9
Родилось: живыми	100	98,1
умерло	8	7,9
Пневмония	47	46,5
Болезнь гиалиновых мембран	48	47,5
Инфекция (пневмония)	18	17,8
Гипогликемия	15	14,8
Конъюгационная желтуха	42	41,9
Дискинезия ЖКТ	10	9,9
Нефропатия	5	4,9
Отечный синдром	5	4,9
Патология ЦНС:		
гидроцефалия	7	} 22
НМК	4	
синдром угнетения	1	
ВЖК	10	
Пневмоторакс	9	8,9
Легочное и желудочное кровотечение	7	6,9
Гиповолемический шок	1	0,9
Пороки развития	4	3,9
Болезнь Дауна	1	0,9
ИВЛ	50	50,0

\* У большинства детей – несколько осложнений неонатального периода.

болезни гиалиновых мембран, несмотря на ИВЛ и применение сурфактанта. Масса тела при рождении — 897, 960, 1170, 1367, 1437, 1750 и 1839 г.

Ранний неонатальный период выживших детей протекал тяжело: внутриутробная пневмония у 47 детей и у 48 — болезнь гиалиновых мембран; 50 детей были на ИВЛ.

Внутриутробное инфицирование, кроме пневмонии, было еще у 18 детей. Гипогликемия — у 15, конъюгационная желтуха — у 42 детей, дискинезия желудочно-кишечного тракта — у 10 детей, нефропатия — у 5, отечный синдром — у 5, анемия — у 7 детей, ДВС-синдром — у 10, внутрижелудочковое кровоизлияние — у 10, гипотрофия — у 15. Пороки развития выявлены у 4, болезнь Дауна у 1 ребенка. У некоторых детей течение неонатального периода было очень тяжелым: пневмоторакс — у 9 детей, легочное и желудочное кровотечение — у 7 детей, гиповолемический шок — у 1 ребенка, миокардиопатия — у 2 детей. Гидроцефалия выявлена у 7 детей, ретинопатия — у 5, персистирующие фетальные коммуникации — у 1 и бронхолегочная дисплазия — у 1 ребенка.

Нарушение мозгового кровообращения отмечено у 4, синдром угнетения ЦНС, гиррома поясничного отдела — у 1 ребенка и кефалогематома — у 3. Как видно из представленных данных, исход беременности в эти сроки гестации оставляет желать лучшего, несмотря на бережное родоразрешение и хорошо оснащенное и профессиональное реанимационное отделение новорожденных.

При сроке гестации 34–37 недель роды через естественные родовые пути были у 61 пациентки.

Причины преждевременных родов (*табл. 51*): преждевременное излитие вод — у 24, истмико-цервикальная недостаточность — у 9, многоводие — у 3, плацентарная недостаточность выявлена у 7 беременных, тазовое предлежание — у 3, хроническая бактериально-вирусная инфекция — у 20 женщин, то есть практически каждая третья роженица. ОПГ-гестоз был у 3 и водянка беременных — у 6, гиперандрогения — у 9, экстрагенитальная патология, не столь тяжелая, выявлена у 19 женщин: хронический пиелонефрит, анемия, бронхиальная астма, иммунная тромбоцитопения, пролапс митрального клапана, метаболический синдром, системная красная волчанка.

Двойни были у 2 женщин. Из 61 родов через естественные родовые пути одни были индуцированы в связи с множественными пороками развития у плода, несовместимыми с жизнью.

**Таблица 51.** Структура причин преждевременных родов через естественные родовые пути при сроке беременности 34–37 недель

Причины и осложнения*	Срок беременности 34–37 недель (n=61)	
	абс.	%
Преждевременное излитие вод	24	38,7
Истмико-цервикальная недостаточность	9	14,5
Многоводие	5	8,3
Плацентарная недостаточность	7	11,3
Тазовое предлежание	3	4,8
Хроническая бактериально-вирусная инфекция	20	32,2
ОПГ-гестоз	3	4,8
Водянка	6	9,6
Гиперандрогения	9	14,5
Экстрагенитальная патология	19	30,6
Пороки плода (индуцированные роды)	1	1,6

\* Нередко имело место сочетание осложнений.

Анализ причин самопроизвольных родов этого срока гестации показывает, что ведущей причиной родов является инфекционный генез: преждевременное излитие вод, истмико-цервикальная недостаточность, хроническое бактериально-вирусное носительство, многоводие, хронический пиелонефрит — у 56 из 60 женщин.

Всего родилось 63 ребенка, из них умерло 2 ребенка: 1 массой 1910 г — множественные пороки развития мозга, гидроцефалия (переведен в больницу им. Филатова, умер через 1 сутки). Второй ребенок — с тяжелым инфицированием от матери с преждевременным излитием вод, массой при рождении 1520 г, был длительное время на ИВЛ, умер на 48-й день жизни (табл. 52).

Из осложнений неонатального периода следует отметить: пневмонию — у 19 детей, инфекционные осложнения, кроме пневмонии, — у 16 детей, конъюгационную желтуху — у 32 детей, отечный синдром — у 8, гипогликемию — у 8, дискинезию желудочно-кишечного тракта — у 7, кожно-геморрагический синдром — у 4, синдром угнетения ЦНС — у 6, гипервозбудимость ЦНС — у 4. Гемолитическая болезнь по ABO — у 4, по Rh — у 1 ребенка.

**Таблица 52.** Исход преждевременных родов для детей при сроке беременности 34–37 недель

Исход беременности и осложнения неонатального периода*	Срок беременности 34–37 недель (n=63)	
	абс.	%
Родились:		
живыми	63	100
умерло	2	3,1
Пневмония	19	30,1
Другие инфекционные осложнения	16	25,4
Конъюгационная желтуха	32	50,7
Гипогликемия	8	12,6
Отечный синдром	8	12,6
Дискинезия ЖКТ	7	11,1
Кожно-геморрагический синдром	4	6,3
Патология ЦНС	12	19,0
Гемолитическая болезнь:		
ABO	4	6,3
Rh	1	1,5
Болезнь Дауна	1	1,5
Пороки развития	4	6,3
Желудочное кровотечение	2	3,1
ИВЛ	7	11,1

\* Во многих наблюдениях имело место сочетание осложнений неонатального периода.

Из пороков развития: у 1 ребенка болезнь Дауна, гастрошизис — у 1, тетрада Фалло — у 1, атрофия зрительного нерва — у 1, множественные пороки — у умершего ребенка. Тяжелое течение неонатального периода: желудочное кровотечение — у 2 детей, ДВС синдром — у 3 детей, гидроторакс — у 1, ВЖК — у 2, кардиопатия — у 1 ребенка.

Оперативное родоразрешение при сроке беременности 34–37 недель проведено у 161 пациентки (табл. 53).

У 26 из них оперативное родоразрешение проведено в связи с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями у матери: онколо-

**Таблица 53.** Структура причин преждевременного родоразрешения путем операции кесарево сечение при сроке беременности 34–37 недель

Осложнения и причины родоразрешения*	Срок беременности 34–37 недель (n=161)	
	абс.	%
Экстрагенитальная патология	26	16,1
Преждевременное излитие вод	33	20,4
Отслойка нормально расположенной плаценты	12	7,4
Предлежание плаценты	1	0,6
Острая гипоксия плода	8	4,9
Рубец на матке	35	21,7
из них несостоятельный	13	8,0
Тяжелый гестоз	30	18,6
Плацентарная недостаточность	43	26,7
Тазовое предлежание плода	14	8,6
Поперечное и косое положение плода	2	1,2
Истмико-цервикальная недостаточность	18	11,1
Хронический ДВС-синдром	27	16,7
Пороки матки	8	4,9
Миома матки	10	6,2
Хроническая бактериально-вирусная инфекция	50	31,0
Многоводие	4	2,4
Гиперандрогения	14	8,6
Бесплодие в анамнезе	38	23,6
из них ЭКО	30	18,6
Многоплодие	42	26,0

\* В большинстве наблюдений имело место сочетание осложнений.

гические заболевания — у 3 женщин, трансплантация почки и хроническая почечная недостаточность — у 3, тяжелый диабет — у 3, патология сердечно-сосудистой системы — у 8, болезнь Гоше, болезнь Рейно, бронхиальная астма — у 4, болезни щитовидной железы — у 8, рассеянный склероз — у 1, гепатит В и С — у 1 беременной, хронический пиелонефрит — у 9 женщин, анемия — у 10.

Показания к экстренному родоразрешению включали: преждевременное излитие вод у 33 женщин, отслойка нормально рас-

положенной плаценты у 12 женщин, предлежание плаценты и кровотечение — у 1, острая гипоксия плода — у 8 женщин. У 35 женщин — рубец на матке после операции кесарева сечения, их них у 13 подозрение на несостоятельность рубца. У 30 женщин — ОПГ гестоз, у 43 — плацентарная недостаточность с хронической гипоксией плода; тазовое предлежание — у 14, поперечное положение — у 1 и косое — у 1 беременной. Истмико-цервикальная недостаточность у 18 женщин. Хронический ДВС-синдром в связи с АФС и синдромом ХГ-сенсibilизации выявлен у 27 женщин; пороки развития матки — у 8 пациенток; миома матки — у 10. Хроническая персистентная бактериально-вирусная инфекция — у 50 женщин, многоводие — у 4, гиперандрогения — у 14.

Бесплодие в анамнезе — у 38 женщин, из них у 30 беременность наступила в результате ЭКО и ПЭ. Многоплодная беременность — у 42 женщин: 39 двоен и 3 тройни.

Из двоен у одной пациентки в 21-ю неделю произошел выкидыш одного плода. Проведена антибактериальная терапия, на шейку матки наложены швы, в 28 недель проведена профилактика РДС. Беременность, под контролем состояния матери и плода, пролонгирована до 36 недель и благополучно родоразрешена путем операции кесарева сечения. Двойня также была у пациентки при *uterus duplex* — в обе матки перенесли по эмбриону, в 35 недель отслойка плаценты — кесарево сечение.

Исход преждевременных родов для детей при сроке беременности 34–37 недель представлен в *табл. 54*. Родилось 206 детей (39 двоен и 3 тройни).

Аntenатальная гибель 1 плода из двойни, и 3 ребенка умерло постнатально: массой 2228 г, ИВЛ без эффекта; ребенок массой 2495 г, тяжелый порок развития — атрофия пищевода, энтероколит, переведен в хирургическое отделение, умер через сутки; ребенок массой 2504 г — ИВЛ, пневмония, умер на 5-е сутки.

Течение неонатального периода осложнилось: 59 детей перенесли пневмонию, а у 72 отмечен частичный ателектаз легких и синдром дыхательных расстройств, ИВЛ проводилась у 43 детей. Конъюгационная желтуха была у 119 детей, гипогликемия — у 35, дискинезия желудочно-кишечного тракта — у 14, гипотро-

**Таблица 54.** Исход преждевременных родов для детей, рожденных путем кесарева сечения при сроке беременности 34–37 недель

Исход беременности и осложнения неонатального периода*	Срок беременности 34–37 недель (n=206)	
	абс.	%
Аntenatalно погибло	1	0,48
Родилось живыми	205	99,6
Умерло	3	1,4
Пневмония	59	28,7
Частичный ателектаз легких и РДС	72	35,1
Другие проявления инфекции	46	22,4
Конъюгационная желтуха	119	58,0
Гипогликемия	35	17,0
Дискинезия ЖКТ	14	6,8
Гипотрофия	40	19,5
Отечный синдром	17	8,2
Патология ЦНС	26	12,6
Кожно-геморрагический синдром	9	4,3
Нефропатия	2	0,9
Гемолитическая болезнь АВО	3	1,4
Гемолитическая болезнь Rh	3	1,4
Пороки развития	14	6,8
Легочное и желудочковое кровотечение	6	2,9
Кардиопатия	2	0,9
Перикардит	2	0,9
Токсическая эритема	2	0,9
Энтероколит	1	0,4
ИВЛ	43	20,9

\* В большинстве наблюдений имело место сочетание осложнений неонатального периода.

фия разной степени тяжести — у 40 детей. Кроме пневмонии у 45 детей были различные проявления инфекции, отечный синдром — у 17 детей. Угнетение ЦНС отмечено у 10 детей, явления гипервозбудимости — у 16; кожно-геморрагический синдром —

у 9, нефропатия — у 2 детей. Гемолитическая болезнь по АВО — у 3 и по Rh-системе — у 3 детей. Пороки развития выявлены у 14 детей: персистирующие фетальные коммуникации у 5 детей, гастрошизис, атрофия пищевода, атрофия зрительного нерва, гидронефроз, патология стоп, кистей, косолапость, дисплазия тазобедренных суставов, пиелозктазии, стигмы дисэмбриогенеза.

Тяжелое течение неонатального периода в виде легочного и желудочного кровотечения было у 6 детей, перикардит — у 2, кардиопатия — у 2, токсическая эритема — у 2, энтероколит — у 1 ребенка.

Анализ исхода преждевременных родов для новорожденных показал, что исходы для детей связаны со сроком гестации (табл. 55).

**Таблица 55.** Исход преждевременных родов для детей с учетом срока беременности

Исход беременности и осложнения неонатального периода	Срок беременности, недель (n=388)			
	28–33		34–37	
	абс.	%	абс.	%
Антенатально погибло	9	7,56	1	0,37
Родилось живыми	110	92,44	268	99,63
Умерло	11	10,0	5	1,86
Пневмония	52	46,3	78	29,1
Болезнь гиалиновых мембран	48	4,6	–	–
Инфекция (кроме пневмонии)	18	16,3	62	23,1
Конъюгационная желтуха	49	18,1	43	16,0
Гипогликемия	20	44,5	151	56,3
Дискинезия ЖКТ	15	13,6	21	7,8
Нефропатия	5	4,5	2	0,7
Отечный синдром	5	4,5	25	9,3
Патология ЦНС	22	20,0	38	8,2
Пневмоторакс	9	8,2	–	–
Легочное и желудочное кровотечение	7	6,3	8	2,9
Пороки развития	7	6,3	18	6,7
Синдром Дауна	1	0,9	1	0,3
Ретинопатия	5	4,5	–	–

Аntenатальная и постнатальная смертность выше при сроке беременности 28–33 недели. Дети меньших сроков более часто болеют пневмонией, только в этой группе была болезнь гиалиновых мембран. В группе детей при сроке беременности 34–37 недель были только явления частичного ателектаза легких. Такие осложнения, как пневмоторакс при ИВЛ, ретинопатия, были только у детей меньших сроков гестации. Искусственная вентиляция легких потребовалась у 50% детей, рожденных в 28–33 недели беременности, и у 18,6% рожденных в 34–37 недель.

Как видно из представленных данных, наиболее частой причиной преждевременных родов, вне зависимости от способа родоразрешения, являются инфекционные осложнения, хроническая вирусно-бактериальная инфекция, истмико-цервикальная недостаточность, хронический пиелонефрит и осложненное острыми респираторными заболеваниями течение беременности. Инфекция, даже скрыто протекающая, у иммунокомпромированных лиц, какими являются большинство женщин с привычной потерей беременности, с бесплодием в анамнезе, с отягощенным анамнезом, ведет к развитию плацентарной недостаточности, к преждевременному излитию вод, развитию тромбофилических нарушений, что и провоцирует начало родов, либо мы прерываем беременность досрочно из-за тяжелых состояний у матери и/или плода.

## Глава 8

### Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности

Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности наблюдается в 18–51% случаев преждевременных родов (Goldenberg et al., 1990; Carroll N. et al., 1995) и связано с высокой частотой осложнений как со стороны матери (в основном инфекция), так и со стороны плода (сепсис, гипоплазия легких, нарушения в виде контрактур рук и ног, недоношенность).

В большинстве клинических наблюдений диагноз «преждевременное излитие околоплодных вод» (ПИОВ) не представляет сложностей: жалобы беременных на излитие вод, осмотр в зеркалах позволяют увидеть подтекание околоплодных вод. Однако нередко требуется подтверждение. Иногда воды подтекают в небольшом количестве, а при наличии вагинальной инфекции трудно определить — это обильные бели или подтекание околоплодных вод. При маловодии целесообразно определить, не излились ли воды, так как маловодие может быть не вследствие потери вод, а от наличия плацентарной недостаточности.

Диагноз может быть подтвержден несколькими тестами.

Исторически один из самых известных — тест с нитрозином. Тест основан на изменении рН влагалищного содержимого, которое имеет кислую среду, а при подтекании вод — щелочную. Все тесты, основанные на этом принципе, дают много ложноположительных результатов из-за возможного инфекционного процесса в шейке и во влагалище, которые изменяют рН влагалищного содержимого.

Есть тесты, основанные на определении в мазках элементов плода: пушковых волосиков, частиц жировидной смазки, плодовых эпителиальных клеток.

Наиболее часто в клиниках используется так называемый «тест папоротника». В мазках содержимого влагалища при высыхании на воздухе образуется рисунок, похожий на лист папоротника из-за кристаллизации протеинов околоплодных вод. Однако при чувствительности этого теста до 90% имеется 6–7% ложноположительных тестов из-за попадания в мазок слизи цервикального канала, которая дает сходную картину папоротника.

Совсем недавно были предложены новые тесты, основанные на использовании моноклональных антител высокой степени точности и специфичности: тест на определение  $\alpha$ -фетопротеина (Rochelson B. et al., 1987); плодового фибронектина (Eriksen N. et al., 1992); определение инсулиноподобного фактора роста связывающего протеина-1 (Lockwood C. et al., 1994). Чрезвычайно точный и простой в применении тест был предложен группой исследователей из НИИ морфологии человека с нашим участием под руководством профессора Б.Б. Фукса.

Амнитест предназначен для качественного одноступенчатого определения плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1) во влагалищном секрете. Он основан на иммунохроматографическом связывании двух высокоспецифических моноклональных антител с антигеном ПАМГ-1, который присутствует в амниотической жидкости и попадает во влагалищный секрет только при повреждении плодного пузыря. Исследование проводится с индикаторной полоской, которая представляет собой встроенный в цветной лавсан твердый носитель, на котором адсорбированы первые моноклональные антитела и конъюгат из коллоидных окрашенных частиц со вторым моноклональным антителом.

Палочкой с ватным тампоном забирается секрет из шейки матки и на 30 секунд прижимается к центральному окошку индикаторной полоски. Через 10 минут оценивается результат.

Возможны следующие результаты:

## АМНИТЕСТ



результат



контроль

Результат положительный –  
есть разрыв плодного пузыря

## АМНИТЕСТ



результат



контроль

Результат отрицательный –  
нет разрыва плодного пузыря

## АМНИТЕСТ



результат



контроль

Индикаторная полоска неисправна

В результате взаимодействия антигена ПАМГ-1 из «секрета влагалища + околоплодные воды» с антителами на индикаторной полоске появляется окрашенная полоса. В клинических условиях тест дает 97% точности. Ложноположительные результаты наблюдаются только при обильном подтекании крови.

По результатам УЗИ можно также оценить объем амниотической жидкости, особенно при исследовании в динамике. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с тяжелой плацентарной недостаточностью, которая нередко осложняется маловодием. Необходимо также дифференцировать с аномалиями развития плода с дисплазией или агенезией почек.

О состоянии шейки матки, степени открытия при подозрении на разрыв плодного пузыря целесообразно судить на основании осмотра шейки матки в зеркалах. При этом осмотре могут быть взяты воды для исследования на степень зрелости легких плода, для бактериологического исследования. Если есть подозрение на подтекание вод, необходимо избегать мануального исследования шейки матки. Во-первых, чтобы инфекция из влагалища не была перенесена в шейку матки, и, во-вторых, пальпация шейки матки сопровождается активацией продукции простагландинов и может спровоцировать начало сократительной деятельности матки. Так, по данным Lewis D. et al.

(1992), латентный период до начала родов при преждевременном излитии вод при мануальном исследовании был намного короче, чем в тех наблюдениях, где осмотр шейки был только с помощью зеркал.

После того как диагноз преждевременного излития вод установлен, необходимо решить вопрос, есть ли показания для срочного родоразрешения, а затем уже рассматривать дальнейшую тактику ведения. Наиболее urgentные причины немедленного родоразрешения — выпадение петель пуповины, что чаще наблюдается при тазовом предлежании; компрессия пуповины при маловодии. В этих ситуациях чаще всего родоразрешают путем экстренного кесарева сечения.

Если преждевременное излитие вод произошло у беременной с наличием швов на шейке матки в связи с истмико-цервикальной недостаточностью, их надо снять. Если в этом случае преждевременное излитие вод произошло при наличии хориоамнионита, то швы, препятствуя опорожнению матки, могут быть причиной развития тяжелых септических осложнений у матери и плода.

Основное показание для родоразрешения со стороны матери — это наличие хориоамнионита: высокая температура, тахикардия, высокий лейкоцитоз, повышенный тонус матки, вне зависимости от срока беременности. В этой ситуации чаще прибегают к родоразрешению через естественные родовые пути, чем к оперативному родоразрешению.

Следует помнить о том, что выжидательная тактика при преждевременном излитии вод требует прежде всего контроля за развитием инфекционного процесса у матери и плода.

Возможность инфицирования при ПИОП оказывает решающее влияние на ведение беременности. Потенциальный риск инфицирования плода при этом выше, чем у матери, в связи с незрелыми механизмами защиты. В настоящее время при доношенной беременности и ПИОП придерживаются выжидательной тактики с контролем за возможным развитием инфекции. Выжидательная тактика является тем более предпочтительной, чем меньше срок гестации: при удлинении времени безводного

промежутка ускоряется созревание сурфактанта легких плода и снижается частота болезни гиалиновых мембран.

Необходим следующий контроль за состоянием здоровья матери и плода:

- оценка общего состояния матери: высота дна матки, округлость живота, количество и качество подтекающих вод;
- измерение температуры каждые 3 часа;
- АД, частота пульса;
- уровень лейкоцитов в периферической крови ежедневно;
- общий анализ крови 1 раз в 2–3 дня (лейкоциты, формула крови);
- определение уровней:
  - IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10 в крови;
  - IL-6 в амниотической жидкости;
  - фибронектина, IL-6 в слизи цервикального канала;
- гемостазиограмма;
- доплерометрия плодового, плодово-плацентарного, маточно-плацентарного кровотока;
- кардиотокография плода;
- УЗИ не только с определением параметров плода, но прежде всего — оценка количества околоплодных вод.

Могут быть использованы и другие чувствительные тесты выявления начинающейся инфекции: оценка Т-клеточного звена иммунитета, появление С-реактивного белка, спонтанный тест с нитросиним тетразолием, прокальцитонин, дефенсины.

При наличии инфекции у плода повышение провоспалительных цитокинов в периферической крови или IL-6 в слизи цервикального канала наблюдается за 2–5 недель до преждевременных родов. Прогностическую значимость имеет определение фибронектина. Если при преждевременном излитии вод в отделяемом цервикального канала уровень фибронектина выше 27%, это свидетельствует о внутриутробном инфицировании.

Во многих клиниках мира для определения внутриматочной инфекции получают околоплодные воды путем амниоцентеза. Следует отметить, что многие авторы сообщают о том, что ам-

ниоцентез удается только у 50% женщин (Gurite T. et al., 1981) из-за маловодия. По данным J. Yeest et al. (1984), не было разницы в исходе беременности среди тех, кого обследовали с амниоцентезом, и у кого не смогли его сделать из-за маловодия. Мы не делаем амниоцентез при угрозе преждевременных родов, так как эта инвазивная процедура может спровоцировать роды.

Мы исследуем амниотическую жидкость, подтекающую из цервикального канала, и на зрелость легких плода, и на инфекцию, так как инфекция у матери и у плода идентична и при восходящем, и при гематогенном пути инфицирования.

Проведено несколько мультицентровых исследований, подтверждающих ведущую роль инфекции в преждевременном излитии вод. При гистологическом исследовании оболочек R. Rowen et al. (1988) показали, что колонизация различными микроорганизмами происходит до разрыва оболочек.

A. Sbara et al. (1987) показали значительное изменение оболочек, их истончение при инкубации с культурой стрептококка группы В или с *E. coli*. Преждевременное излитие вод наблюдается при инфицировании гонореей, хламидиями, бактероидами, стрептококками группы В (Regan J. et al., 1981). Установлена тесная корреляция между вагинозом и преждевременным излитием околоплодных вод и преждевременными родами при сроках беременности 24–28 недель (Meis P. et al., 1995).

Учитывая чрезвычайно важную роль инфекции в преждевременном излитии вод, мы считаем необходимым проведение антибактериальной и нередко иммуномодулирующей терапии. Режим применения антибиотиков тот же, что и при преждевременных родах. При хориоамнионите могут быть использованы цефалоспорины III и IV поколения, аугментин, ампициллин/сульбактам, макролиды, метронидазол. Лечение антибиотиками при хориоамнионите проводится в родах и в послеродовом периоде. Одновременно с антибиотиками целесообразно применение иммуноглобулина (октагама, пентоглобина, интраглобина), так как нередко находят ассоциации микроорганизмы/вирусы. Может быть назначен иммуномодулятор и индуктор интерферона — имунофан по 1,0 мл внутримышечно ежедневно

5–10 дней. Если выраженной инфекции нет, беременность может быть пролонгирована, и антибиотики назначают на 7–9 дней. На фоне антибиотикотерапии целесообразно проведение профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) дексаметазоном или бетаметазоном в обычном режиме — при сроках беременности до 34 недель, хотя при преждевременном излитии околоплодных вод отмечено более ускоренное созревание легких плода (Тузанкина Е.Б., 1983).

Использование глюкокортикоидов для профилактики РДС является одним из наиболее сложных вопросов при ПИОВ и недоношенной беременности, так как их применение может усилить опасность развития инфекционных осложнений у матери и плода. Опыт показывает, что применение их для профилактики РДС необходимо до срока беременности 34 недели, что благоприятно сказывается на показателях перинатальной смертности недоношенных новорожденных. Однако глюкокортикоиды увеличивают риск инфекционных осложнений у матери.

Антибиотики у пациенток с ПИОВ показаны беременным из группы риска инфекционных осложнений: принимающим длительное время глюкокортикоиды, страдающим истмико-цервикальной недостаточностью, анемией, пиелонефритом и другими хроническими инфекциями, а также у подвергшихся несколько раз влагалищному исследованию. При появлении у рожениц малейших признаков бактериальной инфекции назначают антибиотики.

Токолитическую терапию мы проводим в течение 2 суток только в том случае, если есть активация сократительной деятельности матки, для проведения профилактики РДС. Следует помнить о том, что  $\beta$ -миметики вызывают тахикардию, которая может маскировать развитие инфекции. Целесообразнее использовать для токолиза индометацин, так как он ингибирует синтез простагландинов и уменьшает каскад провоспалительных цитокинов.

Очень редко происходит как бы слипание оболочек, прекращается подтекание вод, накапливается амниотическая жидкость, и беременность может быть пролонгирована. По данным S. Carroll et al. (1995), они наблюдали такой исход у 2–3% женщин.

Неоднократно были сделаны попытки использования различных средств для склеивания оболочек. Так, в 1944 году E. Cronkite et.al., R. Tidrick et al. попытались приклеивать кожный лоскут фибрином в месте разрыва плодного пузыря. Через 35 лет после успешного использования фибриновой «пломбы» для нейроанастомоза H. Genz (1979) предложил использовать этот метод при разрыве плодных оболочек. Для этого на шейку матки накладывают швы по методу Макдональда, как при истмико-цервикальной недостаточности, а затем с помощью особого шприца с двумя каналами вводят раствор фибриногена через один канал и тромбин через другой. В момент их соприкосновения образуется фибриновая пленка, которая, закрывая выход из цервикального канала, вызывает регенерацию хориона и амниона и их тесный контакт с децидуа. Эта фибриновая пленка препятствует вытеканию амниотической жидкости с одной стороны и препятствует восходящей инфекции — с другой (рис. 34). Эта пленка остается на месте примерно 10 дней. В настоящее время предложен набор Tissucol для попытки остановить подтекание вод.

По данным K. Baumgarten, S. Moser (1986), применение этой методики позволило у 17 женщин из 26 с преждевременным излитием вод со сроком 18–36 недель завершить беременность живым плодом, несмотря на то что у всех легкие плода были незрелые и в связи с этим была сделана попытка сохранить беременность. Число наблюдений невелико, нет контрольной группы, и пока нет данных о том, в какие сроки беременности попытки использовать этот метод будут успешными.

Были попытки снизить число осложнений для плода путем амниоинфузий стерильных растворов с антибиотиками через катетер и орошение асептическими растворами постоянным катетером верхней части влагалища. По данным S. Ogita

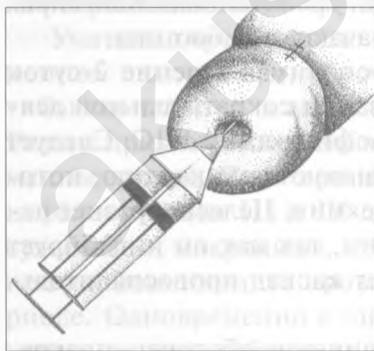


Рис. 34. Введение фибриновой пленки в цервикальный канал (Gen Z., 1986)

et. al. (1988), удалось улучшить исход беременности, частота инфекционных осложнений была снижена с 40% в контрольной группе до 4% в группе женщин, получавших это лечение.

Очень важна оценка двигательной активности и дыхательных движений плода. Отсутствие дыхательных движений и двигательная активность плода менее 50 секунд за 30 минут исследования практически всегда были связаны с развитием внутриматочной инфекции (Goldstein I. et al., 1988). Если появляются признаки инфекции или ухудшается состояние плода, то выбор способа родоразрешения — родовозбуждение или кесарево сечение — определяется конкретной, индивидуальной ситуацией.

Таким образом, тактика ведения пациенток с преждевременным излитием вод при недоношенной беременности представляет собой очень трудную задачу, требующую индивидуального подхода с учетом срока беременности, наличия или отсутствия инфекции, наличия или отсутствия ургентных состояний для немедленного родоразрешения вне зависимости от срока беременности.

Большое значение имеет также предлежание плода. При тазовом предлежании длительная выжидательная тактика практически невозможна, так как воды изливаются полностью. Из-за маловодия у плода могут быть тяжелейшие контрактуры рук и ног. Эти тяжелые изменения могут наступить через 2 недели после излития вод. Чаше всего в таких ситуациях после профилактики РДС производят кесарево сечение.

Протокол ведения женщин с преждевременным излитием вод при недоношенной беременности может быть представлен следующим образом.

#### *Ургентное родоразрешение*

- Ургентное родоразрешение по показаниям со стороны плода:

- ◇ выпадение петель пуповины
- ◇ компрессия пуповины  
при маловодии, дистресс плода

кесарево сечение

- Ургентное родоразрешение по показаниям со стороны матери:
  - ◇ хориоамнионит — индукция родов
  - ◇ кровотечение — кесарево сечение

### *Выжидательная тактика*

<b>Нет признаков инфекции</b>		<b>Есть признаки инфекции</b>
Возможна выжидательная тактика до самопроизвольных родов	> 34 недель беременности	Родовозбуждение, в родах — антибиотики
Выжидательная тактика: токолиз — двое суток, профилактика РДС глюкокортикоидами, при необходимости профилактический курс антибиотиков в динамике наблюдения	28—33 недели	Возможна выжидательная тактика на фоне антибиотиков, иммунотерапия, токолиз лучше индометацином, профилактика РДС глюкокортикоидами. При зрелости легких плода — индукция родов
Возможна выжидательная тактика или родовозбуждение в зависимости от срока беременности	Менее 28 недель	Антибиотики, иммунотерапия, родовозбуждение
При сроке беременности 26—27 недель возможна выжидательная тактика, в сроки 22—25 недель — прекращение беременности		

# Глава 9

## Профилактика преждевременных родов

Профилактика преждевременных родов, как самопроизвольных, так и индуцированных, является чрезвычайно сложной и трудно решаемой проблемой.

Преждевременные роды — это мультифакторный и многоступенчатый процесс с одинаковым исходом — рождением недоношенного больного ребенка, так как те причины, которые обусловили досрочное прерывание, не могут не отразиться на развитии плода и на его здоровье.

Процесс активации сократительной деятельности матки, изменений шейки матки и разрыва оболочек — длительный процесс, и он начинается задолго до появления клинически значимых проявлений, симптомов. А это значит, что диагностика преждевременных родов по клиническим признакам является запоздалой. Вот почему 30-летнее использование токолитиков для остановки сократительной деятельности матки не дает снижения частоты преждевременных родов. Токолиз может в конкретном наблюдении затормозить роды, дать возможность провести профилактику РДС плода, но частоту преждевременных родов не уменьшает. Такие же результаты в мире — от применения швов на шейку матки. Они успешны в случае истмико-цервикальной недостаточности; при клинически значимой угрозе преждевременных родов швы не только не показаны, но и опасны. При истмико-цервикальной недостаточности очень часто имеет место инфекция, и сочетание этих двух факторов нередко заканчивается преждевременными родами. Примене-

ние антибиотиков помогает в ряде случаев предотвратить воспалительный процесс, но и они не изменили частоты преждевременных родов. Это обусловлено тем, что мы начинаем лечение, когда уже начался процесс сократительной деятельности матки или произошел разрыв оболочек и имеет место внутриматочная инфекция.

Нередко инфекция, которая ведет к преждевременным родам, не имеет ярких клинических проявлений, развивается постепенно, субклинически и не выявляется без специальных методов исследования.

Стратегия выделения групп риска преждевременных родов также не изменила общую частоту преждевременных родов, но позволила уменьшить перинатальную патологию и смертность из-за более внимательного наблюдения у женщин высокого риска преждевременных родов.

Чувствительность различных систем оценки риска преждевременных родов составляет 40–60%, и их предсказательная ценность — 15–30%. Практически 50% преждевременных родов происходит у женщин, не имеющих факторов риска (Bernstein P., 2000). По-видимому, необходим другой подход к решению проблемы профилактики преждевременных родов.

Наш анализ проблемы преждевременных родов на уровне работы женской консультации показал, что реальные возможности для снижения частоты преждевременных родов и улучшения показателей перинатальной заболеваемости и смертности заключены в более качественном наблюдении (диспансеризации) беременных женщин в условиях женских консультаций, и не только в группах риска преждевременных родов, но на уровне всей популяции беременных женщин. Активное врачебное наблюдение, тщательно собранный анамнез, понимание особенностей течения беременности, оценка состояния плода могут способствовать ранней диагностике отклонений в течении беременности и позволить вовремя провести лечение, а в группах риска — профилактику тех или иных нарушений.

## 9.1. ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

По многочисленным данным литературы, до 40% преждевременных родов обусловлены инфекционным процессом. Наиболее частый путь инфицирования — восходящий. При ретроспективном анализе и оценке плацент от преждевременных родов находят инфекционный процесс, гистологически — наличие хориоамнионита, осложненное инфекцией течение неонатального периода. Доказательством наличия инфекции является также увеличенное содержание провоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов, которые ведут к увеличению продукции простагландинов, играющих ключевую роль в начале родов.

Однако многочисленные метаанализы оценки эффективности использования антибиотиков при преждевременных родах не показали больших преимуществ в снижении частоты преждевременных родов, хотя есть данные об улучшении исхода преждевременных родов для плода и матери в плане снижения инфекционных осложнений (King J. et al., 2001). Этому может быть несколько объяснений:

- 1) поздно начатое лечение, когда начался цитокиновый каскад в развитии, и антибиотиками его не остановить;
- 2) спектр применяемых антибиотиков не может перекрыть все типы и ассоциации микроорганизмов;
- 3) не все преждевременные роды обусловлены инфекцией.

На основании многочисленных исследований показана связь между наличием инфекции и преждевременными родами или преждевременным излитием околоплодных вод — при выявлении стрептококка группы В, при гонорее, при хламидиях, вагинозе, бактериурии. Лечение таких заболеваний позволит если не избежать, то отсрочить преждевременные роды. Поэтому мы полагаем, что лечение инфекций, их раннее выявление позволят улучшить перинатальные исходы.

В настоящее время в протоколе ведения беременных предлагается дважды за беременность взять мазок из влагалища. При

такой тактике мы не сможем избежать преждевременных родов инфекционного генеза.

Для выявления женщин группы риска прерывания беременности инфекционного генеза необходимо более детальное обследование на инфекции женщин, имеющих в анамнезе:

- воспалительные заболевания гениталий;
- прерывание беременности любого генеза (по нашим данным, частота хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза составляет 73,1%, а при неразвивающихся беременностях — 67,0%);
- преждевременные роды, мертворождения, пороки развития детей;
- частые инфекционные заболевания: тонзиллит, бронхит, гайморит, заболевания мочевой системы.

При подготовке к беременности женщин с риском инфекционных осложнений их обследование должно включать следующие параметры:

- микроскопию мазков по Граму (исключение вагиноза);
- бактериологический посев из «С», при необходимости исследование эндометрия (ЦУГ);
- вирусологию (определение в осадке мочи методом иммунофлюоресцентных антител вирусов: ВПГ, ЦМВ, Коксаки А и В, энтеровирусов);
- определение в слизи цервикального канала (ПЦР-диагностика) ВПГ, ЦМВ, хламидии, уреаплазмы, микоплазмы.

При выявлении уреаплазмы и микоплазмы необходимо дополнительно провести определение их количества, а для уреаплазмы — и штамма, так как это условно-патогенные микроорганизмы и в небольших количествах они встречаются в норме и не имеют большого значения для развития воспалительного процесса. Но наличие этих организмов в количестве  $10^3$  —  $10^5$  КОЕ/мл ведет к заболеванию.

При выявлении методом вирусургии и методом ПЦР в «С» вирус простого герпеса, цитомегалии необходимо провести определение антител к этим вирусам иммуноглобулинов IgG и IgM.

Наличие антител IgG означает, что женщина имеет эти вирусы, но обострения инфекции нет; наличие IgG и IgM означает, что на фоне иммунитета имеется обострение вирусной инфекции; наличие IgM при отсутствии IgG означает наличие первичной инфекции.

Для подбора иммуномодулирующей терапии у иммунокомпromиссных лиц целесообразно провести оценку иммунного и интерферонового статуса.

В последние годы показана роль иммунных клеток, несущих маркеры CD16+, CD56+16+, CD56+, в генезе прерывания беременности за счет продукции провоспалительных цитокинов.

Оценка интерферонового статуса позволяет не только оценить степени противомикробной и противовирусной защиты, но и подобрать иммуномодуляторы, к которым пациентка чувствительна, то есть те, которые дадут наибольший эффект.

Определение гистохимии иммунокомпетентных клеток позволит индивидуально подобрать комплексы метаболической терапии. Депрессия ферментов иммунных клеток является неблагоприятным фактором в прогнозе планируемой беременности. При невозможности оценки гистохимии лимфоцитов и индивидуального подбора метаболических препаратов можно использовать усредненный тип терапии, наиболее приемлемый для пациенток с потерей беременности в анамнезе.

Проявление острой инфекции или обострение хронической всегда сопровождается изменениями в системе гемостаза, поэтому контроль гемостаза и нормализация всех параметров чрезвычайно важны для лечения инфекции.

У женщин, не имеющих отягощенного инфекцией анамнеза, достаточно оценить биоценоз влагалища — при нормоценозе дальнейшие исследования не проводятся.

После обследования и выявления инфекционных отклонений необходимо провести лечение для подготовки к беременности. Лечение должно быть комплексным.

На первом этапе проводится антибактериальная терапия с учетом чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Нередко хороший результат можно иметь от применения схемы: доксицилин по 0,1 г 2 раза в день, трихопол (метронидазол) по 0,5 г 3 раза в день, нистатин по 0,5 г 4 раза в день с 1-го по 7–9-й день цикла. Лечение целесообразно проводить в сочетании с системной энзимотерапией: вобэнзим — 5 драже 3 раза в день за 40–45 минут до еды. Энзимы, разрушая иммунные комплексы, делают микроорганизмы более достижимыми для антибиотиков.

По нашим данным, эффективным средством лечения хламидиоза, уреаплазмоза и микоплазмоза является препарат клацид-СР (klaritromицин). Препарат относится к группе макролидов, представляет собой кислотоустойчивый антибиотик, обладающий оптимальным спектром антибактериальной активности. Препарат отличается тем, что быстро всасывается в кишечнике, длительно циркулирует в крови в терапевтических концентрациях, хорошо проникает в ткани с созданием высокой концентрации в очаге воспаления, проникает в клетки, что обеспечивает его эффективность в лечении инфекций, вызванных микроорганизмами, размножающимися внутриклеточно. Особенностью препарата является его действие на иммунную систему, отмечается не угнетение иммунных реакций, как при действии многих антибиотиков, а, напротив, активация моноцитарно-макрофагальной системы, Т-киллеров и ряда ферментов, участвующих в разрушении патогенных бактерий (Karrow N. et al., 2001; Reato G. et al., 2004). Кроме того, клациду присуще иммуномодулирующее действие и нормализация соотношения регуляторных и провоспалительных цитокинов, снижение интерлейкинов TNF $\alpha$ , IL-8, IL-6 и повышение уровня IL-10. Клацид-СР назначается в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 7–10 дней с 1-го дня цикла, одновременно целесообразно назначать метронидазол (трихопол) 0,5 г 3 раза в сутки. Целесообразно применение антимикотиков. Можно использовать нистатин, низорал, тиокеназол, дифлюкан. Клацид хорошо переносится. Побочные действия в виде крапивницы, тошноты, изменения вкуса отмечены в единичных наблюдениях. Эффективность препарата, по

нашим данным, у женщин с привычным невынашиванием инфекционного генеза составила 92,8%.

Эффективными препаратами лечения хламидиоза, уреоплазмоза, микоплазмоза являются также азитромицин, ровомицин, рокситромицин (рулид), эритромицин (Гуртовой Б.Л. и соавт., 2004).

При выявлении в шейке матки стрептококка группы В препаратом выбора является ампициллин, амоксициллин-клавуланат, клиндомицин. При выявлении энтерококков, кишечной палочки препаратами выбора могут быть метронидазол, клиндомицин или линкомицин, а также цефалоспорины II–III поколения.

После проведения антибактериальной терапии и нормализации биоценоза влагалища проводится иммуномодулирующая терапия, так как все пациентки с длительно текущими воспалительными процессами являются иммунокомпromисными, и у большинства из них мы выявляем дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета и значительное снижение продукции интерферонов иммунными клетками в ответ на стимуляцию вирусами и митогенами (табл. 56).

По нашим данным, эффективными препаратами для нормализации параметров иммунитета и интерферонового статуса у

**Таблица 56.** Иммуномодуляторы

Название	Дозы	Курс
<b>Галавит</b>	100 мг в/м 1 раз в сутки 100 мг через 3 дня	№ 5 № 5
<b>Имунофан</b> (возможно применение при беременности)	1,0 мл через 2 дня	№ 10
<b>Гепон</b>	100 мг per os 1 раз	месяц
<b>Циклоферон</b>	1,0 мл в/м	1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й и 14-й день цикла
<b>Деринат</b>	5,0 мл в/м через день	№ 5–10

женщин с хроническим инфекционным процессом являются препараты галавит, имунофан, иммуномакс, гепон, циклоферон.

Галавит обладает выраженным иммуномодулирующим действием на функциональную активность макрофагов, обеспечивая оптимизацию работы разных субпопуляций клеток иммунной системы, восстанавливая баланс между компонентами иммунной системы. Препарат назначают при хронических процессах в дозе 100 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, затем по 100 мг через 3 дня — всего на курс лечения 10 инъекций<sup>1</sup>. Лечение проводят с 1-го дня цикла, при беременности его не применяют.

Имунофан назначается по 1,0 мл внутримышечно через 2 дня, всего 10 инъекций. Хорошо зарекомендовал себя иммуномакс по 1 флакону через день с 1-го дня цикла, всего 5 инъекций.

У нас есть опыт применения гепона. Этот препарат обладает не только иммуномодулирующим действием, но и противомикробным, в частности на кандиды и оппортунистические инфекции.

Назначают гепон по 100 мг перорально ежедневно в течение 1 месяца. Возможно местное применение в виде 0,02–0,04% раствора, курсом 3 орошения слизистой влагалища, уретры с интервалом 2–3 дня. Суточная доза для орошений — 0,001–0,002 г, однократно.

Применение циклоферона показало, что он более эффективен при вирусных инфекциях, гепатитах, герпесе и цитомегаловирусе, в том числе при аутоиммунных заболеваниях. Обладает выраженным противовирусным действием. Назначается внутримышечно по 1,0 мл (0,25) на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й и 14-й день цикла. Повторный курс может быть проведен через

---

<sup>1</sup> Контрольные исследования показали высокую эффективность галавита по нормализации параметров иммунного и интерферонового статуса. Перспективно также его применение в неонатологии у новорожденных пациентов, учитывая высокую эффективность этого препарата у матерей, поскольку в раннем неонатальном периоде у новорожденных детей отмечаются значительные изменения в ИФН-статусе, что является предрасполагающим фактором к реализации внутриутробного инфицирования.

6–12 месяцев. При хронических и рецидивирующих формах заболевания может быть применен в поддерживающих дозах по 0,25 внутримышечно 1 раз в 5 дней, до 3 месяцев.

Хороший эффект получен от применения препарата деринат — натриевая соль нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты (вытяжка из молок осетровых рыб). Препарат восстанавливает активность иммунной системы, вызывает стимуляцию В-лимфоцитов, активацию Т-хелперов, усиливает фагоцитарную активность макрофагов, в связи с чем отмечено значительное усиление антиинфекционной резистентности организма. Деринат способствует удалению из организма свободных радикалов, чем снижает их негативное действие на организм, и локализации воспалительных процессов, он обладает репаративными свойствами, абсолютно безвреден, не имеет побочных действий.

Противопоказаний к применению дерината практически нет, но исследований по его использованию при беременности нет.

Деринат вводят внутримышечно по 5 мл через день, курс — 5–15 инъекций с учетом тяжести состояния. В гинекологической практике отмечено улучшение состояния больных при гиперпластических процессах, исчезновение полипов, уменьшение размеров миом матки. Все иммуномодуляторы, кроме имунофана, не применяются при беременности, а только на этапе подготовки к ней. Поэтому на период лечения назначается контрацепция.

При вирусносительстве и хронических рецидивирующих вирусных инфекциях на этапе подготовки к беременности хорошо себя зарекомендовал препарат панавир. Он назначается внутривенно по 5,0 мл через 1–2 дня, всего 5 инъекций, с 1-го дня цикла. При беременности противопоказан.

Виферон-2-комплексный препарат — рекомбинантный интерферон-альфа-2β в сочетании с α-токоферолом и аскорбиновой кислотой — обладает противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием. Под его влиянием усиливается активность естественных киллерных Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность.

Препарат также ингибирует репликацию вирусов и хламидий. Может использоваться для лечения урогенитальных инфекций

вне и во время беременности с 28 недель, при хламидиозе, уреаплазмозе, трихомониазе, гарднереллезе, папилломавирусной инфекции, герпесе, цитомегаловирусе, рецидивирующем кандидозе, микоплазмозе.

Вне беременности мы применяли виферон, содержащий 500 тыс. МЕ интерферона альфа-2 $\beta$  в суппозиториях ректально по 2 суппозитория в сутки с интервалом 12 часов. Курс лечения — 10 дней. Возможно повторение курсов с интервалом 7 дней. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

Проведенные неоднократно метаанализы показали роль вагиноза в преждевременных родах и в преждевременном излитии околоплодных вод — это один из основных факторов риска. По данным многих исследователей, у 40% женщин с асимптомным нелеченым бактериальным вагинозом были преждевременные роды. По данным J. McGregor et. al. (1997), лечение вагиноза до и во время беременности снизило частоту преждевременных родов на 50%.

Поэтому мы считаем, что оценку биоценоза влагалища необходимо проводить не только в группах риска прерывания беременности, но и у всех женщин на этапе подготовки к беременности или в самом ее начале.

Диагностика бактериального вагиноза не представляет больших трудностей. Жалобы могут быть на бели с неприятным запахом, ощущение дискомфорта, зуд, но у многих женщин может не быть жалоб. При исследовании мазков с окраской по Граму лактобактерии практически отсутствуют, обнаруживаются «ключевые клетки», лейкоцитов мало или практически нет, pH влагалищного содержимого  $> 4,5$ . При бактериологическом исследовании выявляется огромное количество микроорганизмов, преобладают грамотрицательные бактерии, гарднереллы, бактероиды, мобилункус и др.

Для лечения вагиноза необходим комплекс мероприятий, включающий общее и местное лечение. Можно назначить метронидазол 500 мг в день или клиндомицин 300 мг в день 7 дней. Местно — далацин (клиндомицин) в виде аппликаций во влагалище на ночь

в течение 6–7 дней. В качестве альтернативной терапии можно использовать препарат вагинальные свечи — гиналгин (метронидазол и хлорхинальдол) в течение 10 дней. После лечения вагиноза необходимо повторно сделать мазки для исключения кандидоза, который может активироваться после применения антибиотиков. Если грибы не обнаружены, назначают свечи с ацилактом или лактобактерином для восстановления нормоциноза влагалища. Если выявляются грибы, то проводится лечение антимикотиками, а только затем используют лактобактерии.

У женщин с риском прерывания беременности инфекционного генеза беременность может быть разрешена при следующих условиях:

- нормальные параметры гемостаза;
- нормальные показатели общего анализа крови;
- двухфазный цикл;
- в бактериологическом посеве из «С» нет патогенной флоры;
- нет антител класса IgM к ВПГ, ЦМВ;
- нет вирусов в «С» методом ПЦР;
- нормальные показатели интерферонового статуса;
- нормоциноз влагалища;
- показатели спермограммы мужа в пределах нормы.

При ведении беременности у женщин с отягощенным анамнезом инфекционного генеза необходим контроль за показателями более строгий, чем у женщин без инфекционного анамнеза. В I триместре с момента диагностики беременности целесообразен следующий алгоритм обследования:

- клиническая оценка течения беременности;
- УЗИ;
- гемостазиограмма + ВА;
- бактериологический посев из «С»;
- ПЦР-диагностика из «С» — ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазма, уреоплазма;
- вирусурия;
- микроскопия мазков по Граму;

- интерфероновый статус;
- провоспалительные цитокины в периферической крови и/или в «С».

Для профилактики активации вирусной инфекции целесообразно использовать курсы иммуноглобулина: внутривенно капельно 25,0 мл через день 3 раза.

Можно использовать более качественные иммуноглобулины третьего и четвертого поколения:

- октагам 2,5 г — через день 2–3 раза внутривенно капельно;
- интраглобин 50–100 мл — через день-два 2–3 капельницы;
- при выявлении активации вирусной инфекции по данным исследования уровня антител в крови, по наличию иммуноглобулинов IgM, при бактериальных инфекциях целесообразно использовать иммуноглобулин — пентаглобин, в дозе 50–100 мл внутривенно капельно; в него входят помимо IgG антител антитела IgM.

Имуноглобулины в указанных дозах не подавляют собственную продукцию иммуноглобулинов, а стимулируют защитные силы организма.

Противопоказания к введению иммуноглобулинов — низкий уровень иммуноглобулина IgA, гиперчувствительность.

Побочные действия: головная боль, познабливание. Для профилактики аллергических побочных действий можно рекомендовать введение антигистаминных средств, назначить обильное питье, чай, кофе, соки, при познабливании дать жаропонижающее средство.

Мы рекомендуем применять комплексы метаболической терапии.

При выявлении вагинальной инфекции в I триместре можно использовать бетадин 2 раза в день 10–14 дней.

Профилактика плацентарной недостаточности проводится в I триместре препаратом актовегин — 5,0 мл внутривенно в 100–200 мл физиологического раствора, через день 5 вливаний или в таблетках 200 мг 2 раза в день в течение 2–3 недель.

Во II триместре беременности обследование проводится по следующим параметрам:

- клиническая оценка течения беременности;
- УЗИ;
- оценка состояния шейки матки (исключить ИЦН);
- гемостазиограмма;
- бактериологический посев из «С»;
- ПЦР-диагностика из «С» — ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазма (при ИЦН);
- микроскопия мазков по Граму;
- доплер плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока.

Во II триместре беременности при выявлении инфекции при бактериологическом, вирусологическом исследовании возможно использование антибиотиков с учетом чувствительности выделенной микрофлоры и возможности использования при беременности. В настоящее время есть антибиотики нового поколения, которые можно использовать со II триместра беременности.

При выявлении ИЦН хирургическая коррекция должна проводиться на фоне применения антибиотиков, свечей виферон, применения имунофана, системной энзимотерапии и эубиотиков, нормализации биоценоза влагалища.

Профилактика плацентарной недостаточности включает:

- нормализацию параметров гемостазиограммы (антиагреганты, антикоагулянты);
- применение актовегина 5,0 в 200,0 мл физиологического раствора, внутривенно капельно через день 5 инъекций, чередовать с инстенонем 2,0 мл в 200,0 мл физиологического раствора, внутривенно капельно, вводить медленно, так как возможна головная боль.

Можно использовать пирацетам, троксевазин как внутривенно, так и в таблетированном виде.

В III триместре при инфекционном генезе необходим еще более тщательный анализ результатов обследования.

- клиническая оценка течения беременности;
- УЗИ;
- гемостазиограмма;
- бактериологический посев из «С»;
- ПЦР-диагностика из «С» — ВПГ, ЦМВ, хламидии;
- микроскопия мазков по Граму;
- доплер плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока;
- КТГ;
- провоспалительные цитокины, фибронектин в периферической крови и/или в «С» — как маркеров преждевременных родов.

В III триместре при выявлении инфекции при бактериологическом, вирусологическом исследовании, при выявлении маркеров преждевременных родов (укорочение и расширение канала шейки матки, по данным трансвагинального УЗИ, появление в слизи цервикального канала фибронектина, IL-6) необходимо провести антибактериальную терапию с учетом чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Лечение вифероном, иммуноглобулином, имунофаном.

Необходима профилактика плацентарной недостаточности и нормализация параметров гемостазиограммы.

## **9.2. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА**

При беременности, протекающей с явлениями инфекции, сложной задачей является выбор антибактериальной терапии, так как не все антибиотики можно применять из-за возможного неблагоприятного действия на плод. Кроме того, при беременности есть особенности метаболизма, которые изменяют фармакокинетику лекарственных средств, поэтому схемы приема

при беременности могут отличаться от схем применения антибиотиков вне беременности.

Основопологающим принципом выбора антимикробного средства должна быть его принадлежность к определенной категории риска (от А до Х):

- категория А — нет риска для плода, безопасен при беременности;
- категория В — риск для плода не установлен при исследовании у животных и у человека;
- категория С — риск для плода не установлен при исследовании у человека;
- категория Д — есть риск для плода, применение допустимо при угрозе для жизни;
- категория Х — доказан риск для плода, при беременности применять нельзя.

Для рационального использования при беременности Б.Л. Гуртовой и соавт. (2004) разделили антибиотики на три группы.

1-я группа — антибиотики, противопоказанные при беременности, — препараты с доказанным эмбриотоксическим действием: тетрациклины, хлорамфеникол, фторхинолоны, триметапим.

Ко 2-й группе относятся антибиотики, которые при беременности следует применять с осторожностью: аминогликозиды, нитрофураны, сульфаниламиды. Препараты этой группы назначают беременным только при угрозе жизни и когда нет альтернативы приема других, менее токсичных для плода средств.

В 3-ю группу входят препараты, не оказывающие эмбриотоксического действия и не опасные для плода: пенициллины, цефалоспорины, эритромицины. Препараты этих групп антибиотиков можно считать препаратами выбора при лечении инфекционных осложнений при беременности (Гуртовой Б.Л. и соавт., 2004).

**Пенициллиновые антибиотики.** При выявлении грам(+) и грам(-) инфекции можно использовать амоксициллин (флемоксин солютаб). Особенностью этого антибиотика является то, что он назначается в тех же дозах, что и вне беременности, не влияет на функциональное состояние плода, не способствует увеличению

врожденных пороков развития. Принимается внутрь по 500–650 мг 2 раза в сутки вне зависимости от приема пищи. Антибиотики хорошо переносятся, но могут быть аллергические реакции.

В последние годы отмечено, что возросло число штаммов грам(-) бактерий (энтерококки), продуцирующих бета-лактомазы. Это ведет к резистентности микроорганизмов к пенициллинам. Для борьбы с резистентностью микроорганизмов, продуцирующих ферменты, были предложены комбинации антибиотика с ингибиторами этих ферментов: сульбактам/клавулановая кислота, тазобактам.

Наиболее известны в акушерской практике такие комбинации: ампициллин+сульбактам — уназин; амоксициллин+клавулановая кислота — амоксиклав, аугментин, клавоцин.

Уназин обладает широким спектром действия против грам(+) и грам(-) аэробных и анаэробных микроорганизмов. Доказана его высокая эффективность при акушерских инфекциях. Уназин применяется парентерально внутривенно и внутримышечно в дозах от 500 мг до 2 г ампициллина и от 250 мг до 1 г сульбактама 2 раза в сутки. После парентерального введения, после ликвидации инфекционного процесса или при уменьшении его проявлений, можно продолжить лечение таблетированной формой уназина (сультамициллин) в дозе 375 мг в таблетках 2 раза в сутки.

Амоксициллин+клавуланат (аугментин, амоксиклав) активен против стрептококков групп А, В, С, энтерококков, золотистого стафилококка, листерий, аэробных грамотрицательных бактерий (эшерихий коли, гарднерелл, клебсиелл, гонореи, протей), аэробных бактерий (бактероидов, клостридий, фузобактерий и др.). Аугментин можно назначать внутривенно при тяжелых инфекциях в дозе 1–2 г с интервалом 8 часов, а затем возможно продолжить таблетированный прием в дозе 375 мг 3 раза в сутки. Препарат малотоксичен, но могут быть побочные действия: тошнота, диарея, рвота, возбуждение, бессонница, головокружение.

Противопоказано применение аугментина при мононуклеозе, лимфолейкозе, печеночной недостаточности, при аллергии к пенициллинам. При одновременном назначении антикоагулянтов усиливает их действие.

К сожалению, возрастающее число аллергических реакций к антибиотикам пенициллинового ряда ведет к тому, что им на смену приходят другие антибиотики, в частности цефалоспорины.

Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефамезин, кефзол и др.) применяются парентерально внутримышечно или внутривенно в дозе по 1 г 2 раза в сутки, а при тяжелых инфекциях — по 2 г 2–3 раза в сутки. Возможны побочные действия в виде тошноты, рвоты, аллергических реакций, лейкопении.

**Таблица 57.** Цефалоспорины I поколения (грам(+) кокки, грам(-) бактерии: клебсиелла, *E. coli*, протей)

Название	Доза	Курс
Цефазолин	в/в и в/м	7–10 дней
Цефамезин	1,0 г 2 раза	
Кефзол		

Степень трансплацентарного перехода цефалоспоринов определяется сроком беременности, он выше в III триместре беременности, чем в I триместре, в 3 раза (Гуртовой Б.Л. и соавт., 2004). Это позволяет при внутриутробных инфекциях создавать в околоплодных водах, в крови плода необходимую концентрацию антибиотика для возбудителей внутриутробной инфекции, а препараты этого ряда не обладают тератогенными, токсическими действиями на эмбрион и на плод.

Наиболее широко в акушерской практике используют цефалоспорины II поколения, обладающие широким спектром действия: цефуроксим (зиннат) — действует против стрепто-

**Таблица 58.** Цефалоспорины II поколения (грам(+) кокки, бактероиды, стрептококки, гонококки, энтеробактерии)

Название	Доза	Курс
Цефуроксим (зиннат)	1,5 г в/м 3 раза	7–9 дней
Цефаклор	0,5 г 2 раза, 0,25 г 3 раза per os	7–9 дней

кокков, стафилококков, гонококков и ряда грам(-) микроорганизмов.

В парентеральной лекарственной форме применяется 3 раза в сутки в дозе 1500 мг, в таблетках или суспензии по 500 мг 2 раза в сутки. Препарат хорошо переносится. Противопоказания: повышенная чувствительность к цефалоспорином. Хорошо зарекомендовал себя при лечении пиелонефрита у беременных. Так же, как цефаклор, препарат для энтерального применения, практически в неизменном виде выводится почками, создавая концентрацию в моче, необходимую для ликвидации инфекций, чувствительных к цефалоспорином. Резистентны к цефалоспорином энтеробактерии, синегнойная палочка, большинство анаэробов.

У цефалоспоринов III поколения спектр антимикробной активности смещен в сторону грам(-) микроорганизмов и анаэробов.

Цефалоспорины III поколения — максалактам, цефиксим (супракс), цефотаксим (клафоран), цефтриаксон (цефтриаксон), цефтазидим (фортум) — являются антибиотиками, наиболее часто используемыми при тяжело протекающих нозокомиальных инфекциях (пиелонефрит, перитонит, сепсис).

**Таблица 59.** Цефалоспорины III поколения (грам(-), анаэробы)

Название	Доза	Курс
Цефиксим (супракс)	400 мг 1 раз per os	7–9 дней
Цефотаксим (клафоран)	в/в, в/м 1–2 г через 12 часов	7–9 дней
Цефтазидим (фортум)	в/в 0,5–2,0 г 8–12 часов	7–9 дней
Цефтриаксон	в/в 2,0 г 1 раз в сутки	

Фортум применяется внутривенно по 500–2000 мг каждые 8–12 часов, может сочетаться с метронидазолом. Противопоказан при гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам.

Цефтриаксон — препарат пролонгированного действия, применяется внутривенно по 2000 мг 1 раз в сутки.

Цефотаксим (клафоран) активен в отношении грам(+) бактерий (стрептококки), стафилококков, грам(-) бактерий (энте-

рококки, энтеробактер, эшерихии), протей, клебсиеллы, гонореи и анаэробов (клостридии, эубактерии, бактериоды, фузобактерии, пептококки, пептострептококки).

Препарат применяют внутривенно или внутримышечно по 1–2 г каждые 12 часов. Продолжительность лечения устанавливается индивидуально.

Цефиксим (супракс), таблетированный цефалоспорин III поколения пролонгированного действия, применяется в дозе 400 мг в сутки 1 раз в день, продолжительность лечения — 7–10 дней. Препарат обладает широким спектром действия на грам(+) и грам(-) микроорганизмы. Устойчивы к препарату энтерококки группы «Д», листерии, большинство стафилококков, энтеробактер, бактериоды, клостридии.

Эта форма цефалоспорина может изменять кишечную флору, что может вести к диарее, развитию колита. Возможны аллергические реакции, а также лейкопения, тромбоцитопения.

**Таблица 60.** Цефалоспорины IV поколения

Название	Доза	Курс
Цефпим (максипим)	в/в, в/м 2 г 2 раза в сутки	5–7 дней

*Антибиотики карбапенемы* (тиенам, имипенем) обладают чрезвычайно широким спектром антимикробного действия, включая практически все клинически значимые грам(+) и грам(-) аэробы и анаэробы, и рассматриваются как монотерапия тяжелых полимикробных инфекций, эффективны при безуспешном лечении другими антибиотиками.

**Таблица 61.** Карбапенемы (тиенамицины) (грам(-), грам(+), аэробы и анаэробы при тяжелых полимикробных инфекциях)

Название	Доза	Курс
Имипенем	0,5–1,0 в/в 3–4 раза	По требованию
Меропенем	0,5–1,0 в/в 3 раза	По требованию
Цефепим	1,0–2,0 в/в 2 раза	По требованию

Применяются по жизненным показаниям, при отсутствии альтернативных средств, так как нет достаточных данных об их действии на плод.

**Макролиды** — антибиотики, сравнительно безопасные при беременности, обладают бактериостатическим эффектом на большинство грам(+) и грам(-) бактерий.

**Таблица 62.** Макролиды (производные эритромицина) (хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз, стрептококки группы В, грам(+) и грам(-) бактерии, риккетсии, спирохеты, энтеробактерии, синегнойная палочка)

Название	Доза	Курс
Кларитромицин (кларид) – не применяется в I триместре	250 мг 2 раза per os в/в по 500 мг каждые 12 часов	7 дней
Азитромицин (сумамед)	500 мг 1 раз в день per os	3 дня
Джозамицин (вильпрафен)	500 мг 3 раза в день	7–10 дней
Спирамицин (ровамицин) (эффективен при токсоплазмозе)	1 млн. ед. 2–3 раза per os и/или в/в	10–20 дней

Антибиотики этого ряда проникают внутрь фагоцитов и с ними попадает в очаг инфекции, создавая там концентрации выше, чем в крови. Освобождение антибиотика из фагоцита происходит только в присутствии инфекции, поэтому не попадает в здоровые, не пораженные инфекцией клетки (Карпов О.И., Зайцев А.А., 1998). Высокие внутриклеточные концентрации, создаваемые макролидами, делают их средством выбора при лечении хламидиоза, уреоплазмоза, микоплазмоза. Интерес к ним возрос в связи с созданием нового поколения макролидов (кларитромицин, спирамицин, азитромицин), которые по спектру действия и безопасности превосходят эритромицин, хотя и эритромицин находит широкое применение при лечении стрептококковых групп В инфекции.

Эритромицин назначают по 0,25–0,5 г 4 раза в день 7–10 дней, возможны аллергические реакции: тошнота, рвота, понос, которые наблюдаются относительно редко.

Джозамицин (вильпрафен) назначается по 1 таблетке (500 мг) 3 раза в день, 7–10 дней. Препарат разрешен к применению при беременности для лечения хламидиоза, уреаплазмоза и микоплазмоза во II и III триместрах, и сведений о его неблагоприятном действии на плод нет.

Кларитромицин (кларид) нельзя применять в I триместре и с осторожностью в более поздние сроки, так как нет данных о возможном действии на плод; назначается по 500 мг в сутки, 7 дней (250 мг 2 раза). Побочные реакции в виде незначительной тошноты, изменения вкуса и крапивницы наблюдаются очень редко.

При тяжелых инфекциях по жизненным показаниям может быть применен внутривенно капельно по 500 мг каждые 12 часов.

К макролидам относят азитромицин (сумамед), хотя он имеет лишь общее сходство с их структурой и является производным азалидов.

Сумамед обладает бактерицидным действием против грам(+) и грам(-) бактерий, против анаэробных бактерий, а также внутриклеточных возбудителей хламидий, микоплазм, уреаплазм и имеет самый низкий среди макролидов индекс токсичности на плод. Принимают его за 1 час до еды или через 2 часа после еды по 500 мг 1 раз в сутки 3 дня (курсовая доза — 1,5 г). Побочные действия те же, что и при других макролидах, и встречаются редко.

Линкосамиды (линкомицин и клиндамицин) — один из эффективных антибиотиков при выявлении стафилококков и дру-

**Таблица 63.** Линкосамиды (стафилококки, и другие грам(+) возбудители, бактероиды, простейшие)

Название	Доза	Курс
Клиндамицин	0,3 г 3 раза per os 0,6 г — 2–3 раза в день в/в, в/м	7 дней 10 дней
Микомицин	0,6 г — 2–3 раза в день в/в, в/м	7 дней

гих грам(+), возбудителей, а также при выявлении анаэробов, бактериоидов. Клиндомицин эффективен при выявлении трихомонад. Он разрешен к применению при беременности (Карпов О.И., Зайцев А.А., 1998).

По данным J. McGregor et. al. (1997), применение клиндамицина по 0,3 г 3 раза, в день перорально в течение 7 дней снизило частоту преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод на 50%. Клиндамицин эффективен при токсоплазмозе, может применяться внутривенно и внутримышечно по 0,6–0,9 г 2–3 раза в день.

Метронидазол — эффективный препарат для лечения инфекционных процессов, обусловленных простейшими (трихомонады, лямблии), а также анаэробов (бактероидов, фузобактерий, клостридий, пептококков, пептострептококков).

**Таблица 64.** Метронидазол (простейшие, анаэробы)

Название	Доза	Курс
Метронидазол	0,5–1,0 г в/в, через 8 часов per os 400 мг 3 раза в день	7 дней
Клион-Д-100	Вагинально	6 дней

Метронидазол действует синергично с антибиотиками в присутствии смешанной (аэробы и анаэробы) флоры. Используется внутривенно капельно в дозе 0,5–1 г (длительность инфузии — 30–40 минут), затем каждые 8 часов по 500 мг. Курс лечения 7 дней. По показаниям можно перейти от внутривенного к таблетированному приему по 400 мг 3 раза в день. Препарат нельзя назначать в I триместре беременности. Побочные действия: тошнота, рвота, диарея, кишечная колика, головокружение, раздражительность, депрессия, полиурия, окрашивание мочи в красно-коричневый цвет, кожная сыпь, крапивница. Побочные действия наблюдаются редко. Метронидазол в сочетании с миконазолом — вагинальные таблетки клион-Д-100 на ночь, курс лечения — 10 дней. Противопоказан в I триместре.

### Противогрибковые препараты

Нередко возбудителями заболеваний женских половых органов могут быть грибы. Полагают, что вагинальный кандидоз является проявлением кишечного кандидоза, который развивается после антибиотиков и при дисбактериозе.

Наиболее эффективным средством лечения микозов является флуконазол (дифлюкан), но в период беременности его можно назначать только при угрожающих жизни грибковых инфекциях.

Эффективным и более безопасным является применение нафамицина (пимафуцин) — полиенового антибиотика группы макролидов. Пимафуцин не всасывается в желудочно-кишечном тракте и с поверхности слизистых оболочек, не угнетает нормальную флору. Выпускается в нескольких формах — вагинальные свечи, мазь и таблетки, что позволяет сделать лечение кандидоза комплексным. Назначается по 100 мг (1 таблетка) 4 раза в сутки 7 дней, вагинально свечи по 100 мг в течение 6–9 дней. Пимафуцин безопасен и может использоваться в течение всей беременности. От таблетированной формы препарата может быть тошнота, диарея. При влагалищном применении — небольшое раздражение, ощущение тяжести.

Безопасно при беременности применение нистатина и нафтидина. Однако эффективность их невелика. Широким спектром действия обладает производное имидазола — клотримазол (ка-

Таблица 65. Противогрибковые препараты

Название	Доза	Курс
Натамицин (пимафуцин)	100 мг 4 раза per os	7 дней
	0,6 2–3 раза в день в/в, в/м	7 дней
Вагинальные свечи: пимафуцин	100 мг 1 раз в день	7 дней
Эконазол 0,15	250 000 Ед.	3 дня
Изоконазол 0,16	500 000 Ед.	7 дней
Клотримазол (производное имидазола)	100 мг	6 дней
	200 мг	3 дня

нестен); свечи вагинальные содержат 100 мг препарата; курс лечения — 6 дней. Противопоказаны в I триместре. Иногда используют для предродовой санации половых путей — одноразовое применение 200 мг клотримазола.

### **9.3. ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

В последние годы в качестве мониторинга за состоянием шейки матки применяется трансвагинальное эхографическое исследование. При этом для оценки состояния истмического отдела шейки матки и в прогностических целях, согласно сводным литературным данным, следует учитывать следующие моменты:

- Длина шейки матки, равная 3 см, является критической для угрозы прерывания беременности у первобеременных и у повторнобеременных при сроке менее 20 недель и требует интенсивного наблюдения за женщиной с отнесением ее в группу риска.
- У женщин с многоплодной беременностью до 28 недель нижнюю границу нормы составляет длина шейки матки, равная 3,7 см для перво- и 4,5 см для повторнобеременных (при трансвагинальном сканировании).
- У многорожавших женщин нормальная длина шейки матки в 13–14 недель составляет 3,6–3,7 см без статистически достоверной разницы у здоровых женщин и пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. На нее указывает укорочение шейки матки в 17–20 недель до 2,9 см.
- Длина шейки матки, равная 2 см, является абсолютным признаком истмико-цервикальной недостаточности и требует соответствующей хирургической коррекции.
- При оценке информативности длины шейки матки необходимо учитывать способ ее измерения, поскольку результаты трансабдоминального ультразвукового исследования

достоверно отличаются от результатов трансвагинального и превышают их в среднем на 0,5 см.

- Ширина шейки матки на уровне внутреннего зева в норме постепенно возрастает с 10-й по 36-ю неделю от 2,58 до 4,02 см.
- Прогностическим признаком угрозы прерывания беременности является снижение отношения длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева до  $1,16 \pm 0,04$  см при норме  $1,53 \pm 0,03$  см.

На изменение рассмотренных выше параметров шейки матки значительно влияют низкое расположение плаценты и тонус матки.

Если трудно оценить клиническую ситуацию и диагноз неясен, E. Guzman et. al. (1994) предлагают во время УЗИ надавить на дно матки: если есть недостаточность шейки, то можно видеть при давлении расширение внутреннего зева.

Еще раз подчеркнем, что ставить диагноз «истмико-цервикальная недостаточность» только по данным УЗИ недостаточно, может быть короткая, но плотная шейка матки. Более точная информация может быть получена только при осмотре шейки матки в зеркалах, при влагалищном исследовании — выявление мягкой и короткой шейки матки.

Показания к хирургическому лечению ИЦН следующие:

- наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов (во II–III триместре беременности);
- прогрессирующая, по данным клинического обследования, недостаточность шейки матки: изменение консистенции, появление дряблости, укорочение, постепенное увеличение «зияния» наружного зева и всего канала шейки матки и раскрытие внутреннего зева.

Противопоказаниями к хирургическому лечению ИЦН служат:

- заболевания и патологические состояния, являющиеся противопоказанием к сохранению беременности (тяжелые формы заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, почек,

- инфекционные, психические и генетические заболевания);
- повышенная возбудимость матки, не исчезающая под действием медикаментозных средств;
  - беременность, осложненная кровотечением;
  - пороки развития плода, наличие неразвивающейся беременности по данным объективного исследования (УЗ-сканирование, результаты генетического обследования);
  - III–IV степень чистоты влагалищной флоры и наличие патогенной флоры в отделяемом канала шейки матки. Следует отметить, что эктопия шейки матки не является противопоказанием к хирургической коррекции ИЦН, если не выделяется патогенная микрофлора.

Хирургическая коррекция ИЦН обычно осуществляется в период от 13 до 27 недель беременности. Срок производства операции следует определять индивидуально, в зависимости от времени возникновения клинических проявлений ИЦН. Результаты микробиологических исследований показывают, что при хирургической коррекции ИЦН позднее 20 недель, а также при пролабировании плодного пузыря в любом сроке беременности

**Таблица 66.** Микрофлора канала шейки матки у беременных с истмикоцервикальной недостаточностью

<b>Возбудители</b>	<b>Количество случаев, %</b>
Эшерихии	17,4%
Клебсиеллы	2,6%
Протей	0,8%
Псевдомонады	–
Стрептококк В	14,8%
Стрептококк Д	1,7%
Микоплазма	39,1%
Грибы	12,3%
Бактероиды	7,8%
Пептострептококки	3,5%

условно-патогенные микроорганизмы высеваются в большом количестве из канала шейки матки значительно чаще по сравнению с оперированными в 13–17 недель беременности.

С целью профилактики внутриматочной инфекции целесообразно производить операцию в 13–17 недель, когда отсутствует значительное укорочение и раскрытие шейки матки. С увеличением срока беременности недостаточность «запирательной» функции истмуса ведет к механическому опусканию и пролабированию плодного пузыря. Это создает условия для инфицирования нижнего полюса его восходящим путем — из нижних отделов половых путей на фоне нарушения барьерной антимикробной функции содержимого канала шейки матки. Помимо этого плодный пузырь, внедряясь в цервикальный канал, способствует дальнейшему его расширению. В связи с этим оперативное вмешательство в более поздние сроки беременности при выраженных клинических проявлениях истмико-цервикальной недостаточности менее эффективно.

Наибольшее распространение получили методы хирургической коррекции ИЦН:

1. Метод зашивания шейки матки круговым кисетным швом по MacDonald's (1957). В асептических условиях шейку матки обнажают с помощью влагалищных зеркал. Щипцами Мюзо захватывают переднюю и заднюю губы шейки матки и подтягивают их кпереди и книзу. На границе перехода слизистой оболочки переднего свода влагалища на шейку матки накладывают кисетный шов, концы нитей завязывают узлом в переднем своде влагалища. В качестве шовного материала можно использовать лавсан, шелк, хромированный кетгут. С целью предотвращения прорезывания тканей при затягивании кисетного шва целесообразно ввести в канал шейки матки расширитель Гегара № 5.
2. П-образные швы на шейку матки по методу А.И. Любимовой и Н.М. Мамедалиевой (1981). В асептических условиях шейку матки обнажают с помощью влагалищных зеркал. Щипцами Мюзо захватывают переднюю и заднюю

губы шейки матки и подтягивают их кпереди и книзу. На границе перехода слизистой оболочки переднего свода влагалища на шейку матки, отступив 0,5 см от средней линии справа, шейку матки прокалывают иглой с лавсановой нитью через всю толщу, произведя выкол в заднем своде. Затем конец нити переводят в боковой свод слева, иглой прокалывают слизистую оболочку и часть толщи шейки матки с выколом в переднем своде на уровне первого вкола. Концы нити берутся на зажим. Вторую лавсановую нить проводят также через всю толщу шейки матки, делая вкол на 0,5 см слева от средней линии. Конец второй лавсановой нити переводят в боковой свод справа, затем прокалывают слизистую оболочку и часть толщи шейки матки с выколом в переднем своде. Концы нити затягивают и завязывают тремя узлами в переднем своде. Во влагалище на 2–3 часа вводится тампон.

**Ведение послеоперационного периода при ИЦН без пролабирования плодного пузыря.** При операции на шейке матки по методам MacDonald's, наложении П-образных швов на шейку матки (по методу Любимовой А.И.) разрешается вставать и ходить сразу после операции. В течение первых 2–3 суток с профилактической целью назначают спазмолитические средства: свечи с папаверином, но-шпу по 0,04 г 3 раза в день. В случае повышенной возбудимости матки целесообразно использовать индометацин в таблетках по 25 мг 4 раза в день или в свечах по 100 мг 1 раз в день 5–6 дней. В этом сроке беременности матка не всегда отвечает на  $\beta$ -миметики. С профилактической целью можно рекомендовать проведение электрофореза магния, иглорефлексотерию.

В первые 2–3 дня после операции проводят осмотр шейки с помощью зеркал, обработку влагалища и шейки матки актинесептом, 3-процентным раствором перекиси водорода, раствором фурацилина 1:5000, борogliцеринном или цигеролом (5–6 мл), миромистином, пливосептом.

Антибактериальную терапию, с учетом чувствительности микрофлоры к антибиотикам, назначают при отягощенном

инфекцией анамнезе, обширной эктопии и при появлении палочкоядерного сдвига в формуле крови. Необходимо учитывать возможность неблагоприятного действия лекарственных средств на плод. В такой ситуации препаратами выбора являются полусинтетические пенициллины, которые находят наиболее широкое применение в акушерской практике. Однако можно использовать также цефалоспорины, макролиды. Наиболее часто больным назначают ампициллин в дозе 2,0 г в сутки в течение 5–7 дней. Одновременно назначают пимафуцин или нистатин. При неосложненном течении послеоперационного периода беременная через 5–7 дней после операции может быть выписана под амбулаторное наблюдение. В амбулаторных условиях осмотр шейки матки производят каждые 2 недели. Лавсановые швы снимают в 37–38 недель беременности. После снятия швов на шейке определяется плотное фиброзное кольцо.

**Ведение послеоперационного периода при ИЦН с пролабированием плодного пузыря.** При пролабировании плодного пузыря методом выбора при хирургической коррекции ИЦН является метод наложения П-образных швов. Методика операции та же, что описана выше, но плодный пузырь заправляют влажным тампоном. Бережно накладывают лавсановые швы и, подтягивая их, осторожно убирают тампон. После операции назначают постельный режим не менее чем на 5–6 дней. Для уменьшения давления подлежащей части и плодного пузыря на нижний сегмент матки ножной конец кровати приподнимают на 25–30 см.

Некоторые исследователи предлагают использовать фолиевский катетер, который наполняют 50 мл физиологического раствора, чтобы отодвинуть пролабированный пузырь, накладывают швы, а затем, перед их затягиванием, убирают катетер. Некоторые предлагают сделать амниоцентез и убрать некоторое количество околоплодных вод, чтобы уменьшить напряжение оболочек, а воды использовать для выяснения инфицированности (Aarts J. et al., 1995; Scheerer L. et al., 1989).

В связи с тем, что при пролабировании плодного пузыря создаются благоприятные условия для инфицирования его ниж-

него полюса, всем беременным проводят антибактериальную терапию. Антибиотик выбирают с учетом чувствительности к нему выделенных бактерий. При микробиологическом исследовании в момент пролабирования плодного пузыря чаще всего обнаруживается ассоциация 2–3 видов микроорганизмов: эшерихии, энтерококк, микоплазмы, стрептококки группы А или В, клебсиеллы и др.

Арсенал антибактериальных средств при беременности ограничен вследствие неблагоприятного влияния некоторых из них на плод. Следует отметить, что антибактериальная терапия часто дает кратковременный эффект. При повторных исследованиях нередко наблюдается смена одних условно-патогенных видов бактерий другими. По-видимому, в условиях длительной госпитализации на фоне сниженного иммунологического статуса создаются условия, благоприятные для селекции госпитальных штаммов микроорганизмов. Элиминация одних видов микроорганизмов с помощью лекарственных средств создает условия для заселения биотопа не обычной условно-патогенной флорой, а устойчивыми к применяемым препаратам госпитальными штаммами условно-патогенных микроорганизмов. Одновременно с антимикробными средствами следует использовать иммуноглобулин в дозе 25,0 мл внутривенно капельно № 3 через день. При снижении уровня IgA могут быть аллергические реакции на иммуноглобулин. Для снижения аллергических реакций можно использовать такие иммуноглобулины, как октагам в дозе 2,5 г 2 раза с интервалом в 1–2 дня, интраглобин 50 мл 2–3 раза с интервалом 1–2 дня. Для профилактики осложнений назначают обильное питье (чай, соки, минеральная вода). Перед введением иммуноглобулина целесообразно ввести антигистаминные средства. Для нормализации иммунитета целесообразно применение имунофана по 1,0 мл внутримышечно 1 раз в день 5–10 дней.

Помимо антибактериальной терапии назначают ежедневную санацию влагалища, обработку шейки матки актенисептом, 3-процентным раствором перекиси водорода, раствором фурацилина 1:5000 и др. Для обработки шейки матки можно исполь-

зовать синтомициновую эмульсию, цигерол, бороглицерин, через 5–6 дней масло шиповника, облепихи. Для профилактики сократительной деятельности матки при сроках беременности более 25–26 недель назначают  $\beta$ -миметики — гинипрал, сальгим, партусистен или бриканил в дозе 0,5 мл в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия внутривенно капельно, а в дальнейшем переходят на таблетированный препарат по 5 мг 4 раза в сутки, постепенно уменьшая дозу до 5 мг в день. Лечение проводят в течение 10–12 дней, одновременно назначают изоптин по 0,04 г 3–4 раза в день. Для более эффективного действия  $\beta$ -миметиков целесообразно еженедельно вводить по 2,0 мл 12,5-процентного 17ОПК в/м. По окончании токолитической терапии или при необходимости уменьшения дозы и длительности применения  $\beta$ -миметиков проводят электрофорез магния, лечение спазмолитиками. При повышенном тоне матки и при сроках беременности менее 25 недель целесообразно провести лечение индометацином в таблетках или свечах, нифедипином, сульфатом магния. Больные с этой патологией должны находиться в стационаре в течение 2–3 недель в зависимости от течения беременности и возможных осложнений. В дальнейшем осуществляют амбулаторное наблюдение за течением беременности: каждые 2 недели производят осмотр шейки матки в зеркалах. Швы снимают в 37–38 недель беременности.

Наиболее частым осложнением после хирургической коррекции ИЦН с использованием лавсановых, шелковых, капроновых швов является прорезывание тканей шейки матки нитью. Это может наступить, во-первых, в том случае, если возникает сократительная активность матки, а швы не сняты; во-вторых, если технически операция выполнена неправильно и шейка матки перетянута швами; в-третьих, если ткань шейки матки поражена воспалительным процессом.

В этих случаях при наложении круговых швов по MacDonald's возможны образования пролежней, а в дальнейшем свищей, поперечные или круговые отрывы шейки матки. При прорезывании П-образных швов разрыв шейки матки происходит в основ-

ном на задней губе, где швы пересекаются. В случае прорезывания швы должны быть сняты. Лечение раны на шейке матки проводят с применением тампонов с цигеролом, синтомициновой эмульсией, маслом шиповника, облепихи.

При наличии патогенной микрофлоры в посевах содержимого канала шейки матки назначают антибиотики с учетом чувствительности к ним выделенных микроорганизмов. В дальнейшем при заживлении раны на шейке матки операция может быть произведена повторно. При невозможности повторной хирургической коррекции показаны консервативная терапия, заключающаяся в длительном соблюдении постельного режима в кровати с приподнятым ножным концом, и назначение медикаментозных средств, направленных на снятие возбудимости матки. Приподнимать ножной конец кровати нельзя при инфицировании, явлениях кольпита.

В последние годы описаны нехирургические методы коррекции. С этой целью применяют различные пессарии. Можно использовать кольцо Гольджи.

Нехирургические методы имеют ряд преимуществ: они бескровны, чрезвычайно просты и применимы в амбулаторных условиях. Обработку влагалища и кольца пессария следует проводить фурацилином и бороглицерином каждые 2–3 недели для профилактики инфекции. Эти методы могут быть использованы при функциональной ИЦН, если наблюдается только размягчение и укорочение шейки матки, но канал шейки матки закрыт, при подозрении на ИЦН, для профилактики раскрытия шейки матки.

При выраженных проявлениях ИЦН эти методы малоэффективны. Вместе с тем кольцевидный пессарий и кольцо Гольджи могут использоваться после зашивания шейки матки для уменьшения давления на шейку матки и профилактики более тяжелых последствий ИЦН (свищи, разрывы шейки матки).

Таким образом, своевременная диагностика ИЦН и рациональная этиотропная терапия с помощью медикаментозных и немедикаментозных средств, направленных на снятие симптомов угрозы прерывания, способствуют пролонгированию беремен-

ности и благоприятным перинатальным исходам. Трудно при этой патологии избежать преждевременных родов, так как они определяются не только ИЦН, но и степенью инфицирования (табл. 67), но можно пролонгировать беременность и получить более благоприятный исход беременности для плода.

**Таблица 67.** Исход беременности для матери и плода в зависимости от характера микрофлоры шейки матки при истмико-цервикальной недостаточности (Мамедалиева Н.М.)

	Нормоциноз влагалища, % (n = 95)	Условно- патогенная флора, % (n = 66)
Самопроизвольный выкидыш	2,1	7,6
Преждевременные роды	8,4	21,2
Перинатальная смертность	–	74,0
Проявления инфекции у новорожденного	–	16,7
Послеродовые воспалительные осложнения	3,1	15,1

#### 9.4. ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Одним из патогенетических путей преждевременных родов, как самопроизвольных, так и индуцированных, являются осложнения течения беременности, обусловленные тромбофилическими нарушениями: отслойка плаценты, задержка внутриутробного развития за счет формирования плацентарной недостаточности, преэклампсия. Состояние системы гемостаза определяет течение беременности для матери и плода. Известно, что среди приобретенных тромбофилий ведущее место занимает антифосфолипидный синдром, и он нередко лежит в основе вышеуказанных осложнений.

В НЦ АГиП ежегодно получают помощь до 200 женщин с этой патологией. Если проводятся регулярно контроль системы гемостаза и адекватное лечение при выявлении нарушений гемостазиограммы, то все беременности завершаются рождением здорового ребенка. Там, где проводится нормализация параметров гемостаза с I триместра беременности, практически нет токсикозов второй половины беременности и практически нет пациенток с тяжелыми степенями задержки внутриутробного развития плода. А именно из-за этой патологии в Центре проведено 20% преждевременного родоразрешения у женщин, поступивших с уже развившимися осложнениями.

Доминирует точка зрения, согласно которой в организме беременной женщины создаются определенные условия для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Это выражается в повышении общего коагулянтного потенциала (суммарная активность факторов свертывания), а также в функциональной активности тромбоцитов при некотором снижении их количества, снижении фибринолитической активности при увеличении ПДФ, снижении активности АТ III при некотором уменьшении его содержания. Эти особенности носят компенсаторно-приспособительный характер и необходимы как для нормального формирования фетоплацентарного комплекса, так и для ограничения кровопотери в родах. В активации системы гемостаза большую роль играют изменения общей гемодинамики в организме беременной женщины. Для нормального функционирования фетоплацентарной системы в условиях высокого коагуляционного потенциала крови вступают в действие компенсаторно-приспособительные механизмы функционирования плаценты: увеличение количества терминальных ворсин малого калибра с гиперплазией и периферическим расположением капилляров, уменьшение толщины плацентарного барьера с истончением синцития, образование синцитиокапиллярных мембран, синцитиальных узелков.

Особенности функционирования системы гемостаза связаны с определенными изменениями в системе спиральных артерий матки. Это — инвазия клеток трофобласта в стенку спираль-

ных артерий, замещение внутренней эластичной мембраны и внутренней медики толстым слоем фибрина, нарушение целостности эндотелия и обнажение коллагенных субэндотелиальных структур. В этом процессе имеет значение и разворачивание межворсинчатого пространства с присущими ему морфологическими и гемодинамическими особенностями.

Особенности системы гемостаза при физиологически протекающей беременности определяются формированием маточно-плацентарного круга кровообращения.

Уровень тромбоцитов при неосложненном течении беременности остается практически неизменным. При беременности наблюдается возрастание коагулянтного потенциала, организм как бы готовится к возможному кровотечению в процессе родов. Отмечено возрастание всех факторов свертывания, за исключением факторов XI и XIII (табл. 68).

Увеличение уровня фибриногена начинается с 3-го месяца беременности, и, несмотря на увеличение объема циркулирую-

Таблица 68. Факторы свертывания крови и их ингибиторы при беременности

Факторы свертывания крови	В норме вне беременности	В конце неосложненной беременности
Фибриноген, мг/мл	200–450	400–650
Фактор II	75–125	100–125
Фактор V	75–125	100–150
Фактор VII	75–125	150–250
Фактор VIII	75–125	200–500
Фактор IX	75–125	100–150
Фактор X	75–125	150–250
Фактор XI	75–125	50–100
Фактор XII	75–125	100–200
Фактор XIII	75–125	35–75
Антитромбин III	85–110	75–100
Протеин S	80–120	60–80
Протеин C	65–145	70–150

шей плазмы, уровень фибриногена в конце беременности увеличивается не менее чем в 2 раза по сравнению с небеременным состоянием. Увеличивается активность фактора VIII.

Коагуляционный потенциал крови возрастает еще и в связи с тем, что снижается уровень антитромбина III; протеин С повышается в основном в послеродовом периоде, а протеин S снижен при беременности и значительно снижен после родов.

При беременности отмечено снижение фибринолиза в конце беременности и в процессе родов. Отмечено небольшое увеличение ПДФ в последние месяцы беременности.

Мы полагаем, что исследование системы гемостаза должно стать обязательным в акушерской практике, иначе мы никогда не снизим частоту токсокозов, задержки внутриутробного развития, хронической гипоксии плода, отслоек плаценты, а значит, и частоту досрочного родоразрешения. Инфекционные осложнения при беременности всегда сопровождаются изменениями в системе гемостаза, вплоть до развития острого ДВС-синдрома.

Применение адекватной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии позволяет снизить частоту и тяжесть многих акушерских осложнений, в том числе и преждевременных родов. Существенным компонентом профилактики преждевременного родоразрешения является профилактика и лечение плацентарной недостаточности.

Диагноз «плацентарная недостаточность» (ПН) при выраженной задержке внутриутробного развития плода установить не сложно, гораздо труднее выявить ее начальные проявления, когда недостаточность плаценты реализуется на уровне расстройств метаболических реакций в организмах матери и плода. Именно поэтому диагноз должен устанавливаться на основании комплексного обследования беременных, данных тщательно собранного анамнеза, с учетом условий жизни и труда, вредных привычек, экстрагенитальных заболеваний, особенностей течения и исходов предыдущих беременностей, а также результатов лабораторных методов исследования.

Комплексное обследование фетоплацентарного комплекса должно включать:

- оценку роста и развития плода путем тщательного измерения высоты дна матки с учетом окружности живота и массы тела беременной;
- ультразвуковую биометрию плода;
- оценку состояния плода посредством изучения его двигательной активности и сердечной деятельности (КТГ, эхокардиография, определение биофизического профиля плода, в некоторых случаях — кордоцентез);
- ультразвуковую оценку состояния плаценты (локализация, толщина, площадь, объем материнской поверхности, степень зрелости, наличие кист, кальциноз). Для первичной ПН, осложняющей течение беременности, при наличии невынашивания в анамнезе женщины, характерны низкая имплантация плодного яйца, отставание его размеров от гестационного срока, нечеткая визуализация на ранних сроках беременности, наличие участков отслойки и плацентация по передней стенке;
- изучение плацентарного кровообращения, кровотока в сосудах пуповины и крупных сосудах плода, ультразвуковую доплерометрию. Гемодинамические нарушения маточно-плацентарного комплекса методом доплерометрии можно выявить уже в 16–19 недель беременности. Снижение диастолического компонента кровотока и соответствующее повышение систоло-диастолического отношения в маточной артерии уже в 10–14 недель является наиболее ранним признаком нарушения кровообращения в системе мать—плацента—плод. Точность метода при патологических изменениях кровотока составляет 80%. При внутриутробной гипоксии и синдроме задержки плода также информативны показатели фракций выброса сердца плода. Крайне неблагоприятный признак для плода — появление критических показателей плодово-плацентарного кровообращения. При выраженной внутриутробной гипоксии кровотоков в фазу диастолы прекращается и приобретает обратное направление. В подобной ситуации, по

данным I. Vladimiroff (1987), в 70% случаев смерть плода наступает в течение 4–5 дней. Прогноз для плода тем неблагоприятнее, чем в более ранние сроки беременности он обнаруживается. Поэтому при выявленных критических нарушениях фетоплацентарного кровотока обоснованным является экстренное родоразрешение;

- определение уровня гормонов в крови и специфических белков беременности в динамике: ПЛ, эстриол, кортизол, ТБГ (трофобластический  $\beta$ -1-гликопротеин), ПАМГ (плацентоспецифический  $\alpha$ -1-микроглобулин).

Трофобластический  $\beta$ -глобулин (ТБГ) считается специфическим маркером плодовой части плаценты и синтезируется клетками цито- и синцитиотрофобласта. В динамике физиологической беременности его содержание прогрессивно увеличивается в сроках от 5–8 до 37 недель. Наиболее неблагоприятными для прогноза развития плацентарной недостаточности и перинатальной патологии при невынашивании беременности являются низкие уровни секреции ТБГ (в 4 и более раз по сравнению с нормой) с I триместра беременности, не имеющие выраженной тенденции к нарастанию во II и III триместрах. Чаще всего снижение уровня ТБГ с I триместра беременности определяется в случаях низкой плацентации (по данным УЗИ) или явлениях отслойки хориона, когда беременность протекает с угрозой прерывания, имеющей рецидивирующий характер. Трофобластический  $\beta$ -глобулин может быть маркером преждевременных родов (Посисеева Л.В. и соавт., 2004).

Плацентоспецифический  $\alpha$ -микроглобулин (ПАМГ) секретируется децидуальной оболочкой и является маркером материнской части плаценты, в отличие от ТБГ. При физиологической беременности уровень ПАМГ в крови не превышает 30 г/л, в то время как при первично формирующейся ПН концентрация этого белка изначально высока и не имеет тенденции к снижению в динамике беременности. Наибольшую прогностическую и диагностическую ценность имеют результаты определения ПАМГ во II и III триместрах, при этом резкое возрастание его уровня (до 200 г/л) позволяет прогнозировать перинатальную патологию вплоть до ан-

тенатальной гибели плода с высокой достоверностью (до 95%) и может быть маркером преждевременных родов.

В диагностике нарушений состояния плода при ПН большую ценность представляет определение концентрации  $\alpha$ -фетопротеина (АФП), которая четко коррелирует со сроком гестации и массой тела плода. Изменения физиологического уровня АФП в процессе беременности как в сторону его повышения, так и в сторону понижения свидетельствуют не только о пороках развития, в том числе и генетических, но и о выраженных нарушениях метаболических реакций в организме плода. Таким образом, диагноз «плацентарная недостаточность» устанавливается на основании динамического, комплексного обследования, включающего клинико-лабораторные данные, исследования гормональной, транспортной, белково-синтезирующей функции плаценты, оценки состояния плода по данным функциональных методов.

В связи с большими компенсаторными возможностями плаценты плацентарная недостаточность поддается терапевтической коррекции. Лечение плацентарной недостаточности начинается с устранения или уменьшения отрицательного воздействия на функцию плаценты осложнений беременности и экстрагенитальных заболеваний.

Важным моментом является проведение общегигиенических мероприятий: устранение физических и эмоциональных нагрузок, соблюдение постельного режима при угрозе прерывания, включение в рацион питания продуктов, содержащих большое количество белка.

Основу терапии плацентарной недостаточности составляют мероприятия, направленные на улучшение маточно-плацентарного кровотока. Препараты, применяемые с этой целью, расширяют сосуды в системе маточно- и плодово-плацентарного отделов, расслабляют мускулатуру матки, улучшают реологические и коагуляционные свойства крови в системе мать—плацента—плод.

С этой целью применяют небольшие дозы  $\beta$ -миметиков, антиагреганты (курантил, аспирин, реополиглюкин). При изменениях гемостазиограммы показана терапия низкомолекулярными гепаринами.

Положительный эффект получен при использовании кокарбоксилазы, сигетина, карнитина, пирацетама.

Учитывая патогенез развития плацентарной недостаточности, представляется важным воздействие на плацентарный кровоток с целью профилактики и лечения данной патологии. Для этого успешно применяется актовегин — депротеинизированный гемодиализат, влияющий непосредственно на клеточный обмен путем повышения поступления и утилизации кислорода и улучшения транспорта и утилизации глюкозы. Кроме того, актовегин стимулирует активность ферментов окислительного фосфорилирования. Препарат назначают по 5 мл внутривенно капельно в 5-процентном растворе глюкозы 250 мл или в физиологическом растворе 0,9-процентного хлорида натрия через день в количестве 5–7 введений. Побочных явлений при введении актовегина не отмечено.

Основанием для включения в терапию ПН инстенона послужили данные ряда исследователей о его благоприятном действии при хронической гипоксии плода. Инстенон является комбинированным активатором кровообращения и метаболизма головного мозга и состоит из трех компонентов: этамина — активатора лимбико-ретикулярных структур мозга, гексабендина — стимулятора анаэробного окисления, этофиллина — препарата, который вызывает оптимизацию метаболизма и способствует увеличению перфузионного давления в сосудах, не влияя на артериальное давление. Инстенон вводится внутривенно капельно в дозе 2 мл в 200 мл 0,9-процентного раствора хлорида натрия 1 раз в сутки в течение 5 дней или через день 1 раз в сутки до клинического улучшения. При этом иногда отмечаются побочные явления в виде головной боли, тошноты, избежать которых возможно при медленном введении препарата.

Применяют также растворы аминокислот (инфезол, левамин по 400 мл). Длительность лечения зависит от степени выраженности страдания плода и степени гипотрофии плода.

Поскольку при плацентарной недостаточности происходит нарушение метаболических реакций в организме матери и пло-

да на различных уровнях, следует в общую схему лечения включать препараты, нормализующие процессы биоэнергетики на клеточном уровне, стимулирующие биосинтетические процессы при ПН и хронической гипоксии плода и назначаемые поочередно комплексами — так называемая метаболическая терапия. Успешно применяется троксевазин — препарат, содержащий флавоноиды и являющийся производным витаминов группы В. Выбор препарата основывается на его свойствах улучшать процессы микроциркуляции на уровне капилляров, участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, расстройства которых наблюдаются при привычном невынашивании и сопровождаются развитием внутриутробной гипоксии плода. Кроме того, немаловажное значение имеет антиокислительная способность троксевазина, предохраняющая от окисления аскорбиновую кислоту и адреналин в организме, а также его противовоспалительное действие.

При неэффективности медикаментозной терапии можно рекомендовать проведение курса плазмафереза. Включение дискретного ПА в сочетании с 10-процентным раствором ГЭК (инфузола) в комплексную терапию беременных с плацентарной недостаточностью дает быстрый и достаточно стойкий клинический эффект, способствует улучшению течения беременности и состояния внутриутробного плода, позволяет довести беременность до срока родов с хорошими исходами для матери и новорожденного и в конечном счете позволяет значительно снизить перинатальную смертность.

## **9.5. ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Чтобы избежать раннего родоразрешения и перинатальной смертности при многоплодии, многие исследователи предлагают более интенсивное наблюдение за состоянием матери и плодов, чем это принято в рутинной практике при одноплодной беременности.

Многие исследователи отмечают, что большинство случаев перинатальной смертности наблюдается при преждевременных родах до 29 недель беременности, и предлагают при двойнях госпитализацию с 25 до 30 недель беременности (Hawgulyshyn et al., 192; Chervenak F. et al., 1984; MacLennan A. et al., 199).

В мультицентровом рандомизированном исследовании, в котором участвовали 11 госпиталей Австралии, оказалось, что частота осложнений в родах была одинакова в группе женщин, которых профилактически госпитализировали и которых наблюдали в домашних условиях, а частота преждевременных родов и поступления детей в реанимационные отделения была выше у женщин с профилактической госпитализацией.

Аналогичные данные были получены K. Leveno et al. (1990), M. Saunders et al. (1985). Мы полагаем, что необходимость госпитализации решается индивидуально для каждой беременной. Если может быть предоставлен благоприятный режим отдыха для беременной в домашних условиях, при отсутствии осложнений, рутинная госпитализация необязательна.

Профилактическое назначение токолитиков при многоплодии предлагалось многими исследователями с разной степенью успеха. По данным M. Marivate и R. Norman (1982), профилактический токолиз позволил снизить частоту преждевременных родов и увеличить выживаемость детей. Другие исследователи не получили эффекта от использования  $\beta$ -миметиков (Sevitz H. et al., 1981). Принимая во внимание побочные действия  $\beta$ -миметиков на сердечно-сосудистую систему матери, M. Katz et al. (1981) используют токолитики только в случае появления симптомов угрожающих преждевременных родов. Мы полагаем, что при двойнях часто повышен тонус матки, а  $\beta$ -миметики даже при внутривенном введении снижают амплитуду схваток, тонус же остается долго повышенным, и поэтому они менее эффективны, чем индометацин или нифедипин.

Однако в профилактике плацентарной недостаточности  $\beta$ -миметики в небольших дозах могут быть использованы, но не более 2–3 недель.

Мы полагаем, что возможно использовать последовательно разные токолитические средства, исходя из конкретной клинической ситуации, если повышен тонус матки или возникли схватки.

Много дебатов в литературе об использовании профилактических швов на шейку матки. Получены неоднозначные данные (Goldman G. et al., 1989; Mordel N. et al., 1993). Мы полагаем, что оценка состояния шейки матки при многоплодии должна быть обязательной с помощью и трансвагинального УЗИ, и мануального исследования. При многоплодной беременности более чем у трети женщин возникают явления истмико-цервикальной недостаточности, но при более поздних сроках беременности, чем это обычно бывает у женщин с несостоятельной шейкой матки.

В этих ситуациях мы накладывали швы на шейку матки, но снимать их, как правило, приходится раньше, чем при одноплодной беременности, так как при разрывании нижнего сегмента могут возникать боли, нередко в 33–35 недель. С профилактической целью при состоятельной шейке матки накладывать швы нецелесообразно. Это может быть связано с целым рядом осложнений для матери и плода.

При ведении беременности с тройней или четверней возникают еще большие проблемы, чем при ведении беременности с двойней. Для таких беременностей характерны более ранние преждевременные роды и более высокая перинатальная смертность.

По данным Ron E. et al. (1981), при ведении беременности у 29 женщин с тройней и у 6 женщин с четверней тактика была следующая: госпитализация в начале III триместра или раньше, если возникали осложнения; профилактически всем со II триместра назначали  $\beta$ -миметики в таблетках, а при возникновении схваток — внутривенно; 2 раза в неделю все получали инъекции гидроксипрогестерона с середины II триместра до зрелости легких плодов; дексаметазон для профилактики РДС — как только были зарегистрированы схватки по монитору. Швы на шейку матки накладывали при несостоятельности шейки матки — укорочение, размягчение и открытие шейки матки, при от-

сутствии регистрируемой сократительной деятельности матки. Частота родоразрешения путем кесарева сечения составила 44%, и перинатальная смертность 185‰.

По данным G. Holcberg et al. (1982), из 31 беременности с тройней — все беременные госпитализированы с середины II триместра — исход беременности был лучше у беременных с более длительной госпитализацией. Все роды преждевременные и в 32% случаев оперативные — путем кесарева сечения. В процессе беременности кроме угрозы прерывания 47% имели преэклампсию, 29% — анемию, 13% — атоническое кровотечение после родов. Перинатальная смертность 312‰, причем только один ребенок умер от пороков развития, все остальные — из-за недоношенности и осложнений в связи с этим.

Loucoroulas A et al. (1982) сообщили о наблюдении 35 беременных: 27 — с тройней, 7 — с четверней и 1 — с пятерней. У 6 с тройней беременность была самопроизвольной, у остальных — после репродуктивных технологий. Постельный режим рекомендован всем, как только был поставлен диагноз. Госпитализация — с 28 недель или раньше, если возникали осложнения. Профилактика РДС дексаметазоном в 26–28 недель и повторно через неделю; назначали фенобарбитал по 30 мг 3 раза в день с 26–28 недель (для снижения уровня билирубина у плодов); швы на шейку не накладывали и рутинно  $\beta$ -миметики не назначали. Кесарево сечение — у 42%, и перинатальная смертность — у 148‰.

Анализируя эффективность разных протоколов ведения беременности при многоплодии более двух плодов, Goldman G. et al. (1989) оценили эффективность профилактического наложения швов на шейку матки. У 12 беременных с тройней и у 3 с четверней профилактически накладывали швы на шейку матки, а у 10 беременных с тройней и у 2 с четверней провели тот же протокол ведения, но без наложения швов на шейку матки. Авторы нашли, что в группе женщин со швами на шейке матки исход беременности был лучше: больше срок беременности, масса плодов и выше оценка по шкале Апгар, ниже перинатальная смертность.

По данным S. Lipitz et al. (1989), профилактическое наложение швов не играет роли в исходе беременности для плода, большее значение имеет родоразрешение путем операции кесарево сечение.

Интересные данные по ведению беременности у 10 женщин с четверней представили J. Elliott и T. Radin (1992): постельный режим на дому с 16 недель, мониторинг сократительной деятельности матки на дому, использование токолитиков (тербуталин внутривенно через перфузор), контроль гемостазиограммы и включение профилактических доз аспирина. Исход беременности был благоприятным у всех женщин, без перинатальных потерь.

Большинство авторов обращают внимание на неблагоприятные исходы для плода при многоплодных беременностях. По данным R. Gonen et al. (1990), хотя перинатальная смертность в их наблюдениях была 51,5%, частота РДС составила 43%, бронхопальмональная дисплазия — 6%, ретинопатия — 3%, внутрижелудочковые кровоизлияния — 4%, кровоизлияние в мозг — 2%. При катамнезе этих детей через 10 лет 22% детей имели нарушения психофизического развития и 2 детей были тяжелые инвалиды. Авторы считают, что при ведении женщин с многоплодием необходим контроль более интенсивный, чем при одноплодной беременности, показана ранняя госпитализация, родоразрешение путем операции кесарево сечение, и необходимо наличие высокопрофессиональной помощи неонатолога.

Под нашим наблюдением за последние 3 года было 128 беременных с двойней, 9 — с тройней и 2 с четверней.

Основываясь на своем опыте ведения и на анализе данных литературы, мы применяли следующий протокол ведения:

1. Исключить физическую нагрузку дома и на работе. Отдых по возможности в дневное время.

2. Помимо общепринятого протокола ведения беременных женщин необходимо более частое УЗИ для выявления характера плацентации: монохориальная, бихориальная и т. д., биометрии плодов для оценки их роста, отсутствия аномалий, фетофетальной трансфузии.

Контроль гемостазиограммы — более тщательный при редукции эмбрионов или смерти одного из плодов, так как возможны

тромбофилические и коагулопатические нарушения. Оценка кровотока плодов методом доплерометрии, КТГ плодов — более частая, чем при одноплодной беременности, особенно при возникновении осложнений.

3. Оценка шейки матки с 15—16 недель трансвагинальным УЗИ и мануальным исследованием — для выявления проявлений несостоятельности шейки матки. Швы на шейке матки накладывали при явлениях истмико-цервикальной недостаточности. Снимали швы в 33—35 недель при возникновении болей или схваток.

4. Профилактика плацентарной недостаточности с I триместра беременности: актовегин, курантил, троксевазин, кокарбоксилаза. Во II и III триместрах можно применять инстенон, пираретам, антиоксиданты.

5. Госпитализация при возникновении осложнений, плановая госпитализация при двойне в 35—36 недель, при тройне — с 28 недель, при четверне и более — с 24 недель беременности.

6. Применение токолитических средств индивидуально, с учетом особенностей проявлений угрозы прерывания. Если токолиз внутривенный, целесообразно ограничить объем вводимых растворов, используя перфузор.

7. Профилактика РДС плода с 27 недель беременности. Вопрос о дозах дексаметазона при многоплодии не решен, рекомендуют те же дозы, что и при одноплодной беременности. Насколько это эффективно — неизвестно. Рандомизированных исследований по этому аспекту нет.

8. Мы проводим оперативное родоразрешение при наличии трех и более плодов. При двойне вопрос о родоразрешении решается индивидуально, с учетом возраста, паритета, анамнеза и предлежания плодов. При тазовом предлежании проводим кесарево сечение. Оперируем с началом родовой деятельности или при преждевременном излитии вод, с учетом зрелости легких плода.

Перед операцией необходим гемостазиологический контроль, должна быть заготовлена плазма, так как возможны гипотонические и коагулопатические кровотечения.

9. Необходимо наличие хорошо организованной службы реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Можно, конечно, совершенствовать протокол ведения женщин с многоплодием, но, несмотря на все попытки акушеров, ведение таких беременных всегда очень сложная задача, и не всегда успешно решаемая.

Многоплодие самопроизвольное встречается нечасто, а в последние годы резко возросло многоплодие ятрогенное, как результат новых репродуктивных технологий. Очень жаль, что эти технологии применяются не всегда разумно, создавая больше проблем, чем они решают. Очень часто мы имеем многоплодные беременности в результате ЭКО у женщин с пороками развития матки, с истмико-цервикальной недостаточностью, с рубцами на матке от предшествующих операций, с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями. Поскольку главный риск неблагоприятных исходов беременности после ЭКО определяется 5–6-кратным увеличением уровня недоношенности и низкой массой тела при рождении, связанных с 27-кратным увеличением риска многоплодной беременности, то основные меры по профилактике неблагоприятных исходов после применения ЭКО следует направить на снижение частоты многоплодных беременностей. Этого можно достичь снижением числа переносимых эмбрионов до двух, а в идеале ограничиться одним (Фролова О.Г. и соавт., 2001). Успехи применения ЭКО должны быть достигнуты не числом переносимых эмбрионов, а более тщательной подготовкой к беременности, совершенствованием эмбриологии и тактики ведения беременности.

## **9.6. ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПУТЕМ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

Реальные возможности снизить частоту преждевременных родов и улучшить показатели перинатальной заболеваемости и смертности заключаются в более качественном наблюдении в процессе беременности. Для этого мы предлагаем план ведения беременных женщин, применяемый в настоящее время согласно приказам МЗ РФ, несколько изменить, усилить новыми методами оценки со-

стояния плода и маркерами преждевременных родов, основанными на анализе причин преждевременного родоразрешения, будь то самопроизвольные или индуцированные преждевременные роды.

1. При взятии на учет беременной женщины проводится тщательный анализ анамнестических данных.

- Социальное положение:

- наличие профессиональных вредностей; если есть — уточнить, какие: химические, физические, стрессовые ситуации;
- семейное положение, желанная или нежеланная беременность, есть ли поддержка отца ребенка; взаимоотношения в семье;
- вредные привычки — курение, алкоголь, наркотики — не только у женщины, но и у отца ребенка, в семье.

- Медицинский анамнез:

- перенесенные соматические заболевания, есть ли хронические заболевания, частота обострений; гинекологические заболевания, в том числе воспалительные, передаваемые половым путем;
- медицинский анамнез семьи; есть ли хронические, наследственные заболевания у ближайших родственников; были ли проблемы вынашивания беременности у матери, сестер; генетический анамнез семьи.

- Характер менструальной функции.

Время менархе, особенности становления цикла, длина цикла, болезненность, длительность кровотечения. Уточнить характеристику последних двух-трех менструальных циклов, предыдущие методы контрацепции, за сколько времени до беременности они были прекращены. Дата последней менструации.

- Акушерский анамнез.

Дата, исход всех предшествующих беременностей, в том числе аборт, выкидышей, в какие сроки беременности. Особенности течения беременностей и исход родов, осложнения, способ и характер родоразрешения: преждевременные роды, преждевременное излитие вод, предлежание плаценты, отслойка плаценты, гестоз, задержка внутриутробного развития; тип родов: са-

мопроизвольные, индуцированные, щипцы (не было ли разрывов шейки, дистоция плечиков, кровотечения), кесарево сечение (уточнить показания, разрез на матке, послеоперационные осложнения, тип заживления). Исход родов для ребенка: масса, рост, оценка по Апгар, неонатальные осложнения.

Наличие в анамнезе поздних выкидышей и преждевременных родов — значительный фактор риска, в 40% случаев можно ждать досрочного прерывания беременности.

## 2. Первичный пренатальный скрининг:

- обратить внимание на возраст (до 20 лет и после 35 лет, увеличение риска ПР);
- измерить АД, пульс;
- определить характер телосложения, наличие гирсутизма;
- особенности щитовидной железы;
- состояние молочных желез;
- оценить соматическое здоровье.

При гинекологическом осмотре обратить внимание на характер строения наружных половых органов, нет ли кандилом, герпетических высыпаний.

При осмотре в зеркалах определить состояние шейки матки (длинная, короткая, есть ли разрывы, эктопия, наличие кандилом, герпеса и других нарушений на шейке матки, наличие цервицита), нет ли аномалий развития во влагалище, шейке матки (перегородка, два зева).

Необходимо взять анализы: исключить гонорею, хламидиоз, трихомониаз, бактериальный вагиноз, стрептококк группы В, уреоплазмоз, кандидоз. Необходимо сделать рар-тест.

При бимануальном исследовании: оценить размеры матки, соответствие размеров дате задержки менструации; наличие опухолей матки, придатков; состояние матки — в тонусе или нет.

## 3. Лабораторные исследования в первый пренатальный осмотр:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (белок, глюкоза);
- определение группы крови и Rh-принадлежности;
- если кровь женщины O (I) группы, а у мужа A (II) или B (III), анализ крови на групповые иммунные антитела;

- если кровь Rh-отрицательная, а у мужа Rh-положительная — анализ крови на Rh-антитела;
- анализ крови на RW, ВИЧ, HBsAg, HCV;
  - анализ крови на антитела к краснухе, токсоплазмозу, цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса;
  - гемостазиограмма (которая включает уровень фибриногена, ТЭГ, агрегацию тромбоцитов, маркеры ДВС), маркер развития плацентарной недостаточности и гестозов. Выявление тромбофилии требует уточнения причины тромбофилии и проведения адекватной терапии;
  - определение уровня трофобластического  $\beta$ -гликопротеина как маркера развития плацентарной недостаточности; снижение уровня ТБГ в сроках беременности 5–8, 17–20 недель в 2–4 раза связано с риском досрочного прерывания беременности;
  - анализ мочи, посев мочи для выявления бактериурии. При выявлении бактериурии, даже асимптомной, необходимо лечение для профилактики пиелонефрита — преждевременных родов. Анализы мочи должны быть сделаны при каждом визите к врачу. При повышенном уровне лейкоцитов в осадке мочи необходим бактериологический посев мочи;
  - ультразвуковое исследование; если первое исследование проводится в I триместре, уточнить: срок беременности и соответствие размеров плодного яйца сроку задержки менструации с учетом характера менструального цикла; одноплодная или многоплодная беременность; характер хориона, наличие ретрохориальных гематом, наличие или отсутствие желточного мешка; сердцебиение эмбриона; длину шейки матки (оценка длины шейки матки проводится с использованием трансвагинального датчика).

Если первое УЗИ проводится в более поздние сроки беременности, необходимо: исключить пороки развития плода; определить соответствие размеров плода сроку беременности, состояние и положение плаценты, количество околоплодных вод, длину шейки матки.

В группах высокого риска и при выявлении маркеров неблагоприятного течения беременности — провести курс лечения или профилактики обострений бактериально-вирусной инфекции и плацентарной недостаточности. Все инфекции, выявленные при первом пренатальном визите, необходимо лечить, так как при наличии любой инфекции есть риск прерывания беременности и внутриутробной инфекции у новорожденного.

Дальнейшее наблюдение — с учетом риска преждевременных родов.

1. В 15–20 недель:

- уточнить состояние шейки матки, нет ли явлений истмико-цервикальной недостаточности (мануальное исследование шейки матки — размягчение, укорочение, открытие, и трансвагинальное УЗИ — укорочение шейки и состояние внутреннего зева). При необходимости провести хирургическое лечение ИЦН;
- сделать мазки на флору. При нормальном уровне лейкоцитов этим можно ограничиться, при повышенном уровне лейкоцитов в мазке из «С» и «V» показано бактериологическое исследование. ПЦР-диагностика, исключение хламидий, уреаплазмы, стрептококка группы В, вагиноза и др. При необходимости провести лечение;
- провести тест на исключение болезни Дауна ( $\alpha$ Fp,  $\beta$ XГ и E<sub>2</sub>), при необходимости (возраст, анамнез) в эти сроки проводится амниоцентез.

2. В 24 недели беременности:

- сделать тест на толерантность к глюкозе;
- оценить состояние шейки матки при трансвагинальном УЗИ и в группах риска при мануальном исследовании (беременные с пороками матки, с предшествующими преждевременными родами и поздними выкидышами, с гиперандрогенией, с многоплодной беременностью, после конизации шейки матки) исключить угрозу прерывания по состоянию шейки матки;

- исключить наличие инфекции во влагалище и шейке матки: кандидоз, вагиноз, стрептококк группы В. В группах риска прерывания провести определение маркеров преждевременных родов: фибронектина и/или PL-6 в слизи цервикального канала;
- при отрицательных результатах тестов на наличие антител к краснухе, токсоплазмозу, ЦМВ и ВПГ в I триместре провести повторный скрининг;
- сделать посев мочи;
- оценить состояние плода, соответствие размеров плода сроку беременности; методом доплерометрии оценить плодово-плацентарный и маточно-плацентарный кровоток, соответствие их данных сроку беременности;
- провести анализ крови (для исключения анемии) и гемостазиограмму.

При выявлении каких-либо отклонений проводится соответствующее лечение. Необходимо рассказать беременной о симптомах угрожающих преждевременных родов (напряжение матки, боли в спине и внизу живота, увеличенное количество вагинальных белей, появление схваток и др.) и объяснить, что нужно делать при появлении этих симптомов и как их избежать.

3. С 28 до 32 недель беременности необходим контроль сократительной деятельности матки, характера двигательной активности плода. При появлении симптомов угрозы преждевременных родов показана госпитализация и соответствующее лечение с профилактикой РДС плода.

Кроме того:

- женщинам с Rh-отрицательной кровью при отсутствии антител провести профилактику Rh-сенсibilизации;
- контролировать АД, прибавку массы тела;
- сделать анализ гемостазиограммы;
- оценить состояние шейки матки при трансвагинальном УЗИ в группах риска;
- исключить вагинальную инфекцию, а при выявлении ее провести соответствующую терапию;

- оценить маркеры преждевременных родов:
  - ◇ фибронектин или IL-6 в слизи цервикального канала;
  - ◇ уровень провоспалительных цитокинов в крови (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6);
  - ◇ уровень кортикотропин-релизинг-гормона в крови;
  - ◇ уровень эстриола в слюне.

При выявлении отклонений и появлении маркеров преждевременных родов показана госпитализация. Целесообразно провести профилактику плацентарной недостаточности в группах риска развития этой патологии.

#### 4. *В 34–37 недель:*

- оценить характер сократительной деятельности матки и двигательной активности плода;
- сделать кардиотокографию плода, оценить его состояние;
- провести анализ крови для исключения анемии;
- анализ мочи (белок, сахар, уровень лейкоцитов); при повышенном уровне лейкоцитов — бактериологический посев мочи, анализ мочи по Нечипоренко;
- сделать гемостазиограмму;
- провести исследование крови на резус- и групповые антигены (если показано);
- вагинальные мазки; если высокий уровень лейкоцитов, то проводится дополнительное обследование: бактериологический посев и ПЦР для выявления характера инфекции и соответствующее лечение.

В 37 недель — обследование на RW, ВИЧ, HBsAg, HCV; направление на родоразрешение.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К I ЧАСТИ

*Абрамченко В.В. и др.* Опыт ведения преждевременных родов // Акуш. и гин. — 1984. — № 12. — С. 39–42.

*Балыева Ж.З.* Клинико-морфологические параллели при исследовании плаценты у первобеременных женщин с преждевременными родами: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.

*Боров В.И.* Активность окситоциназы и холинэстеразы в крови беременных женщин и рожениц, значение окситоцинового теста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1966.

*Вавилова Л.В.* Некоторые особенности течения и ведения преждевременных родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1978.

*Воронцова Г.М.* Акупунктура в лечении и профилактике нарушений сократительной деятельности матки: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1982.

*Высоцкий С.Ф.* Частота и причины невынашивания в городской и сельской местности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1982. — 17 с.

*Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н.* Введение в перинатальную медицину. — М.: Медицина, 1978. — 294 с.

*Георгиев Г. и др.* Цит. по работе Расуловой М.Х., 1987.

*Голота В.Я. и др.* Преждевременные роды. — Киев: Здоровья, 1986. — 294 с.

*Голумб С.Б.* Активность окситоциназы в крови при нормальной беременности и в родах // Вопр. охр. мат. — 1976. — № 7. — С. 70–72.

*Голумб С.Б., Кошелева Н.Г.* Активность термостабильной щелочной фосфатазы и окситоциназы при угрожающем прерывании беременности поздних сроков // Акуш. и гин. — 1978. — № 11. — С. 57–60.

*Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д.* Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада-Х, 2004.

*Добрица В.П.* Современные иммуномодуляторы для клинического применения. — СПб., 2001.

*Зайцев Л.М. и др.* Динамика показателей сократительной деятельности матки при физиологических родах // Акуш. и гин. — 1988. — № 2. — С. 35–40.

*Захарова О.И.* Функциональное состояние коры надпочечников при физиологическом течении беременности и у беременных групп «высокого риска» развития акушерских осложнений: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987.

*Караш Ю.М.* Методика клинической оценки сократительной деятельности матки в родах // Акуш. и гин. — 1984. — № 7. — С. 69–72.

*Карпов О.И., Зайцев А.А.* Риск применения лекарств при беременности и лактации // Биохим. вестн. — СПб., 1998.

*Комаров Ю.М., Самсыгина Г.А., Алексеев В.А.* Опыт Финляндии в снижении перинатальной и младенческой смертности // Педиатрия. — 1990. — № 4. — С. 100–103.

*Крамарская Н.Б.* Клинико-морфологические аспекты преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986.

*Красников Д.Г.* Угрожающие преждевременные роды. Функциональное состояние симпатoadреналовой системы беременных на фоне токолитической терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986.

*Куликова Е.К.* Особенности течения самопроизвольных преждевременных родов: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.

*Кулаков В.И., Сеитова Р.Д.* Значение определения уровня кортизола и пролактина в оценке зрелости легкого плода при осложненном течении беременности: сб. тр. Междунар. симп. — Щецин, 1988. — Т. 2. — С. 465–478.

*Кулов Л.В.* Некоторые особенности состояния здоровья детей, родившихся вне зарегистрированного брака: тез. докл. Всесоюз. науч.-практ. конф. — М., 1987. — С. 58–59.

*Любимова А.И. и др.* Электрофорез магния синусоидальным модулированным током в терапии самопроизвольного выкидыша // Акуш. и гин. — 1974. — № 9. — С. 45–48.

*Любимова А.И., Мамедалиева Н.М.* Результаты лечения истмико-цервикальной недостаточности наложением двойного П-образного лавсанового шва на шейку матки // Там же. — 1981. — № 9. — С. 40.

*Максимов Г.П., Чернега М.Я., Коноваленко М.Н.* Патологические механизмы развития патологической кровопотери у беременных с

преждевременными родами после токолитической терапии: Пленум Правления Всесоюз. науч. о-ва акушеров-гинекологов. — Ташкент, 1986. — С. 33–34.

*Мурзабекова Г.С.* Пути профилактики перинатальной смертности в условиях крупного города: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1984.

*Ненишкис И.* Некоторые причины преждевременных родов: материалы 1-го съезда акушеров-гинекологов Лит. ССР. — Каунас, 1977. — Т. 1. — С. 97–99.

*Орлов В.И.* Клинико-экспериментальное обоснование диагностики и немедикаментозной терапии некоторых форм невынашивания беременности: дис. ... д-ра мед. наук. — Ростов н/Д, 1987.

*Персианинов Л.С. и др.* Физиология и патология сократительной деятельности матки. — М.: Медицина, 1975. — 315 с.

*Пестрикова Т.Ю.* Преждевременные роды. Патогенез, клиника, терапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998.

*Петухова О.К.* Психовегетативные нарушения у беременных с привычным невынашиванием и их коррекция методом ИРТ: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.

*Пешев Л.П.* Синдром дизадаптации при угрожающем аборте (диагностика, лечение, профилактика): дис. ... д-ра мед. наук. — Саранск, 1997.

*Подход с учетом факторов риска в интегрированной программе охраны материнства и детства // Руководство для улучшения охвата и качества МСН/ГР службы. — ВОЗ: Женева, 1975.*

*Посисеева Л.В.* Трофобласт — специфический бетагликопротеин в акушерстве и гинекологии. — Иваново, 2004.

*Расулова М.Х.* Состояние плода в процессе преждевременных родов с учетом их исхода: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.

*Сеитова Р.Д.* Диагностика зрелости легких плода при позднем токсикозе беременных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.

*Серов В.Н., Орлов В.И., Ковалева Э.А.* О патогенезе при невынашивании беременности // Невынашивание и недонашивание беременности. — М., 1984. — С. 20–24.

*Сидельникова В.М., Федоров Н.А. и др.* Клиническое значение циклического аденозин-35-монофосфата в диагностике угрожающих

преждевременных родов и оценке эффективности их лечения // Акуш. и гин. — 1987. — № 6. — С. 50–53.

*Тетраушвили Н.К.* Диагностическая и прогностическая значимость определения цитокинов у больных с привычным невынашиванием беременности: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.

*Тимошенко Л.В.* Факторы нейрогуморальной регуляции родов и их изменение при некоторых нарушениях родовой деятельности / под ред. Н.С. Бакшеева. — Киев, 1966.

*Тузанкина Е.Б.* Принципы и методы ведения преждевременных родов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Свердловск, 1983.

*Федорова М.В.* Патогенез гипоксии плода и асфиксия новорожденного // Акуш. и гин. — 1983. — № 1. — С. 12–15.

*Фролова О.Г.* Социально-гигиенические аспекты недонашивания беременности // Тезисы Пленума правления ВООГ «Невынашивания беременности». — Махачкала, 1980.

*Фролова О.Г. и др.* Многоплодная беременность: вопросы методологии и эпидемиологии // Акуш. и гин. — 2001. — № 2. — С. 3–6.

*Фролова О.Г., Пугачева Т.Н. и др.* Причины перинатальной смертности при многоплодных родах // Там же. — 2002. — № 6. — С. 28–31.

*Хачапуридзе Н.В.* Терапия угрожающих преждевременных родов ингибиторами простагландинов: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.

*Херц П.* Гормональные взаимоотношения в системе мать—плацента—плод при преждевременных родах : дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982.

*Цыбульская И.С.* Клинико-физиологические основы адаптации новорожденных детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1984. — 49 с.

*Червакова Т.В., Хачатрян А.С.* Количественные изменения кардиотохограмм недонашенных и переносенных плодов при аномалии родовой сил // Патогенез и современные методы диагностики заболеваний плода: тр. II Моск. мед. ин-та. — М., 1980. — С. 124–126.

*Чернуха Е.А.* Родовой блок. — М.: Триада-Х, 1999.

*Эльдер М.Г., Хендрикс Ч.Х.* Преждевременные роды. — М.: Медицина, 1984.

*Aarts J.M., Brons J.T., Bruinse H.W. et al.* Emergency cerclage: A review // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 1995. — Vol. 50. — P. 459.

*Ackland J.F., Ratter S.J., Bourne G.L., Rees L.H.* Corticotrophinreleasing factor like immunoreactivity and bioactivity of human fetal and adult hypothalami // *J. Endocrinol.* — 1986. — Vol. 108. — P. 171—180.

*Allbert J.R., Naef R.W.S., Perry J.K.G. et al.* Amniotic fluid interleukin-6 and interleukin-8 levels predict the success of tocolysis in patients with preterm labor // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 1994. — Vol. 1. — P. 264—268.

*Alvares H., Caldeyro-Barcia R.* The normal and abnormal contractile waves of the uterus during labor // *Gynecology (Basel).* — 1954. — Vol. 139, N 2. — P. 190—212.

*Alvarez-dela-Rosa M., Rebollo F.J., Codoceo R. et al.* Maternal serum interleukin-1, 2, 6, 8 and interleukin-2 receptor levels in preterm labor and delivery // *Eur J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol.* — 2000. — Vol. 88. — P. 57—60.

*Andersen A. et al.* Low maternal but normal fetal prolactin levels in cigarette smoking pregnant women // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1984. — Vol. 63, N 3. — P. 237—239.

*Andersen F., Merkte I.* Preterm delivery «Complications of pregnancy section XXII». Ch. 70. — 2000. — P. 1104—1125.

*Andersen H.F., Nugent C.E., Wanty S.D. et al.* Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 163. — P. 859.

*Andersen H.F.* Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy // *J. Clin. Ultrasound.* — 1991. — Vol. 19. — P. 77.

*Angel J.L., O'Brien W.F.* Management of the dead fetus syndrome with a surviving twin // *Clin. Decisions Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 1. — P. 6.

*Apuzzio H. et al.* Second trimester amniotic fluid interleukin-10 com predicts preterm delivery // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2004. — Vol. 15, N 5. — P. 313—317.

*Arias F.* High risk pregnancy and delivery. — St Louis : C.V. Mosby, 1984.

*Armstrong L., Jordan N., Millar A.* Interleukin-10 (IL-10) regulation of tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes // *Thorax.* — 1996. — Vol. 51. — P. 143.

*Arntzen K.J., Kjollesdal A. M., Halgunset J. et al.* TNF, IL-1, IL-6, IL-8 and soluble TNF receptors in relation to chorioamnionitis and premature labor // *J. Perinat. Med.* — 1998. — Vol. 26. — P. 17.

*Avrech O.M., Golan A., Weinraub Z. et al.* Mifepristone (RU486) alone or in combination with a prostaglandin analogue for termination of early pregnancy: a review // *Fertil Steril.* — 1991. — Vol. 56. — P. 385–393.

*Ayers J.W., DeGroot R.M., Compton A.A. et al.* Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 71. — P. 939.

*Banks B.A., Macones G., Cnaan A. et al.* Multiple courses of antenatal corticosteroids are associated with early severe lung disease in preterm neonates // *J. Perinatol.* — 2002. — Vol. 22, N 2. — P. 101–107.

*Bansal R. et al.* A decline in myometrial nitric oxide synthase expression is associated with labor and delivery // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, N 10. — P. 2502–2508.

*Barber A. et al.* Hemoxygenasa and Nitric Oxide Synthase do not maintain in Human Uterine Quiescence during pregnancy // *Am. J. Pathol.* — 1999. — Vol. 155. — P. 831–840.

*Barks J.D.E., Post M., Tuor U.I.:* Dexamethasone prevents hypoxicischemic brain damage in the neonatal rat // *Pediatr Res.* — 1991. — Vol. 29. — P. 558.

*Baron P.* Vliv zamenstnanosti tehotnych zen na vysky+komplikaci v prubehu tehotenstvi // *Ceska Gynecol.* — 1980. — Vol. 45, N 4. — P. 225–228.

*Baumgarten K., Moser S.* The technique of fibrin adhesion for premature rupture of the membranes during pregnancy // *J. Perinat. Med.* — 1986. — Vol. 14. — P. 43–49.

*Ben Gonothan et al.* Цит. по работе Красникова Д.Г. — 1980.

*Benirschke K., Kim C.K.* Multiple pregnancy (first of two parts) // *N. Engl. J. Med.* — 1973. — Vol. 288. — P. 1276.

*Benn P.A., Horne D., Briganti S. et al.* Elevated second trimester maternal serum hCG alone or in combination with elevated a-fetoprotein // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87. — P. 217–222.

*Bernstein P.* Autumn in New York Confronting Preterm Delivery in the 21st Century: From molecular intervention to community action // *Medscape Women's Health* — 2000. — Vol. 5, N 6.

*Bernstein P.S., Kovacs P., Jovanovic K.* Is cervicovaginal, human chorionic gonadotropin a predictor of successful induction of labor at term? // *Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 95. — Suppl. — P. 10–11.

*Besinger R.E., Niebyl J.R., Keyes W.G. et al.* A randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the longterm treatment of preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 164. — P. 981.

*Beyer E.C., Kistler J., Paul D.L., Goodenough D.A.* Antisera directed against connexin-43 peptides react with a 43 kD protein localized to gap junctions in myocardium and other tissues // *J. Cell Biol.* — 1989. — Vol. 108. — P. 595–605.

*Bottoms S, Paul R., Jams J. et al.* Obstetrician's attitude and neonatal survival of extremely low birth weight infants (abstract) // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 1994. — Vol. 170. — P. 296.

*Brown N.L., Alvi S.A., Elder M.G. et al.* Interleukin-1 $\beta$  and bacterial endotoxin change the metabolism of prostaglandins E2 and F2-alpha in intact term fetal membranes // *Placenta.* — 1998. — Vol. 19. — P. 625–630.

*Bryant-Greenwood G.D.* The human relaxins: consensus and dissent // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 79. — P. 125–132.

*Caritis S.N., Chiao J.P., Kridgen P.* Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration: effects on uterine contractility and beta-adrenergic receptor cascade // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 1991. — Vol. 164. — P. 1005.

*Caritis S.N., Chiao J.P., Moore J.J., Ward S.M.* Myometrial desensitization after ritodrine infusion // *Am. J. Physiol.* — 1987. — Vol. 253. — P. 410.

*Carlan S.J., O'Brien W.F., O'Leary T.D., Mastrogiannis D.* Randomized comparative trial of indomethacin and suldinac for the treatment of refractory preterm labor // *Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 79. — P. 223.

*Carroll S. et al.* *Preterm Prelabour Amniorrhexis.* — Brussels: The Parthenon Publishing Group, 1995.

*Casey M.L., MacDonald P.C.* Transforming growth factor- $\beta$  inhibits progesterone-induced enkephalinase expression in human endometrial stromal cells // *J. Clin Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 4022–4027.

*Casey M.L., Mitchell M.D., MacDonald P.C.* Epidermal growth factor stimulated prostaglandin-E2 production in human amnion cells: specificity

and nonesterified arachidonic acid dependency // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1987. — Vol. 53. — P. 169–176.

*Casper R.F., Lye S.J.* Myometrial desensitization to continuous but not to intermittent  $\beta$ -adrenergic agonist infusion in the sheep // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 154. — P. 301–305.

*Cassatella M.A., Meda L., Bonoro S. et al.* Interleukin-10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes: evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 $\beta$  in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide // *J. Exp. Med.* — 1993. — Vol. 178. — P. 2207.

*Caughey A.B., Parer J.T.* Recommendations for repeat courses of antenatal corticosteroids: a decision analysis // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 2002. — Vol. 186, N 6. — P. 1221–1229.

*Challis J.R.G. et al* Prostaglandin dehydrogenase and the initiation of labor // *J. Perinat Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 26–34.

*Challis J.R.G. et al.* Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm // *Endocr. Rev.* — 2000. — Vol. 21, N 5. — P. 514–550.

*Challis J.R.G., Cox D.B., Sloboda D.M.* Regulation of corticosteroids in the fetus: control of birth and influence on adult disease // *Semin Neonatol.* — 2000. — Vol. 4. — P. 93–97.

*Challis J.R.G., Lye S.J. Parturition.* The Physiology of Reproduction / eds E. Knobil, I.D. Neil. — N.Y. : Raven Press, 1994. — P. 985–1031.

*Challis J.R.G., Matthews S.G., van Meir C.A., Ramirez M.M.* Current topic: the placental corticotrophin-releasing hormone-adrenocorticotropin axis // *Placenta.* — 1995. — Vol. 16. — P. 481–502.

*Chervenak F.A., Youcha S., Johnson R.E. et al.* Antenatal diagnosis and perinatal outcome in a series of 385 consecutive twin pregnancies // *J. Reprod. Med.* — 1984. — Vol. 29. — P. 727.

*Cheung P.Y.C., Walton J.C., Tai H.H. et al.* Localization of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human fetal membranes, decidua, and placenta during pregnancy // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 1992. — Vol. 33. — P. 142–146.

*Chibbar R., Miller F.D., Mitchell B.F.* Synthesis of oxytocin in amnion, chorion and decidua may influence the timing of human parturition // *J. Chin. Invest.* — 1993. — Vol. 91. — P. 185–192.

*Chibbar R., Wong S., Miller F.D., Mitchell B.F.* Estrogen stimulates oxytocin gene expression in human choriondecidua // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80. — P. 567–572.

*Christiansen O.* A fresh look at the causes and treatment of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects // *Hum. Reprod. Update.* — 1996. — Vol. 2, N 4. — P. 217.

*Chwalisz K., Garfield R.E.* Regulation of the uterus and cervix during pregnancy and labor. Role of progesterone and nitric oxide // *The Uterus: Endometrium and Myometrium* / eds C. Bulletti *et al.* — N.Y.: New York Academy of Sciences, 1997. — P. 238.

*Cox S.M., Sherman L.M., Leveno K.J.* Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 1990. — Vol. 163. — P. 767.

*Creasy R.K. et al.* System for predicting spontaneous preterm birth // *Obstet. Gynecol.* — 1980. — Vol. 55. — P. 692–695.

*Crombleholme W.R., Minkoff H., Delke I. et al.* Cervical cerclage: an aggressive approach to threatened or recurrent pregnancy wastage // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1983. — Vol. 146. — P. 168.

*Cronkite E. et al.* Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting // *JAMA.* — 1994. — Vol. 12. — P. 976.

*Crowley P.A.* Antenatal corticosteroid therapy. A meta-analysis of the randomized trials // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 322.

*Curbelo V. et al.* Premature labor I. Prostaglandin precursors in human placental membranes // *Obstet. Gynecol.* — 1981. — Vol. 57, N 4. — P. 473–478.

*da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvaiho M.H.B. et al.* Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 2003. — Vol. 188. — P. 419–424.

*Damus K.* Цит. по Bernstein P. *Medscape Women's* // *Health.* — 2000. — Vol. 5, N 6.

*Darne J., McGarrigle H.H., Lachelin G.C.* Increased saliva oestriol to progesterone ratio before preterm delivery: a possible predictor for preterm labor? // *Br. Med J.* — 1987. — Vol. 294. — P. 270–272.

- Dayes B.A.* Characterization of myometrial desensitization to  $\beta$ -adrenergic agonists // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 68. — P. 1377–1384.
- Diczfalusy E.* Endocrine function of the human fetus and placenta // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1974. — Vol. 119. — P. 419–433.
- DiRenzo G.C., Venincasa M.D., Bleasdale J.E.* The identification and characterization of beta-adrenergic receptors in human amnion tissue // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 148. — P. 398–405.
- Donat J. et al.* Pxytocinaza o HSG j hroziciho predca Sneho porodu // *Ceska Gynekol.* — 1982. — Vol. 47, N 4. — P. 251–255.
- Donnelly J. et al.* Maternal, foetal and environmental factors in prematurity // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1964. — Vol. 88. — P. 918–931.
- Dougherty C.R., Jones A.D.* Obstetric management and outcome related to maternal characteristics // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 158, N 3. — P. 47.
- Downing S.J., Sherwood O.D.* The physiological role of relaxin in the pregnant rat. II. The influence of relaxin on uterine contractile activity // *Endocrinology.* — 1985. — Vol. 116. — P. 1206–1214.
- Dudley D.J., Collmer D., Mitchell M.D., Trautman M.S.* Inflammatory cytokine mRNA in human gestational tissues: implications for term and preterm labor // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 1996. — Vol. 3. — P. 328–335.
- Dudley D.J., Trautman M.S., Araneo B.A. et al.* Decidual cell biosynthesis of interleukin-6: regulation by inflammatory cytokines // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74. — P. 884–889.
- Easterling A. et al.* A scanning electron microscopic study of the chick chorioallantoic membrane: cell death and the involvement of oxygen free radicals // *Scanning Microsc.* — 1993. — Vol. 7. — P. 87–95.
- Economopoulos P., Sun M., Purgina B., Gibb W.* Glucocorticoids stimulate prostaglandin H synthase type 2 (PGHS2) in the fibroblast cells in human amnion cultures // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 117. — P. 141–147.
- Elliott J.* Magnesium sulfate as a tocolytic agent // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1983. — Vol. 147. — P. 277.
- Elliott J.P., Radin T.G.* The effect of corticosteroid administration on uterine activity and preterm labor in high order multiple gestations // *Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 85. — P. 250–254.

*Elliott J.P., Radin T.G.* Quadriplet pregnancy: contemporary management and outcome // *Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 80. — P. 421.

*Epstein M., Nicholls B., Stubblefield P.* Neonatal hypoglycemia after beta-sympathomimetic tocolytic therapy // *Pediatrics.* — 1979. — Vol. 94. — P. 449.

*Eriksen N. et al.* Fetal fibronectin: a method for detecting the presence of amniotic fluid // *Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 80. — P. 451–454.

*Eryny R., Pigne C., Prouvost M. et al.* The effects of oral administration of progesterone for premature labor // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 1986. — Vol. 154. — P. 52–59.

*Feinberg R.F., Kliman H.J., Lockwood C.J.* Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? // *Am. J. Pathol.* — 1991. — Vol. 138. — P. 537–543.

*Ferguson J.E., Gorman J.V., Bruns D.E. et al.* Abundant expression of parathyroid hormone-related protein in human amnion and its association with labor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1992. — Vol. 89. — P. 83–84.

*Ferguson J.E., Dyson D.C., Holbrook H. et al.* Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 161. — P. 788.

*Ferguson J.E., Schutz T., Pershe R. et al.* Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — Vol. 161. — P. 1485.

*Fylling P.* Serum and plasma oxytocinase activity during induction of labour // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1963. — Vol. 42. — P. 227–239.

*Gabbe* Preterm labor Obstetrics — normal and problem pregnancies. — 3rd ed. copyright. — N.Y. : Churchill Livingstone, 1996.

*Gardner M., Skelly S., Owen J. et al.* Neonatal complications associated with prenatal use of indomethacin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 172. — P. 414.

*Garfield R.E.* Intercellular coupling and modulation of uterine contractility // *Uterine Contractility* / ed. R.E. Garfield. — Norwell : Serono Symposia USA, 1990. — P. 21–40.

*Garfield R.E.* Structural and functional studies of the control of myometrial contractility and labour // *The Onset of Labour: Cellular and Integrative Mechanisms* / eds D. McNellis *et al.* — Ithaca : Perinatology Press, 1988. — P. 55–80.

*Garfield R.E., Kannan M.S., Daniel E.E.* Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone, and prostaglandins // *Am. J. Physiol.* — 1980. — Vol. 238. — P. 81–89.

*Garite T. et al.* Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of membranes at 2530 weeks gestation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1981. — Vol. 141. — P. 508–514.

*Garite T., Kurtzman J.* A Randomized Double-Blinded Study comparing the impact of one versus two doses of antenatal steroids on neonatal outcome // *Steroid Protocol.* — 2002. — October 22.

*Genz H.* Die Behandlung des vorzeitigen Blasensprungs durch Fibrinklebung // *Med. Welt.* — 1979. — Bd 42. — S. 1557.

*Gibb W., Sun M.* Localization of prostaglandin H-synthase type 2 protein and mRNA in term human fetal membranes and decidua // *J. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 150. — P. 497–503.

*Goffeng A.R., Holst E., Milsom I. et al.* Fetal fibronectin and microorganisms in vaginal fluid of women with complicated pregnancies // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1997. — Vol. 76. — P. 521–527.

*Goland R.S., Jozak S., Warren W.B. et al.* Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 77. — P. 1174–1179.

*Golbus M.S., Cunningham N., Goldberg J.D. et al.* Selective termination of multiple gestations // *Am. J. Med. Genet.* — 1988. — Vol. 34. — P. 339.

*Goldenberg R. et al.* The Alabama preterm birth Prevention project // *Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 75. — P. 933–939.

*Goldenberg R.L., Andrews W.W., Mercer B.M. et al.* The preterm prediction study: granulocyte colony-stimulating factor and spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 182. — P. 625–630.

*Goldenberg R.L., Mercer B.M., Meis P.J. et al.* The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87, N 5. — Pt 1. — P. 643–648.

*Goldenberg R.L., Thom E., Moawad A.H. et al.* The preterm prediction study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network // *Ibid.* — P. 656–660.

*Goldman G.A., Dicker D., Peleg A., Goldman J.A.* Is elective cerclage justified in the management of triplet and quadruplet pregnancy? // *Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol.* — 1989. — Vol. 29. — P. 9.

*Goldstein I., Romero R., Merrill S. et al.* Fetal body and breathing movements as predictors of intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 159. — P. 363.

*Gomez R. et al.* Fetal inflammatory response syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 179. — P. 194–202.

*Gomez R., Galasso M., Romero R. et al.* Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examinations as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 171. — P. 956.

*Gonen R., Heyman E., Asztalos E.V. et al.* The Outcome of triplet, quadruplet and quintuplet pregnancies managed in a perinatal unit: obstetric, neonatal, and follow-up data // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 162. — P. 454.

*Gonen R., Perez R., David M. et al.* The association between unexplained second trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications // *Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 80. — P. 83–86.

*Gonik B., Greasy R.K.* Preterm labor: its diagnosis and management // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 154. — P. 3.

*Goodwin T.M., Millar L., North L. et al.* The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions // *Ibid.* — 1995. — Vol. 173. — P. 913–917.

*Grammatopoulos D., Hillhouse E.W.* Role of corticotropin-releasing hormone in onset of labour // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 1546–1549.

*Grammatopoulos D., Thompson S., Hillhouse E.W.* The human myometrium expresses multiple isoforms of the corticotropin-releasing hormone receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80. — P. 2388–2393.

*Grammatopoulos D.K., Hillhouse E.W.* Activation of protein kinase-C by oxytocin inhibits the biological activity of the human myometrial corticotrophin releasing hormone receptor at term // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 10. — P. 585–594.

*Greig P.C., Murtha A.P., Jimmerson C.J. et al.* Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor // *Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 90. — P. 465–469.

*Groome L.J., Goldenberg R.L., Cliver S.P. et al.* Neonatal periventricular intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 1992. — Vol. 167. — P. 873.

*Gur T. et al.* Permeation of human chorioamniotic membranes by *Escherichia coli* in vitro // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 170. — P. 223–227.

*Guyer B., Strobino D. et al.* Annual summary of vital statistics 1994 // *Pediatrics.* — 1995. — Vol. 96. — P. 1029.

*Guzman E.R., Rosenberg J.C., Houlihan C. et al.* A new method using ultrasound and transfundal pressure to evaluate the asymptomatic incompetent cervix // *Obstet Gynecol.* — 1994. — Vol. 83. — P. 248.

*Hack M., Jaylar H.G. et al.* Schoolage outcomes in children with birth weights under 750 g // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331. — P. 756.

*Hanna J.H., Hill J.M.* Single intrauterine fetal demise in multiple gestation // *Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 63. — P. 126.

*Hartikainen Sorri A.L., Kauppila A., Tuimala R.* Inefficacy of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1980. — Vol. 56. — P. 692–695.

*Hasegawa I., Tanaka K., Takahashi K. et al.* Transvaginal ultrasonographic cervical assessment for the prediction of preterm delivery // *J. Matern. Fetal Med.* — 1996. — Vol. 5. — P. 3059.

*Hatjis C.G., Swain M., Nelson L.H.* Efficacy of combined administration of magnesium sulfate and ritodrine in the treatment of premature labor // *Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 69. — P. 317.

*Hauth J.C., Gilstrap L.C., Brekken A.L. et al.* The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 1983. — Vol. 146. — P. 187–190.

*Hauth J.L., Goldenberg R.L., Nelson K.G. et al.* Reduction of cerebral palsy rates with maternal  $MgSO_4$  treatment in newborns weighing 500–1000 grams (abstract) // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 172. — P. 419.

*Hawrylyshyn P.A., Barkin M., Bernstein A., Papsin F.R.* Twin pregnancies — a continuing perinatal challenge // *Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 59. — P. 463.

*Heine R.P., McGregor J.A., Dullien V.K.* Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 1990. — Vol. 180. — P. 214–218.

*Heine R.P., McGregor J.A., Goodwin T.M. et al.* Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth // *Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 96. — P. 490–497.

*Hienonen P. et al.* Cardiotocographic finding in abruption placentae // *Eur. J. Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 23, N 12. — P. 75–78.

*Hill W.C.* Risks and complications of tocolysis // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 38. — P. 725.

*Hinst J., Bruchac D.* Vplyv doprayneho letevtva na reprodukny system zeny // *Ceska Gynecol.* — 1981. — Vol. 46, N 6. — P. 456–459.

*Hobel C.J., Ross M.G., Bemis R.L. et al.* The West Los Angeles Preterm Birth Prevention Project. I: program impact on high risk women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 170. — P. 54–62.

*Hobel C.J., Dunkel-Schetter C., Roesch S.C. et al.* Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 180. — Suppl. — P. 257–263.

*Holbrook R. et al.* Evaluation of a risks coring system for prediction of preterm labor // *Am. J. Perinatol.* — 1989. — Vol. 6. — P. 62–68.

*Holcberg G., Biele Y., Jewenthal H., Inslar V.* Outcome of pregnancy in 31 triplet gestations // *Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 59. — P. 472.

*Hollander D.I., Nagey D.A., Pupkin M.J.* Magnesium sulphate and ritodrine hydrochloride: a randomized comparison // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 156. — P. 631.

*Honest H. et al.* Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systemic review // *BMJ.* — 2002. — Vol. 325, N 10. — P. 301.

*Honnebier M.B.O.M., Myers T.R., Figueroa J.P., Nathanielsz P.W.* Variation in myometrial response to intravenous oxytocin administration at different times of the day in the pregnant rhesus monkey // *Endocrinology.* — 1989. — Vol. 125. — P. 1498–1503.

*Howie R.N., Liggins G.C.* Clinical trial of antepartum betamethasone for prevention of respiratory distress in preterm infants // *Preterm Labor. Proceedings of the 5th Study Group of the Royal College of*

Obstetricians and Gynecologists / eds A.B. Anderson et al. — Lond., 1977. — P. 281.

*Hsieh C. et al.* Smoking in pregnancy: relevance of maternal screening tests on fetal outcome // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1984. — Vol. 16, N 6. — P. 403–410.

*Husslein P. et al.* Der Einfluss von oxytocin auf die production von prostaglandinen *in vitro* und *in vivo* // Z. Geburtshilfe Perinatol. — 1982. — Bd 186, H 3. — P. 141–144.

*Iams J.D., Johnson F., Sonek J. et al.* Cervical competence as a continuum: a study of sonographic cervical length and obstetrical performance // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 172. — P. 1097.

*Iams J.D., Paraskos J., Landon M.G. et al.* Cervical sonography in preterm labor // Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 84. — P. 40.

*Inglis S.R., Jeremias J., Kuno K. et al.* Detection of tumor necrosis factor- $\beta$ , interleukin-6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 171. — P. 5–10.

*Jobe A.H., Wada N., Berry L.M. et al.* Single and repetitive maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 178. — P. 880–885.

*Johnson J.W.C., Austin K.L., Jones G.S. et al.* Efficacy of 17 $\beta$  hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor // N. Engl. J. Med. — 1975. — Vol. 293. — P. 675–680.

*Jones G.D., Poston L.* The role of endogenous nitric oxide synthesis in contractility of term or preterm human myometrium // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1997. — Vol. 104. — P. 241–345.

*Jones S.A., Brooks A.N., Challis J.R.G.* Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 68. — P. 825–830.

*Jones S.A., Challis J.R.G.* Steroid, corticotropin-releasing hormone, ACTH and prostaglandin interactions in the amnion and placenta of early pregnancy in man // J. Endocrinol. — 1990. — Vol. 125. — P. 153–159.

*Karalis K., Goodwin G., Majzoub J.A.* Cortisol blockade of progesterone: a possible molecular mechanism involved in the initiation of human labor // Nat. Med. — 1996. — Vol. 2. — P. 556–560.

*Karalis K., Majzoub J.A.* Regulation of placental corticotropin-releasing hormone by steroids possible implication in labor initiation // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1995. — P. 551–555.

*Karrow N. et al.* Evaluation of the immunomodulatory effects of the macrolide antibiotic, clarythromycin in female B6C3F1 mice: a 28 day oral gavage study // *Drug Chem. Toxicol.* — 2001. — Vol. 24, N 1. — P. 19–37.

*Karteris E., Grammatopoulos D., Dai Y. et al.* The human placenta and fetal membranes express the corticotropin-releasing hormone receptor 1a (CRH1a) and the CRHC variant receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 1376–1379.

*Katz M., Robertson P.A., Creasy R.K.* Cardiovascular complications associated with terbutaline treatment for preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1981. — Vol. 139. — P. 605.

*Kelly R.W.* Inflammatory mediators and cervical ripening // *J. Reprod. Immunol.* — 2002. — Vol. 57. — P. 217–224.

*King J., Flenady V.* Prophylactic antibiotics for inhibition preterm labor with intact membranes // *Cochrane Review. From Cochrane Library.* — 1995. — Issue 1.

*King J.F., Flenady V.* Antibiotics for preterm labor with intact membranes // *The Cochrane Database of Systemic Reviews Edition. The Cochrane Library (Oxford).* — 2001.

*King J.F., Grand A., Keirse M.J.N. et al.* Betamimetics in preterm labour: an overview of randomised controlled trials // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1988. — Vol. 95. — P. 211.

*Kirshon B., Mari G., Moise K.J.* Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios // *Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 75. — P. 202.

*Klacsman L. et al.* Das problem der untergewichtigen Neugeborenen // *Zentralbl Gynakol.* — 1981. — Bd 103, H 10. — S. 548–556.

*Kline J. et al.* Drinking during pregnancy and spontaneous abortion // *Lancet.* — 1980. — Vol. 2, N 8187. — P. 176–180.

*Korebrits C., Ramirez M.M., Watson L. et al.* Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 1585–1591.

*Lams J.D., Casal D., McGregor J.A. et al.* Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 141–145.

*Lange I.R., Harman C.R., Ash K.M. et al.* Twin with hydramnios: treating premature labor at source // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 160. — P. 552.

*Leppert P.C.* Proliferation and apoptosis of fibroblasts and smooth muscle cells in rat uteri cervix throughout gestation and the effect of the anti-progesterone anapristone // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 178. — P. 713–725.

*Leveno K.J., Andrews W.W., Gilstrap L.C. et al.* Impact of elective hospitalization on outcome of twin pregnancy. Presented at the Tenth Annual Meeting, Society of Perinatal Obstetricians. — Houston, 1990.

*Lewis D.F., Major C.A., Towers C.V. et al.* Effects of digital vaginal examinations on latency period in preterm premature rupture of membranes // *Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 80. — P. 630.

*Liggins G.C.* Initiation of parturition // *Br. Med. Bull.* — 1979. — Vol. 35. — P. 145–150.

*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. — Vol. 50. — P. 515.

*Linton E.A., Perkins A.V., Woods R.J. et al.* Corticotropin releasing hormone binding protein (CRHBP): plasma levels decrease during the third trimester of normal human pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 260–262.

*Lipitz S., Reichman B., Paret G. et al.* The improving outcome of triplet pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 161. — P. 1279.

*Lockwood C.J.* The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 38. — P. 675–687.

*Lockwood C.J., Ghidini A., Wein R. et al.* Increased interleukin-6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 171. — P. 1097–1102.

*Lockwood C.J., Senyei A.E., Dische M.R. et al.* Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 669–674.

*Loucopoulos A., Jewelewicz R.* Management of multifetal pregnancies: sixteen years experience at the Sloane Hospital for Women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 143. — P. 902.

*Lowe M. et al.* Prospective randomized controlled trial of fetal fibronectin on preterm labor management in a tertiary care center // *Ibid.* — 2004. — Vol. 190, N 2. — P. 358–362.

*Luke B., Keith L.G.* The contribution of singletons, twins and triplets to low birth weight, infant mortality and handicap in the United States // *J. Reprod. Med.* — 1992. — Vol. 37. — P. 661.

*Lye S.J., Ou C.W., Teoh T.G. et al.* The molecular basis of labour and tocolysis // *Fetal Matern. Med. Rev.* — 1998. — Vol. 10. — P. 121–136.

*Lye S.J., Porter D.G.* Demonstration that progesterone “blocks” uterine activity in the ewe *in vivo* by a direct action on the myometrium // *J. Reprod. Fertil.* — 1978. — Vol. 52. — P. 87–94.

*MacKenzie L.W., Word R.A., Casey M.L., Stull J.T.* Myosin light chain phosphorylation in human myometrial smooth muscle cells // *Am. J. Physiol.* — 1990. — Vol. 25. — P. 92–98.

*MacKenzie S.* Prenatal care virtual hospital // *Family Practice Handbook.* — 4th ed. — Ch. 14. — 2004.

*MacLennan A.H., Green R.C., O’Shea R. et al.* Routine hospital admission in twin pregnancy between 26 and 30 weeks’ gestation // *Lancet.* — 1990. — Vol. 335. — P. 267.

*Madden C., Owen J., Hauth J.C.* Magnesium tocolysis: serum levels versus success // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 162. — P. 1177.

*Mala K.T., Bell S.* Structure characteristics of human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological asteration within the rupture site // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1994. — Vol. 101. — P. 375–386.

*Mamelle N. et al.* Fatigue professionnelle et prematurite // *Arch. Fr. Maladies Professionnelles.* — 1981. — Vol. 42. — P. 205–210.

*Mari G., Kirshon B., Moise K.J. et al.* Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 161. — P. 1514.

*Marivate M., Norman R.J.* Twins // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 9. — P. 723.

*Matzinger P.* The danger model: a renewed sense of self // *Science.* — 2002. — Vol. 296. — P. 301–305.

*Mc Donald J.* Suture of the cervix for inevitable miscarriage // *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.* — 1957. — Vol. 64, N 3. — P. 346–360.

*McGregor J.A., Jackson G.M., Lachelin G.C. et al.* Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 1337–1342.

*McLaren J., Taylor D.J., Bell S.C.* Prostaglandin E2-dependent production of latent matrix metalloproteinase-9 in cultures of human fetal membranes // *Mol. Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 6. — P. 1033–1040.

*McLean M., Bisits A., Davies J. et al.* Predicting risk of preterm delivery by second trimester measurement of maternal plasma corticotropin-releasing hormone and fetoprotein concentrations // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 181. — P. 207–215.

*Meis P.J., Goldenberg R.L., Mercer B. et al.* The preterm prediction study: significance of vaginal infections // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 1231.

*Meis P.J., Klebanoff M., Thom E. et al.* Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 2379–2385.

*Mijovic J.E., Zakar T., Nairn T.K., Olson D.M.* Prostaglandin endoperoxide H synthase (PGHS) activity and PGHS-1 and 2 messenger, ribonucleic acid abundance in human chorion throughout gestation and with preterm labor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 1358–1367.

*Milewich L., Grant N.W., Schwarz B.E. et al.* Initiation of human parturition. VIII. Metabolism of progesterone by fetal membranes of early and late human gestation // *Obstet. Gynecol.* — 1977. — Vol. 50. — P. 45–48.

*Miller Y.M., Keane M.W.D., Horger E.O.* A comparison of magnesium sulfate and terbutaline for the arrest of preterm labor // *J. Reprod. Med.* — 1982. — Vol. 27. — P. 348.

*Mitchell B.F., Challis J.R.G.* Estrogen and progesterone metabolism in human fetal membranes *The Human Fetal Membranes: Structure and Function* / ed. B.F. Mitchell. — N.Y. : Perinatology Press, 1988. — P. 5–28.

*Mitchell B.F., Cruickshank B., McLean D., Challis J.R.G.* Local modulation of progesterone production in human fetal membranes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — Vol. 55. — P. 1237–1239.

*Mitchell M.D.* The mechanism(s) of human parturition // *J. Dev. Physiol.* — 1984. — Vol. 6. — P. 107–118.

*Mitchell M.D., Branch D.W., Lundin-Schiller S. et al.* Immunologic aspects of preterm labor // *Semin. Perinatol.* — 1991. — Vol. 15. — P. 210–224.

*Mitchell M.D., Edwin S.S., Lundin-Schiller S. et al.* Mechanism of interleukin-1 $\beta$  stimulation of human amnion prostaglandin biosynthesis: mediation via a novel inducible cyclooxygenase // *Placenta*. — 1993. — Vol. 14. — P. 615–625.

*Mitchell M.D., MacDonald P.C., Casey M.L.* Stimulation of prostaglandin E2 synthesis in human amnion cells maintained in monolayer culture by a substance(s) in amniotic fluid // *Prostaglandins Leukot. Med.* — 1984. — Vol. 15. — P. 399–407.

*Mitchell M.D., Romero R.J., Edwin S.S., Trautman M.S.* Prostaglandins and parturition // *Reprod. Fertil. Dev.* — 1995. — Vol. 7. — P. 623–632.

*Moise K.* Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 168. — P. 1350.

*Moise K.J., Huhta J.C., Sharif D.S. et al.* Indomethacin in the treatment of premature labor: effects on the fetal ductus arteriosus // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 319. — P. 327.

*Moise K.J.* Indomethacin as treatment for symptomatic polyhydramnios // *Contemp. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 40. — P. 53.

*Molnar M., Rigo J.J., Romero R., Hertelendy F.* Oxytocin activates mitogen-activated protein kinase and upregulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin production in human myometrial cells // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 181. — P. 42–49.

*Moore K.W., O'Garra A., Malefyt D.W. et al.* Interleukin-10 // *Annu. Rev. Immunol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 165.

*Moore T.R., Iams J.D., Creasy R.K. et al.* Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 83. — P. 517.

*Mordel N., Zajicek G., Benschushan A. et al.* Elective suture of uterine cervix in triplets // *Am. J. Perinatol.* — 1993. — Vol. 10. — P. 14.

*Morgan R.* Immunology of term and preterm labor // *Reprod. Biol. Endocrin.* — 2003. — Vol. 1. — P. 122.

*Morrison J.C., Naef R.W. 3d, Botti J.J. et al.* Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87, N 5. — Pt 1. — P. 649–655.

*Moutquin J.M., Sherman D., Cohen H. et al.* Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor :

a multicenter effectiveness and safety study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 182. — P. 119–119.

*MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage: Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage // Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1993. — Vol. 100. — P. 516.

*Nathanielsz P.W.* Endocrine mechanisms of parturition in pregnancy: possible regulatory mechanisms // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1981. — Vol. 139. — P. 492–498.

*Negishi M., Sugimoto Y., Ichikawa A.* Molecular mechanisms of diverse actions of prostanoid receptors // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1995. — Vol. 1259. — P. 109–120.

*Niebyl J., Blake D., White R. et al.* The inhibition of premature labor with indomethacin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1980. — Vol. 136. — P. 1014.

*Niebyl J.R., Witter F.R.* Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 155. — P. 747.

*Noblot G., Audra P., Dargent D. et al.* The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1991. — Vol. 40. — P. 203–209.

*Norton M., Merrill J., Cooper B. et al.* Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 1062–1067.

*Obiekwe B.C., Sturdee D., Cockrill B.L., Chard T.* Human placental lactogen in preeclampsia // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1984. — Vol. 91. — P. 1077–1080.

*Ogino M., Hiyamuta S., Katdota A. et al.* Active ceruloplasmin in cervicovaginal secretions: its association with term premature rupture of the membranes // *Clin. Chem.* — 1999. — Vol. 45. — P. 2019–2022.

*Ogita S. et al.* Clinical effectiveness of a new cervical indwelling catheter in the management of premature rupture of a membranes: a Japanese collaborative study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 159. — P. 336–341.

*Okazaki T. et al.* Initiation of human parturition // XII Biosynthesis and metabolism of prostaglandins in human fetal membranes and uterine decidua // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1981. — Vol. 139. — P. 373.

*Olson D.M., Mijovic J.E., Sadowsky D.W.* Control of human parturition // *Semin. Perinatol.* — 1995. — Vol. 19. — P. 52–63.

*Olson D.M., Skinner K., Challis J.R.G.* 1983 Prostaglandin output in relation to parturition by cells dispersed from human intrauterine tissues // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — Vol. 57. — P. 694 – 699.

*Omer H. et al.* Life stresses and premature labor: real connection or artifactual findings // *Psychosom. Med.* — 1986. — Vol. 48, N 5. — P. 362–369.

*Omini C., Folco G.C., Pasargiklian R. et al.* Prostacyclin (PG-12) in pregnant human uterus // *Prostaglandins.* — 1979. — Vol. 17. — P. 113–120.

*Osmann I., Young A., Ledingham M.A. et al.* Leukocyte density and prone inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix, and myometrium before and during labor at term // *Mol. Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 9. — P. 41–45.

*Ott Y.* Relationship of normal and abnormal late labor patterns to perinatal mortality // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 25, N 1. — P. 105–109.

*Papiernik E.* Epidemiology of preterm birth and its change over time (1971–1986) // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1989. — Vol. 33. — P. 79.

*Papiernik E. et al.* Women's acceptance of a preterm birth prevention program // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 155, N 5. — P. 939–946.

*Papiernik E.* Proposals for a programmed prevention Policy of preterm birth // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 27, N 3. — P. 614–635.

*Parikh M.N., Mehta A.C.* Internal cervical os during the second half of pregnancy // *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* — 1961. — Vol. 68. — P. 818.

*Pasetto N. et al.* Cytokine production by human fetal membrane and uterine deciduas at term gestation in relation to labour // *Placenta.* — 1993. — Vol. 14. — P. 361–364.

*Patel F.A., Chwalisz K., Challis J.R.G.* Regulation of prostaglandin dehydrogenase (PGDH) activity by cortisol and progesterone may involve paracrine/autocrine interaction and effects on levels of PGDH mRNA. Program of the 45th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation. — 1998.

*Patel F.A., Clifton V.L., Chwalisz K., Challis J.R.* Steroid regulation of prostaglandin dehydrogenase activity and expression in human term placenta and choriondecidua in relation to labor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 291–299.

*Peaceman A.M., Andrews W.W., Thorp J.M. et al.* Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 177. — P. 138.

*Petersen L.K., Helmig R., Oxlund H.* Relaxin-induced weakening of human fetal membranes *in vitro* // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1994. — Vol. 57. — P. 123–128.

*Petraglia F., Florio P., Nappi C., Genazzani A.R.* Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine and endocrine mechanisms // *Endocr. Rev.* — 1996. — Vol. 17. — P. 156–186.

*Petraglia F., Sutton S., Vale W.* Neurotransmitters and peptides modulate the release of immunoreactive corticotropin-releasing factor from cultured human placental cells // *Am J. Obstet Gynecol.* — 1989. — Vol. 160. — P. 247–251.

*Philloppe et al.* Цит. по работе Красникова Д.Г. — 1981.

*Pomini F., Caruso A., Challis J.R.G.* Interleukin-10 modifies the effects of interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor $\alpha$  on the activity and expression of prostaglandin H synthase-2 and the NAD<sup>+</sup>-dependent 15 hydroxyprostaglandin dehydrogenase in cultured term human villous trophoblast and chorion trophoblast cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 46–45.

*Potter E., Behan D.P., Fischer W.H. et al.* Cloning and characterization of the cDNAs for human and rat corticotropin-releasing factor binding proteins. *Nature.* — 1991. — 349:423 — 426.

*Quartero H.W., Srivatsa G., Gillham B.* Role for cyclic adenosine monophosphate in the synergistic interaction between oxytocin and corticotropin-releasing factor in isolated human gestational myometrium // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1992. — Vol. 36. — P. 141–145.

*Rasanen J., Jouppila P.* Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 20.

*Ratten G.J.* Aetiology of delivery during the second trimester and performance in subsequent pregnancies // *Med. J. Aust.* — 1981. — Vol. 2. — P. 654–656.

*Rauk P.N., FriebeHoffmann U., Winebrenner L.D., Chiao J.P.* Interleukin-6 upregulates the oxytocin receptor in cultured uterine smooth muscle cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2001. — Vol. 45. — P. 148–153.

*Read M.D., Wellby D.E.* The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1986. — Vol. 93. — P. 933–937.

*Reato G. et al.* Immunomodulating effect of antimicrobial agents on cytokine production by human polymorphonuclear neutrophils // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2004. — Vol. 23, N 2. — P. 150–154.

*Regan J., Chao S., James L.S.* Premature rupture of membranes preterm delivery, and group B streptococcal colonization of mothers // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1981. — Vol. 141. — P. 184.

*Reis F. et al.* Predictive value of hormone measurements in maternal and fetal complications of pregnancy // *Endocr. Rev.* — 2002. — Vol. 23, N 2. — P. 230–257.

*Richard S., Zingg H.H.* The human oxytocin gene promoter is regulated by estrogens // *J. Biol Chem.* — 1990. — Vol. 265. — P. 6098–6103.

*Risek B., Guthrie S., Kumar N., Gilula N.B.* Modulation of gap junction transcript and protein expression during pregnancy in the rat // *J. Cell Biol.* — 1990. — Vol. 110. — P. 269–282.

*Rochelson B. et al.* A rapid colorimetric AFP monoclonal antibody test for the diagnosis of preterm rupture of the membranes // *Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 69. — P. 163–167.

*Romero R., Avila C., Santhanam U., Sehgal P.B.* Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 85. — P. 1392–1400.

*Romero R., Ceska M., Avila C. et al.* Neutrophil attractant/activating peptide-1/interleukin-8 in term and preterm parturition // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 165. — P. 813–820.

*Romero R., Duffy T.P., Berkowitz R.L. et al.* Prolongation of a preterm pregnancy complicated by death of a single twin in utero and disseminated intravascular coagulation // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — Vol. 310. — P. 772.

*Romero R., Manogue K.R., Mitchell M.D. et al.* Infection and labor. IV. Connection necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 161. — P. 336–341.

*Romero R., Mazor M.* Infection and preterm labor // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 31, N 3. — P. 553.

*Romero R., Scoccia B., Mazor M. et al.* Evidence for a local change in the progesterone/estrogen ratio in human parturition // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 159. — P. 657–660.

*Ron E.R., Caspi E., Schreyers P. et al.* Triplet and quadruplet pregnancies and management // *Obstet. Gynecol.* — 1981. — Vol. 57. — P. 458.

*Rosett H. et al.* Patterns of alcohol consumption and fetal development // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1983. — Vol. 60, N 5. — P. 539–546.

*Rowero R. et al.* A fetal systemic inflammatory response in followed by the spontaneous onset of preterm parturition // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 179. — P. 186–193.

*Roy A. et al.* Oxytocinase activity in human amniotic fluid and its relationship to gestational age // *Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 68, N 5. — P. 614–617.

*Rubin P.C. et al.* Prospective survey of use of therapeutic drugs, alcohol and cigarettes during pregnancy // *Br. Med. J.* — 1986. — Vol. 292, N 6513. — P. 81–83.

*Saez V. et al.* Atosiban: perspectives on the etiological management of preterm labor // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2003. — Vol. 2, N 1.

*Sakai M. et al.* Elevated interleukin-8 in cervical mucus as an treatment to prevent premature birth and premature rupture of membranes: a proposal study // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2004. — Vol. 51. — P. 220–225.

*Sanborn B.M., Anwer K.* Hormonal regulation of myometrial intracellular calcium // *Uterine Contractility* / ed. R.E. Garfield. — Norwell : Sero Symposia USA, 1990. — P. 69–82.

*Sangha R.K., Walton J.C., Ensor C.M., Tai H.H. et al.* Immunohistochemical localization, mRNA abundance and activity of 15 hydroxyprostaglandin dehydrogenase in placenta and fetal membranes during term and preterm labor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78. — P. 982–989.

*Sato T.A. et al.* Critical paracrine interactions between TNF- $\alpha$  and IL-10 regulate lipopolysaccharide-stimulated Human choriodecidual cytokine and Prostaglandin E<sub>2</sub> production // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 158–166.

*Saunders M.C., Dick J.S., Brown I.M.* The effects of hospital admission for bed rest on the duration of twin pregnancy: a randomized trial // *Lancet.* — 1985. — Vol. 2. — P. 793.

*Sbarra A.J., Thomas G.B., Cetrulo C.L. et al.* Effect of bacterial growth on the bursting pressure of fetal membranes *in vivo* // *Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 70. — P. 107.

*Scheerer L.J., Lam F., Bartolucci L. et al.* A new technique for reduction of prolapsed fetal membranes for emergency cervical cerclage // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 74. — P. 408.

*Schoenber C.F.* The contractile mechanism and ultrastructure of the myometrium // *Biology of the Uterus* / ed. R.M. Wynn. — N.Y. : Plenum, 1977. — P. 497–554.

*Sevitz H., Merrell D.A.* The use of a betasympathomimetic drug in locked twins // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1981. — Vol. 88. — P. 76.

*Silver R.M., Edwin S.S., Trautman M.S. et al.* Bacterial lipopolysaccharide-mediated fetal death. Production of a newly recognized form of inducible cyclooxygenase (COX-2) in murine decidua in response to lipopolysaccharide // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 95. — P. 725–731.

*Simpson E.R., Carr B.R., John M.E. et al.* Cholesterol metabolism in the adrenals of normal and anencephalic fetuses // *Research in Perinatal Medicine: Perinatal Endocrinology* / eds E. Albrecht, G.J. Pepe. — Ithaca : Perinatology Press, 1985. — P. 161–173.

*Skannal D.G., Eis A.L.W., Brockman D.E. et al.* Immunohistochemical localization of phospholipase A2 isoforms in human myometrium during pregnancy and parturition // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 176. — P. 878–882.

*Smiley S.T., King J.A., Hancock W.W.* Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4 // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167. — P. 2887–2894.

*Snyder S.W., Cardwell M.S.* Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 161. — P. 35.

*Soloff M.S.* The role of oxytocin in the initiation of labour and oxytocin-prostaglandin interactions // *The Onset of Labour: Cellular and Integrative Mechanisms* / eds D. McNellis *et al.* — Ithaca : Perinatology Press, 1988. — P. 191–203.

*Sparey C., Robson S., Bailey J. et al.* The differential expression of myometrial connexin-43, cyclooxygenase-1 and 2, and G<sub>s</sub>α proteins in the upper and lower segments of the human uterus during pregnancy and labor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 1705–1710.

*Spatling L., Fallensyein F., Schneider H et al.* Bolus tocolysis: treatment of preterm labor with pulsatile administration of a beta-adrenergic agonist // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 160. — P. 713.

*Spisso K., Harbert G., Thiagaraiah S.* The use of magnesium sulfate as the primary tocolytic agent to prevent premature delivery // *Ibid.* — 1982. — Vol. 142. — P. 840.

*Steer C., Petrie R.* A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 129. — P. 1.

*Stevens Y., Challis J.R.G., Lye S.J.* Corticotropin-releasing hormone receptor subtype 1 (CRHR1) is significantly upregulated at the time of labor in the human myometrium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 4107–4115.

*Stika C.S., Gross G.A., Leguizamon G. et al.* A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 187. — P. 28.

*Takeuchi O., Hoshino K., Kawai T. et al.* Differential roles of TLR-2 and TLR-4 in recognition of gramnegative and grampositive cell wall components // *Immunity.* — 1999. — Vol. 11. — P. 443–451.

*Takeuchi O., Kawai T., Muhlradt P.F. et al.* Discrimination of microbial lipoproteins by toll-like receptor (TLR)-6 // *Int. Immunol.* — 2001. — Vol. 13. — P. 933–940.

*Tanaka M., Natori M., Kohno H. et al.* Fetal growth in patients with elevated maternal serum hCG levels // *Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 81. — P. 341–343.

*Tidrick R. et al.* Fibrin fixation of skin transplants // *Surgery.* — 1944. — Vol. 15. — P. 90.

*Tuppy H.* Biochemical studies of oxytocinase // Oxytocin / R. Caldeyro-Barcia, H. Heller. — Oxford : Pergamon Press, 1961. — P. 315–323.

*Turnbull A.C. et al.* Significant fall in progesterone and rise in oestradiol levels in human peripheral plasma before onset of labour // Lancet. — 1974. — Vol. 1. — P. 101–104.

*Vadillo-Ortega F. et al.* Collagen metabolism in premature rupture of amniotic membrane // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 75. — P. 84–87.

*Vadillo-Ortega F. et al.* Human amniotic fluid modulation of collagenase production in cultured fibroblasts // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 164. — P. 664–668.

*van Meir C.A., Ramirez M.M., Matthews S.G. et al.* Chorionic prostaglandin catabolism is decreased in the lower uterine segment with term labor // Placenta. — 1997. — Vol. 18. — P. 109–141.

*van Meir C.A., Sangha R.K., Walton J.C. et al.* Immunoreactive 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) is reduced in fetal membranes from patients at preterm delivery in the presence of infection // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 17. — P. 291–297.

*van Rijn M., van der Schouw Y.T., Hagens A.M. et al.* Adverse obstetric outcome in low and high risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening // Obstet Gynecol. — 1999. — Vol. 94. — P. 929–934.

*Varner M.* Ceruloplasmin and preterm premature rupture of the membranes // Clin. Chem. — 1999. — Vol. 45. — P. 1887–1888.

*Walker W.H., Fitzpatrick S.L., Barrera-Saldana H.A. et al.* The human placental lactogen genes: structure, function, evolution and transcriptional regulation // Endocr. Rev. — 1991. — Vol. 12. — P. 316–328.

*Warren W.B., Patrick S.E., Goland R.S.* Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 166. — P. 1198–1204.

*Watari M., Watari H., DiSanto M.E. et al.* Proinflammatory cytokines induce expression of matrix metabolizing enzymes in human cervical smooth muscle cells // Am. J. Pathol. — 1999. — Vol. 154. — P. 1755–1762.

*Wathes D.C., Porter D.G.* Effect of uterine distension and oestrogen treatment on gap junction formation in the myometrium of the rat // J. Reprod. Fertil. — 1982. — Vol. 65. — P. 497–505.

*Weismiller D.* Preterm labor // *Am. Acad. Fam. Physicians.* — 1999. — Febr. 1.

*Wennerhoem U.B., Holm B., MattsbyBaltzer I. et al.* Interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6 and interleukin-8 in cervico/vaginal secretion for screening of preterm birth in twin gestation // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1998. — Vol. 77. — P. 508–514.

*Wigglesworth J.S. et al.* Pathophysiology of intracranial haemorrhage in the newborn // *J. Perinat. Med.* — 1980. — Vol. 8, N 3. — P. 119–133.

*Word R.A., Casey M.L., Kamm K., Stull J.T.* Effects of cGMP on [Ca<sup>2+</sup>] myosin light chain phosphorylation, and contraction in human myometrium // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 260. — P. 861–867.

*Word R.A., Stull J.T., Kamm K., Casey M.L.* Regulation of smoothmuscle contractility: Ca<sup>2+</sup> and myosin phosphorylation // *Uterine Contractility* / ed. R.E. Garfield. — Norwell : Sero Symposia USA, 1990. — P. 43–53.

*Yamada H. et al.* Cell-mediated immunity to trophoblast antigens in women with recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 170, N 1. — P. 1339.

*Yeast J. et al.* The role of cervical cerclage in the management of preterm premature rupture of the membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 158. — P. 106–110.

*Yeshaya A., Orvieto R., Ben Shem E. et al.* Uterine activity after betamethasone administration for the enhancement of fetal lung maturation // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1996. — Vol. 67. — P. 139–141.

*Yu W., Dahi G., Werner R.* The connexin-43 gene is responsive to oestrogen // *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* — 1994. — Vol. 255. — P. 125–132.

*Zarembek K.A., Godowski P.J.* Tissue expression of human toll-like receptors and differential regulation of toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products and cytokines // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 168. — P. 554–561.

*Zhuge R., Li S., Chen T.H., Hsu W.H.* Oxytocin induced a biphasic increase in the intracellular CA<sup>2+</sup> concentration of porcine myometrial cells: participation of a pertussis toxinin-sensitive G-protein, inositol 1,4,5 trisphosphatesensitive Ca<sup>2+</sup> pool, and Ca<sup>2+</sup> ion channels // *Mol. Reprod. Dev.* — 1995. — Vol. 41. — P. 20–28.

*Zuckerman H., Reiss U., Rubenstein I.* Inhibition of human premature labor with indomethacin // *Obstet. Gynecol.* — 1974. — Vol. 44. — P. 787.

*Zuckerman H., Shalev E., Gilad G. et al.* Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Pt I // *J. Perinat. Med.* — 1984. — Vol. 12. — P. 19.

*Zuckerman H., Shalev E., Gilad G. et al.* Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Pt II // *J. Perinat. Med.* — 1984. — vol. 12. — P. 25.

akusher-lib.ru

# **Часть II**

## **Недоношенный ребенок**

akusher-lib.ru

# Глава 10

## Недоношенные дети. Внешние признаки и степень зрелости

К недоношенным относятся дети, родившиеся до истечения 37-й недели беременности.

Длительное время к признакам недоношенности относили антропометрические параметры: масса тела менее 2500 г и длина тела менее 45 см. Однако оказалось, что примерно 18% новорожденных с массой тела при рождении менее 2500 г доношены по сроку гестации, а около 4% детей с массой тела при рождении более 3000 г родились ранее 37 недель гестации. Именно поэтому с 1961 г. по рекомендации ВОЗ ребенок, родившийся с массой тела менее 2500 г, называется маловесным. Масса тела при рождении менее 1500 г оценивается как очень низкая, а менее 1000 г — как экстремально низкая. Очень важно для оценки таких пациентов анализировать соотношение массы тела и срока гестации. При этом выделяют недоношенных детей, которые развиваются соответственно гестационному сроку и имеют нормальный внутриутробный рост, маленьких к сроку гестации (задержка внутриутробного роста), и новорожденных, масса тела которых превышает норму (больше к сроку гестации).

Преждевременно рожденные дети имеют ряд внешних характерных признаков: относительно большая головка с преобладанием мозгового черепа, иногда открытые черепные швы, малый и боковые роднички. Кости черепа податливы вследствие недостаточной минерализации, ушные раковины мягкие. Пупочное кольцо расположено низко, подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Для недоношенных характерно обильное пушковое оволосение (лануго), при глубокой недоношенности — недораз-

вите ногтей. У мальчиков яички не опущены в мошонку, у девочек половая щель зияет вследствие недоразвития половых губ и относительной гипертрофии клитора.

Наиболее полное представление о степени недоношенности может дать интегральная оценка акушерских данных о сроках гестации, внешних признаков ребенка и зрелости новорожденного. С 1970 г. последняя проводилась с помощью довольно громоздкой системы L. Dubowitz и соавт., включающей в себя 11 соматических и 10 неврологических признаков. Сегодня альтернативой ей служит система Балларда по 7 физическим и 6 неврологическим параметрам, более надежная и удобная в применении.

Общепринято, что анатомо-физиологические особенности недоношенных детей в значительной мере определяют проблемы с их здоровьем не только в неонатальном периоде, но нередко и в последующей жизни. Большое влияние на состояние недоношенных детей оказывает, как правило, неблагоприятное течение беременности у их матерей.

Неудивительно, что преждевременно рожденные составляют значительную долю всех пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (рис. 35).

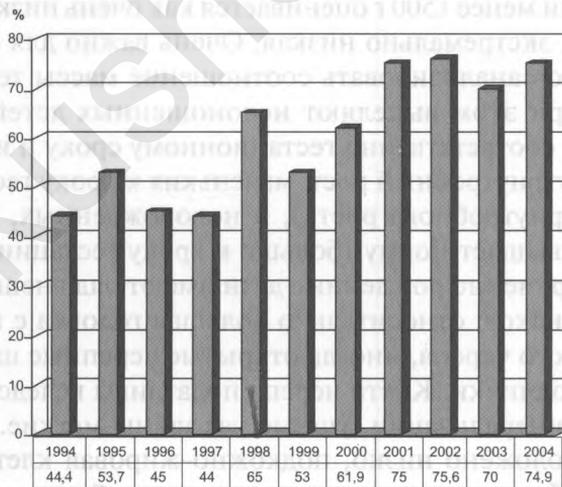


Рис. 35. Доля недоношенных детей в блоке реанимации НЦ АГиП РАМН

Таблица 69. Оценка гестационного возраста. Шкала Балларда (Ballard)

1. Физическая зрелость

Признаки	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6	7
1. Кожа	Красная, отечная, прозрачная	Гладкая, розовая, видны вены	Поверхностное шелушение/сыпь, видны несколько вен	Трещины, бледные участки, видны несколько вен	Пергаментная, глубокие трещины, сосуды не видны	Толстая, с морщинами и трещинами
2. Лануго	Отсутствует	Обильное	Редкое	Безволосистые участки	Практически не выражено	—
3. Борозды на подошвенной поверхности стопы	Отсутствуют	Нечеткие красные полосы	Выражена только передняя поперечная борозда	Борозды выражены только на передних 2/3 стопы	Борозды покрывают всю стопу	—
4. Грудные железы	Едва определяются	Сосок не выражен, ареола плоская	Ареола четко очерчена, диаметр соска – 1–2 мм	Ареола возвышается над окружающей кожей, диаметр соска – 3–4 мм	Ареола полностью сформировалась, диаметр соска – 5–10 мм	—

Таблица 69. Продолжение

## 1. Физическая зрелость

1	2	3	4	5	6	7
5. Ушные раковины	Ушная раковина плоская, загнута внутрь, не расправляется	Край ушной раковины слегка загнут внутрь, она мягкая, расправляется медленно	Вся верхняя часть ушной раковины полностью загнута внутрь, она мягкая, расправляется хорошо	Ушная раковина сформирована, плотная, быстро расправляется	Хрящ ушной раковины толстый, она твердая	-
6. Наружные половые органы (мальчики)	Мошонка пустая и гладкая	-	Яички расположены над входом в мошонку, на ней выражено несколько складок	Яички опущены в мошонку, складки в ней хорошо выражены	Яички свободно подвешены в мошонку, на ней выражены глубокие складки	-
7. Наружные половые органы (девочки)	Малые половые губы и клитор не прикрыты большими половыми губами	Большие и малые половые губы одинаково выражены	-	Большие половые губы частично покрывают малые	Большие половые губы полностью покрывают малые половые губы и клитор	-

Таблица 69. Продолжение

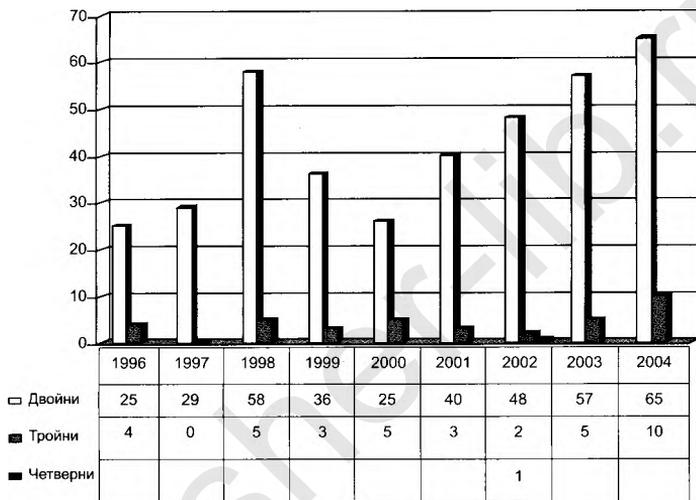
2. Нейромышечная зрелость

Поза	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
Симптом «квадратного» окна	 90°	 60°	 45°	 30°	 0°	
Разгибание	 180°		 100–180°	 90–100°	 < 90°	
Подколенный угол	 180°	 160°	 130°	 110°	 90°	 < 90°
Косое движение						
Голень к уху						

Оценка зрелости	
Баллы	Недели
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

На диаграмме видно, что доля недоношенных детей в блоке реанимации и интенсивной терапии за последние 10 лет увеличилась в 1,5 раза и достигла 75%.

Это в определенной степени связано с ростом числа многоплодных беременностей, обусловленным репродуктивными технологиями, в том числе экстракорпоральным оплодотворением (рис. 36).



**Рис. 36.** Число многоплодных беременностей среди пациенток НЦ АГиП РАМН

На диаграмме четко отмечается тенденция увеличения многоплодных беременностей, особенно в последние два года. При сравнении диаграмм (рис. 35 и рис. 36) видно, что доля недоношенных детей в отделении реанимации и интенсивной терапии коррелирует с числом многоплодных беременностей, которые, как правило, заканчиваются преждевременно.

# Глава 11

## Первичная и реанимационная помощь недоношенным детям в родильном зале

Большая часть недоношенных детей нуждается в реанимационно-интенсивной помощи уже в родильном зале. От ее своевременности и правильности во многом зависит не только выживание, но и в значительной степени состояние здоровья в последующие годы. Промедление или неэффективность реанимационных мероприятий увеличивают возможность повреждения мозга и делают реанимацию более трудной. Длительная гипоксия ведет к повреждению мозга и других жизненно важных органов (сердце, легкие, почки, кишечник).

Первичная и реанимационная помощь является комплексом единых и скоординированных действий, каждое из которых логически следует за предшествующим, базируясь на его результатах.

На сегодня нет общепринятых протоколов оказания первичной и реанимационной помощи маловесным новорожденным, и они проводятся по принципам, заложенным в Приказе № 372 МЗ и МП РФ от 28.12.95. Однако при этом всегда надо помнить об анатомо-физиологических особенностях недоношенных детей, особенно с очень низкой массой тела.

Еще до рождения ребенка необходимо обеспечить ему температурный комфорт. Для этого температура воздуха в родильном зале и операционной должна быть не менее 24 °С, заранее следует включить установку лучистого тепла и согреть комплект белья для ребенка.

При оказании первичной и реанимационной помощи новорожденному строго соблюдается следующая последовательность действий:

- прогнозирование необходимости реанимационных мероприятий и подготовка к их выполнению;
- оценка состояния ребенка сразу после рождения;
- восстановление свободной проходимости дыхательных путей;
- восстановление адекватного дыхания;
- восстановление адекватной сердечной деятельности;
- введение медикаментов.

При решении вопроса о начале первичной помощи и реанимации следует опираться на выраженность признаков живорожденности, к которым относятся самостоятельное дыхание, сердцебиение, пульсация пуповины и произвольное сокращение мышц.

Если у ребенка отмечается хотя бы один из признаков живорождения, ему оказывают первичную и реанимационную помощь. После фиксации времени рождения новорожденного помещают под источник лучистого тепла, обтирают теплой пеленкой и придают ему положение со слегка запрокинутой головой на спине с валиком под плечами или на правом боку. Затем проводят отсасывание сначала содержимого ротовой полости, затем носовых ходов. При этом разрежение воздуха не должно превышать 0,1 атм (100 мм рт. ст.), оптимально 40–80 мм рт. ст. Катетером нельзя касаться задней стенки глотки во избежание асфиксии. Не ранее чем через 5 минут после рождения с целью уменьшения вероятности апноэ и брадикардии следует провести отсасывание содержимого из желудка.

Далее проводится оценка дыхания. В благоприятном варианте это регулярное спонтанное дыхание, что позволяет производить оценку частоты сердечных сокращений. Если она выше 100 ударов в минуту, оценивают окраску кожных покровов. В случае цианотичности кожи производят ингаляцию кислорода и продолжают наблюдение за пациентом.

Однако у недоношенных новорожденных, особенно у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, столь благоприятная картина скорее исключение, а не правило. Дыхание у них

чаще отсутствует или нерегулярно. В этих случаях необходимо провести искусственную вентиляцию легких мешком «Амбу» 100-процентным кислородом в течение 15–30 секунд. Те же мероприятия проводят и при спонтанном дыхании, но выраженной брадикардии (число сердечных сокращений менее 100 в минуту).

Маску для недоношенных детей нулевого размера с мягкими краями накладывают на лицо ребенка таким образом, чтобы верхняя часть obturатора легла на переносицу, а нижняя — на подбородок.

После проверки герметичности наложения маски под визуальным контролем экскурсии грудной клетки необходимо сжать мешок всей кистью 2–3 раза. При удовлетворительной экскурсии приступают к проведению начального этапа вентиляции при частоте дыхания 40 в минуту (10 вдохов за 15 секунд).

В тех случаях, когда масочная искусственная вентиляция легких продолжается более двух минут, недоношенному ребенку следует ввести в желудок через рот стерильный желудочный зонд № 6. Глубина введения равна расстоянию от переносицы до мочки уха и далее — до мечевидного отростка.

С помощью шприца емкостью 20 мл через зонд необходимо плавно отсосать содержимое желудка, после чего зонд фиксируется атравматичным лейкопластырем на щеке ребенка, оставаясь открытым на весь период масочной вентиляции легких.

Если после первичной масочной вентиляции число сердцебиений ниже 100, но выше 80 в минуту, следует продолжить ее в течение 30 секунд, после чего вновь проводится оценка числа сердечных сокращений.

При брадикардии ниже 80 ударов в минуту наряду с масочной искусственной вентиляцией легких необходимо проводить непрямой массаж сердца в течение тех же 30 секунд. Ребенок должен находиться на твердой поверхности и надавливания на грудину следует осуществлять (массаж) на границе средней и нижней трети с амплитудой 1,0–1,5 см и частотой 120 в минуту (два сжатия в секунду).

Искусственная вентиляция легких во время массажа сердца проводится с частотой 40 циклов в минуту. При этом сжатия

грудины необходимо осуществлять только в фазу выдоха при соотношении «вдох/сжатие грудины» — 1/3.

Если после очередного контроля за частотой сердцебиений сохраняется брадикардия менее 80 ударов в минуту, показаны интубация трахеи, продолжение искусственной вентиляции легких, непрямого массажа сердца и введение эндотрахеально адреналина 1:10000 по 0,1–0,3 мл/кг.

Подбор размера эндотрахеальной трубки зависит от массы тела и гестационного возраста ребенка. Так, при массе тела менее 1000 г и гестационном возрасте менее 28 недель оптимальный размер трубки составляет 2,5 мм; при массе тела от 1000 до 2000 г и гестационном возрасте 28–34 недели — 3 мм, а при массе тела от 2000 до 3000 г и гестационном возрасте 34–38 недель — 3,5 мм.

При подготовке к интубации детей с очень низкой массой тела для уменьшения мертвого пространства целесообразно укоротить трубку до отметки 13 см. При такой длине остается достаточный конец от губ ребенка, позволяющий изменять глубину ее введения и закреплять ее на лице должным образом. Если при интубации остается конец более 4 см от верхней губы, что может быть у детей с экстремально низкой массой тела, то ее можно укоротить еще раз.

Если при проведении искусственной вентиляции легких через интубационную трубку имеется возможность контролировать давление в дыхательных путях, то первые 2–3 вдоха недоношенным детям следует выполнять с максимальным давлением на входе 30 см вод. ст. В последующих циклах предпочтительно создавать давление на входе 15–20 см вод. ст.

Через 30 секунд вновь проводится контроль за частотой сердечных сокращений. Если пульс чаще 100 ударов в минуту, не прямой массаж сердца прекращают, а искусственную вентиляцию легких продолжают до появления регулярного дыхания. В том случае, если пульс остается менее 100 ударов в минуту, искусственную вентиляцию легких и не прямой массаж сердца продолжают и катетеризируют пупочную вену, в которую вводится адреналин 1:10000 по 0,1–0,3 мл/кг.

Следующий шаг при сохраняющейся брадикардии на фоне продолжающихся искусственной вентиляции легких и непрямом массаже сердца при признаках гиповолемии — внутривенная инфузия изотонического раствора натрия хлорида, 5-процентного альбумина или 6-процентного раствора инфукола в дозе 10 мл/кг. Что касается инфузий 4-процентного раствора гидрокарбоната натрия, то недоношенным детям, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела, целесообразно проводить их исключительно при адекватной вентиляции легких и под контролем кислотно-основного состояния уже в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

# Глава 12

## Лечебно-охранительный режим и мониторинг жизненно важных функций

В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных сам процесс интенсивной помощи складывается из технологий, обеспечивающих комфортное пребывание пациента, методов контроля за жизненно важными функциями организма и собственно лечебных технологий.

Исключительно важное значение для профилактики и лечения критических состояний у недоношенных детей имеет обеспечение комфорта окружающей среды, которая в определенной степени имитирует внутриматочные условия. Прежде всего необходимо избегать избыточных теплопотерь.

У только что родившегося ребенка температура тела почти всегда сразу же снижается. При этом потери тепла происходят несколькими путями: испарением, конвекцией, радиацией, теплопроводностью (рис. 37).

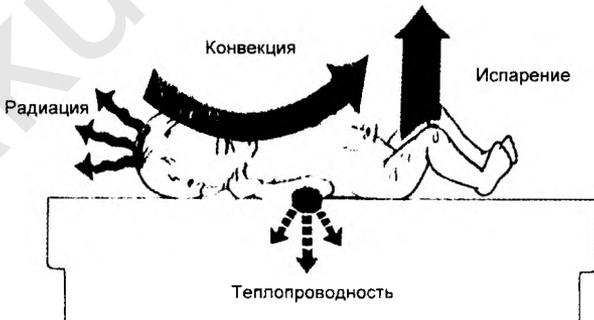


Рис. 37. Пути потери тепла у новорожденного

Переход из внутриутробной среды, где температура составляет  $38^{\circ}\text{C}$ , в окружающую среду родильного зала, даже при оптимальной температуре воздуха  $25\text{--}28^{\circ}\text{C}$ , все равно сопровождается температурным перепадом не менее чем в  $10^{\circ}\text{C}$ . Потеря тепла в первую очередь обусловлена испарением амниотической жидкости с поверхности тела ребенка. Если тело новорожденного не обсушить, не положить его к матери для контакта «кожа к коже» и не укрыть, то будет продолжаться потеря тепла из-за дальнейшего испарения, контакта с холодными поверхностями (теплопроводность) и воздействия холодной среды и сквозняков (конвекция). Но особенно велики теплотери за счет радиации (до 48% всех теплотерь).

К сожалению, когда речь идет о недоношенных новорожденных, особенно о детях с очень низкой и экстремально низкой массой тела, не всегда в полной мере можно выполнить концепцию «тепловой цепочки», а именно — осуществить контакт с матерью, поскольку приходится проводить реанимационные мероприятия.

Однако именно у этого контингента пациентов повышен риск развития гипотермии (ректальная температура тела ниже  $36,5^{\circ}\text{C}$ ).

При этом температура тела от  $36,0$  до  $36,4^{\circ}\text{C}$  свидетельствует о том, что новорожденный переносит холодный стресс. Температура тела от  $32,0$  до  $35,9^{\circ}\text{C}$  расценивается как среднетяжелая гипотермия, а температура ниже  $32^{\circ}\text{C}$  — как тяжелая.

Развитию гипотермии у недоношенных детей, особенно у детей с очень низкой массой тела, способствует относительно большая поверхность тела, что увеличивает передачу тепла на нее от внутренних органов, а тонкий подкожно-жировой слой является плохой изоляцией для сохранения тепла.

При этом если в зрелом организме одним из основных механизмов теплопродукции является мышечная дрожь, то у недоношенных детей доминирует несократительный термогенез, присущий новорожденным. Источником тепла является бурая жировая ткань, которая у доношенного новорожденного составляет около 5% массы тела и расположена на шее, между челюстями, в средостении, вокруг почек и надпочечников. Бурая жировая

ткань богата митохондриями, и в ней развита симпатическая иннервация, что является дополнительным источником высвобождения норадреналина и гидролиза триглицеридов, сопровождающегося образованием тепла. Производимое в бурой жировой клетчатке тепло благодаря обильной васкуляризации переходит непосредственно в кровь.

У человека начало дифференцировки примитивных клеток бурой жировой клетчатки от ретикулярных клеток относится к 26–30-й неделе гестационного возраста, но даже к моменту своевременного рождения развитие ее еще не закончено.

Следовательно, чем больше недоношен ребенок, тем меньше его возможности в теплопродукции, тем выше риск развития у него гипотермии.

В начальной стадии переохлаждения происходит перераспределение крови в организме. Под воздействием холода сужаются периферические кожные и подкожные кровеносные сосуды, что ведет к увеличению поступления крови к внутренним органам и усилению кровотока. В результате уменьшается теплоотдача и увеличивается теплопродукция, особенно в бурой жировой ткани. Важную роль при этом играет секреция норадреналина.

Увеличение скорости обменных процессов влечет за собой повышение потребления кислорода, усиление легочной вентиляции. Однако возникающее под влиянием норадреналина сужение легочных сосудов служит причиной неэффективности вентиляции легких и развития гипоксемии. Вследствие этого активизируется анаэробный гликолиз, увеличивается содержание молочной кислоты в крови, развиваются ацидоз и гипогликемия. Продолжающееся охлаждение ведет к угнетению обмена веществ, исчезновению запасов бурого жира в тканях, прогрессированию гипоксемии, брадикардии, гипотонии, урежению частоты дыхания, появлению апноэ. Если процессы, сопровождающие гипотермию, наслаиваются на тяжелую патологию (респираторный дистресс-синдром, инфекции, церебральные нарушения и т.д.), то резко увеличивается вероятность развития критического состояния.

В этих случаях продолжающаяся гипотермия ведет к дальнейшим метаболическим расстройствам, инаktivации сурфактанта, тотальной склереме, желтухе. Нарастает сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность. Может возникнуть геморрагический синдром, нередко проявляющийся легочным кровотечением, внутрижелудочковыми кровоизлияниями. По сути, у ребенка развивается шок, что позволяет называть гипотермию холодной травмой.

Борьба с гипотермией и ее предотвращением должна начинаться сразу после рождения. Для этого ребенка бережно обтирают предварительно нагретым полотенцем или пеленкой, уделяя особое внимание обсушиванию головы, поскольку ее поверхность составляет 20% от всей поверхности тела. Дети с массой тела менее 1000 г сразу после оказания первичной помощи для сохранения тепла могут быть помещены в стерильный целлофановый мешок так, чтобы открытой оставалась только голова. В такой своеобразной «упаковке» ребенок с экстремально низкой массой тела в транспортном инкубаторе доставляется в отделение реанимации и интенсивной терапии. Детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела защитой от гипотермии могут служить шерстяные шапочки и носки, а также укрывание ребенка фольгой.

Согревание новорожденного ребенка во время различных манипуляций, в том числе и реанимационных, является неизменным условием интенсивного ухода. Оптимальным вариантом согревания новорожденного является источник лучистого тепла, которым снабжены современные реанимационные и пеленальные столы.

Оптимальность этого вида согревания заключается не только в равномерном распределении тепла, но и в защите пациента от инфицирования вследствие вертикально направленного излучения. Прогресс в этом элементе интенсивного ухода очевиден, поскольку удается избежать осложнений, связанных с использованием примитивных способов согревания (лампа «Соллюкс» — перегревание; грелка — легкое возникновение ожогов в результате нарушения вегетативного контроля сосудистого тонуса у новорожденных, перенесших гипоксию).

Однако необходимо помнить, что при использовании обогревателя потери тепла путем радиации уменьшаются, в то время как потери путем конвекции и испарения повышаются. Потери жидкости при согревании лампами лучистого тепла выше, чем в инкубаторе. Это обстоятельство важно учитывать при выхаживании новорожденных с очень низкой массой тела.

Наибольший комфорт, в первую очередь температурный, может быть обеспечен выхаживанием недоношенных детей в инкубаторах. Для пациентов с массой тела менее 1000 г оптимальной температурой воздуха в инкубаторе в первые десять дней жизни, как правило, бывает 36–37 °С, для недоношенных детей с массой тела от 1000 до 1500 г оптимум составляет 35–36 °С, при массе тела более 1500 г — 34–35 °С.

В принципе оптимальной следует признать ту температуру в инкубаторе, при которой у ребенка нормальная температура тела.

Современные инкубаторы представлены двумя моделями: стандартной и интенсивной. Стандартная модель инкубатора характеризуется ручной регуляцией температуры, одностеночным пластиковым колпаком для пациента. В таких инкубаторах целесообразно выхаживать больных доношенных новорожденных и недоношенных детей с небольшой (2–3 недели) степенью недоношенности.

Инкубаторы интенсивной модели с двойной стенкой и сервоконтролем (программным управлением температурой воздуха и кожной температурой) предназначены для выхаживания недоношенных, и в первую очередь — для детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. При этом двойные стенки сокращают потери тепла, прежде всего за счет радиации. Современные инкубаторы позволяют обеспечивать высокую относительную влажность (до 95%), необходимую в первые дни жизни детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Однако высокие влажность и температура окружающей среды представляют собой благоприятные условия для размножения микрофлоры, поэтому строго обязательна смена инкубаторов каждые три дня.

Медицинским требованием к современным инкубаторам является не только способность поддерживать оптимальную тем-

пературу для пациента, но и минимизация возможности контаминации ребенка госпитальными штаммами микроорганизмов, а также обеспечение лечебно-охранительного режима.

Для выполнения этих требований современные модели инкубаторов снабжаются различными устройствами для стерилизации воздуха, поступающего из окружающей среды. В некоторых моделях для этой цели используется стерилизация при помощи бактерицидной лампы. Важно предусмотреть ограничение количества трудно стерилизуемых полимерных прокладок и уплотнителей, обеспечение возможности быстрого воздухообмена в инкубаторе (десятикратный обмен в течение часа). Существенным моментом также является защита новорожденного от электромагнитного излучения и ограничение шумовой нагрузки (не более 50 децибел).

Одной из последних генераций приборов для выхаживания больных доношенных и недоношенных детей является Giraffe Omniped, представляющий собой реанимационный комплекс, обеспечивающий оптимальные условия для реанимации, выхаживания и ухода.

Аппарат сочетает в себе преимущества инкубатора с двойными стенками и достоинства открытой реанимационной системы, обеспечивающие оптимальный доступ к пациенту. Это позволяет проводить полный объем реанимационных мероприятий одновременно с обеспечением необходимого температурно-влажностного режима. Комфортабельность выхаживания новорожденных с массой тела менее 1500 г повышается также применением осциллирующего матрасика Neo-Wave, который представляет собой многокамерное полиэтиленовое устройство, соединенное с воздушным насосом. Матрасик создает осциллирующие движения, напоминающие сокращения матки, стимулирует проприоцептивные рефлексы, улучшает периферическое кровообращение, способствует профилактике апноэ. При выхаживании в инкубаторах на осциллирующих матрасиках недоношенные дети меньше теряют в массе тела и быстрее ее восстанавливают.

Среди современных технологий выхаживания и реабилитации недоношенных после выхода из критических состояний необхо-

димо отметить методы, моделирующие невесомость. Это прежде всего «сухая иммерсия», при которой ребенка помещают на свободно лежащую на поверхности теплой воды синтетическую пленку, в результате чего уменьшается влияние гравитационных сил, нормализуется мышечный тонус, стимулируются тактильные рецепторы. Эффекта невесомости можно добиться также использованием специальной кровати КМ-07 «Сатурн» («Ритм», Екатеринбург). Эффект невесомости в ней обеспечивается псевдокипящим слоем, создаваемым мельчайшими стеклошариками в теплом потоке воздуха. В состав стеклошариков входят окислы щелочных металлов, оказывающие губительное влияние на микроорганизмы. Таким образом, происходит «стерилизация» среды вокруг помещенного в кровать пациента, что обеспечивает его защиту от инфекций. Аналогичные модели кроватей успешно используются в комбустиологии, поскольку эффект невесомости способствует улучшению трофики тканей и предупреждает образование пролежней, а бактерицидные свойства положительно воздействуют на скорость заживления раненой поверхности.

В отделении реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных НЦ АГиП РАМН многочасовые сеансы пребывания в кровати «Сатурн» получили 120 недоношенных детей различного гестационного возраста, перенесших критическое состояние. Во время пребывания в кровати «Сатурн» дети расслаблялись, успокаивались и быстро засыпали. При этом достоверно уменьшалось напряжение углекислого газа и увеличивалось напряжение кислорода в крови, повышалось насыщение гемоглобина кислородом. Достоверно увеличивался сниженный индекс мгновенного состояния, характеризующий степень напряжения регуляторных компенсаторно-приспособительных реакций организма. При этом у 95% пациентов с синдромом угнетения центральной нервной системы через 2–5 сеансов «невесомости» повышался уровень церебральной активности и нормализовался мышечный тонус.

Для обеспечения лечебно-охранительного режима при лечении и выхаживании недоношенных детей необходимо придерживаться следующих правил:

- в палате не должно быть чрезмерно яркого освещения, при проведении манипуляций следует использовать локальное освещение;
- соблюдается режим тишины; в палате, где лежат дети, нельзя громко разговаривать, включать музыку; персонал своевременно должен реагировать на звуковые сигналы мониторов; приборы, создающие повышенный уровень шума, в частности, компрессоры, должны быть вынесены за пределы палаты; соблюдение этих требований позволит поддерживать уровень шума ниже 45 децибел, что комфортно для новорожденных детей;
- избегать по возможности болезненных процедур, а при проведении инвазивных манипуляций использовать обезболивание;
- для фиксации датчиков, игл-бабочек, катетеров, эндотрахеальных трубок целесообразно использовать атравматичный лейкопластырь, специальные пленки; при использовании обычного пластыря перед снятием смочить его водой или маслом;
- уход за кожей должен быть неотъемлемой частью лечебного процесса, поскольку у недоношенных, а особенно у глубоконедоношенных детей, легко возникают потертости, пролежни, поврежденная кожа быстро воспаляется; использование спиртового раствора йода, водного раствора марганцовокислого калия при обработке небольших ран, пуповинного остатка могут вызвать ожог, болевой синдром; для ежедневного ухода за кожей целесообразно использовать детское масло на основе растительных и эфирных масел или вазелина, которое оказывает дезинфицирующее, смягчающее и увлажняющее действие;
- избегать длительного вынужденного положения ребенка, периодически его поворачивать, использовать сгибательное положение, которое наиболее физиологично.

Ощущение комфорта и безопасности для недоношенного ребенка можно обеспечить выхаживанием в «гнезде» (рис. 38).



**Рис. 38.** Выживание недоношенного ребенка в «гнезде». На снимке — недоношенная девочка с массой тела при рождении 528 г в возрасте полутора месяцев в «гнезде». Плечи опущены, ноги согнуты и упираются в бортик «гнезда», ладони обращены к лицу. Подобное положение напоминает внутриутробную позу плода

В последние годы все более популярным становится выживание недоношенных детей методом «кенгуру».

ВОЗ рекомендует метод «кенгуру» как безопасную и эффективную альтернативу обычному уходу за новорожденным, состояние которых достаточно стабильно.

Ребенка оставляют голеньким, за исключением подгузника, и помещают для контакта с кожей матери прямо на середину между грудями. Мать покрывает малыша своей одеждой и одеяльцем (рис. 39). Пояс на талии поможет поддерживать ребенка в нужном положении.

Если отец принимает участие в уходе за ребенком (в некоторых клиниках мать и отец поочередно используют метод «кенгуру»), то вся семья испытывает наибольший психологический комфорт.

Для применения метода «кенгуру» существуют следующие критерии:



Рис. 39. Метод «кенгуру»

- роды при сроке более 30 недель;
- масса тела ребенка при рождении — более 1100 г;
- общее удовлетворительное состояние;
- наличие хотя бы слабых признаков сосательного рефлекса.

#### Преимущества метода «кенгуру»:

- снижение риска гипотермии;
- снижение риска перекрестных и внутрибольничных инфекций;
- улучшение общего психосоматического развития ребенка в ответ на нейросенсорные стимулы от матери.

Не менее важным, чем обеспечение комфортных условий окружающей среды, является организация постоянного контроля за жизненно важными функциями организма. Мониторинг включает в себя определение частоты сердцебиений и дыхания, температуры тела, артериального давления, насыщения гемоглобина кислородом. Современные прикроватные мониторы позволяют не только бескровным способом получать указанную информацию, но и сохранять ее в памяти. Гомеостатический мониторинг предусматривает исследование в микрообъемах крови показателей кислотно-основного состояния (рН, рСО<sub>2</sub>, ВЕ, SV и др.), определение напряжения кислорода в крови, гемогло-

бина, гематокрита, числа эритроцитов и лейкоцитов, формулы крови, концентрации сахара, основных электролитов (натрия, калия, кальция), общего белка и билирубина.

Хотя большинство методов определения параметров гомеостаза являются микрометодами, тем не менее в соответствии с принципом гуманизации интенсивной помощи новорожденным целесообразно дальнейшее внедрение неинвазивных методов, обеспечивающих снижение кровопотерь. Так, для контроля за напряжением в крови углекислого газа и кислорода можно использовать транскутанные мониторы. В качестве альтернативы «кровоавому» методу определения концентрации билирубина может быть применена транскутанная билирубинометрия. В нашей клинике для этой цели используется прибор «Билитест» типа АГФ02 отечественной фирмы «Техномедика». Транскутанная билирубинометрия основывается на явлении обратимой диффузии билирубина в дерму. Увеличение концентрации билирубина в крови приводит, соответственно, к увеличению концентрации билирубина в дерме. И наоборот, уменьшение концентрации билирубина в крови (например, при заменном переливании крови) приводит к обратному движению билирубина из дермы в кровь до тех пор, пока между этими двумя системами не наступит равновесие. Как известно, существует логарифмическая зависимость между концентрацией поглощающего вещества и интенсивностью прошедшего через него света. Прибор «Билитест» по своему принципу является фотометром отраженного света и измеряет логарифм отношения интенсивностей отраженного света на двух длинах волн. Он снабжен миниатюрной лампой-вспышкой и двумя фотоприемниками с узкополосными светофильтрами, позволяющими выделить из всего отраженного потока света излучение на длинах волн 460 и 550 нм.

Выбор второй длины волны в желто-зеленом диапазоне обусловлен отсутствием в нем поглощения света билирубином и одновременно наличием одинакового с длиной волны 460 нм поглощения в гемоглобине крови. Это позволяет практически полностью исключить влияние гемоглобина крови в капиллярных подкожных сосудах на результаты измерений.

Важной особенностью прибора является то, что он регистрирует свет, отраженный только из глубины тканей, и не допускает попадания на фотоприемники света, отраженного от поверхности кожи, благодаря плотному прилеганию к ней подвижной световодной головки.

По существу «Билитест» определяет концентрацию билирубина в дерме путем прямого фотометрирования. Поскольку стандарты концентрации билирубина в дерме отсутствуют (и вряд ли могут быть созданы), прибор отградуирован в условных единицах, которые названы в соответствии с международной практикой «транскутанным билирубиновым индексом» (ТБИ).

Клиническая значимость ТБИ определяется его тесной корреляцией с концентрацией билирубина в крови новорожденных.

Очень важной составной диагностического мониторинга является ультразвуковой скрининг структур мозга, сердца, надпочечников, почек, печени, вилочковой железы, а также доплеровское исследование мозгового, почечного кровотока и внутрисердечной гемодинамики.

Технология тотального мониторинга не только помогает диагностике и контролю терапии критических состояний для осуществления принципа «шаг за шагом», но и в значительной степени способствует выявлению угрозы развития критических состояний и своевременной их профилактике.

Проблемы, которые чаще всего приходится решать у преждевременно рожденных детей, представлены в *табл. 70*.

Из таблицы видно, что почти у каждого третьего пациента имеются инфекционные заболевания. Чаще всего это врожденные и госпитальные пневмонии, врожденный сепсис. Респираторные состояния наблюдаются у каждого четвертого, а неврологические — у каждого пятого больного. Фактически у большинства детей имеется конгломерат проблем, нередко сопровождающийся полиорганной недостаточностью. В этих случаях приходится решать многоплановые задачи, которые включают в себя борьбу с сердечно-сосудистой недостаточностью,

**Таблица 70.** Структура заболеваемости недоношенных пациентов блока реанимации (в %) за период с 2000 по 2004 г.

Инфекционные проблемы	30
Респираторные состояния	24,5
Неврологические проблемы	22
Врожденные аномалии	10,5
Гемолитическая болезнь новорожденных	4
Прочие	11

острой почечной недостаточностью, дискинезией желудочно-кишечного тракта, гипогликемией, гипербилирубинемией различного генеза, нарушениями электролитного и кислотно-основного состояния.

## Глава 13

### Заболевания бронхолегочной системы у недоношенных детей

Система органов дыхания у недоношенных детей характеризуется незрелостью, что определяет у них особенности бронхолегочной патологии. Верхние дыхательные пути у недоношенных узкие, диафрагма расположена относительно высоко, грудная клетка податлива, ребра расположены перпендикулярно грудине, у глубоконедоношенных грудина западает. Дыхание поверхностное, ослабленное, частота — 40–54 в минуту, объем дыхания по сравнению с доношенными детьми снижен. Ритм дыхания нерегулярный, с периодическими апноэ.

На этом фоне у недоношенных детей довольно часто наблюдается *идиопатический респираторный дистресс-синдром (РДС)*. Риск его развития у пациентов, родившихся при сроке гестации менее 28 недель, составляет 60%, от 32 до 36 недель — 20%, более 37 недель — 5%.

Хотя этиология и патогенез РДС достаточно сложны и не до конца уточнены, тем не менее никем не оспаривается один из наиболее существенных факторов его развития — дефицит сурфактанта. Последний синтезируется альвеолоцитами второго типа, обладает способностью снижать поверхностное натяжение в легочных альвеолах, предотвращая их коллапс и развитие ателектазов.

До 80% сурфактанта составляют фосфолипиды, причем более 50% — фосфатидилхолин (лецитин). Другие фосфолипиды (сфингомиелин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин и др.) представлены в значительно меньших объемах.

Известны два способа образования фосфатидилхолина — метилирование этаноламина и холиновый путь, при котором про-

изводное цитидина присоединяется не к глицериду, а к холину. Предполагается, что синтез сурфактанта начинается на 20–24-й неделе внутриутробной жизни, однако образование лецитина идет с помощью метилирования, и только с 32–36 недель гестации лецитин синтезируется холиновым путем.

Процесс образования лецитина весьма чувствителен к гипоксии, гипотермии и ацидозу, что является одним из важных звеньев патогенеза РДС.

При дефиците сурфактанта нарушается соотношение вентиляции/кровотока в легких, развиваются ателектазы, гипоксемия, смешанный ацидоз, снижается эластичность легких, повышается сопротивление в легких кровотоку, появляется гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, развивается спазм легочных сосудов, увеличивается их проницаемость, плазма пропотевает в альвеолы, образуется фибрин, который при дефиците пламиногена, свойственном преждевременно рожденным, является основой гиалиновых мембран.

Способствуют образованию гиалиновых мембран артериальная гипотензия, гиповолемия, гипотермия, ацидоз, инфекция.

Тем не менее ведущим звеном патогенеза респираторного дистресс-синдрома считается дефицит сурфактанта.

Современные технологии позволяют довольно успешно лечить это тяжелое заболевание. Суть их заключается в лечебном комплексе, сочетающем в себе рациональное использование оксигенотерапии, различных способов респираторной поддержки: метод спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением в дыхательных путях с помощью носовых канюль, лицевой маски и интубационной трубки, традиционной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в различных режимах и высокочастотной осцилляционной вентиляции легких в сочетании с лекарственной терапией.

Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что наиболее эффективным методом лечения дыхательной недостаточности при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных является ИВЛ. Однако положительные эффекты ИВЛ, связанные с повышением внутригрудного давления и расправлением ателекта-

зов, очень скоро превращаются в отрицательные факторы, ведущие к развитию таких осложнений, как синдромы утечки воздуха, бронхолегочная дисплазия.

Повреждающее действие на легочную ткань оказывают высокое давление в дыхательных путях и высокие концентрации кислорода. Поэтому уменьшение концентрации кислорода в газовой смеси и инспираторного давления при сокращении общей продолжительности ИВЛ является залогом снижения частоты осложнений и инвалидизации и повышения выживаемости при РДС.

Одним из наиболее эффективных способов достижения этой цели является патогенетически обоснованная заместительная терапия экзогенными сурфактантами.

Последние применяются как для лечения РДС, так и с профилактической целью.

Профилактическое применение показано:

- недоношенным новорожденным с массой тела при рождении менее 1250 г;
- новорожденным с массой тела при рождении более 1250 г с подтвержденной объективными методами незрелостью легких (отношение лецитин/сфингомиелин в околоплодных водах менее 2:1, отрицательный «пенный тест» при добавлении к околоплодным водам этанола и последующим встряхиванием смеси).

В этих случаях в последние годы в ряде клиник сурфактант вводят до первого аппаратного вдоха.

Применение сурфактантов с лечебной целью показано новорожденным с клинически и рентгенологически подтвержденным диагнозом «РДС», находящимся на ИВЛ через эндотрахеальную трубку в течение первых суток жизни.

В настоящее время известны следующие виды сурфактантов:

- естественный сурфактант, выделенный из человеческой амниотической жидкости, полученной во время операции кесарева сечения при доношенной беременности;

- естественный сурфактант из легких свиней и крупного рогатого скота;
- полусинтетические смеси из легких телят с синтетическим фосфолипидом колфосерила пальмитата;
- полностью синтетические сурфактанты, содержащие смесь фосфолипидов, дисперсных и эмульгизированных веществ.

На сегодня в Государственном фармакологическом комитете РФ зарегистрировано четыре препарата сурфактантов: «Сурфактант HL» (ООО «Биосурф», Россия), «Сурфактант BL» (ООО «Биосурф», Россия), «Экзосурф» (GlaxoSmithKline, Великобритания), «Куросурф» (Chesi Farmaceutici SPA, Италия).

«Сурфактант HL» — высокоочищенный природный препарат легочного сурфактанта человека, выделенный из амниотической жидкости рожениц, несмотря на неплохой лечебный эффект, в настоящее время не применяется, так как его производство прекращено в связи с ограниченностью сырья для массового производства.

Его в полной мере заменил препарат «Сурфактант BL» — высокоочищенный природный сурфактант легких крупного рогатого скота. Поставляется во флаконах емкостью 10 мл в виде лиофилизированного порошка белого цвета с желтоватым оттенком, в воде образует молочного вида гомогенную эмульсию. Каждый флакон содержит 75,0 мг фосфолипидов и 1,9 мг белка. Препарат хранится в защищенном от света месте при температуре не выше 5 °С.

Вскрытый и неизрасходованный препарат из флакона в случае хранения в асептических условиях при 4–8 °С (эмульсию замораживать нельзя) может быть использован в течение ближайших шести часов.

«Сурфактант BL» можно применять как для лечения РДС, так и с профилактической целью у недоношенных новорожденных высокого риска.

Препарат рекомендуется вводить в дозе 75 мг/кг в виде 3-процентной эмульсии (30 мг в 1 мл физиологического раствора), а в случае РДС смешанной этиологии (незрелость легких и инфекционный процесс) — 100 мг/кг.

Очень важно тщательно соблюдать методику приготовления эмульсии. После внесения 2,5 мл физиологического раствора комнатной температуры во флакон последнему дают постоять 1–2 минуты. Флакон нельзя встряхивать. Затем суспензию осторожно круговыми движениями перемешивают во флаконе, набирают в шприц иглой для в/в инъекций и вливают обратно во флакон по стенке несколько раз до образования гомогенной эмульсии. Следует избегать образования пены. Флакон подогревают до 30–34 °С, но не более 36 °С.

Введение «Сурфактанта ВЛ» осуществляется пациентам, находящимся на ИВЛ, через эндотрахеальную трубку микроструйно, капельно или ингаляционно в виде аэрозоля с помощью небулайзера.

Перед введением препарата больному необходимо провести санацию трахеи, проверить правильность положения интубационной трубки, обеспечить мониторинг жизненно важных параметров. Эндотрахеальное введение «Сурфактанта ВЛ» проводится через боковое отверстие адаптера без разгерметизации дыхательного контура и прерывания ИВЛ.

Ребенок должен быть обязательно синхронизирован с аппаратом ИВЛ с помощью седативных препаратов, а при необходимости — и миорелаксантов. Очень важно провести коррекцию метаболического ацидоза.

В первые минуты после микроструйного и капельного введения «Сурфактанта ВЛ» до его полного распределения в легких могут выслушиваться крупнопузырчатые хрипы на вдохе. Однако в этих случаях в течение 4–6 часов целесообразно воздержаться от санации трахеи и бронхов.

После введения препарата возможно быстрое повышение напряжения кислорода и снижение напряжения углекислого газа, увеличение растяжимости легких, флюктуации артериального давления, что может привести к развитию баротравмы, гипероксии и внутрижелудочковым кровоизлияниям.

Для предупреждения баротравмы при значительном увеличении экскурсии грудной клетки после введения препарата, не

дожидаясь оценки газового состава крови, следует немедленно снизить пиковое давление на 2–3 см вод. ст.

Для предотвращения гипероксии целесообразно постепенно (на 5–10% за один шаг) уменьшать концентрацию кислорода в кислородно-воздушной смеси, чтобы насыщение гемоглобина кислородом не превышало 96%. Если напряжение углекислого газа после введения сурфактанта становится меньше 30 мм рт. ст., показано урежение частоты дыхательных циклов (на 5–10) или снижение давления на вдохе на 1–2 см вод. ст.

Для равномерного распределения сурфактанта по различным отделам легких, если позволяет состояние ребенка, необходимо менять положение тела: поворот на левый-правый бок, подъем головного или ножного конца.

Непосредственно после введения «Сурфактанта ВЛ» может произойти кратковременная обтурация эндотрахеальной трубки. Обтурация ликвидируется несколькими принудительными вдохами воздуха или кислородно-воздушной смеси.

При использовании аэрозольного способа введения препарата таких явлений не наблюдается. Аэрозольное введение «Сурфактанта ВЛ» осуществляется с помощью небулайзера, включенного в контур дыхательного аппарата, максимально близко к эндотрахеальной трубке, для уменьшения потерь препарата. Целесообразно использовать аппараты ИВЛ, позволяющие подавать аэрозоль синхронно со вдохом. Препарат нельзя распылять с помощью ультразвукового прибора (небулайзера или ингалятора), так как при воздействии ультразвука на эмульсию сурфактант разрушается.

«Сурфактант ВЛ» нашел довольно широкое применение в neonатальных клиниках Москвы, Екатеринбурга, Челябинска, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Калининграда и ряда других городов РФ. На конец 2004 г. этим препаратом с успехом лечилось более полутора тысяч новорожденных недоношенных детей. При этом эффективность препарата оценивается от 67 до 89%.

В отделении реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных НЦ АГиП РАМН в результате применения «Сурфактанта ВЛ» в два раза уменьшилась продолжитель-

ность ИВЛ с токсической концентрацией кислорода; практически сведены к нулю такие осложнения, как бронхолегочная дисплазия, легочное кровотечение; выживаемость при РДС увеличилась на 14%. Особенно эффективно сочетание сурфактантной терапии с высокочастотной осцилляторной вентиляцией легких.

Сурфактант «Exosurf neonatal» — синтетический препарат, который в течение 8 лет имел достаточно широкое и успешное применение в неонатальной практике в европейских странах и РФ. Однако в связи с прекращением производства препарата информация о его использовании имеет лишь историческое значение.

На сегодня конкуренцию «Сурфактанту VL» может составить итальянский препарат «Куросурф», хотя стоимость его почти в 3 раза выше стоимости отечественного препарата.

«Куросурф» — натуральный сурфактант, выделенный из легких свиньи, прошедший очистку посредством жидкостно-гелевой хроматографии. Препарат выпускается во флаконах прозрачного желтого стекла, снабженных пробкой из хлорбутила, алюминиевым ободом и пластиковым колпачком. Один флакон (1,5 мл) содержит 120 мг активного ингредиента (фосфолипидной фракции, выделенной из легких свиней) и индифферентные составные части (хлорид натрия 13,5 мг и вода для инъекций 1,5 мл). Препарат должен храниться в прохладном темном месте при температуре  $+2...+8^{\circ}\text{C}$  до момента использования.

«Куросурф» показан для лечения РДС у новорожденных с массой тела более 700 г.

Начальная разовая доза — 100–200 мг/кг. Возможно применение одной или двух дополнительных полудоз по 100 мг/кг, с интервалом по меньшей мере 12 часов, детям, находящимся на ИВЛ. Максимальная общая дозировка препарата составляет 300–400 мг/кг.

Перед употреблением флакон необходимо согреть до  $37^{\circ}\text{C}$ , затем осторожно перевернуть вверх дном, избегая встряхивания, чтобы получить однородную суспензию. Последняя набирается из флакона в шприц стерильной иглой.

Начальная доза вводится следующим образом: пациента отключают от аппарата ИВЛ, болюсно вводят суспензию непос-

редственно в нижнюю часть трахеи. В течение одной-двух минут проводят ручную вентиляцию легких с помощью мешка Амбу и подсоединяют пациента к аппарату ИВЛ, сохранив прежние режимы.

Для селективного распределения «Куросурфа» в каждое из легких вводят одну за другой через 1 минуту две полудозы непосредственно в трахею. При этом ребенок повернут на бок для лучшего распределения сурфактанта в соответствующем легком. После каждого введения проводят ручную вентиляцию легких с дыхательной фракцией кислорода, равной показателю на аппарате ИВЛ.

При необходимости применение последующих доз проводят по указанной схеме.

Как при использовании «Сурфактанта ВЛ», так и при применении «Куросурфа» возможно увеличение растяжимости легких, быстрое повышение напряжения кислорода и снижение напряжения углекислого газа в крови. Эти проблемы решаются аналогично таковым при лечении «Сурфактантом ВЛ».

Клиническая эффективность «Куросурфа» была доказана в рандомизированных исследованиях, выполненных под эгидой Европейской многоцентровой исследовательской группы в 1998 г.

Терапия «Куросурфом» приводит к статистически значимому снижению летальности (с 51 до 31%), частоты развития пневмоторакса (18 против 35%), интерстициальной эмфиземы (23 против 39%), бронхолегочной дисплазии (26 против 55%) по сравнению с контрольной группой (цит. по Рюмина И.И., 2002).

При лечении сурфактантами важно помнить:

- препараты сурфактантов при РДС должны применяться в первые сутки жизни, что дает наибольший лечебный эффект;
- эффективное использование сурфактантов возможно только в условиях современно оснащенного отделения реанимации при наличии высококвалифицированного персонала и хорошо поставленной респираторной терапии.

Респираторная терапия включает в себя кислородотерапию и методы дыхательной поддержки. Ориентироваться в оценке степени тяжести РДС и объеме респираторной терапии помогают шкала Silverman или модифицированная шкала Downes (табл. 71).

**Таблица 71.** Оценка тяжести РДС (модифицированная шкала Downes)

	Частота дыхания в 1 минуту	Цианоз	Втяжение грудной клетки	Экспираторное хрюканье	Характер дыхания при аускультации
0	< 60	Нет при 21% O <sub>2</sub>	Нет	Нет	Пуэрильное
1	60–80	Есть, исчезает при 40% O <sub>2</sub>	Умеренное	Выслушивается стетоскопом	Изменено или ослаблено
2	> 80 или апноэ	Исчезает при O <sub>2</sub> > 40%	Значительное	Слышно на расстоянии	Плохо проводится

Оценка в 3–4 балла соответствует легкой тяжести РДС.

Оценка в 5–6 баллов соответствует средней тяжести РДС.

Оценка более 6 баллов соответствует тяжелому РДС.

С момента появления первых признаков РДС показана кислородотерапия. Ее целью является обеспечение адекватной оксигенации тканей при минимальном риске возникновения проявлений кислородной токсичности. При парциальном давлении кислорода (PaO<sub>2</sub>), равном 45 мм рт. ст., насыщение фетального гемоглобина (HbF) кислородом составляет примерно 90%, поэтому поддержание PaO<sub>2</sub> выше 50 мм рт. ст. обеспечивает потребность тканей в кислороде. Ограничение максимального PaO<sub>2</sub> на уровне 80 мм рт. ст. снижает вероятность токсического действия кислорода на легкие и риск развития ретинопатии у детей с массой тела менее 1500 г, хотя и не предотвращает развития этого осложнения у недоношенных с экстремально низкой массой тела.

Ингаляции кислорода новорожденному могут проводиться в кювете или с помощью палаток, масок и носовых катетеров. При этом необходим строгий контроль концентрации кислорода, температуры и влажности дыхательной смеси.

В кюветах бывает трудно поддерживать концентрацию кислорода выше 30%, так как для этого требуются высокие скорости газового потока, и все равно при открывании окошек концентрация кислорода будет резко падать.

При легких формах РДС оксигенотерапию обычно проводят с помощью палаток. Для предотвращения накопления углекислого газа минимальный поток кислорода должен составлять 2–3 л/мин. Использование лицевых масок, которые фиксируют с помощью сетчатого бинта, позволяет при необходимости повысить концентрацию кислорода в дыхательной смеси до 70–80%. Однако маски затрудняют визуальный контроль за состоянием ребенка и могут привести к возникновению пролежней.

Кислородные носовые катетеры («усы») позволяют создать достаточную концентрацию кислорода, обеспечивая при этом полную свободу общения с ребенком. Поток кислорода не должен превышать 1–1,5 л/мин, так как более сильный поток может беспокоить ребенка и вызывать раздражение слизистой оболочки. При концентрации кислорода более 60% возникает сухость слизистой оболочки носовых ходов, поэтому требуется промывание их физиологическим раствором, но не маслом, во избежание ожога слизистой оболочки. Основным недостатком кислородных носовых катетеров является неудобство крепления.

Указанные способы оксигенотерапии чаще используют при РДС легкой степени (оценка 2–3 балла). При среднетяжелом РДС (4–6 баллов) недоношенным детям показан метод постоянного положительного давления в дыхательных путях, который может быть обеспечен с помощью как носовых канюль, так и эндотрахеальной трубки.

Для построения дыхательной терапии целесообразно использовать так называемый гипероксический тест (см. схему).

Суть гипероксического теста заключается в том, что при начальных признаках синдрома дыхательных расстройств у недо-

**Схема гипероксического теста для определения тактики дыхательной терапии у недоношенных детей при синдроме дыхательных расстройств**

**I этап.** Ингаляция кислородно-воздушной смеси  
 $FiO_2$  0,6 в течение 10 минут при спонтанном дыхании

**II этап.** Исследование напряжения кислорода в крови

$PaO_2 < 80$ мм рт. ст.	СДППД при $FiO_2$ 0,6 и давлении +4 мбар или ПОД –5–8 мбар
$PaO_2$ 80–100 мм рт. ст.	Уменьшение $FiO_2$ до 0,4
$PaO_2 > 100$ мм рт. ст.	Уменьшение $FiO_2$ до 0,3

**III этап.** Тактика дыхательной терапии

Контроль $PaO_2 < 50$	ИВЛ + ПДКВ
Контроль $PaO_2 < 60$	Увеличение $FiO_2$ до 0,8 и давления до +8–10 мбар
Контроль $PaO_2$ 60–80	Режим не изменяется
Контроль $PaO_2 > 80$	Уменьшение $FiO_2$ до 0,4

Условные обозначения:

$FiO_2$  – дыхательная фракция кислорода;

СДППД – спонтанное дыхание под постоянным положительным давлением;

ПОД – постоянное отрицательное давление вокруг грудной клетки;

ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха.

**Примечание:** при исследовании капиллярной крови значения  $pO_2$  на 10–20 мм рт. ст. ниже указанных в схеме.

ношенных детей при спонтанном дыхании проводится ингаляция кислородно-воздушной смеси, содержащей 60% кислорода. Через 10 минут после начала ингаляции проводится исследование напряжения кислорода в крови.

Если напряжение кислорода превышает 100 мм рт. ст., дыхательная фракция кислорода уменьшается до 30%. Если  $PaO_2$  колеблется между 80 и 100 мм рт. ст., дыхательная фракция кислорода уменьшается до 40%, то есть осуществляется постепенный выход из оксигенотерапии.

Если напряжение кислорода составляет менее 80 мм рт. ст., то это является показанием для применения метода спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением или постоянного отрицательного давления вокруг грудной клетки.

Методы спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением и постоянного отрицательного давления вокруг грудной клетки эффективны при лечении любого заболевания, сопровождающегося снижением эластичности легких.

При небольшом повышении внутрилегочного давления происходит расправление гиповентилируемых и спавшихся альвеол, улучшаются вентиляционно-перфузионные отношения, снижается внутрилегочное венозно-артериальное шунтирование. Диффузионная способность легких возрастает в основном за счет увеличения площади газообмена. Уменьшение интерстициального, внутриальвеолярного отека облегчает диффузию газов через альвеолярно-капиллярные мембраны. Это приводит к снижению альвеолярно-капиллярного градиента кислорода и увеличению оксигенации артериальной крови.

Применение СДППД у новорожденных с дыхательной недостаточностью значительно уменьшает одышку и несколько снижает минутный объем дыхания. Уровень  $PaO_2$  при исходной нормокапнии не меняется, а при гиперкапнии несколько падает, что говорит об улучшении легочной вентиляции. Считают, что у новорожденных с нормальным объемом циркулирующей крови повышение давления в воздухоносных путях практически не оказывает влияния на величину венозного возврата. Уменьшение интерстициального отека при СДППД значительно улучшает

легочную перфузию и уменьшает гипертензию в малом круге кровообращения.

Начальное постоянное положительное давление в дыхательных путях — 4 см вод. ст. Резерв в улучшении оксигенации организма, как это видно из гипероксического теста, заключается, с одной стороны, в повышении давления до 8—10 см вод. ст., а с другой стороны, в увеличении концентрации кислорода во вдыхаемой смеси.

Для недоношенных детей с массой тела менее 1500 г начальное положительное давление в дыхательных путях должно быть 2—3 см вод. ст. Увеличивать давление следует чрезвычайно осторожно, так как у таких пациентов, как правило, при этом возрастает сопротивление в дыхательных путях, что может вести к снижению элиминации  $\text{CO}_2$  и к гиперкапнии. В настоящее время чаще используется СДППД с помощью интраназальных канюль.

При использовании постоянного отрицательного давления вокруг грудной клетки целесообразно применять давление 5—8 см вод. ст. Следует заметить, что этот способ лечения более эффективен у недоношенных детей с массой тела выше 1500 г.

Если исчерпаны лимиты давления и концентрации кислорода, а терапевтическая цель не достигнута, то есть напряжение кислорода в крови менее 50 мм рт. ст., то встает вопрос об искусственной вентиляции легких.

Как правило, к этому моменту кроме гипоксемии наблюдается гиперкапния ( $\text{pCO}_2$  выше 60 мм рт. ст.), в клинической картине отмечаются патологические ритмы дыхания, цианоз кожных покровов, тахипноэ и брадипноэ.

Весь этот клинико-биохимический комплекс является показанием к переходу на ИВЛ.

В настоящее время достаточно хорошо разработаны различные режимы ИВЛ: принудительная вентиляция, принудительная вентиляция с постоянным положительным давлением в конце выдоха, вспомогательная и высокочастотная вентиляция.

При переводе на ИВЛ начальными могут быть следующие параметры: давление на вдохе 20—25 см вод. ст., отношение вдоха к выдоху 1:1, частота дыхания 30—40 в минуту, концентрация кислорода 70—80%.

Через 10–15 минут после перевода ребенка на ИВЛ следует провести анализ газового состава крови или постоянно наблюдать за напряжением кислорода и углекислого газа по транскутанному монитору.

Приемлемыми, не требующими немедленного изменения параметров ИВЛ у новорожденных с синдромом дыхательных расстройств можно считать следующие:

- напряжение кислорода в артериальной крови ( $\text{PaO}_2$ ) 50–80 мм рт. ст.;
- напряжение кислорода в артериализованной капиллярной крови ( $\text{pO}_2$ ) 40–60 мм рт. ст.;
- транскутанное напряжение кислорода ( $\text{PtcO}_2$ ) 60–90 мм рт. ст.;
- насыщение гемоглобина кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) 91–96%;
- напряжение углекислого газа в артериальной крови ( $\text{PaCO}_2$ ) 35–45 мм рт. ст.;
- напряжение углекислого газа в артериализованной капиллярной крови ( $\text{pCO}_2$ ) 35–50 мм рт. ст.;
- транскутанное напряжение углекислого газа ( $\text{PtcCO}_2$ ) 35–50 мм рт. ст.

Если при контрольном исследовании крови имеет место гипоксемия ( $\text{PaO}_2 < 50$  мм рт. ст.,  $\text{SaO}_2 < 90\%$ ), то ответные шаги могут быть следующими:

- увеличение давления в конце выдоха (PEEP) на 2 см вод. ст.;
- увеличение времени вдоха ( $T_{in}$ ) на 0,2 секунды;
- увеличение давления на вдохе (PIP) на 2 см вод. ст.;
- увеличение потока на 2 л/мин;
- увеличение  $\text{FiO}_2$  на 10%.

В первых четырех случаях улучшение оксигенации будет происходить за счет увеличения среднего давления в дыхательных путях (MAP), в последнем — за счет увеличения концентрации кислорода в газовой смеси. Учитывая патогенез синдрома дыхательных расстройств и особенности механики дыхания при этой патологии, целесообразнее добиваться улучшения оксигенации путем увеличения среднего давления в дыхательных путях. Мак-

симальный эффект при этом дает увеличение РЕЕР и  $T_{in}$ , в меньшей степени росту МАР способствуют повышение РІР и газового потока. Однако при повышенных значениях  $PaCO_2$ , свидетельствующих о гиповентиляции, предпочтение следует отдать увеличению РІР, так как в этом случае способствовать улучшению оксигенации будет не только рост МАР, но и увеличение дыхательного объема за счет расправления дополнительного количества альвеол.

При наличии у ребенка признаков гиповолемии и низкого сердечного выброса целесообразнее увеличить концентрацию кислорода, так как повышение МАР и внутригрудного давления может затруднить и без того сниженный венозный возврат к сердцу и привести к дальнейшему уменьшению сердечного выброса, а значит, и транспорта кислорода. Наконец, при выборе варианта изменения параметров ИВЛ, направленного на улучшение оксигенации, необходимо учитывать изменения уровня  $PaCO_2$ .

При гиперкапнии ( $PaCO_2 > 50$  мм рт. ст.) целесообразны следующие шаги:

- увеличение частоты дыхательных циклов респиратора на 5–15 в минуту;
- увеличение РІР на 2 см вод. ст. (при тенденции к гипоксемии);
- увеличение  $T_{in}$  на 0,2 секунды;
- увеличение потока на 2 л/мин;
- уменьшение РЕЕР на 2 см вод. ст. (только в том случае, если исходное значение было больше 5 см вод. ст.).

Во всех перечисленных ситуациях снижение уровня  $PaCO_2$  будет происходить за счет возрастания минутной вентиляции, по первой позиции за счет учащения дыхания, а по остальным четырем — за счет увеличения дыхательного объема. Если у ребенка одновременно с гиперкапнией имеется гипоксемия, предпочтение следует отдать увеличению дыхательного объема (чаще путем повышения РІР). Снизить РЕЕР с целью увеличения дыхательного объема имеет смысл только при его исходно высо-

ком уровне, иначе необоснованно низкие значения РЕЕР у детей с синдромом дыхательных расстройств могут привести к снижению функциональной остаточной емкости легких и ухудшению оксигенации.

При гипероксии ( $\text{PaO}_2 > 80$  мм рт. ст.,  $\text{SaO}_2 > 96\%$ ) целесообразны следующие действия:

- уменьшение  $\text{FiO}_2$  на 5–10%;
- уменьшение РЕЕР на 1 см вод. ст.;
- уменьшение  $T_{in}$  на 0,1 секунды;
- уменьшение PIP на 1–2 см вод. ст.;
- уменьшение потока на 1–2 л/мин.

При гипокапнии ( $\text{PaCO}_2 < 35$  мм рт. ст.) показаны следующие мероприятия (если, конечно, не используется режим гипервентиляции):

- уменьшение PIP на 1–2 см вод. ст.;
- урежение частоты дыхательных циклов респиратора на 5 в минуту;
- уменьшение  $T_{in}$  на 0,1 секунды;
- уменьшение потока на 1–2 л/мин.

Одномоментно не следует регулировать более одного параметра вентиляции, иначе не будет возможности правильно оценить последующие изменения газового состава крови, которые рекомендуется контролировать через 15–30 минут после каждой смены параметров ИВЛ.

Другими словами, необходимо неукоснительно придерживаться принципа «шаг за шагом».

Следует заметить, что современные конструкции респираторов позволяют широко использовать индивидуальный подбор режимов искусственной вентиляции у новорожденных детей.

При стабилизации состояния и нормализации газов в крови ребенок постепенно готовится к экстубации. Чем длительнее проводилась ИВЛ, тем продолжительнее процесс подготовки к экстубации. Как правило, если ИВЛ проводилась в течение 2–3 суток, процесс подготовки к экстубации занимает от 24 до

48 часов. При этом постепенно снижается давление на вдохе на 1–2 см вод. ст. каждые 3–4 часа, давление в конце выдоха — на 2 см вод. ст. за то же время. Отношение времени вдоха к выдоху 1:2. Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси снижается до 40%. При достижении давления на вдохе 15–18 см вод. ст., давления в конце выдоха 2 см вод. ст., концентрации кислорода во вдыхаемой смеси 40% и удовлетворительных показателях газов в крови, если позволяет конструкция респиратора, аппарат переводят в режим прерывистой принудительной вентиляции. В этом режиме частота дыхательных циклов респиратора снижается до 20 циклов в минуту при восстановленном спокойном дыхании ребенка. При этом время выдоха составляет половину секунды. При нормальных газах крови частота дыхания, контролируемая респиратором, постепенно снижается до 2–5 дыхательных циклов в минуту, после чего производится экстубация трахеи во время фазы выдоха. Ребенка переводят на спонтанное дыхание при концентрации кислорода во вдыхаемой смеси 40% (в кислородной палатке или в инкубаторе).

После экстубации считается допустимым увеличение  $\text{PaCO}_2$  до 60 мм рт. ст. и небольшое снижение  $\text{PaO}_2$ , если при этом состояние ребенка клинически не ухудшается и pH не падает ниже 7,25. Эти изменения газового состава крови обычно исчезают через 6–12 часов.

После экстубации ребенку необходимо создать максимально возможный покой, ограничив количество манипуляций. Не рекомендуется проводить энтеральное питание в течение 12–24 часов после экстубации, так как оно может стать причиной снижения  $\text{PaO}_2$ , а кроме того, назогастральный зонд увеличивает работу дыхания и усиливает секрецию слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Ежечасно следует аспирировать мокроту изо рта и носовых ходов, переворачивать ребенка, используя дренажные положения и при необходимости проводя вибрационный и перкуссионный массаж грудной клетки.

В последние годы с большим успехом в лечении РДС применяется высококачественная осцилляторная вентиляция легких.

Высококачественной называют ИВЛ с частотой дыхания 150–3000 в минуту. В неонатологии наибольшее распространение получила высокочастотная осцилляторная вентиляция (ВЧОВ). Чаще всего она проводится на аппаратах Sensor Medics 3100, SLE 2000 HFO.

Особенности ВЧОВ следующие:

- На постоянный поток воздушно-кислородной смеси накладываются высокочастотные осцилляции.
- Газообмен в легких происходит по типу конвективной диффузии: при этом кислород достигает самых глубоких участков легких.
- Прибор генерирует осцилляторные волны с частотой от 5–15 Гц (1 Гц равен 60 дыхательным циклам), накладываемые на регулируемый уровень среднего давления в дыхательных путях (MAP).
- Отличительная особенность осцилляторного вентилятора — активная фаза выдоха, что обеспечивает возможность регулировки соотношения вдоха/выдоха.
- Устанавливаются всего два параметра — MAP и амплитуда осцилляторного давления ( $\Delta P$ ).
- В отличие от традиционной ИВЛ адекватная вентиляция и оксигенация достигаются при меньшем PIP.

Показания к ВЧОВ:

- неэффективность традиционной ИВЛ;
- необходимость «ужесточения» режимов традиционной ИВЛ для обеспечения удовлетворительного газового состава крови:
  - увеличение  $FiO_2$  до 60% и выше;
  - увеличение PIP до 22 см вод. ст. и выше у детей с массой 1000–2500 г, до 25 см вод. ст. и выше у детей с массой более 2500 г.

Перед переводом на ВЧОВ необходимы следующие мероприятия:

1. Рентгенологическое исследование грудной клетки — для уточнения нозологии, оценки степени растяжения, ателектазирования легких.
2. Допплерометрическое исследование центральной гемодинамики — для выявления и своевременного начала коррекции гиповолемического состояния, так как на ВЧОВ требуются более высокие значения МАР для обеспечения адекватной оксигенации при гиповолемии. Введение коллоидов может осуществляться (продолжаться) уже на фоне проведения ВЧОВ.
3. Допплерометрическое исследование церебральной гемодинамики — для выявления гиперперфузии по передней и средней мозговым артериям, что важно для недоношенных с высоким риском развития ВЖК. У таких пациентов при проведении ВЧОВ значения МАР будут корректироваться с учетом этого факта, так как высокое внутригрудное давление затрудняет венозный возврат, усиливая мозговой кровоток и увеличивая риск ВЖК.
4. Ультразвуковое исследование сократительной функции миокарда в режиме М-эхо. Гипотензия, возникающая вследствие нарушенной функции миокарда, имеет такое же значение, как и гиповолемия.

#### Начальные параметры ВЧОВ при РДС:

1. МАР (среднее давление в дыхательных путях) — прямо пропорционально уровню оксигенации. Устанавливается на 2 см вод. ст. выше, чем при традиционной ИВЛ. Если на аппарате ИВЛ не предусмотрена индикация показателя среднего давления в дыхательных путях (МАР) или он некорректен, то МАР рассчитывается по формуле:

$$\text{МАР} = ((\text{PIР} \times \text{Тin}) + (\text{РЕЕР} \times \text{Тех})) / (\text{Тin} + \text{Тех}),$$

где *PIР* — пиковое давление на вдохе, *РЕЕР* — остаточное давление на выдохе, *Тin* — время вдоха, *Тех* — время выдоха.

2.  $\Delta P$  (амплитуда осцилляторных колебаний) — грубое отражение поставляемого дыхательного объема. Прямо пропорциональна вентиляции. Устанавливается в интервале 30–45 см вод. ст. в зависимости от массы тела больного (чем меньше масса, тем меньше значение амплитуды), диаметра интубационной трубки — чем меньше диаметр, тем больше значение амплитуды. Далее значение немедленно корректируется в зависимости от колебаний грудной клетки и передней брюшной стенки, оцениваемых визуально.
3. Частота осцилляторных колебаний — Гц — обратно пропорциональна вентиляции. Чем больше частота, тем меньшими дыхательными объемами вентилируется пациент. Устанавливается 15 Гц для детей с массой менее 2500 г, и 10 Гц — для детей с массой более 2500 г. В дальнейшем частота осциллятора не меняется на протяжении всего периода лечения. В редких случаях, когда при максимальной амплитуде ( $\Delta P$ ) у пациента сохраняется гиперкарбия, частота осцилляций может быть снижена.
4.  $T_{in}$  (в % — процентное отношение времени вдоха) — всегда устанавливается равным 33% и не меняется на всем протяжении. Увеличение этого параметра приводит к появлению газовых ловушек!
5. Flow (постоянный поток увлажненной газовой смеси) устанавливается в пределах 15 л/мин  $\pm$  10% и в дальнейшем не изменяется. Значительное увеличение скорости потока в слабой степени влияет на элиминацию  $CO_2$ .
6.  $FiO_2$  (фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси) — устанавливается такой же, как при традиционной ИВЛ.

При изменении параметров ВЧОВ стратегия лечения направлена на оптимизацию легочного объема, о котором можно судить по степени раздувания легких, оцениваемой по рентгенограмме грудной клетки. Поэтому желательно проведение рентгенологического исследования через один час после установки начальных параметров, в дальнейшем — по показаниям.

Признаки гипервентиляции (перераздувание легких):

- повышенная прозрачность легочных полей;
- уплощение диафрагмы;
- легочные поля распространяются ниже уровня IX заднего ребра;
- тонкая тень средостения.

Признаки гиповентиляции (недораздувание легких):

- ателектазы;
- диафрагма выше уровня VIII заднего ребра.

При оптимальной вентиляции диафрагма находится на уровне VIII–IX заднего ребра.

При оптимальной вентиляции легких, но сохраняющейся потребности в  $\text{FiO}_2 > 40\%$ , следует увеличить MAP на 1 см вод. ст., проконтролировать газовый состав крови через 20 минут после изменения параметров ВЧОВ. В дальнейшем следует оценивать по рентгенограмме степень раздувания легких каждые 12 часов.

При отсутствии признаков перераздувания или недораздувания на рентгенограмме снижать  $\text{FiO}_2$  в соответствии с уровнем  $\text{PaO}_2$  и  $\text{SatO}_2$ , не изменяя MAP. При достижении  $\text{FiO}_2 = 30\%$  следует постепенно снижать MAP на 1–2 см вод. ст. каждые 2–4 часа под контролем газового состава крови.

Если уход от MAP осуществляется слишком быстро, могут развиться ателектазы, и показатели газового состава крови ухудшатся. Если это случилось, следует увеличить MAP на 2 см вод. ст. выше уровня, при котором был начат уход. В дальнейшем снижение следует осуществлять медленнее. С другой стороны, если слишком долго сохраняются высокие значения MAP при  $\text{FiO}_2 = 30\%$ , возможно перерастяжение легких и ухудшение газового состава крови.

Если на рентгенограмме отмечаются признаки гиповентиляции легких — увеличить MAP на 2–3 см вод. ст. Повторить рентгеновское исследование через 6 часов. При оптимальной степени растяжения легких — действовать по описанному алгоритму.

При наличии признаков гипервентиляции легких — снизить МАР на 1–2 см вод. ст., далее — как указано выше.

При постоянной частоте осцилляций уровень  $\text{PaCO}_2$  зависит в основном от  $\Delta P$ . Поэтому необходимо проконтролировать газовый состав крови через 30 минут после начала ВЧОВ.

При:

- $\text{PaCO}_2 < 40$  мм рт. ст. — снизить  $\Delta P$  на 10%;
- $\text{PaCO}_2 = 40\text{--}55$  мм рт. ст. — не изменять;
- $\text{PaCO}_2 > 56$  мм рт. ст. — увеличить  $\Delta P$  на 10%.

Контролировать газовый состав крови необходимо каждые 30 минут, пока не нормализуется  $\text{PaCO}_2$ .

При этом необходимо:

1. Контролировать газовый состав крови каждые 4–6 часов при стабильном состоянии пациента; через каждые 30 минут после изменения параметров, пока не будут достигнуты удовлетворительные показатели  $\text{PaO}_2$  и  $\text{PaCO}_2$ . Транскутанный мониторинг  $\text{PaO}_2$  и  $\text{PaCO}_2$  помогает избежать частого забора крови.
2. При возникновении выраженной гиперкарбии у стабильного до этого момента пациента проверить положение эндотрахеальной трубки — для исключения полной или частичной обтурации ее мокротой, а при необходимости — переинтубировать.
3. Часто проводить аускультацию пациента на ВЧОВ, не выключая осциллятор. Это помогает заблаговременно определить нарушения положения эндотрахеальной трубки и обтурацию ее мокротой. Удовлетворительная аускультативная картина: осцилляторные колебания и шум постоянного потока газовой смеси с одинаковой интенсивностью выслушиваются симметрично (справа и слева). При нарушении положения трубки (например, срез уперся в стенку трахеи или низкое положение трубки) шум потока газовой смеси будет выслушиваться несимметрично — с одной стороны более глухо. Аккуратно меняя положение

трубки (или путем поворачивания головы пациента), следует добиться симметричной аускультативной картины. При obturации эндотрахеальной трубки шум газового потока и осцилляции будут симметрично приглушенными. При аускультации сердца осциллятор должен быть выключен, но контур не отсоединен.

4. Недоношенным детям в критическом состоянии с высоким риском развития ВЖК необходимо проводить регулярное доплерометрическое исследование мозгового кровотока. При выраженной гиперперфузии в передней мозговой артерии рекомендуется не устанавливать MAP выше 15 см вод. ст., при этом допускается повышение  $FiO_2$  с целью обеспечения адекватного газового состава крови.

Обычно при проведении ВЧОВ недоношенным с РДС редко требуется установка MAP выше 18 см вод. ст. Если нет эффекта при увеличении MAP на 6 см вод. ст. выше того, что использовался при традиционной ИВЛ, ребенка следует вновь перевести на традиционную ИВЛ и уточнить диагноз.

Ключ к успешному уходу от ВЧОВ в том, чтобы при снижении MAP, с одной стороны, поддержать легочный объем, а с другой — не допустить перерастяжения легких, слишком затягивая этот процесс. При достижении  $FiO_2 = 30\%$  MAP снижается на 1–2 см вод. ст. каждые 2–4 часа под контролем газового состава крови.

Пациенты готовы к переводу на традиционную ИВЛ в поддерживающих режимах, когда  $MAP < 10$  см вод. ст.,  $FiO_2 < 30\%$  и отсутствует необходимость увеличивать эти параметры в течение 4–6 часов.

При осложнении РДС синдромом утечки воздуха используются совершенно другие принципы ВЧОВ по сравнению с терапией детей с РДС:

- частота — 15 Гц;
- MAP такой же или меньше, чем при традиционной ИВЛ;
- $FiO_2$  увеличивается настолько, чтобы поддерживать  $PaO_2$  на уровне 50–55 мм рт. ст.

Акцент делается на уменьшении потока газа через место утечки, и только когда как минимум в течение 48 часов не будут отмечаться признаки утечки/интерстициальной эмфиземы легких (ИЭЛ), можно применять более привычные установки (то есть те, что используются при РДС).

Особенности ухода за пациентом на ВЧОВ:

- следует избегать частого (даже кратковременного) рассоединения контура;
- отсасывание из дыхательных путей должно быть индивидуализировано и только при наличии абсолютных показаний. При отсасывании время отсоединения должно быть очень коротким (менее 30 секунд), и в случае необходимости процесс повторяют два или три раза; после процедуры отсасывания может понадобиться восстановление адекватного объема легких, для чего следует временно увеличить МАР (на 20% в течение 1–2 минут);
- порядок изменения положения тела должен быть тщательно продуман до начала манипуляции, чтобы минимизировать период отсоединения и ручной вентиляции ребенка;
- при проведении высокочастотной вентиляции жизненно необходимо адекватное увлажнение. Из-за высокой скорости потока жидкость из увлажнительной камеры испаряется очень быстро, что необходимо учитывать.

*Миорелаксанты.* Нет необходимости проводить релаксацию всем детям на ВЧОВ. У большинства детей их собственная дыхательная активность не влияет на эффективность механической вентиляции, на практике она даже может сопровождаться улучшением оксигенации. Показания к назначению седативных препаратов и/или миорелаксантов включают крайнее возбуждение и явные, значительные дыхательные усилия, а также необходимость создания недоношенным пациентам с высоким риском развития ВЖК охранительного режима.

Результаты применения высокочастотной осцилляторной ИВЛ в НЦ АГиП РАМН:

- в 4 раза снижены сроки проведения ИВЛ в «жестких» режимах;
- в 3 раза уменьшены сроки проведения ИВЛ с токсической концентрацией кислорода (40% и более);
- отсутствуют осложнения: БЛД и ПВЛ;
- в 4 раза снижена частота развития пневмоторакса;
- снижение сосудисто-структурных поражений головного мозга более чем в 2 раза;
- снижение летальности детей на ИВЛ в 5 раз.

Итак, ВЧОВ снижает риск развития *бронхолегочной дисплазии*, представляющей собой хроническое заболевание легких, развивающееся преимущественно у недоношенных детей при проведении им длительной ИВЛ. В основе этого заболевания лежит развитие внутриальвеолярного и интерстициального фиброза легких, сопровождающегося хронической дыхательной недостаточностью.

Факторами риска формирования бронхолегочной дисплазии являются:

- длительная (более 6 суток) ИВЛ с концентрацией кислорода более 40%;
- концентрация кислорода во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси 80–100% более 3 дней;
- масса тела при рождении менее 1500 г;
- респираторный дистресс-синдром в тяжелой форме;
- пневмония на фоне ИВЛ;
- баротравма (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема и др.);
- бронхолегочные заболевания в родословной.

Развитию бронхолегочной дисплазии способствует избыточное введение жидкости при лечении дыхательных нарушений в

раннем неонатальном периоде, а также функционирование артериального протока со сбросом крови слева направо, которые вызывают нарушения легочной гемодинамики, способствуют отеку межлунговой ткани, снижению растяжимости и увеличению резистентности дыхательных путей. Недостаточная калорийность питания недоношенных детей на ИВЛ оказывает прямое воздействие на состояние легких, задерживая процессы роста и репарации легочной ткани. Наконец, может отрицательно повлиять внутриутробная и постнатальная вирусная инфекция.

На развитие бронхолегочной дисплазии указывают симптомы дыхательной недостаточности (явной или скрытой) и зависимость от кислорода у ребенка в возрасте старше одного месяца, стойкие патологические изменения на рентгенограммах легких в виде участков завуалированности легочных полей в средне-медиальных отделах, чередующихся с участками эмфиземы или кружевоподобного усиленного легочно-сосудистого рисунка. Важным признаком является бронхообструктивный синдром.

Наиболее достоверно диагноз бронхолегочной дисплазии может быть установлен к концу неонатального периода.

Профилактика заболевания основывается на ограничении токсического влияния кислорода, предотвращении баротравмы, рациональном лечении инфекционно-воспалительных осложнений, достаточном энергообеспечении детей, находящихся на ИВЛ.

Для предотвращения повреждающего действия на легочную ткань высоких концентраций кислорода обосновано применение препаратов, обладающих антиоксидантным действием, — витамина Е в дозе 50 мг в сутки энтерально. Выявление стойкого дефицита витамина А у детей с бронхолегочной дисплазией послужило основанием для рекомендации дополнительного введения этого витамина в дозе 1500 ЕД в сутки с 1-го по 28-й день жизни недоношенным детям с очень низкой массой тела и РДС.

Для улучшения дренажной функции бронхов рекомендуются вибрационный и перкуSSIONный массаж грудной клетки и удаление мокроты по мере ее накопления.

С этой же целью можно использовать энтерально или в ингаляциях муколитические препараты амброксол, ацетилцистин. Последний используется в виде 20-процентного раствора в дозе 0,5 мг на ингаляцию 2–3 раза в сутки.

С целью уменьшения легочного воспаления, отека, снижения уровня протеинолитических ферментов недоношенным детям с РДС, находящимся на ИВЛ, со второй недели жизни показан дексаметазон в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки в два приема с интервалом 12 часов в течение трех дней с последующим снижением дозы на 0,1–0,2 мг/кг в сутки каждую неделю в течение четырех недель.

В качестве альтернативы дексаметазону в последние годы стали использовать в виде ингаляций пульмикорт (будесонит). Предварительный анализ результатов многоцентрового испытания показал, что начатая в первые 3 дня жизни профилактическая терапия пульмикортом у недоношенных детей, рожденных ранее 33 недель гестации, с тяжелым РДС приводит к достоверному снижению частоты бронхолегочной дисплазии и сокращению продолжительности ИВЛ. При этом уменьшается частота синдрома открытого артериального протока и пневмоторакса.

Для уменьшения интерстициального отека и легочного сосудистого сопротивления показано назначение диуретических препаратов (лазикс 0,5–1,0 мг/кг в сутки внутривенно, верошпирон 1,5–2,0 мг/кг в сутки энтерально в течение 1–1,5 недель). При этом целесообразно ограничить жидкостную нагрузку до 140 мл/кг в сутки.

При бронхообструктивном синдроме применяется зуфиллин в дозе насыщения 5 мг/кг внутривенно в течение 30 минут, далее через 8–12 часов в поддерживающей дозе 1–2 мг/кг каждые 12 часов. Ингаляционно используется 0,5-процентный раствор  $\beta$ -адреномиметика сульбатамола по 0,02–0,05 мл.

Указанный терапевтический комплекс с широким использованием «Сурфактанта VL» ВЧОВ, в отделении реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных НЦ АГиП РАМН позволил свести к единичным случаям развитие бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Так же редко в последние годы мы наблюдаем ретинопатию недоношенных, особенно ее тяжелую форму.

*Ретинопатия* недоношенных — тяжелое заболевание глаз, ведущее к слепоте, встречается исключительно у преждевременно рожденных детей и сопровождается сосудистой и соединительно-тканной пролиферацией.

Одним из основных факторов, ведущих к развитию ретинопатии, является кислород, а именно его высокий уровень в крови. Поэтому назначение оксигенотерапии недоношенным детям должно осуществляться только строго по показаниям и жестко мониторироваться. При этом важно, чтобы напряжение кислорода не превышало в артериальной крови 80 мм рт. ст., в капиллярной 60 мм рт. ст., а пульсооксиметрические показатели насыщения гемоглобина кислородом были не выше 95%.

Для успешного решения проблемы ретинопатии важна своевременная диагностика. Офтальмологический скрининг обязателен для детей, родившихся при сроке гестации менее 34 недель, с массой тела менее 2250 г.

При выборе срока начала офтальмологического исследования учитывается не постнатальный, а постконцептуальный возраст, который вычисляется путем сложения срока гестации и возраста после рождения. Целесообразно начинать обследование детей при постконцептуальном возрасте 31 неделя каждые две недели до 44 недель. При выявлении первых признаков ретинопатии осмотр следует проводить в зависимости от тяжести течения заболевания один раз в 3–10 дней до достижения постконцептуального возраста 50–53 недели.

## Глава 14

### Гемодинамические проблемы у недоношенных детей

Сердечно-сосудистая система недоношенного ребенка по сравнению с другими функциональными системами является относительно зрелой, так как закладывается на ранних стадиях онтогенеза. Тем не менее целый ряд гемодинамических проблем у преждевременно рожденных детей таит в себе угрозу не только здоровью, но и жизни. К таковым относятся нарушение объема циркулирующей крови (ОЦК), гемодинамически значимый открытый артериальный проток, застойная сердечная недостаточность.

До рождения ОЦК у плода составляет приблизительно 65 мл/кг массы тела. После рождения, пока не перевязана пуповина и сохраняется пульсация ее сосудов, к ребенку, находящемуся ниже уровня плаценты, в течение двух минут может поступить от 75 до 150 мл крови. Раннее пережатие пуповины, а также положение ребенка выше уровня плаценты предотвращает такую трансфузию крови. Дети, рожденные естественным путем, имеют больший ОЦК, чем дети, извлеченные с помощью операции кесарева сечения, что, вероятно, обусловлено влиянием гидродинамического фактора и сжатием плаценты во время родовой деятельности.

В течение первых двух недель жизни ОЦК приблизительно равен 90–100 мл/кг, при этом показатель гематокрита (Ht) в первые сутки составляет 55–60%, затем снижается к концу первой недели до 50–55%, к концу второй недели — до 45–50%.

Нарушения ОЦК могут быть как в сторону его увеличения (гиперволемия), так и в сторону его уменьшения (гиповолемия).

### **Гиперволемиа**

Исходно гиперволемиа встречается довольно редко. Причинами ее во внутриутробном периоде могут быть дополнительные трансфузии крови от матери к плоду, от плода к плоду при многоплодной беременности и общей плаценте, а также плацентарная трансфузия крови после рождения ребенка при позднем пережатии пуповины. Гиперволемиа может быть следствием острой почечной недостаточности (олигоанурической фазы), а также носить ятрогенный характер вследствие назначения чрезмерных объемов внутривенно вводимой жидкости.

Гиперволемиа увеличивает нагрузку на сердечно-сосудистую систему, что может привести к истощению сердечной мышцы и развитию сердечной недостаточности по лево- и правожелудочковому типу.

Терапевтические мероприятия должны строиться в зависимости от причины гиперволемии. Если в основе ее лежит дополнительная гемотрансфузия, то полезным может оказаться выведение избыточного количества крови. При гиперволемии ятрогенного характера необходимо ограничение введения жидкости, назначение диуретиков. Для поддержания сердечной мышцы назначают кардиотонические препараты: сердечные гликозиды (дигоксин) или допамин (добутрекс), возможно их сочетание, и средства, улучшающие метаболические процессы в миокарде (рибоксин, кокарбоксилаза, панангин и др.).

Значительно большие трудности представляет борьба с гиперволемией, обусловленной олигоанурической фазой острой почечной недостаточности. Кроме ограничения объема вводимой жидкости, основные терапевтические мероприятия должны быть направлены на восстановление диуреза.

### **Гиповолемиа**

Гиповолемиа — наиболее часто встречающийся вид нарушения ОЦК у новорожденных. Причины для ее развития много. Небольшие повторные потери крови могут происходить еще антенатально через фетальную поверхность плаценты в поздних сроках гестации или в виде фетофетальных трансфузий. Некон-

тролируемая потеря крови может произойти во время родов и после рождения вследствие отслойки плаценты и через сосуды пуповины. Кроме того, у детей с низкой и экстремально низкой массой тела очень легко возникают кровоизлияния и отеки во время и после родов, что также способствует снижению ОЦК. Значительные потери жидкости могут происходить через легкие при развитии РДС, особенно при отеке легкого вследствие функционирования артериального протока (ФАП). Нередки случаи развития гиповолемии ятрогенного характера при назначении объемов жидкости ниже физиологической потребности, бесконтрольном применении диуретиков, несоблюдении температурного и влажностного режимов содержания маловесных детей со значительной потерей жидкости с поверхности тела ребенка.

При чрезмерной и острой потере ОЦК может развиваться гиповолемический шок с потерей способности поддерживать системное АД. Обычно гиповолемический шок развивается при потере более 15–25% ОЦК. Такая ситуация опасна для жизни. Поэтому при острой кровопотере 10% и более от объема циркулирующей крови у новорожденного требуется ее экстренное восполнение. Ориентировочный ОЦК в зависимости от массы тела представлен в следующей *табл. 72*.

**Таблица 72.** Зависимость ОЦК от массы тела

Масса тела в граммах	ОЦК в мл
< 1000	100
1001–1500	100–135
1501–2000	135–180
2001–2500	180–225
2501–3000	225–240
3001–3500	240–280
> 3500	300

В случае значимой острой кровопотери необходимо катетеризировать центральную вену, наладить инфузию 5-процентного раствора альбумина или 0,9-процентного изотонического раствора натрия хлорида в объеме 10 мл/кг/ч, экстренно опреде-

лить показатели гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. Если гемоглобина меньше 130 г/л, гематокрит меньше 40%, а эритроцитов меньше 3,9 мл, необходимо перелить одногруппную эритроцитарную массу.

При отсутствии крови могут быть использованы плазма, инфукол 6%. Если после струйного введения указанных сред в объеме 10–15 мл/кг не происходит восстановления системного АД, в дальнейшем переходят на капельное введение еще 10 мл/кг коллоидного раствора со скоростью 5–7 мл/ч с подключением допамина (добутрекса) с начальной скоростью 2–3 мкг/кг/мин, которая в дальнейшем может быть увеличена до получения стойкого эффекта.

Если дефицит ОЦК развивается достаточно медленно, то, как правило, сосудистое русло успевает к нему приспособиться. При этом происходит централизация кровообращения, когда в условиях лучшего кровоснабжения оказываются жизненно важные органы (сердце и головной мозг) в ущерб другим органам и тканям.

Восполнение ОЦК у таких детей требует большого искусства. С одной стороны, оно не должно быть чрезмерно быстрым, как при остро развившемся гиповолемическом шоке, чтобы не вызвать объемной перегрузки сердца с развитием сердечной недостаточности, с другой стороны, оно не должно быть слишком медленным, поскольку велика опасность развития острой почечной недостаточности вследствие длительной ишемии почек. Для восполнения ОЦК обычно используют плазму или инфукол из расчета 15–20 мл/кг с начальной скоростью 3–5 мл/ч, которая при хорошей переносимости и отсутствии декомпенсации сердечной деятельности может быть увеличена в течение 2–3 ч до желаемой скорости в зависимости от дефицита ОЦК. При появлении начальных признаков декомпенсации сердечной деятельности в виде приглушенности или глухости сердечных тонов, появления и нарастания тахи- или брадикардии, признаков начинающегося отека легких, быстрого нарастания периферических отеков, размеров печени и ЦВД, увеличения или флюктуации системного АД скорость инфузионной терапии снижают.

Кроме этих мероприятий обычно требуется назначение препаратов, улучшающих сократительную функцию миокарда (допамин, добутрекс), почечную и периферическую циркуляцию (допамин или дроперидол, в зависимости от системного АД, или их сочетание), а также метаболической миокардиальной терапии.

Признаками восполнения ОЦК являются исчезновение клинических симптомов гиповолемии, восстановление сердечного выброса, увеличение диуреза с последующей его нормализацией, после чего объемы вводимой жидкости снижают до возрастной физиологической потребности (табл. 73).

**Таблица 73.** Ориентировочные потребности в жидкости новорожденных детей в зависимости от массы тела (в мл/кг/сут)

Новорожденные дети	Сутки				
	1-е	2-е	3-и	4–7-е	14–28-е
Доношенные и недоношенные (m ≥ 2000 г)	60	80	110	130	130–160
Недоношенные (m = 1500–1999 г)	60	80	110	110	130–160
Недоношенные (m = 1250–1499 г)	70	90	120	120	130–170
Недоношенные (m = 1000–1249 г)	70	100	130	130	140–170
Недоношенные (m = 750–999 г)	70	100	140	140	150–180

### Функционирование артериального протока

Одной из причин наиболее тяжелого течения дыхательных нарушений у детей с низкой и экстремально низкой массой тела является функционирование артериального протока со значительным шунтированием крови слева направо (из нисходящей аорты в легочную артерию). Это состояние получило название симптоматического или гемодинамически значимого, функционирующего артериального протока (ГЗ ФАП). Частота развития ГЗ ФАП тем выше, чем меньше масса тела при рождении и

срок гестации. Так, частота ГЗ ФАП у детей с массой тела при рождении менее 1500 г составляет 35%, а у детей с массой тела менее 1000 г — более 40%.

Большинство исследователей связывают со значительным лево-правым дуктальным шунтом возвращение симптомов тяжелого РДС в период улучшения состояния после первичных дыхательных проблем, то есть в конце первой — начале второй недели жизни. Кроме дыхательных нарушений при функционировании артериального протока отмечают систолический или систоло-диастолический шум в сердце, усиление сердечного толчка, «скачущий» пульс, увеличение пульсового давления выше 25 мм рт. ст. Однако роль ГЗ ФАП в патогенезе острой фазы РДС недооценивается, вероятно, в связи с тем, что в этой фазе традиционные клинические признаки ГЗ ФАП обычно отсутствуют, и диагностика этого состояния возможна лишь с помощью специальных методов исследования, и в частности с помощью неинвазивного, высокоинформативного метода — доплер-эхокардиографии.

В физиологических условиях закрытие протока обеспечивается уменьшением его диаметра и анатомически происходит в течение первых недель жизни. В соответствии с современными представлениями основным фактором, обуславливающим закрытие протока, является увеличение напряжения кислорода в артериальной крови. В то же время гипоксия, гиперкарбия, увеличение концентрации эндогенных простаглицлина и простаглицлана  $E_2$ , преждевременное закрытие овального окна являются факторами, препятствующими закрытию артериального протока.

Особенностью гемодинамики при ГЗ ФАП является перераспределение крови из большого круга кровообращения в малый, в результате которого гиперволемиа малого круга кровообращения способствует развитию отека легкого у детей с первичной легочной патологией любого генеза, а в большом круге наблюдается гиповолемиа. Увеличение объемной нагрузки в результате перераспределения крови на левые отделы сердца может вызвать декомпенсацию сердечной деятельности по левожелудочковому типу и прогрессирование отека легкого. В далеко за-

шедших случаях, когда в результате тяжелых дыхательных нарушений развивается вторичная легочная гипертензия и возрастает перегрузка давлением правых отделов сердца, сердечная недостаточность начинает носить тотальный характер.

В зависимости от исходного ОЦК при ГЗ ФАП могут превалировать симптомы гиперволемии малого круга кровообращения либо симптомы гиповолемии большого.

Если у ребенка со значительным лево-правым дуктальным шунтированием имеются респираторные нарушения, то тактика дыхательной терапии в этих случаях должна быть более активной (по сравнению с детьми без ГЗ ФАП), то есть рекомендуется как можно более раннее переводение на управляемую ИВЛ, так как в подавляющем большинстве случаев у этих детей развивается отек легкого с тяжелой дыхательной недостаточностью и быстрой декомпенсацией. Обычно требуются жесткие параметры вентиляции: высокое содержание кислорода во вдыхаемой воздушной смеси, высокое давление на вдохе ( $> 25$  мбар) при небольшой частоте респиратора ( $< 40$  в минуту) и физиологическое соотношение вдоха к выдоху с синхронизацией дыхания пациента с респиратором или отключением самостоятельного дыхания (ГОМК, реланиум, фенobarбитал в/в, ардуан). Давление на вдохе подбирается для каждого индивидуально. Критериями достаточности являются исчезновение влажных хрипов на верхушке легких с удовлетворительным альвеолярным компонентом дыхания при ортостатическом положении пациента и удовлетворительная оксигенация. После функционального закрытия артериального протока, которое в большинстве случаев происходит на 2–5-й день жизни, режимы вентиляции, и прежде всего давление на вдохе, снижаются. Показанием для снижения давления на вдохе является также жесткий характер дыхания при отсутствии влажных и крепитирующих хрипов из-за опасности развития «синдрома утечки воздуха».

Объем вводимой жидкости выбирается в зависимости от исходного ОЦК и лишь при нормо- или гиперволемии и тяжелом отеке легкого может быть снижен до 80% от физиологической потребности. Восполнение ОЦК при гиповолемии должно быть

еще более осторожным, чем у детей без функционирующего артериального протока.

С большой осторожностью следует пользоваться и диуретическими препаратами, во-первых, в связи с опасностью развития выраженной гиповолемии большого круга кровообращения, а во-вторых, в связи с тем, что применение диуретиков способствует более длительному функционированию артериального протока.

При снижении сократительной функции миокарда показано назначение кардиотонических препаратов (дигоксин или допамин, добутрекс, в зависимости от частоты сердечных сокращений) и миокардиальной метаболической терапии.

Итак, своевременному закрытию артериального протока способствуют адекватная оксигенация и недопущение перегрузки организма жидкостью. При отсутствии тенденции к закрытию гемодинамически значимого артериального протока показано назначение индометацина — ингибитора простагландинсинтетазы, уменьшающего образование и накопление простагландина E. Противопоказаниями служат кровоточивость или выраженные изменения в коагулограмме, тромбоцитопения, олигурическая или неолигурическая почечная недостаточность, гипербилирубинемия. Возможные осложнения: тромбоцитопения или тромбастения, транзиторный подъем концентраций мочевины и креатинина плазмы, олигурия.

Внутривенное введение индометацина гораздо эффективнее, чем применение внутрь. При массе тела менее 1250 г доза составляет 0,1 мг/кг, при массе тела более 1250 г — 0,2 мг/кг, препарат вводят трижды с интервалом в 12 часов. Около 10–15% новорожденных не реагируют на индометацин. В этих случаях приходится прибегать к хирургическому закрытию артериального протока.

### **Застойная недостаточность кровообращения**

Это состояние, при котором сердце не способно обеспечить кровообращение, необходимое для удовлетворения потребностей организма. Согласно классификации А.С. Шарыкина, выделяют четыре степени недостаточности кровообращения.

Первая степень — умеренная тахикардия и одышка (до 120% от нормы) в покое или при небольшой нагрузке (сосание); печень увеличена до 3 см. Размеры сердца, как правило, не увеличены. С помощью медикаментозной терапии удастся добиться компенсации показателей.

Вторая степень — нарастание тахикардии и одышка до 125–150% от нормы; печень увеличена более чем на 3 см. Возможны отеки на стопах и лице, беспокойство, затруднение при кормлении, периодически выслушиваются непостоянные застойные хрипы в легких. Рентгенологически и эхографически определяются расширение и дилатация полостей желудочков. Медикаментозная терапия уменьшает симптомы до уровня первой степени.

Третья степень — тахикардия и одышка достигают 160% и более от нормы, плотная увеличенная печень (более чем на 3 см), периферические отеки и асцит, постоянные застойные хрипы в легких. Ребенок вял, заторможен. Размеры сердца значительно увеличены. Стандартная медикаментозная терапия малоэффективна, нередко требуется проведение ИВЛ для стабилизации состояния.

Четвертая степень (кардиогенный шок) — артериальная гипотония, декомпенсированный ацидоз, спазм периферических сосудов, бледность кожных покровов, резкое угнетение ЦНС, олигурия. Возможна брадикардия менее 80 ударов в минуту.

Наиболее часто развитие нарушений кровообращения у недоношенных новорожденных связано с повышенной волемической нагрузкой на сердце, повышенным артериальным давлением, а также с нарушениями сердечного ритма. Снижение сократительной активности миокарда может развиваться и вследствие перенесенной гипоксии или воспалительного процесса. Недостаточность кровообращения у новорожденных чаще проявляется как левожелудочковая.

При установлении диагноза важно не только констатировать недостаточность кровообращения, но и установить ее причину. Для этого кроме тщательного физикального исследования с оп-

ределением пульса и артериального давления на руках и ногах необходимо провести эхокардиографическое и электрокардиографическое исследование, рентгенографию грудной клетки, определить кислотно-основное состояние и газовый состав крови, а также провести гипероксическую пробу. В процессе наблюдения и лечения необходим классический мониторинг жизненно важных функций: частота сердцебиения и дыхания, артериальное давление, температура тела, пульсометрия и газовый состав крови, диурез.

Принципы лечения недостаточности кровообращения заключаются в следующем.

Во-первых, необходимо уменьшить общую дозу вводимой жидкости на  $1/3$  от физиологической потребности с последующим индивидуальным ее подбором. Этой мерой снижается ОЦК и нагрузка на сердце.

Во-вторых, с целью ликвидации гипоксии при третьей и четвертой степенях недостаточности кровообращения ребенка следует перевести на ИВЛ.

В-третьих, с целью усиления сократительной функции миокарда применить кардиотонические препараты:

- дигоксин в дозе насыщения  $0,03$  мг/кг в шесть приемов за двое суток или по схеме  $50\%$  дозы, затем по  $25\%$  дозы через  $8$  и  $16$  часов. Поддерживающая доза —  $0,005$  мг/кг каждые  $12$  часов. При ЧСС менее  $120$  ударов в минуту препарат нельзя вводить;
- допамин —  $2-10$  мкг/кг/мин. В низких дозах вызывает расширение коронарных, почечных и мезентериальных сосудов, высокие дозы повышают системное сосудистое сопротивление. Вводится внутривенно в разведенном виде. Для детей с массой тела менее  $1500$  г — начальная доза  $1$  мкг/кг/мин с постепенным повышением дозы под контролем артериального давления и частоты сердцебиений. Допамин нельзя применять при повышенном артериальном давлении, так как риск экстравазации может способствовать развитию тканевой ишемии;

— добутамин — 2–10 мкг/кг/мин. Препарат не показан при повышенном артериальном давлении и гиповолемии. Детям с массой тела менее 1500 г начинают внутривенное введение с дозы 1 мкг/кг/мин в разведенном виде. Дозу повышают под контролем АД и ЧСС. Возможно использование параллельно с допаминем. По сравнению с последним добутамин обладает более выраженным кардиотоническим действием, но мало влияет на системное сосудистое сопротивление.

В-четвертых, для уменьшения ОЦК, снижения давления в малом и большом круге кровообращения, уменьшения нагрузки на миокард назначают мочегонные препараты. В остром периоде — лазикс 1–3 мг/кг/сут; при необходимости длительного и более мягкого воздействия — спиронолактон 2–3 мг/кг/сут перорально.

# Глава 15

## Церебральная патология у недоношенных детей

Как известно, особенности строения сосудистой системы мозга у недоношенных детей predispose к развитию как геморрагических, так и ишемических поражений.

На сегодня среди церебральных поражений условно можно выделить три основных:

- гипоксически-ишемические энцефалопатии;
- внутричерепные кровоизлияния;
- токсико-инфекционные поражения.

Высокая повреждаемость мозга у недоношенных новорожденных связана с его незрелостью, особенностями васкуляризации при разных сроках гестации, повышенной проницаемостью капилляров, зависимостью церебрального кровотока от нарушений общей гемодинамики. Последнее особенно важно, так как отношение массы мозга к массе тела очень велико, составляет у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела от 16 до 20%. И это требует адекватного сердечного выброса для оптимального кровоснабжения мозга. Поэтому при любом заболевании, ведущем к снижению сердечного выброса (гипоксическая кардиопатия, тяжелая дыхательная недостаточность и др.), будет страдать кровоснабжение мозга, что является одной из основных причин внутричерепных сосудистых повреждений.

Хотя мозг недоношенных новорожденных более устойчив к действию гипоксии, цереброваскулярные повреждения у них встречаются значительно чаще из-за большей уязвимости сосудистой системы, имеющей анатомо-физиологические особенности в разные сроки гестационного периода.

Известно, что кортикальные и субкортикальные отделы мозга с 24-й до 36–37-й недель внутриутробного развития хорошо кровоснабжаются лептоменингеальной эмбриональной сосудистой сетью, что и предохраняет эти структуры от повреждений у преждевременно рожденных детей.

Наибольший дефицит кровоснабжения испытывает перивентрикулярная зона — белое вещество мозга, лежащее выше боковых желудочков на 4–5 мм и состоящая из нисходящих кортикальных путей.

Глубокие слои перивентрикулярного белого вещества являются зоной смежного кровоснабжения между передней, средней и задней мозговыми артериями. Сосудистые анастомозы в эти сроки гестации слабо развиты, и потому нарушение тока крови по глубоким артериям у маловесных новорожденных вызывает снижение перфузии мозговой ткани — перивентрикулярную ишемию и лейкомаляцию.

Основные причины неонатальной ишемии мозга:

- внутриутробная гипоксия;
- массивные маточные кровотечения;
- нарушения маточного и фетоплацентарного кровотока;
- задержка внутриутробного развития;
- травматичные роды;
- тяжелая асфиксия при рождении;
- гипокарбия ( $\text{PaCO}_2$  менее 25 мм рт. ст.);
- снижение системного АД (среднее менее 30 мм рт. ст.);
- гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток;
- повышение внутричерепного давления;
- тромбоз (ДВС-синдром, сепсис, полицитемия);
- кардиореспираторный криз;
- гипергликемия;
- выраженная гиповолемия.

Таким образом, причины неонатальной ишемии мозга действуют и антенатально, и интранатально, и в раннем неонатальном периоде.

Выделяют три степени тяжести церебральной ишемии:

- I степень (легкая) с функциональными транзиторными изменениями ЦНС продолжительностью не более 7 дней;
- II степень (средней тяжести) с угнетением или возбуждением ЦНС более 7 дней, судорогами (чаще дисметаболическими), транзиторной внутричерепной гипертензией и вегетовисцеральными дисфункциями;
- III степени (тяжелая) с развитием ступора, комы, судорог, стволовых дисфункций.

По сути, все мероприятия, начиная с первичной помощи и реанимации, на самом деле являются элементами нейрореанимации, ибо задача интенсивно-реанимационной помощи заключается не только в спасении жизни, но и в первую очередь в сохранении способности для нормальной социальной адаптации пациента. В качестве критериев диагностики и адекватности проводимой терапии очень важно оценивать состояние мозгового кровотока (рис. 40).

Допплерографически можно выделить следующие виды нарушений мозгового кровотока:

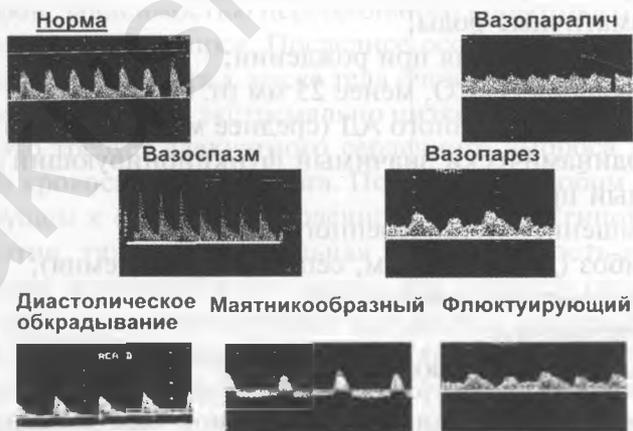


Рис. 40. Варианты мозгового кровотока у новорожденных

1. Вазоспазм — характеризуется высоким индексом сосудистой резистентности (отношение разницы между систолической и диастолической скоростями к диастолической скорости), наблюдается при гипоксических поражениях мозга, в частности при постгипоксическом отеке мозга.
2. Так называемое диастолическое обкрадывание (отсутствие диастолического кровотока) — может быть как компенсаторным при гемодинамически значимом артериальном протоке, так и патологическим признаком при гиповолемии и закрытом артериальном протоке.
3. Маятниковобразный кровоток, при котором диастолический кровоток определяется ниже изоэлектрической линии. Этот вид нарушения свидетельствует об отсутствии эффективного мозгового кровообращения и может служить одним из критериев смерти мозга.
4. Флюктуирующий кровоток характеризуется неравномерной систолической скоростью и свидетельствует о нарушении ауторегуляции мозгового кровообращения.
5. Вазодилатация характеризуется сниженным индексом сосудистой резистентности (ниже 0,69).
6. Вазопаралич сосудов характеризуется крайне низким индексом сосудистой резистентности.

Особо следует остановиться на ситуациях, сопровождающихся вазопараличом, поскольку последний может стать важным дополнительным критерием для назначения специфической терапии в случае возникшего подозрения на герпетическое поражение мозга.

Вазопаралич обычно фиксируется при следующих ситуациях:

- тяжелая асфиксия — но очень скоро, если больной не погибает, вазопаралич сменяется вазоспазмом;
- несовместимые с жизнью пороки сердца, сопровождающиеся гипоксемией и гиперкарбией;
- токсико-инфекционный стойкий вазопаралич.

Если в клинике наблюдаются судороги, кома (при этом исключены гипокальциемия и гипогликемия), а в анамнезе у матери наличие герпес-вагинальной инфекции или ее обострение во время беременности, применение иммунодепрессантов во время беременности, наличие воспалительных заболеваний неясной этиологии в последние недели беременности, то стойкий вазопаралич в высокой степени может служить показанием для назначения специфической терапии ацикловиром по подозрению на герпетическую инфекцию. В этом случае можно говорить об адекватной нейрореанимации.

Комплекс терапии, направленной на восстановление сниженного мозгового кровотока, должен включать:

- охранительный режим;
- коррекцию нарушений кислотно-основного состояния;
- коррекцию гиповолемии, гипергликемии, артериальной гипотензии, сердечного выброса;
- назначение антиоксидантов (ГОМК);
- назначение ноотропов (пирацетам, когитум);
- для лечения гипоксически-ишемического отека мозга — диуретическая терапия (лазикс, маннитол).

Однако опыт показывает, что осмотические диуретики противопоказаны в стадии вазопаралича в связи с риском развития внутричерепных кровоизлияний.

В настоящее время доказано, что глюкокортикоиды неэффективны при лечении гипоксически-ишемического отека мозга.

В связи с риском вторичных кровоизлияний в остром периоде гипоксически-ишемических поражений мозга не показаны вазоактивные препараты (трентал, кавинтон, инстенон и др.).

У недоношенных детей самыми распространенными внутричерепными кровоизлияниями являются пери- и интравентрикулярные (ПИВК).

ПИВК очень часто встречается у недоношенных детей. У пациентов с массой тела при рождении более 1500 г ПИВК наблюдаются в 10–20% случаев, а при массе тела менее 1500 г — в 30–65% случаев.

Основным источником ПИВК является герминативный матрикс, функционирующий в мозге с эмбрионального периода.

Максимально эта структура представлена у плодов в 12–16 недель гестации. Усиленно развиваясь до 6-го месяца внутриутробной жизни, она в дальнейшем претерпевает инволюцию и к 32-й неделе гестации практически перестает существовать.

Герминативный матрикс располагается ниже и латеральнее эпендимы, выстилающей дно бокового желудочка мозга, и находится непосредственно над головкой и телом хвостатого ядра.

Герминативный матрикс — важнейшая структура мозга, составляющая нейрональный и глиальный строительный материал для коры и подкорковых ганглиев в процессе раннего онтогенеза. Эта структура богато кровоснабжается в основном из бассейна передней мозговой артерии, однако сосуды ее с широкими просветами не имеют базальной мембраны и мышечных волокон. В зоне мало поддерживающей стромы, повышена фибринолитическая активность. Такие факторы способствуют повышенной ранимости сосудов герминативного матрикса, особенно у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

В основе развития ПИВК лежит срыв ауторегуляторных возможностей мозгового кровотока. А как известно, ауторегуляция — это способность поддерживать постоянство кровенаполнения мозга независимо от колебаний системного артериального давления.

Факторы, способствующие нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, прежде всего за счет увеличения мозгового кровотока:

- отслойка плаценты;
- асфиксия в родах (оценка по шкале Апгар — 4 и менее баллов на первой минуте жизни);
- гиперкарбия (напряжение углекислого газа в крови выше 60 мм рт. ст.);
- повышение среднего АД свыше 55 мм рт. ст.
- флюктуация системного АД и церебрального кровотока;

- введение больших объемов жидкости и гиперосмолярных растворов;
- апноэ;
- судороги;
- гипогликемия (сахар крови менее 1,7 ммоль/л);
- ацидоз (рН крови менее 7,1);
- высокая, стимулированная осмотром или манипуляциями двигательная активность;
- искусственная вентиляция легких, особенно в жестких режимах;
- пневмоторакс (за счет повышения венозного церебрального давления);
- гипотермия;
- постишемическое увеличение мозгового кровотока;
- нарушение гемокоагуляции (дефицит факторов свертывания, тромбоцитопения);
- внутриутробная инфекция;
- неадекватная реакция мозговой и внутрисердечной гемодинамики на гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗ ФАП) и на его закрытие (табл. 74).

Как показали наши исследования, при ГЗ ФАП (это значит, что шунтируется более 16% сердечного выброса левого желудочка) наблюдается увеличение сердечного выброса левого желу-

Показатели	При ГЗФАП	Реакция на закрытие ФАП	
		адекватная	неадекватная
Серд. выброс левого желудочка	↑	↓	=
Индекс сосудистой резистентности	↑	N	↓
Средняя скорость мозгового кровотока	N	↑ Не более, чем в 1,5 раза	↑ Не более, чем в 2 раза

**Таблица 74.** Реакция показателей мозговой и внутрисердечной гемодинамики на ГЗ ФАП и его закрытие у недоношенных детей

дочка, индекса сосудистой резистентности при малоизменяющейся средней скорости мозгового кровотока. Как правило, на 2–3-и сутки жизни происходит закрытие ГЗ ФАП. В этом случае реакция на закрытие со стороны мозговой и внутрисердечной гемодинамики может носить двоякий характер. Адекватная реакция заключается в нормализации индекса сосудистой резистентности, снижения сердечного выброса и увеличении кровенаполнения мозга не более чем в 1,5 раза. Неадекватная реакция, которая, как правило, наблюдается у недоношенных детей в критическом состоянии заключается в падении индекса сосудистой резистентности, то есть в дилатации сосудов головного мозга, увеличении средней скорости мозгового кровотока при отсутствии компенсаторного снижения сердечного выброса. В этом случае мозговой кровоток теряет свою автономность и пассивно следует за изменениями центральной гемодинамики.

Таким образом, большинство факторов, способствующих возникновению ПИВК, реализуются в постнатальном периоде. В этой связи представляет интерес статистика времени возникновения (диагностики) ПИВК (табл. 75).

Цифры свидетельствуют о том, что ПИВК возникают или, по крайней мере, диагностируются в возрасте от 24 до 72 часов от рождения.

При этом степень их выраженности в момент диагностики и в динамике может быть различной, т.е. возможно прогрессирование ПИВК.

Таблица 75. Время возникновения (диагностики) ПИВК

Возраст пациента в часах	Процент диагностированных ПИВК
Непосредственно после рождения	30
24	55
48	70
72	90
108	100

Согласно классификации Вольпе (1987), включенной в Международную классификацию болезней ВОЗ 10-го пересмотра, выделяют ПИВК:

- I степени — субэпендимальное кровоизлияние;
- II степени — субэпендимальное + внутрижелудочковое кровоизлияние + венрикуломегалия;
- III степени — субэпендимальное + внутрижелудочковое + паренхиматозное кровоизлияние.

Катамнестические наблюдения показывают, что клинические исходы у пациентов, имевших ПИВК I–II степени, мало чем отличаются от исходов у так называемых условно здоровых недоношенных.

Поэтому исключительно важное значение имеет профилактика возникновения и прогрессирования ПИВК.

С этой целью в отделении реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных НЦ АГиП РАМН разработан и внедрен в практику протокол профилактики развития и прогрессирования внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у недоношенных детей.

Согласно этому протоколу объем диагностической и лечебной помощи определяется моделью пациента. В общем виде лечебная помощь включает:

- охранительный режим;
- применение гемостатических средств;
- коррекцию сердечно-сосудистых нарушений;
- коррекцию обменных нарушений;
- коррекцию КОС и газов крови;
- проведение по показаниям седативной и противосудорожной терапии.

Благодаря внедрению указанного протокола и повышению общего уровня выхаживания недоношенных детей значительно снижена летальность от ВЖК. Если в 1986 г. она составляла 75%, то с конца 90-х годов по настоящее время неонатальные потери от ВЖК сведены к единичным случаям. Более того, удалось в

**Протокол профилактики развития и прогрессирования  
внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей**

**Модель пациента: низкий риск развития ВЖК**

**Критерии включения**

- ◆ Недоношенные,  $m \geq 2000$  г
- ◆ Нормальное АД
- ◆ Отсутствие геморрагического синдрома, судорог, апноэ

**Формуляр лекарственной терапии**

- ◆ Викасол 0,1 мл/кг в/м (внутримышечно) однократно

**Общие мероприятия**

- ◆ Контроль АД,  $t^{\circ}$ , ЧСС, ЧД, КОС, Ht, уровня глюкозы крови.  
При необходимости — экстренная коррекция
- ◆ До УЗИ мозга не назначать гепарин, эуфиллин
- ◆ Допамин противопоказан при высоком мозговом кровотоке

**Модель пациента: высокий риск развития ВЖК**

**Критерии включения:**

- ◆ Недоношенные  $< 2000$  г или  $m > 2000$  г, но имеются геморрагический синдром, СДР, апноэ, судороги, выраженные нарушения микроциркуляции, АД, гипо- или гипертензия, флюктуации мозгового кровотока, маятникообразный кровоток в почечной артерии

**Формуляр лекарственной терапии:**

- ◆ Викасол 0,1 мл/кг в/м однократно
- ◆ Дицинон 125 мг 2 раза в день 5 дней

**Общие мероприятия**

- ◆ Как в группе низкого риска
- ◆ При необходимости ИВЛ давление на выдохе не более 2 мбар

**Модель пациента: ВЖК**

**Критерии включения**

- ◆ Дети любой массы тела с выявленными при УЗИ признаками ПИВК

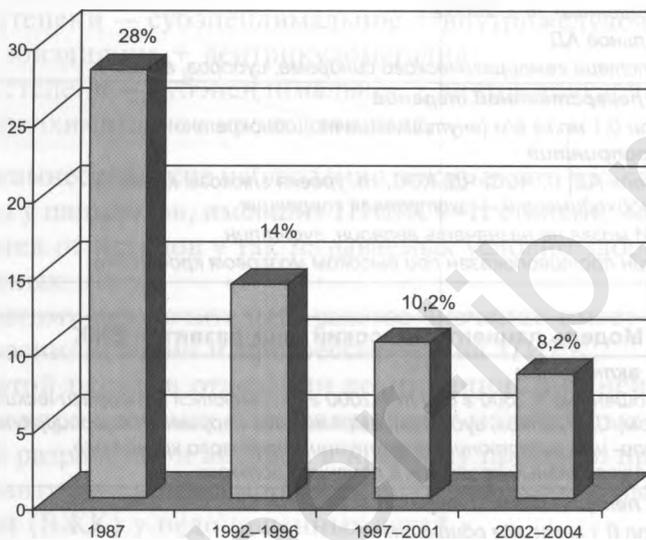
**Формуляр лекарственной терапии**

- ◆ Викасол 0,1 мл/кг в/м однократно
- ◆ Дицинон 125 мг 2 раза в день 5 дней
- ◆ Пирацетам 100 мг/кг в сутки в/в

**Общие мероприятия**

- ◆ Как в группе высокого риска
- ◆ Щадящий режим
- ◆ П/показано СДПГД
- ◆ Кормить до 5 суток через зонд
- ◆ Исключить инфузию гипертонических растворов

3,5 раза снизить частоту тяжелых форм (III степень) внутрижелудочковых кровоизлияний, которые угрожают ребенку инвалидностью (рис. 41).



**Рис. 41.** Динамика частоты тяжелых форм (III степень) ВЖК у недоношенных детей

## Глава 16

### Нарушения физико-химического гомеостаза и их коррекция у недоношенных детей

Большое значение имеет своевременная коррекция *метаболических нарушений*, которые в неонатальном периоде обычно являются вторичными, представляя собой следствие какой-либо иной патологии. Особенно часто у недоношенных детей наблюдается *гипогликемия*, когда концентрация глюкозы в крови менее 2,2 ммоль/л. Опасность гипогликемии заключается в генерализованном нарушении метаболических процессов вследствие дефицита энергии. У недоношенных детей гипогликемия, вызывая компенсаторное повышение мозгового кровотока, может способствовать развитию и прогрессированию ПИВК.

Непосредственной причиной развития гипогликемии является несоответствие между высокими потребностями в энергетических субстратах и недостаточным поступлением питания на фоне низких запасов гликогена и подкожного жира у преждевременно рожденных детей.

Такие дефекты ухода, как недостаточное питание и гипотермия, способствуют развитию гипогликемии. Зачастую неонатальная гипогликемия протекает бессимптомно. Поэтому большое значение имеет мониторинг концентрации глюкозы в крови в группах риска, прежде всего у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития. В первые сутки жизни уровень глюкозы в крови необходимо определять каждые 3–4 часа, на вторые — не реже чем каждые 6 часов, затем 2 раза в сутки до момента стабилизации общего состояния.

В тяжелых случаях гипогликемии появляются адинамия, приступы цианоза и апноэ, тахикардия, одышка, бледность кожных покровов, вялое сосание, срыгивание, тремор, судороги.

В такой ситуации концентрация глюкозы в крови, как правило, менее 2 ммоль/л, что требует внутривенного струйного введения 10-процентного раствора глюкозы в дозе 2 мл/кг (200 мг/кг), затем раствор той же концентрации внутривенно со скоростью 3–5 мл/кг/ч до стабилизации состояния ребенка. При гипогликемических судорогах следует начать инфузию с 20-процентного раствора глюкозы в дозе 2–4 мл/кг, затем перейти на капельное введение 10-процентного раствора. Если на фоне введения глюкозы гипогликемия не купируется в течение 6 часов, то следует назначать антагонисты инсулина:

- гидрокортизон 10 мг/кг/сут в два приема;
- преднизолон 2–3 мг/кг/сут.

Одной из неудач при коррекции гипогликемии может быть избыточное вливание концентрированных растворов глюкозы, особенно у детей с очень низкой массой тела, что ведет к гипергликемии.

*Гипергликемия* (концентрация глюкозы в крови превышает 11 ммоль/л) является грозным и прогностически неблагоприятным признаком, особенно у преждевременно рожденных пациентов, свидетельствуя о стрессорном выбросе контринсулярных гормонов — обычно вследствие развития инфекционного процесса или внутрижелудочкового кровоизлияния. При повышении концентрации глюкозы в крови выше 20 ммоль/л и глюкозурии выше 2 ммоль/л наступают осложнения со стороны ЦНС и почек.

Поскольку гипергликемия обычно развивается на фоне различных заболеваний, такие ее проявления, как вялое сосание, отсутствие прибавки массы тела, иногда маскируются общим тяжелым состоянием. Основные клинические проявления: полиурия, потеря массы тела, признаки дегидратации. При длительном сохранении умеренной гипергликемии отмечаются снижение массы тела, кожные воспалительные изменения. Пеленки, смоченные мочой, становятся твердыми на ощупь. Лечение заключается в снижении инфузионной нагрузки либо замедлении скорости введения глюкозы, либо в уменьшении ее концентрации или использовании обоих подходов одновременно. При

неэффективности этих мер показано применение инсулина в дозе 0,01–0,1 ед/кг/ч внутривенно постоянной инфузией, с подбором скорости введения и дозы препарата таким образом, чтобы уровень глюкозы в крови находился в пределах 3,5–8,9 ммоль/л. Потери воды и электролитов в результате осмотического диуреза компенсируют их внутривенным вливанием.

*Гипокальциемия.* Диагностическим критерием гипокальциемии является снижение концентрации общего кальция в сыворотке крови менее 2,0 ммоль/л у доношенных и менее 1,75 ммоль/л у недоношенных новорожденных. Выделяют раннюю (первые трое суток жизни) и позднюю (конец первой недели жизни) гипокальциемию.

У недоношенных детей ранняя гипокальциемия развивается вследствие повышенной секреции кальцитонина.

Поздняя гипокальциемия сопровождается транзиторный (постасфиксический) и длительный гипопаратиреодизм. Ранняя гипокальциемия может протекать бессимптомно или сопровождается гипотонией, приступами апноэ. При поздней гипокальциемии отмечаются гипервозбудимость, гиперестезия, тремор, пронзительный крик, тахикардия. Возможны ларингоспазм, рвота, вздутие живота, желудочно-кишечные кровотечения, тонические судороги, на ЭКГ удлинение интервала  $Q-T$  более 0,2 секунды. Коррекция проводится 10-процентным раствором глюконата кальция внутривенно медленно в дозе 1–2 мл/кг. Поддерживающая доза 2–3 мл/кг/сут вводится на протяжении двух последующих дней.

*Гипонатриемия.* Диагностируется у новорожденных при концентрации натрия в крови менее 130 ммоль/л. Выделяют истинную гипонатриемию, связанную с дефицитом натрия в организме, и гипонатриемию разведения, которая вызвана избытком воды в сосудистом русле.

При истинной гипонатриемии снижаются масса тела и тургор тканей, отмечаются метаболический ацидоз, снижение артериального давления, беспокойство, судороги, сниженный диурез. При гипонатриемии разведения наблюдаются отеки, патологическая прибавка массы тела.

Суточная потребность в натрии составляет 2–4 ммоль/кг у недоношенных и 2 ммоль/кг у доношенных детей. При истинной гипонатриемии показано дополнительное введение натрия. Для этого в инфузионную среду дополнительно к растворам, обеспечивающим физиологическую потребность ребенка в электролитах, следует добавить 5,85-процентный раствор хлорида натрия (в 1 мл содержится 1 ммоль натрия), объем которого в миллилитрах рассчитывается по формуле:  $(135 - \text{концентрация натрия пациента}) \times (\text{масса тела в кг}) \times 0,35$ . В данном случае величина объема равна величине дефицита натрия.

При использовании 10-процентного раствора NaCl необходимо помнить, что в 1 мл содержится 1,7 ммоль натрия.

*Гипернатриемия.* Диагностируется при повышении концентрации натрия в крови более 150 ммоль/л. Гипернатриемия может наблюдаться при избыточных потерях воды вследствие перегревания или при избыточном испарении с кожи (длительное согревание под источниками лучистого тепла, фототерапия), а также при гиперальдостеронизме. Ятрогенными факторами гипернатриемии являются избыточное введение медикаментов, содержащих натрий (гидрокарбонат натрия, оксibuтират натрия), а также недоучет содержания натрия в плазме, альбумине, физиологическом растворе при расчете его суточной потребности.

Клинические проявления, как правило, маскируются основным заболеванием, однако возможны тахикардия, повышение или снижение артериального давления, олигурия. В тяжелых случаях возможны судороги. Важно помнить, что гипернатриемия — фактор риска развития внутрижелудочных кровоизлияний у недоношенных детей.

Лечение заключается в исключении натрия из инфузионной терапии. Возможно также использование метода форсированного диуреза с применением натрийуретика фуросемида в дозе 1 мг/кг.

*Гипокалиемия.* Калий является основным внутриклеточным катионом. Суточная потребность в калии — 2–3 ммоль/кг. Диагностируется гипокалиемия у новорожденных при снижении концентрации калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л.

Причинами гипокалиемии у новорожденных являются большие потери калия при диарее, рвоте. Ятрогенные причины гипокалиемии заключаются в недостаточной коррекции потерь калия при терапии мочегонными препаратами, глюкокортикоидами и сердечными гликозидами.

Клинически гипокалиемия характеризуется сниженным мышечным тонусом, парезом кишечника, запорами, низкой прибавкой массы тела, тахикардией, экстрасистолией, полиурией. На электрокардиограмме выявляется удлинение интервала  $Q-T$ , снижение сегмента  $ST$ , наличие или увеличение амплитуды зубца  $U$ .

Для коррекции гипокалиемии количество калия в молях рассчитывается по формуле:  $4,5 \text{ ммоль/л} - \text{калий пациента} \times \text{масса в кг} \times 0,35$ . 1 мл 7,5-процентного раствора хлорида калия содержит 1 ммоль калия. Концентрация этого препарата при внутривенном введении не должна превышать 1%, то есть на 100 мл 10-процентного раствора глюкозы должно быть не более 13 мл 7,5-процентного раствора хлористого калия. Возможен и более плавный способ коррекции — ежедневно повышают количество вводимого калия по сравнению с физиологической нормой на 1 ммоль/кг с последующей коррекцией дозы на основании клинико-лабораторных данных.

*Гиперкалиемия.* Диагностируется при повышении концентрации в сыворотке крови более 6,5 ммоль/л на первой неделе жизни и более 5,5 ммоль/л в возрасте 2–4 недель.

Причинами гиперкалиемии являются острая почечная недостаточность, острая надпочечниковая недостаточность (адреногенитальный синдром, кровоизлияния в надпочечники), декомпенсированный метаболический ацидоз. Нередкая причина гиперкалиемии у новорожденных — тяжелая асфиксия и гемолиз эритроцитов. Ятрогенной причиной является избыточное введение калия в составе инфузионной терапии.

Основные клинические проявления связаны с сердечно-сосудистой системой: брадикардия, аритмия. На ЭКГ выявляется высокий и острый зубец  $T$ , укорочение интервалов  $S-T$  и  $P-R$ , сердечная блокада. Возможна остановка сердца.

Гиперкалиемию лечат внутривенным введением глюкозы с инсулином и 10-процентного раствора глюконата кальция (0,5—1,0 мл/кг) с целью уменьшения отрицательного влияния калия на миокард. При выраженной гиперкалиемии, обусловленной острой почечной недостаточностью, показан перитонеальный диализ.

### **Нарушения кислотно-основного состояния**

Различают два основных вида этих нарушений: ацидоз и алкалоз. *Ацидозом* называется такое нарушение КОС, при котором в крови или других средах организма имеется избыток кислот или недостаток оснований. *Алкалозом* называется такое нарушение КОС, при котором имеется избыток оснований или недостаток кислот.

Выделяют респираторный, метаболический и смешанный ацидоз и алкалоз.

Кислотно-основной гомеостаз у недоношенных детей характеризуется лабильностью и склонностью к ацидотическим реакциям. Снижение pH крови при респираторном ацидозе обусловлено напряжением углекислого газа более 45 мм рт. ст., что связано с нарушением вентиляции легких при РДС, аспирационном синдроме, обструкции дыхательных путей. При метаболическом ацидозе снижение pH обусловлено нарастанием дефицита оснований (BE) и связано с образованием кислых продуктов при накоплении недоокисленных метаболитов, вследствие гипоксии и преобладания анаэробных процессов или с потерей оснований через желудочно-кишечный тракт и почки.

Наиболее низкие значения pH наблюдаются при смешанном ацидозе, когда высокие показатели  $\text{PaCO}_2$  сочетаются с большим дефицитом оснований и, по сути, отсутствуют компенсаторные механизмы. При умеренно выраженном ацидозе (pH не ниже 7,28) специфические признаки отсутствуют. При выраженном ацидозе (pH менее 7,20) появляются серый оттенок окраски кожных покровов, одышка, цианоз, тахикардия, глухость сердечных тонов. В наиболее тяжелых случаях (pH меньше 7,0) — снижение артериального давления, брадиаритмия, полиорган-

ная недостаточность. Эта информация относится к недоношенным детям первых дней жизни. Однако низкие значения рН сразу после рождения не относятся к патологии. Величины рН до 7,20 называются непатологическим ацидозом новорожденных. В первые минуты жизни лишь рН менее 7,0 имеет клиническое значение и неблагоприятный прогноз. У недоношенных детей на 2–4-й неделях жизни нередко наблюдается усиление метаболического ацидоза. Это явление получило название позднего метаболического ацидоза. По мнению большинства авторов, оно связано с характером вскармливания, в частности с применением искусственных смесей, обогащенных белком, и с недостатком жидкости.

Общие принципы лечения:

- устранение причины ацидоза;
- при респираторном ацидозе — оптимизация респираторной терапии;
- при позднем метаболическом ацидозе — коррекция питания и водного режима;
- при метаболическом и смешанном ацидозе — проведение ошелачивающей терапии.

Для коррекции метаболического ацидоза количество 4-процентного раствора гидрокарбоната натрия в мл рассчитывают по формуле:

$$\frac{(\text{BE} \times \text{масса тела в кг})}{4}$$

Непременным условием, при котором используется указанный препарат, является адекватная легочная вентиляция. При отечном синдроме коррекция ацидоза гидрокарбонатом натрия должна сочетаться с введением салуретика фуросемида (лазикс) в дозе 1 мг на 1 кг.

В тех случаях, когда введение гидрокарбоната натрия противопоказано (например, метаболический ацидоз при персистирующем фетальном кровообращении, сохраняющийся после многократных введений гидрокарбоната натрия), можно исполь-

зывать трисамин (ТНАМ), объем 0,3 М раствора ТНАМ в мл определяют по формуле:

$$\frac{\text{Масса тела (кг)} \times \text{дефицит оснований (ВЕ)}}{10}$$

Трисамин может угнетать дыхательный центр, способствовать гипогликемии, гиперкалиемии, поэтому он противопоказан при гипокапнии, гипогликемии и нарушении функции почек.

Метаболический алкалоз характеризуется рН выше 7,45 и избытком оснований (ВЕ больше 5 ммоль/л). Он нередко является ятрогенным состоянием (избыточная ощелачивающая терапия). Метаболический алкалоз развивается также при потере кислотных валентностей через желудочно-кишечный тракт (повторная рвота, диарея) и почки (врожденный гиперальдостеронизм, нерациональная терапия глюкокортикоидами и салуретиками).

Респираторный алкалоз развивается в результате гипервентиляции вследствие тахипноэ или избыточных режимов ИВЛ.

Для коррекции алкалоза необходимо рационально лечить основное заболевание, оптимизировать препараты ИВЛ, проводить инфузионную терапию раствором глюкозы с инсулином и препаратами калия при выявлении гипокалиемии.

# Глава 17

## Гипербилирубинемия у недоношенных детей

Желтушное окрашивание кожных покровов, которое наблюдается у подавляющего большинства новорожденных, связано с повышением в крови концентрации непрямого свободного билирубина. Гипербилирубинемия опасна развитием нейротоксического эффекта, особенно в первые трое суток жизни, нарушением клеточной структуры вследствие тормозящего воздействия билирубина на митохондриальные ферменты, ослаблением нервной проводимости, в частности в слуховом нерве. Степень токсического влияния жирорастворимого непрямого билирубина зависит от концентрации его в ткани мозга и продолжительности гипербилирубинемии. Основные причины гипербилирубинемии приведены в *табл. 76*.

Независимо от причины непрямой гипербилирубинемии у недоношенных детей основная задача терапии заключается в недопущении токсических концентраций непрямого билирубина в крови, чтобы избежать поражения ядер головного мозга, то есть ядерной желтухи.

На сегодня с позиции доказательной медицины наиболее эффективны два метода лечения непрямой гипербилирубинемии любого генеза: заменное переливание крови и фототерапия. Эти методы наиболее часто используются при лечении гемолитической болезни новорожденных.

### **Заменное переливание крови**

Операция заменного переливания крови, при которой из организма ребенка выводят свободные иммунные антитела и билирубин, является одним из эффективных методов лечения,

**Таблица 76.** Причины гипербилирубинемии у новорожденных

Причины	Клинические проявления
Нарушение продукции билирубина	Изоиммунизация: Rh, ABO – редкие факторы крови Врожденные биохимические дефекты эритроцитов Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы, гексокиназы, порфирия Структурные нарушения эритроцитов: наследственный сфероцитоз, эллиптоцитоз Инфекция: бактериальная, вирусная, паразитарная Кровоизлияния: субдуральная гематома, кефалогематома, экхимозы, гемангиомы Полицитемия: фетофетальная или материнско-фетальная трансфузия, позднее пережатие пуповины Диабет у матери, дефицит витамина К
Нарушение поступления билирубина в печень Нарушение конъюгации	Синдром Жильбера Галактоземия Гипотиреозидизм Синдром Криглера–Найяра Транзиторная неонатальная гипербилирубинемия
Нарушение экскреции	Гепатит
Нарушение кишечно-печеночного кровообращения	Желтуха грудного молока Пилоростеноз Кишечная непроходимость

особенно при тяжелой форме гемолитической болезни новорожденных.

При тяжелых формах гемолитической болезни уже при рождении можно обнаружить ряд симптомов: желтушное прокрашивание пуповины и сыровидной смазки, бледность и желтушность кожных покровов, пастозность или отечность подкожной клетчатки, увеличение печени и селезенки.

В этих случаях, как правило, уровень билирубина в пуповин-

ной крови превышает 60 мкмоль/л, а содержание гемоглобина снижается менее 100 г/л. Если уровень билирубина в пуповинной крови не превышает 60 мкмоль/л, то необходим последующий почасовой контроль за его приростом, который у доношенных новорожденных не должен превышать 5 мкмоль/л/ч. В противном случае это еще один аргумент в пользу заменного переливания.

При отсутствии факторов, способствующих билирубиновой энцефалопатии, к концу первых суток жизни критический уровень билирубина в крови превышает 180 мкмоль/л, в возрасте 48 часов — 300 мкмоль/л, а через 72 часа после рождения — 340 мкмоль/л.

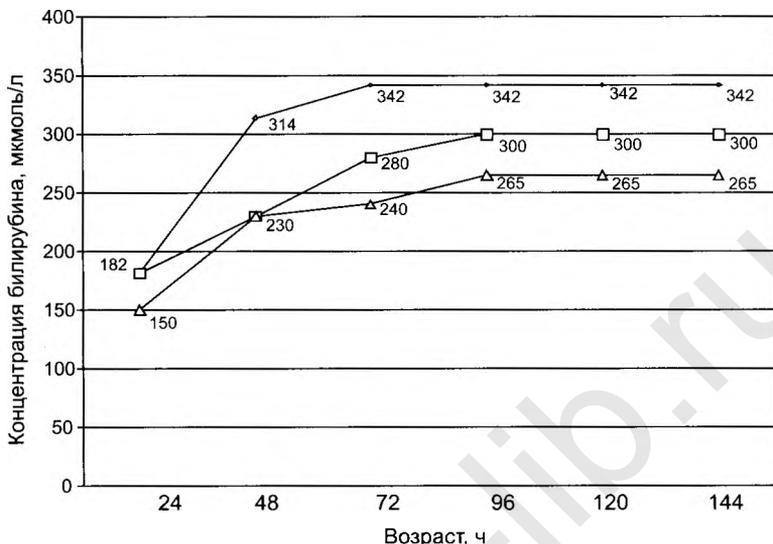
Однако при наличии факторов риска поражения мозга при гипербилирубинемии опасной становится концентрация билирубина в конце первых суток жизни более 150 мкмоль/л, в конце вторых суток — 230 мкмоль/л и в конце третьих — 240 мкмоль/л при резус-несовместимой гемолитической болезни и 280 при гемолитической болезни по несовместимости по системе АВО.

К факторам риска билирубиновой энцефалопатии относятся: масса тела при рождении менее 1500 г, тяжелая асфиксия при рождении, гипопроотеинемия (общий белок сыворотки крови менее 50 г/л), гипогликемия (менее 2,2 ммоль/л), анемия при рождении (гемоглобин менее 140 г/л), появление желтухи в первые 5 часов жизни при резус-конфликте и в первые 12 часов жизни при АВО-конфликте, инфекции.

При резус-конфликте негативное значение имеют также гемотрансфузии в анамнезе у матери, гемолитическая болезнь новорожденных у предыдущих детей в семье, осложненное течение беременности (инфекционные, соматические заболевания, длительный гестоз).

Ориентиром к проведению заменного переливания крови может служить специальная шкала (Шабалов Н.П., Лешкевич И.А.) (рис. 42).

Недоношенные дети, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела, наиболее уязвимы воздействием билирубиновой интоксикации. Поэтому максимальные уровни би-



**Рис. 42.** Шкала показаний к заменному переливанию крови. Верхняя линия — величины концентрации билирубина, при которых необходимо делать заменное переливание крови у детей с отсутствием факторов риска билирубиновой энцефалопатии при Rh- и ABO-конфликте. Средняя и нижняя линии — величины концентрации билирубина, при которых необходимо заменное переливание крови у детей с наличием факторов риска билирубиновой энцефалопатии при ABO- и резус-конфликте соответственно

лирубина в сыворотке крови, являющиеся показанием к заменному переливанию крови, имеют более низкие значения по сравнению с доношенными детьми (табл. 77).

Следующим этапом является определение необходимой для переливания крови и проведение проб на совместимость.

При резус-конфликте для ЗПК целесообразно использовать одногруппную с реципиентом или 0 (I) группы резус-отрицательную эритро массу и плазму одногруппную или АВ (IV) группы.

При конфликте по системе ABO применяют эритро массу 0 (I) группы, суспензированную в плазме АВ (IV) группы.

Однако необходимо помнить, что смешивание двух компонентов крови вдвое увеличивает риск передачи вирусных инфек-

**Таблица 77.** Максимальные уровни билирубина в сыворотке крови в мкмоль/л, являющиеся показанием к ЗПК по данным разных авторов

Масса тела при рождении (г)	Авторы			
	Берман Р.Е.	Клигман Р.М.	Эжухаган С.	Ньюмэн К.
	неосложненное течение болезни	отягощение факторами риска	неосложненное течение болезни	отягощение факторами риска
< 1000	204	204	—	—
1000–1249	221	221	222	171
1250–1499	255	221	257	222
1500–1999	289	255	291	257
2000–2499	306	289	308	291
2500 и более	—	306	342	308

ций (цитомегаловирус, ВИЧ и др.), поскольку эти клеточно-ассоциированные вирусы находятся внутри интактных донорских лейкоцитов. Так, цитомегаловирус присутствует у 50% доноров в латентной форме. При попадании лейкоцитов с переливаемыми препаратами крови вирус передается реципиенту и может вызвать заболевание и нарушения в иммунной системе. Аналогичным образом могут передаваться и другие клеточно-ассоциированные вирусы. Поэтому на современном уровне обязательным условием является использование лейкоцитарных фильтров при трансфузии крови и ее компонентов.

При несовместимости крови по редким факторам проводят индивидуальный подбор донора.

При современных методах консервации и фильтрации срок хранения крови для новорожденных не должен превышать 5 суток. Гематокрит эритроцитарной массы должен быть не менее 70%.

Подогревание донорской крови до 37 °С особенно важно при ее использовании у детей с низкой массой тела при рождении.

Операция заменного переливания проводится в асептических условиях в отделении интенсивной терапии.

Во время операции должен быть обеспечен мониторный контроль за частотой сердцебиений, дыхания, артериальным давлением, насыщением гемоглобина кислородом. Перед началом операции пациенту вводится назогастральный зонд, проводится очистительная клизма.

Заменное переливание производят через пупочную вену с помощью полиэтиленового катетера. Глубина введения катетера зависит от массы тела пациента. Так, при массе тела более 2500 г катетер вводится на глубину 8 см, при массе тела от 2001 до 2500 г — на 7 см, от 1501 до 2000 г — на 5 см.

Обязательно проводится проба на совместимость.

Расчет объема для заменной трансфузии:

$$V \text{ общий} = m \times \text{ОЦК} \times 2,$$

где  $V$  — объем,  $m$  — масса тела в кг, ОЦК — объем циркулирующей крови (для недоношенных он составляет 100–110, для доношенных — 80–100 мл/кг).

**Пример:** ребенок с массой тела 2 кг.

1. Общий объем: ( $V$  общ.) =  $2 \times 100 \times 2 = 400$  мл.
2. Абсолютный объем эритроцитов ( $V$  абс.), необходимый для получения Ht 50%, составляет:

$$V \text{ общ.} : 2 = 400 : 2 = 200 \text{ мл.}$$

3. Фактический объем эритроцитомассы:

$$(V \text{ эр. массы}) = V \text{ абс.} : 0,7 \text{ (примерный Ht эритроцитов)} = 200 : 0,7 = 285 \text{ мл.}$$

4. Фактический объем свежемороженой плазмы равен:

$$V \text{ общ.} - V \text{ эр. массы} = 400 - 285 = 115 \text{ мл.}$$

Вначале через катетер выпускают 10 мл крови, которую используют для определения концентрации билирубина. Затем вводят такой же объем донорской крови со скоростью 3–4 мл мин.

Введение и выведение крови чередуются в объеме 20 мл у доношенных и 10 мл у недоношенных детей. Объем одной эксфузии-инфузии не должен превышать 5–10% ОЦК. Общая продолжительность операции составляет около 2 часов.

В конце трансфузии с целью коррекции анемии вводят на 50 мл крови больше, чем выводят. После замены каждых 100 мл крови вводят 1 мл 10-процентного кальция глюконата.

После операции необходимо провести общий анализ мочи, определить концентрацию глюкозы в крови и показатели КОС. При необходимости проводится коррекция гипогликемии и ацидоза.

Вопрос о повторном заменном переливании решается в зависимости от почасового прироста концентрации билирубина. Показанием к повторному переливанию служит почасовой прирост свыше 5 мкмоль/л у доношенных и 1,7 мкмоль/л у недоношенных новорожденных.

При отечной форме гемолитической болезни операция заменного переливания крови имеет ряд особенностей.

Во-первых, заменное переливание производится эритроцитарной массой 0 (I) Rh (—) без плазмы.

Во-вторых, помощь пациенту одновременно оказывают два врача. Один решает дыхательные проблемы, другой катетеризирует пупочную вену и проводит заменное переливание. Очень важно начать заменное переливание в первые минуты жизни. Вначале выводится 40–50 мл крови и вводится столько же эритроцитарной массы. Последующие объемы выводимой крови и вводимой эритроцитарной массы составляют 10–20 мл. Общий объем эритроцитарной массы составляет 70 мл/кг массы тела.

Затем проводится контроль содержания гемоглобина у пациента, и в зависимости от его величины продолжают или завершают операцию.

При гемоглобине менее 10 г/л переливание продолжается, а общий объем эритроцитарной массы должен быть увеличен до 170 мл/кг. Важным является то, что эритроцитарная масса вводится уже с плазмой.

При значениях Hb от 8 г/л до 10 г/л — 1 часть плазмы и 4 части эритроцитарной массы; при Hb от 10,1 г/л до 12 г/л — 1 часть плазмы и 3 части эритроцитарной массы; при Hb от 12,1 г/л до 15 г/л — 1 часть плазмы и 2 части эритроцитарной массы.

При отсутствии готовой к переливанию эритроцитарной массы следует вывести 40–50 мл крови, ввести медленно струйно

маннитол из расчета 1 г/кг массы тела, после чего приступить к операции заменного переливания по вышеописанной методике. Антенатально выявленная отечная форма гемолитической болезни является показанием для преждевременного родоразрешения. В этих случаях нередко гемолитическая болезнь сочетается с проблемами, характерными для недоношенных детей, — синдромом дыхательных расстройств, пери- и интравентрикулярными кровоизлияниями, острой почечной недостаточностью и т.д. Терапия при этом должна проводиться по общим правилам реанимационно-интенсивной помощи, включая искусственную вентиляцию легких в режимах, позволяющих поддерживать газовый гомеостаз, эндотрахеальное введение сурфактантов, коррекцию гиповолемии, кардиотоники, частичное или полное парентеральное питание, охранительный режим.

Безусловно, что заменное переливание крови является наиболее эффективным способом быстрее удаления из организма новорожденного токсических продуктов гемолиза, главным образом непрямого билирубина, а также антител, способствующих продолжению гемолитического процесса.

Однако необходимо помнить и о возможных осложнениях.

*Сердечные* — острая сердечная недостаточность при быстром введении больших количеств крови и развитии гиперволемии, сердечные аритмии и остановка сердца из-за гиперкалиемии, гипокальциемии или избытка цитрата крови.

*Сосудистые* — воздушные эмболы (вследствие отрицательного давления в пупочной вене при активном отсасывании крови и других нарушениях технологии — малый диаметр катетера и широкая вена, что может привести к проникновению воздуха между стенками сосуда и катетера), тромбозы воротной вены из-за травмы сосудов катетером, перфорация сосуда.

*Инфекционные* — вирусные, протозойные и бактериальные инфекции.

*Язвенно-некротический энтероколит* — (из-за ишемии) без или с перфорацией кишечника.

*Анемия* — механическая, термическая травма эритроцитов, гемолиз антителами.

*Геморрагический синдром* вследствие тромбоцитопении, дефицита прокоагулянтов, избыточной гепаринизации.

*Метаболические* — гипогликемия, ацидоз, гиперкалиемия, гипокальциемия.

*Трансфузионные осложнения* — внутрисосудистый гемолиз при неправильном подборе донорской крови (лихорадка, гематурия, острая почечная недостаточность, шок).

Самое тяжелое осложнение — летальный исход. В современных условиях составляет менее 1% (Cochran W.D., 1978).

При решении вопроса о проведении заменного переливания крови всегда возникает дилемма между угрозой билирубиновой энцефалопатии и риском смерти, хотя и относительно низким, от самой операции. На сегодня чаша весов склоняется в пользу предупреждения билирубиновой энцефалопатии.

Попытки использовать в качестве альтернативы плазмаферез и гемосорбцию не показали преимущества перед заменным переливанием крови, а степень инвазивности этих методов остается довольно высокой.

Поэтому на протяжении более чем полувековой истории активного лечения гемолитической болезни новорожденных и не прямых гипербилирубинемий было испробовано много различных консервативных методов, включая медикаментозные. Для назначения их всегда находились теоретические предпосылки.

Довольно длительное время считали, что происхождение не прямой гипербилирубинемии при гемолитической болезни новорожденных связано исключительно с интенсивным гемолизом эритроцитов. Однако отсутствие параллелизма между увеличением концентрации билирубина в сыворотке крови и снижением концентрации гемоглобина заставило предположить, а в дальнейшем и подтвердить, что для происхождения гипербилирубинемии большое значение имеет незрелость ферментной системы печени. Схематически процесс образования билирубина может быть представлен следующим образом: гемоглобин-гемические пигменты — свободный (непрямой) билирубин. В клетках печени свободный билирубин при участии глюкуро-нил-трансферазы связывается с уридин-дифосфоглюкуроновой

кислотой и превращается в билирубин диглюкуронид или прямой билирубин. Предполагают наличие двух механизмов захвата билирубина из внеклеточной среды: через альбуминовый рецептор или напрямую. Транспорт в эндоплазматический ретикулум облегчается комплексообразованием с лигандином, но может иметь место и прямой переход «мембрана к мембране». Водорастворимый конъюгированный (прямой) билирубин может экскретироваться в желчь и выводиться из организма.

Учитывая информацию о метаболизме билирубина, проводились многократные попытки воздействия на него с помощью различных медикаментов. В частности, в 70–80-е гг. прошлого столетия довольно широко применяли фенобарбитал, принимая во внимание, что он оказывает влияние на обмен билирубина путем увеличения концентрации лигандин в клетках печени, индуцирования синтеза глюкуронилтрансферазы и улучшения экскреции билирубина. Однако, поскольку эффект от применения фенобарбитала наступает обычно через 3–7 дней, этот препарат бесполезно использовать в лечении непрямого гипербилирубинемии у новорожденных детей (Гомелла Т.Л., Каннигам М.Д., 1995).

В литературе имеются сообщения о положительном эффекте применения при не прямых гипербилирубинемиях у новорожденных калия оротата, витамина Е, зиксорина, D-пеницилламина (купренила) и других препаратов. Однако в рандомизированных исследованиях не была доказана эффективность этих назначений.

Обнадеживающим поначалу было применение при не прямой гипербилирубинемии у новорожденных оловянного протопорфирина (железо в протопорфириновом кольце гема замещено оловом), поскольку препарат ингибирует активность гемоксигеназы — фермента, расщепляющего тетрапиррольное кольцо гема и превращающего гем в биливердин. Несмотря на то, что по сравнению с контролем у новорожденных с гемолитической болезнью по АВО-несовместимости гипербилирубинемия была выражена значительно меньше, у 20% пациентов отмечена транзиторная эритема кожных покровов, то есть возникла фотосенсибилизация. Если удастся получить металлопротопорфирины,

в которых железо замещено на хром или магний, не обладающие фотосенсибилизирующим эффектом, то не исключено, что возможности консервативной терапии непрямой гипербилирубинемии будут расширены.

### Фототерапия

Фототерапия как метод лечения впервые была использована в 1958 г., когда Стетег и соавт. обнаружили, что при облучении *in vitro* светом сыворотки крови желтушного новорожденного происходит распад находящегося в ней билирубина.

Суть метода заключается в том, что для снижения уровня неконъюгированного билирубина и уменьшения его кишечнo-печеночной циркуляции в организме тело новорожденного подвергают воздействию излучения ламп, спектр испускания которых частично соответствует спектру поглощения билирубина.

Как известно, желтая окраска билирубина связана с наличием в нем полосы поглощения света в синей области спектра с максимумом на длине волн 460 нм. Современные светогалогенные и флюоресцентные лампы («синие», «специально синие», «зеленые», «белые», «золотистые») обладают широким спектром действия, хотя для эффективного разрушения билирубина было бы достаточно монохроматического излучения (табл. 78).

Таблица 78. Спектральный пик ламп различного света для фототерапии

Тип света	Спектральный пик в нанометрах
Дневной свет, холодный белый	550–600
Специальный синий свет	420–480
Зеленый свет	535

До настоящего времени нет единого мнения о том, какие источники лучше использовать для светолечения. Одни авторы предлагают облучать детей «синим» светом (Antony F. et al., 1980; Kaplan E. et al., 1971), другие — «зеленым» (Ayyash H., 1987;

Kirsten J. et al., 1988), третьи — чередованием ламп различного света (Ayyash H. et al., 1987; Myara M., 1997).

Источники света могут быть размещены над кувезом, открытой реанимационной системой. При этом важно придерживаться рекомендуемого в инструкции к прибору расстояния от источника до пациента. Особенно важно соблюдать эти условия при использовании галогеновых ламп, генерирующих много тепла.

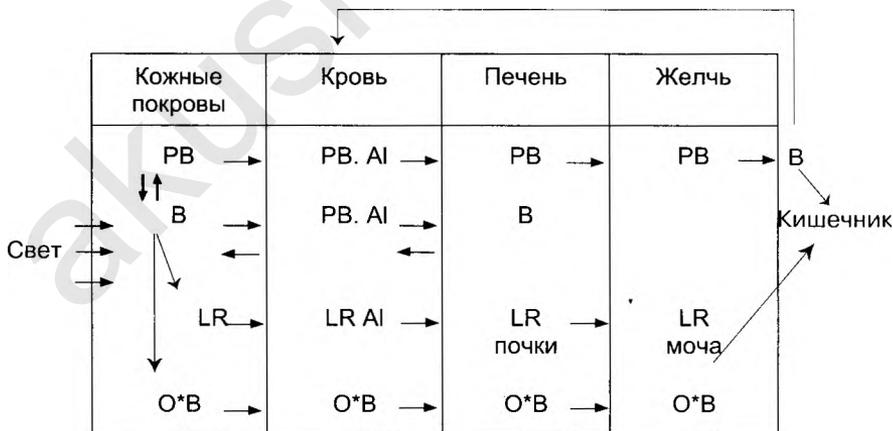
Чтобы повысить дозу, многие авторы рекомендуют облучать новорожденных полями света через волоконно-оптические световоды (Tan K., 1997).

Однако волоконно-оптическая фототерапия противопоказана недоношенным детям с массой тела менее 1250 г вследствие уязвимости их кожных покровов. В последние годы с успехом применяются установки Biliblanket, позволяющие проводить лечение контактным способом.

Механизм фотолиза при фототерапии представлен на *схеме 1*.

При светолечении равновесие фотохимической реакции между изомерами ZZ-билирубина (билирубин) и ZE-билирубина (фотобилирубин) сдвинуто в сторону образования ZE-изомеров.

**Схема 1.** Механизм светотерапии



B — билирубин (ZZ-изомеры), PB — фотобилирубин (EE- и EZ-изомеры), LR — люмирубин (E- и Z-изомеры), O\*B — продукты окисления билирубина, Alb — альбумин.

Необходимо отметить, что ZE-изомеры во времени реверсируют в исходные нативные ZZ-изомеры. В большой концентрации образуется люмирубин — водорастворимый фотоизомер, не оказывающий нейротоксического действия. В отличие от ZE-изомеров люмирубин не может реверсировать с течением времени в нативный ZZ-билирубин, он выделяется в желчь без предварительной конъюгации и характеризуется более быстрым выведением из организма.

Использование «зеленых» ламп, диапазон флуоресцентного испускания которых расположен в области 480–580 нм, малоэффективно в образовании ZE-изомеров билирубина, но выход люмирубина при их применении значительно выше, чем при использовании «синего» света. Однако вследствие низкой общей интенсивности излучения ламп, а также слабого поглощения билирубина на длине волны испускания «зеленых» ламп эффективность фототерапии в этом случае ниже, чем при использовании «специальных синих» ламп. Это является важным аргументом в пользу поочередного применения ламп различного света для повышения эффективности лечения. Не менее эффективно сочетание ламп синего и холодного белого света, не вызывающее перегревания ребенка и ложного впечатления цианоза кожных покровов.

Минимальная доза облучения кожных покровов новорожденного должна быть не менее 8 микроватт/см<sup>2</sup>/нм. Высокие дозы (20 мвт/см<sup>2</sup>/нм) обладают большей эффективностью. При этом чем больше площадь поверхности воздействия светом, тем выше эффект фототерапии. Поэтому ребенок во время сеанса должен быть обнаженным.

Глаза новорожденного закрывают светонепроницаемой повязкой, так как эксперименты на животных показали, что фототерапия может приводить к поражению сетчатки.

Учитывая, что в спектре испускания ламп присутствует излучение 350–450 нм, которое обладает мутагенным свойством, для профилактики потенциально канцерогенного действия целесообразно также во время сеанса фототерапии прикрыть половые органы.

Фототерапию целесообразно начинать, когда уровень билирубина на 85 мкмоль/л ниже показателя, соответствующего показанию к заменному переливанию крови, либо как только установлен диагноз гемолитической болезни новорожденного.

Т.Л. Гомелла и М.Д. Каннигам (1995) приводят таблицу для определения показаний к фототерапии (табл. 79).

**Таблица 79.** Концентрация непрямого билирубина в крови (мкмоль/л), являющаяся показанием к началу фототерапии, в зависимости от массы тела при рождении и возраста пациента

Масса тела при рождении (г)	Возраст в днях						
	1	2	3	4	5	6	7
Менее 1000	51	51	51	86	86	118	118
1000–1249	86	86	86	118	137	171	205
1250–1499	137	137	137	171	205	205	205
1500–1749	171	171	171	205	205	222	222
1750–1999	171	171	205	222	222	222	222
2000–2499	171	205	222	257	291	291	191
Более 2500	171	205	222	257	291	291	191

Продолжительность сеансов фототерапии варьирует в довольно широких пределах: от 2 часов с перерывами в 2 часа до непрерывного применения облучения. Это зависит от степени тяжести гемолитической болезни, выраженности гипербилирубинемии, почасового прироста билирубина, переносимости пациентом процедуры. Во время лечения светом очень важно контролировать его эффективность, определяя концентрацию билирубина в крови — желательно микрометодом или определяя транскутанный билирубиновый индекс.

Новорожденные с низкой массой тела во время фототерапии должны находиться в инкубаторах интенсивного типа с сервоконтролем температурного режима.

К простым, но очень важным мерам, направленным на выведение билирубина во время фототерапии, относятся поддер-

жание водного баланса для обеспечения адекватного диуреза и стимуляция дефекации с целью уменьшения кишечно-печеночной циркуляции билирубина. Последнему также способствует оральное введение агара, активированного угля, энтеродеза.

Применение фототерапии увеличивает неощутимые потери жидкости, поэтому новорожденным с массой тела менее 1500 г объем вводимой жидкости должен быть увеличен на 0,5 мл/кг/ч, а новорожденным с массой тела более 1500 г — на 1 мл/кг/ч.

До настоящего времени неизвестны случаи тяжелых токсических эффектов фототерапии. К ее побочным влияниям, наряду с уже перечисленными, можно отнести эритему кожи, диспепсию, ожоги, дегидратацию и «синдром бронзового ребенка». Последний наблюдается, когда фототерапию проводят пациентам с высоким уровнем прямого билирубина. При этом изменяется цвет кожных покровов, сыворотки крови и мочи от темно-серого до коричневого. Поэтому при значениях прямого билирубина в сыворотке крови больше 85 мкмоль/л фототерапию следует прекратить. Сигналом к фракционному исследованию билирубина может служить отсутствие снижения ТБИ на сеанс фототерапии. «Синдром бронзового ребенка» не требует специального лечения и постепенно исчезает.

Частоту побочных эффектов можно значительно сократить, а эффективность лечения повысить, если использовать для фототерапии аргоновый лазер, генерирующий излучение от 476,5 до 514,5 нм (Новаковский А.Л., 2000). Установлено, что сокращение длительности сеансов фототерапии при указанном излучении обусловлено тем, что основным продуктом фотопревращения в этом случае является люмирубин. Отсутствие в спектре генерации аргонового лазера излучения длин волн (ближнего ультрафиолетового, фиолетового и др., характерных для излучения ламп) позволяет исключить канцерогенное и мутагенное действие, эритему и общий перегрев организма. К сожалению, этот метод пока не нашел широкого применения, в частности из-за высокой стоимости оборудования.

Конечно, фототерапия не может полностью исключить проведения заменных переливаний при гемолитической болезни но-

ворожденных, особенно при отечной форме, но заметно снижает число заменных трансфузий при желтушных формах.

Повышение эффективности лечения гипербилирубинемии, связанной с гемолитической болезнью новорожденных, может также быть обеспечено внутривенными вливаниями высоких доз иммуноглобулинов.

### **Терапия внутривенными иммуноглобулинами**

У новорожденных элиминация эритроцитов, содержащих Rh-антигены, происходит главным образом путем цитотоксической реакции антиген — специфическое антитело при участии Fc-рецепторов клеток ретикулоэндотелиальной системы (Urbania K., 1979). Если высокими дозами внутривенных иммуноглобулинов блокировать Fc-рецепторы, можно избежать дальнейшего гемолиза и, следовательно, гипербилирубинемии (Dagoglu T. et al., 1995). В рандомизированных контролируемых исследованиях L. Voto et al. (1995), T. Dagoglu et al. (1995) убедительно показано, что при лечении гемолитической болезни новорожденных внутривенным введением иммуноглобулинов в дозе 800 мг/кг в сутки в течение 3 дней + фототерапия почти вдвое снижается по сравнению с группой новорожденных, получавших только фототерапию, срок госпитализации и значительно уменьшается объем трансфузионной терапии, в том числе заменных переливаний крови.

При раннем введении иммуноглобулинов (через 2 часа после рождения) терапевтический эффект может быть обеспечен меньшими дозами — 500 мг/кг.

Высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов весьма эффективны и при лечении гипербилирубинемии, устойчивой к фототерапии. Так, в рандомизированных исследованиях F. Alpay et al. (1999) при комбинированном лечении высокими дозами иммуноглобулинов и фототерапии гипербилирубинемии на почве гемолитической болезни по резус- и/или групповой несовместимости только 5 пациентам из 58 потребовалось заменное переливание крови, в то время как в контрольной группе, получавшей лишь фототерапию, заменная гемотрансфузия понадо-

билась 22 из 58 пациентов. При этом потребность в фототерапии и продолжительность госпитализации были существенно ниже в группе пациентов, получавших высокие дозы иммуноглобулинов.

Отмечая высокую эффективность иммуноглобулиновой терапии, необходимо помнить о потенциальном риске, связанном с последней. Речь прежде всего идет о гемолизе, обусловленном наличием анти-А или анти-В антител, аллергии и передачей инфекции.

В отделении реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных НЦ АГиП РАМН стандартный иммуноглобулин для внутривенного введения («ИмБио», Нижний Новгород) в дозе 800 мг/кг применяется для лечения гемолитической болезни новорожденных по резусной и групповой несовместимости на протяжении 10 лет. Первое введение иммуноглобулина проводится, как только устанавливается диагноз, то есть, как правило, в первые часы жизни. Курс в указанной дозировке составляет 3 вливания. Одновременно, то есть с момента установления диагноза, начинается фототерапия, сеансы которой по продолжительности варьируют в значительных пределах, и схема может меняться ежедневно в зависимости от общего состояния, уровня билирубина в сыворотке крови и эффективности проводимого лечения. Операция заменного переливания проводится по вышеприведенным показаниям, но количество их снизилось на 15% за последние 10 лет.

За этот же период летальность от тяжелых форм гемолитической болезни составила 3,7% случаев, причем исключительно за счет отечных форм, и ни у одного пациента не развилась билирубиновая энцефалопатия.

# Глава 18

## Нарушения функции почек у недоношенных детей

Почки к моменту рождения остаются морфологически и функционально незрелыми. Они способны к выведению жидкости при постепенном поступлении ее в организм, тогда как одномоментная водная нагрузка может вызвать повышение объема внеклеточной жидкости без повышения диуреза. Ионы натрия выводятся из организма новорожденных чрезвычайно медленно, что является одной из причин склонности новорожденных к развитию отеков. В целом мочевыделительная система новорожденных характеризуется низкой клубочковой фильтрацией, несовершенством осморегуляции (низкая способность к концентрированию и разведению мочи), недостаточной способностью к поддержанию метаболического компонента КОС.

Эти особенности имеют определенную биологическую целесообразность: почки новорожденного «запрограммированы» экономить жидкость и соли, что является оптимальным для новорожденного, не имеющего каких-либо заболеваний и вскармливающегося материнским молоком, количество которого в первые дни после рождения невелико.

Особенности незрелой почки еще более присущи недоношенным детям, поэтому у них значительно чаще возникают нарушения функции почек и острая почечная недостаточность (ОПН).

Очень многие патологические факторы сами по себе и... опосредованно нарушают функцию почек у новорожденного. К таким факторам относятся ухудшение экологического фона, увеличение заболеваемости матерей, в том числе наличие у них заболеваний почек, нефропатии, угроза прерывания беременно-

сти, особенно на 8–9-й неделе, что соответствует периоду формирования первичной почки.

Важными факторами риска являются: недостаточное поступление жидкости к ребенку и ее патологические потери; неадекватное энергетическое обеспечение (частичное или полное голодание); гипотермия; инфекционные процессы, особенно идущие с развитием ДВС-синдрома; нарушения гемодинамики, протекающие с гипоперфузией почек (гиповолемия при отслойке плаценты, фетоплацентарная и фетофетальная трансфузия, разрыв пуповины, недоношенность, наличие внутриутробных инфекций, артериальная гипотония, лево-правый сброс через открытый артериальный проток с гиперволемией малого круга кровообращения и гиповолемией большого, обезвоживание, тромбоз почечных вен и артерий). Важными факторами риска развития ОПН являются циркулирующие эндотоксины, в частности миоглобин и свободный гемоглобин, а также эндогенная интоксикация при гнойно-септических заболеваниях. Таким образом, по своей сути повреждающие почку факторы относятся либо к ишемии, либо к нефротоксическим воздействиям.

подавляющее большинство этих факторов действует при критических состояниях. Нельзя сбрасывать со счетов и возможные ятрогенные воздействия — неадекватные дозы жидкости и электролитов, необоснованное применение диуретиков, использование нефротоксичных препаратов, особенно на фоне олигурии и азотемии.

Не останавливаясь подробно на переходных и пограничных состояниях (олигурия новорожденных, транзиторная протеинурия, мочекислый инфаркт), целесообразно уделить особое внимание острой почечной недостаточности, ведущим симптомом которой является патологическая олигурия.

При патологической олигурии следует выявить ее генез — преренальный, ренальный или постренальный. В первую очередь необходимо исключить *постренальный механизм олигурии*, который связан с нарушениями оттока мочи — сужением мочеточников, уретры или другой хирургической патологией. Пре-

ренальная олигурия связана с недостаточным кровоснабжением почки, ренальная — с поражением почечной паренхимы.

Диагностическими критериями преренальной олигурии являются сниженный диурез, наличие факторов, резко ухудшающих кровоснабжение почки, индекс почечной недостаточности (ИПН) менее 3 и фракционная экскреция натрия менее 3%. При сохранении выраженной преренальной олигурии более 24 часов (а возможно, и раньше) в почке наступают ишемические изменения клубочков и канальцев (паренхиматозные нарушения, ренальный фактор), проявляющиеся существенным снижением скорости гломерулярной фильтрации, выраженной азотемией и снижением реабсорбции натрия и воды за счет канальцевых нарушений. Такое состояние Е.Н. Байбарина определяет как ишемическую нефропатию (ИН) и выделяет три степени ее выраженности.

#### **ИН<sub>1</sub>:**

- креатинин 89–130 мкмоль/л и/или мочевины плазмы 8–16,7 ммоль/л;
- олигурия не более 24 часов.

ИН<sub>1</sub> не имеет четких клинических проявлений, однако ее развитие следует заподозрить у новорожденных, находящихся в критическом состоянии и имеющих умеренные признаки сердечно-сосудистых нарушений, а также большую потерю массы и обезвоживание. Возможны кратковременная олигурия, пастозность мягких тканей, протеинурия, сохраняющаяся не более 5 суток. Изменения со стороны почек: умеренная азотемия, со стороны парциальных функций почек — умеренное снижение скорости гломерулярной фильтрации и канальцевой реабсорбции воды и натрия. При продолжении действия неблагоприятных для почек факторов степень ренального поражения усиливается.

#### **ИН<sub>II</sub>** (неолигурическая форма ОПН):

- креатинин более 130 мкмоль/л и/или мочевины более 16,7 ммоль/л;
- диурез нормальный или повышенный, либо олигурия не более 24 часов.

ИН<sub>II</sub> развивается без специфической клинической картины. Заподозрить ее наличие следует у ребенка, находящегося в критическом состоянии, имевшего нарушения гемодинамики, геморрагический синдром, дискинезию желудочно-кишечного тракта. У каждого пятого недоношенного и у каждого десятого доношенного ребенка с ИН<sub>II</sub> развивается склерема. Повышение артериального давления с 3–5-х суток жизни отмечается у 17% детей. Два последних признака можно отнести к проявлениям ИН<sub>II</sub>. Гиперазотемия нарушает функции лейкоцитов и тромбоцитов, что способствует прогрессированию инфекционных процессов. Умеренная протеинурия сохраняется до 7-х суток жизни, иногда обнаруживаются измененные эритроциты (более 5 в поле зрения), гиалиновые цилиндры. Для ИН<sub>II</sub> характерны выраженное снижение скорости гломерулярной фильтрации и канальцевые нарушения — возрастание к концу раннего неонатального периода экскреции и экскретируемой фракции калия, снижение реабсорбции воды и в меньшей степени — натрия. Поэтому диурез в этой группе детей оказывается нормальным, что создает картину мнимого благополучия, вследствие чего ИН<sub>II</sub> нередко остается нераспознанной.

**ИН<sub>III</sub>** (олигоанурическая форма ОПН):

— креатинин более 130 мкмоль/л и/или мочевины более 16,7 ммоль/л;

— олигурия более 24 часов или анурия.

Кардинальным клиническим признаком ИН<sub>III</sub> являются длительное снижение диуреза, отечный синдром II–III степени или склерема, скопление жидкости в полостях (гидроторакс, асцит, гидроперикард). Характерна нарастающая протеинурия, появление в моче измененных эритроцитов, зернистых цилиндров. Все дети с ИН<sub>III</sub> находятся в критическом состоянии, более чем у половины из них отмечается геморрагический синдром, присоединение гнойно-воспалительных заболеваний, частым признаком является развитие некрозов кожи. ИН<sub>III</sub> чаще развивается у недоношенных детей. Для ИН<sub>III</sub> характерна типичная стадийность течения ОПН. В начальной стадии скорость гломе-

рулярной фильтрации и канальцевая реабсорбция воды и натрия снижены, отмечается гиперазотемия. В стадии олигоанурии, которая длится в среднем 52 часа, отмечаются резкое снижение диуреза, гиперазотемия, гиперкалиемия. В стадии восстановления диуреза менее выраженное снижение гломерулярной фильтрации и канальцевой реабсорбции сохраняется. Летальность в этой группе чрезвычайно высока.

Следует учитывать, что многие классические методы лечения ОПН противопоказаны новорожденным, особенно недоношенным, поскольку могут вызывать у них серьезные осложнения, наиболее часто — развитие внутрижелудочковых кровоизлияний. В частности, мы не рекомендуем проводить недоношенным детям при олигурии с целью дифференциальной диагностики между преренальным и ренальным ее генезом форсированную водную нагрузку, введение реополиглюкина и маннитола. Введение гепарина, допамина противопоказано при наличии свежих внутрижелудочковых кровоизлияний, особенно I и II степени (поскольку эти дети имеют достаточно благоприятный неврологический прогноз, а прогрессирование кровоизлияния приведет либо к летальному исходу, либо к инвалидности). Большие дозы фуросемида у новорожденных могут приводить к необратимой глухоте.

Лечение четвертой стадии ишемической нефропатии представляет серьезные трудности и сопровождается высокой летальностью. Поэтому самое серьезное внимание следует уделять профилактике возникновения ишемической нефропатии и лечению ее начальных степеней.

*Профилактические мероприятия при гипоперфузии почки* или подозрении на наличие этого состояния в первые часы жизни. Судить о степени выраженности олигурии в этот возрастной период еще не представляется возможным. Следует ориентироваться на наличие бледности кожных покровов, слабого периферического пульса, симптома белого пятна более 3 с, артериальной гипотонии, а также анамнестических указаний на острую кровопотерю. Лабораторные подтверждения: доплерографические признаки гипоперфузии почек.

**Дополнительные методы обследования**

- определение сердечного выброса;
- определение сократительной функции миокарда.

**Лечебные мероприятия**

- коррекция объема циркулирующей крови (плазма, эритроцитарная масса, инфукол 6% в дозе 10 мл/кг с повторным введением этих препаратов в случае необходимости);
- при сниженной сократительной функции миокарда показано применение кардиотоников — допамина, добутамина в дозе 2–5 мкг/кг/мин с последующим осторожным увеличением дозы по показаниям. Относительное противопоказание к применению допамина у недоношенных детей — повышенный мозговой кровоток, артериальная гипертензия и флюктуации артериального давления, поскольку в такой ситуации использование допамина усиливает риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния.

**Преренальная олигурия**

- нормализация ОЦК и сократительной функции миокарда, артериального давления. Для этого проводится инфузия коллоидов (плазма, альбумин, крахмал) 10 мл/кг со скоростью 5–10 мл/ч с повторным определением ОЦК и по показаниям дополнительным введением указанных препаратов. При снижении сократительной функции миокарда применяются кардиотоники (допамин, добутамин в дозе 2–6 мкг/кг/мин), при сосудистой недостаточности — глюкокортикоиды и адреналин;
- применение мочегонных средств до коррекции ОЦК противопоказано.

**ИН<sub>1</sub>:**

- динамическое наблюдение за парциальными функциями почек и почечным кровотоком;
- коррекция дозы и/или кратности введения нефротоксичных препаратов при жизненной необходимости их применения;
- адекватное энергообеспечение.

**ИН<sub>II</sub>** (неолигурическая острая почечная недостаточность):

- динамическое наблюдение за парциальными функциями почек и почечным кровотоком;
- тщательный контроль жидкостного баланса, концентраций натрия, калия, КОС и проведение соответствующих поддерживающих мероприятий;
- при сохранении анурии более 48 часов, повышении концентрации калия в плазме выше 7,5 ммоль/л, клинических проявлениях гипергидратации (отек легких, отек мозга) показано проведение перитонеального диализа.

#### **Восстановительная стадия**

При полиурии необходимы адекватное увеличение объемов вводимой жидкости с тем, чтобы не допустить гиповолемии, коррекция возможной гипонатриемии и динамический контроль за анализами мочи. А после выписки из стационара — диспансерное наблюдение у нефролога не менее 3 лет.

Представленная методология диагностики и лечения нарушений функции почек у новорожденных, в том числе и недоношенных детей, позволила в отделении реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных снизить летальность от острой почечной недостаточности в 3,7 раза.

## Глава 19

### Некоторые инфекционные проблемы у недоношенных детей

Как известно, инфекционные факторы не только зачастую являются причиной преждевременных родов, но и составляют значительную долю в заболеваемости недоношенных детей. При этом актуальны как врожденные, так и приобретенные в неонатальном периоде инфекции.

#### **Цитомегаловирусная инфекция**

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из наиболее частых врожденных специфических инфекций и встречается у 0,2–2,5% новорожденных детей. Этому способствует целый ряд факторов, среди которых:

1. Эпидемиологические особенности: широкое распространение ЦМВИ в человеческой популяции (в подавляющем большинстве в виде латентно-персистирующего течения), значительная генетическая вариабельность штаммов ЦМВ, разнообразие механизмов и путей передачи инфекции, преобладание субклинических форм как при первичной, так и при вторичной инфекции.
2. Адаптационные иммунные изменения в организме женщины во время беременности (снижение функциональной активности клеточных механизмов иммунитета), при которых возможна реактивация латентно-персистирующей ЦМВИ.
3. Незрелость иммунитета плодов и новорожденных.

Абсолютным критерием верификации диагноза «врожденная ЦМВИ» является обнаружение в крови самого возбудителя (ви-

ремия), или его генома (ДНК-емия), или его антигенов (АГ-емия). Серологические маркеры инфекции (анти-ЦМВ-антигена) являются менее надежными, но в тех случаях, когда нет возможности проведения ПЦР или вирусологического обследования, в качестве лабораторных критериев ЦМВИ могут рассматриваться выявленные у новорожденного анти-ЦМВ IgM, а также низкоактивные анти-ЦМВ IgG при нарастании их концентрации в динамике.

Выраженная ЦМВИ может протекать как бессимптомно, так и в тяжелой форме, при которой нередко отмечается летальный исход. При этом у 80% детей, перенесших тяжелую форму внутриутробной ЦМВИ, в дальнейшем отмечаются разнообразные соматические и психоневрологические дефекты развития. При бессимптомном течении у 5–17% детей впоследствии также имеются различные нарушения здоровья (сенсорная глухота, задержка развития, малые мозговые дисфункции и другие психоневрологические нарушения).

Наиболее типичны в клинической картине ЦМВИ: тромбоцитопеническая пурпура (76%), желтуха (67%), гепатоспленомегалия (60%), микроцефалия (53%), гипотрофия (50%), недоношенность (34%), гепатит (20%), энцефалит, хориоретинит.

Лечение врожденной ЦМВИ складывается из этиотропной и синдромальной терапии. Показанием к проведению этиотропной терапии является активный период клинически манифестной формы заболевания.

Из-за высокой токсичности виростатических препаратов (ганцикловир, фоскарнет) они не применяются для лечения новорожденных. Препаратом выбора для этиотропного лечения врожденной ЦМВИ является цитотект — специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения. Режим дозирования — по 2 мг/кг/сут с введением через день, 3–5 инфузий на курс.

### **Врожденная герпетическая инфекция**

Наиболее высокий риск развития герпетической инфекции, вызываемой вирусами простого герпеса (ВПГ) 2-го типа, наблю-

дается в случаях проявления генитального герпеса у беременной женщины незадолго до родов (в пределах 1 месяца). Заболевание может быть вызвано также вирусом простого герпеса 1-го типа (герпес лабиалис), но значительно реже, чем вирусом 2-го типа. Болезнь, обусловленную этими двумя типами вирусов, принято называть «неонатальным герпесом». Частота неонатального герпеса, по разным данным, составляет от 1:2500 до 1:60000 живорожденных.

Герпетическая этиология заболевания должна подтверждаться специальными лабораторными методами, среди которых «золотым стандартом» является выделение вируса из крови, ликвора, содержимого везикул в культуре тканей. При поражении кожи содержимое везикул или соскобы с эрозированных поверхностей исследуются прямым иммунофлюоресцентным методом для обнаружения антигена. Уровень противогерпетических антител класса G в неонатальном периоде не имеет диагностического значения. Обнаружение специфических антител класса M свидетельствует о наличии у ребенка герпетической инфекции, однако их появление нередко отстает от клинических проявлений заболевания.

Выделяют три клинические формы неонатального герпеса:

1. Локализованная форма с поражением кожи, слизистых оболочек рта и глаз — встречается у 20–40% больных неонатальным герпесом и характеризуется наличием единичных или множественных везикулярных элементов на различных участках тела при отсутствии признаков системной воспалительной реакции. Герпетическое поражение глаз проявляется в виде кератоконъюнктивита, увеита, хориоретинита, дисплазии ретины. Осложнениями герпетической инфекции глаза являются язвы роговицы, атрофия зрительного нерва, слепота. При отсутствии специфического лечения у 50–70% новорожденных локализованная кожная форма может перейти в генерализованный процесс.
2. Генерализованная форма составляет от 20 до 50% случаев неонатального герпеса. Клинические симптомы неспецифичны и напоминают неонатальный сепсис. Характерным

является вовлечение в патологический процесс печени и надпочечников. Наблюдаются увеличение селезенки, гипогликемия, гипербилирубинемия, ДВС. У 50–65% больных отмечаются симптомы менингоэнцефалита.

3. Герпетическое поражение ЦНС (менингоэнцефалит, энцефалит) составляет около 30% случаев. Клинические симптомы заболевания в большинстве случаев наблюдаются на 2–3-й неделе жизни. Заболевание начинается остро — с подъема температуры, вялости, вслед за которой быстро развиваются плохо купирующиеся фокальные или генерализованные судороги. Ликвор вначале может быть нормальным, затем обнаруживается увеличение содержания белка и цитоз, лимфоцитарный или смешанный.

При всех клинических формах неонатального герпеса показана специфическая противовирусная терапия. Для лечения применяется ацикловир в дозе 60 мг/кг/сут, который вводится внутривенно медленно в 3 приема, курс лечения — 14–21 день. При генерализованной форме инфекции в комплексной терапии новорожденных, в том числе недоношенных детей, могут быть использованы стандартные внутривенные иммуноглобулины и иммуноглобулины с высоким титром антител к вирусу простого герпеса, а также виферон в свечах в дозе 150 000 МЕ 1 раз в сутки в течение 5 дней. Поддержание жизненных функций организма осуществляется в соответствии с общими принципами интенсивной терапии.

### **Врожденная пневмония**

Пневмонии, возникшие антенатально и интранатально, относят к врожденным (внутриутробным).

Заболеваемость врожденной пневмонией в популяции составила в Российской Федерации в 2002 г. 0,76%, а удельный вес этого заболевания среди больных новорожденных — 1,9%. В отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных такие пациенты составляют от 15 до 20%, причем более половины из них — недоношенные дети.

**Этиология.** При антенатальном заражении, если оно произошло трансплацентарно, возбудителями чаще оказываются листерии, цитомегаловирус, вирус простого герпеса. При интранатальном заражении преобладает флора, характерная для генитального тракта, — хламидии, микопlasма, уреapлазма, вирусы простого герпеса 2-го типа, грибки рода *Candida*, стрептококк группы В. Весьма неблагоприятна ситуация, при которой беременная женщина длительно находится в стационаре и инфицируется там госпитальной флорой. В этом случае врожденная пневмония у ребенка может быть вызвана клебсиеллой, коагулазоотрицательными стафилококками, золотистым стафилококком, энтерококком и др.

На практике нередко возбудитель остается нераспознанным, особенно при взятии материала на исследование после начала антибактериальной терапии. Выделенный из зева, кишечника, верхних дыхательных путей микроорганизм далеко не всегда играет этиологическую роль. Так, по данным Н.П. Шабалова, высеянный из зева микроб лишь в 25–30% случаев является истинным возбудителем пневмонии.

**Патогенез.** Проникновение инфекта к плоду возможно по двум направлениям: трансплацентарно и восходящим путем. Гематогенное попадание инфекционных агентов в легкие типично для антенатального, а бронхогенное — для интранатального инфицирования. В родах возбудители в бронхи попадают с аспирированными инфицированными околоплодными водами.

В возникновении пневмонии большое значение имеют массивность инфицирования и вирулентность возбудителей.

Ведущим патогенетическим звеном пневмонии является развитие дыхательной недостаточности, приводящей к гипоксемии и гипоксии, гиперкапнии, смешанному ацидозу. Нарушения метаболизма и инфекционный токсикоз приводят к нарушению деятельности практически всех органов и систем. В этом случае речь идет о критическом состоянии.

Предрасполагающими факторами для возникновения врожденных пневмоний являются:

- осложненное соматической или акушерской патологией течение беременности у матери, приводящее к хронической внутриутробной гипоксии плода и асфиксии, а также к угнетению иммунологической реактивности ребенка;
- асфиксия с аспирационным синдромом;
- длительный безводный период;
- наличие инфекционных заболеваний у матери;
- незрелость легочной ткани;
- внутричерепная и спинальная родовая травма;
- недоношенность и задержка внутриутробного развития.

*Клиническая картина пневмонии* складывается из признаков интоксикации, дыхательной недостаточности и симптомов присоединившихся осложнений.

Интоксикация проявляется у новорожденных вялостью, приступами апноэ, бледностью и сероватым оттенком окраски кожных покровов, отказом от сосания, парезом желудочно-кишечного тракта. Признаками дыхательных нарушений являются учащение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа, стонущее, кряхтящее дыхание, акроцианоз и разлитой цианоз. Из неспецифических признаков наличия серьезного воспалительного процесса отмечаются гепатоспленомегалия, раннее появление желтухи и ее высокая интенсивность. Повышение температуры тела отмечается далеко не всегда. Для детей первых суток жизни, особенно недоношенных, более характерна гипотермия.

При аускультации легких выявляются ослабление дыхания, разнокалиберные хрипы. Характерны гемодинамические нарушения — тахикардия, глухость тонов сердца, артериальная гипотония.

На рентгенограмме легких выявляются инфильтративные или очаговые тени, однако не менее чем в 30% случаев пневмония является рентгенонегативной.

В анализе крови отмечается лейкоцитоз или в более тяжелых случаях — лейкопения, сдвиг формулы влево, повышение лейкоцитарного индекса интоксикации, тромбоцитопения, повы-

шение СОЭ, нередко анемия, морфологические изменения нейтрофилов (токсическая зернистость).

На основании только клинической картины в первые дни жизни трудно дифференцировать врожденную пневмонию с синдромом дыхательных расстройств. Для этой цели в отделении реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных НЦ АГиП РАМН разработаны диагностические критерии; они делятся на две группы — основные, одного из которых достаточно для подтверждения диагноза, и вспомогательные, по ним диагноз подтверждается при наличии трех и более критериев.

*Основные диагностические критерии* врожденной пневмонии:

- очаговые и/или инфильтративные тени на рентгенограмме (рентгенография произведена в первые трое суток жизни);
- высеv у матери и ребенка идентичной флоры (материал взят в первые сутки жизни);
- наличие пневмонии при патолого-анатомическом исследовании у умершего в возрасте до четырех суток жизни;
- при аспирационном синдроме развитие пневмонии в течение первых трех суток жизни; этот критерий применим в тех случаях, когда аспирация произошла интранатально и была подтверждена при отсасывании содержимого из трахеи непосредственно после рождения ребенка.

*Вспомогательные диагностические критерии* врожденной пневмонии. Ни один из ниже перечисленных критериев сам по себе не может свидетельствовать о врожденной пневмонии, однако при наличии клинической картины дыхательных нарушений в первые три дня жизни выявление комплекса признаков, косвенно указывающих на инфекционный процесс, позволяет поставить правильный диагноз.

К таким критериям относятся:

- лейкоцитоз выше  $21 \times 10^9/\text{л}$  и/или сдвиг в формуле крови влево более 11% в анализе крови в первые сутки жизни;
- отрицательная динамика в анализе крови на 2–3-и сутки жизни;

- усиление бронхосудистого рисунка и/или локальное понижение прозрачности на рентгенограмме в первые трое суток жизни;
- инфекционный анамнез матери;
- наличие других гнойно-воспалительных заболеваний у ребенка в первые трое суток жизни;
- наличие гнойной мокроты при первой интубации трахеи в первые трое суток жизни;
- увеличение размеров печени в первые сутки жизни более 2,5 см по среднеключичной линии (2 см — для детей с массой тела менее 1500 г) и/или пальпируемая селезенка при отсутствии гемолитической болезни новорожденных;
- тромбоцитопения менее  $170 \times 10^9/\text{л}$ ;
- концентрация IgM в сыворотке крови более 21 мг % в первые сутки жизни;
- жидкость в плевральных полостях с первых суток жизни;
- воспалительные изменения, обнаруженные при гистологическом исследовании плаценты.

Дифференциальный диагноз между врожденной и приобретенной (неонатальной) пневмонией важен не столько для определения терапевтической тактики, сколько для оценки качества работы стационара, выработки обоснованных рекомендаций для улучшения последней и реабилитационных мероприятий для матери после рождения больного ребенка. Важным является временной фактор, поскольку неонатальные пневмонии манифестируют, как правило, к концу первой недели жизни, а возбудителями при этом являются представители госпитальной флоры.

Рекомендуемые методы исследования:

- рентгенография грудной клетки;
- определение показателей кислотно-основного состояния и газов крови;
- общий анализ крови с определением числа тромбоцитов и вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации;

- определение иммунологического статуса (клеточного и гуморального);
- ультразвуковое исследование головного мозга и внутренних органов;
- доплерографическое исследование кардиальной, церебральной и почечной гемодинамики больных на искусственной вентиляции легких;
- бактериологические посевы (содержимое зева, трахеальный аспират, кал и др.) с определением чувствительности выделенной флоры к антибиотикам.

В процессе лечения необходим неинвазивный мониторинг основных жизненно важных показателей: частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, артериального давления, температуры тела, насыщения гемоглобина кислородом и/или напряжения углекислого газа и кислорода в крови.

Современное лечение врожденной пневмонии представляет комплекс воздействий на этиологический фактор, различные звенья патогенеза и повышение защитных сил макроорганизма.

Если проблемы дыхательной недостаточности в основном решаются методами респираторной поддержки, включая искусственную вентиляцию легких в различных режимах, то фармакотерапия выступает на первый план при воздействии на микро- и макроорганизмы.

Как показали исследования Е.Н. Байбариной, у 80% новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью наблюдаются выраженные нарушения функции почек: транзиторная олигурия, повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме, снижение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Это обстоятельство и особенности гемодинамики должны учитываться при проведении инфузионной терапии.

Объем инфузионной терапии зависит также от способности к усвоению энтерального питания. Учитывая высокую частоту гиповолемии и гипопроteinемии, особенно при их сочетании, целесообразно применение свежзамороженной плазмы (10–

20 мл/кг). Альтернативным препаратом при гиповолемии может быть инфукол ГЭК 6% по 10 мл/кг.

При парезе желудочно-кишечного тракта, который отмечается у 70% больных ВП, проводится сбалансированное полное или частичное парентеральное питание (растворы кристаллических аминокислот, глюкоза, жировая эмульсия).

Антибактериальная терапия стоит во главе мероприятий, направленных на этиологический фактор.

Поскольку спектр вероятных возбудителей весьма широк и, как правило, поначалу неизвестен, должны использоваться антибактериальные препараты, перекрывающие все предполагаемые этиологические факторы, как грамположительные, так и грамотрицательные.

*Лекарственные средства выбора (схема лечения)*

Внутривенно, внутримышечно в течение 7 дней.

Ампициллин 100 мг/кг в сутки каждые 12 часов.

Нетилмицин 6 мг/кг один раз в сутки.

Ампиокс 200 мг/кг в сутки каждые 12 часов.

Нетилмицин 6 мг/кг один раз в сутки.

*Альтернативные ЛС (схема лечения)*

Внутривенно, внутримышечно в течение 7 дней.

Цефотаксим 50–100 мг/кг в сутки каждые 12 часов.

Нетилмицин 6 мг/кг один раз в сутки.

Применение эмпирических комбинаций нередко приносит успех. Однако в большинстве случаев требуется продолжение антибактериальной терапии. При этом назначение антибиотиков должно базироваться на результатах бактериологических исследований.

Этиологическое участие синегнойной палочки обуславливает необходимость использования в комбинированной терапии антисинегнойных препаратов.

*ЛС выбора (схема лечения)*

Внутривенно, внутримышечно в течение 7 дней.

Цефтазидим 25–50 мг/кг.

Нетилмицин 6 мг/кг один раз в сутки.

Цефтриаксон 20–50 мг/кг один раз в сутки.

Нетилмицин 6 мг/кг один раз в сутки.

*Альтернативные ЛС (схема лечения)*

Внутривенно в течение 7 дней.

Карбенициллин 250–400 мг/кг + аминогликозид внутривенно в течение 7 дней.

Пиперациллин 100–200 мг/кг + аминогликозид.

*При грамположительной флоре*

*ЛС (схема лечения)*

Внутривенно в течение 7 дней.

Ванкомицин 15 мг/кг на старте, а затем по 10 мг/кг каждые 12 часов. Продолжительность капельного введения — не менее 60 минут.

В качестве антибиотиков резерва могут быть использованы цефалоспорин четвертого поколения — цефепим и бета-лактамы — карбапенемы.

*ЛС выбора (схема лечения)*

Внутривенно в течение 7 дней.

Цефепим 50 мг/кг каждые 12 часов.

Учитывая, что большинство антибиотиков (аминогликозиды, цефалоспорины, гликопептиды) обладают нефротоксичностью, альтернативой могут быть карбапенемы.

*ЛС выбора (схема лечения)*

Внутривенно в течение 7 дней.

Имипенем 60 мг/кг в сутки каждые 6 часов.

Спектр действия указанных «антибиотиков резерва» столь широк, что они могут применяться в виде монотерапии.

Для того чтобы повысить эффективность антибиотикотерапии у новорожденных, целесообразно соблюдать ряд правил:

— комбинировать антибиотики необходимо таким образом, чтобы получить синергический эффект или, в крайнем случае, суммацию;

— нецелесообразно одновременное назначение нефротоксичных препаратов и диуретиков, а при гипербилирубинемии — антибиотиков, метаболизирующихся в печени (макролиды);

— больным в критическом состоянии антибиотики должны вводиться в центральные сосуды (пупочную или подключичную

вены). Введение препаратов через рот и внутримышечно в таких случаях малоэффективно.

*При кандидозе органов дыхания*

*ЛС выбора (схема лечения)*

Внутривенно, длительность курса определяется состоянием больного.

Флуконазол 10–15 мг/кг.

*ЛС выбора (схема лечения)*

Внутривенно, длительность курса определяется состоянием больного, но не менее 2 недель.

Амфотерицин В 150–200 ед/кг.

Амбизом 1–3 мг/кг.

По мере гиперколонизации кишечника патогенными и условно-патогенными штаммами у новорожденных с тяжелыми респираторными проблемами необходимо проводить селективную деконтаминацию.

*Альтернативные ЛС (схема лечения)*

Внутрь в течение 5 дней.

Гентамицин 10 мг/кг/сут в два приема.

Полимиксин 100000 ед/кг/сут в четыре приема.

Внутрь в течение 20 дней.

Поливалентный бактериофаг по 5 мл 3 раза в сутки.

Внутрь в течение 7–10 дней.

Энтерол по 1/2 капсулы 3 раза в день за 10–15 минут до еды.

Одновременно необходимо проводить заселение кишечника бифидофлорой.

*ЛС выбора (схема лечения)*

Внутрь в течение двух-трех недель бифидумбактерин по 5 доз 3 раза в день во время кормления.

*Альтернативные ЛС (схема лечения)*

Внутрь в течение двух-трех недель.

Примадофилюс по 1 чайной ложке 3 раза в день с грудным молоком или его заменителями.

Параллельно создается благоприятная среда для бифидофлоры в кишечнике.

*ЛС выбора (схема лечения)*

Внутри в течение 2 недель.

Хилак-форте по 15 капель 3 раза в день перед кормлением.

Эффективность лечения врожденных пневмоний возросла с включением в комплексную терапию внутривенных иммуноглобулинов.

*ЛС выбора (схема лечения)*

Внутривенно, 3 введения через день.

Имуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения 400 мг/кг/сут. Скорость введения в первые 15 минут составляет 1 мл/кг/ч. При отсутствии симптомов анафилаксии скорость увеличивается до 2–3 мл/кг/ч для недоношенных и 4–5 мл/кг/ч для доношенных новорожденных. Курсовая доза не должна превышать 2000 мг/кг, поскольку при этом возможна блокада Fc-рецепторов, приводящая к усугублению иммунодефицита.

При крайне тяжелом (септическом) течении пневмонии показано назначение пентаглобина — поликлонального и поливалентного иммуноглобулина человека, обогащенного антителами класса IgM.

*ЛС выбора (схема лечения)*

Внутривенно, ежедневно в течение 3 дней.

Пентаглобин 5 мл/кг/сут. Скорость введения не должна превышать 1,7 мл/кг/ч.

При цитомегаловирусной природе врожденной пневмонии показан антицитомегаловирусный гипериммунный препарат цитотект, содержащий в высоких титрах нейтрализующие антитела и к другим вирусам группы герпеса.

*ЛС выбора (схема лечения)*

Внутривенно, через день курсом 3–5 вливаний.

Цитотект по 2 мл/кг/сут.

Учитывая сочетание гуморального и клеточного иммунодефицита, превалирование у новорожденных маркеров, ассоциированных с незрелыми клетками, при пневмониях наряду с заместительной терапией внутривенными иммуноглобулинами показаны иммуномодуляторы.

*ЛС выбора (схема лечения)*

Ректально.

Виферон-1 по 1 свече 2 раза в сутки через 12 часов в течение 5 дней.

Недоношенным детям гестационного возраста менее 34 недель — по 1 свече 3 раза в сутки в течение 5 дней.

*При тяжелой форме врожденной пневмонии*

*ЛС выбора (схема лечения)*

Виферон-2 по 1 свече 2 раза в день в течение 5 дней.

*Альтернативная ЛС (схема лечения)*

Внутри в течение 10 дней.

Ликопид по 0,5 мг 2 раза в сутки.

В качестве альтернативы антибиотикотерапии в комплекс лечения с хорошим эффектом может быть включено транскутанное облучение гелий-неоновым лазером области проекции очага(ов) пневмонии и рефлексогенных зон грудной клетки мощностью на выходе 2,0 мВт по 40 секунд на поле, суммарной экспозицией 5 минут.

Уменьшение токсикоза и дыхательной недостаточности является показателем правильно подобранного комплекса терапии. Критерии выздоровления: исчезновение симптомов интоксикации и дыхательной недостаточности, нормализация показателей гомеостаза, анализов крови и рентгенологической картины. Применение приведенного выше протокола диагностики и лечения позволило в НЦ АГиП РАМН снизить летальность от врожденной пневмонии в 3,1 раза.

**Госпитальная пневмония у новорожденных**

Под госпитальными, или нозокомиальными, пневмониями принято понимать заболевания, развившиеся через три дня пребывания ребенка в стационаре или в течение первых трех дней после выписки его из стационара. Выделяют вентилятор-ассоциированные госпитальные пневмонии и вентилятор-неассоциированные госпитальные пневмонии.

Организация отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных, высокий уровень их технизации, вынужденное

применение инвазивных методов лечения, с одной стороны, способствовали снижению перинатальных и неонатальных потерь, но, с другой стороны, привели к значительному росту нозокомиальных инфекций.

По данным исследований центров по контролю и профилактике болезней США, Европы и Межведомственного научного совета по внутрибольничным инфекциям РФ, частота развития нозокомиальных инфекций у новорожденных педиатрических клиник составляет 4–7%, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии достигает 8–11%.

В этом нет ничего удивительного, поскольку контингент отделений реанимации и интенсивной терапии состоит из пациентов с тяжелой перинатальной патологией, недоношенных и незрелых детей со сниженной иммунологической реактивностью. Поэтому нозокомиальные инфекции вызываются не только потенциально патогенными, но и условно-патогенными микроорганизмами.

По данным ретроспективного исследования, проведенного в Москве в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных, пневмонии занимают первое место в структуре нозокомиальных инфекций (Володин Н.Н., Касихина С.А., 2004). При этом в последнее десятилетие отмечается увеличение частоты развития пневмоний с 11 до 18%, что объясняется увеличением рождения детей с малой и экстремально малой массой тела, которым проводится длительная искусственная вентиляция легких.

При нозокомиальных пневмониях у новорожденных наиболее часто выделяются *Klebsiella pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, метициллинрезистентный *S. aureus* (MRSA), *S. epidermidis*.

Главный путь передачи инфекции при нозокомиальной пневмонии — экзогенный. Во время проведения искусственной вентиляции легких колонизация дыхательных путей условно-патогенными или потенциально патогенными микроорганизмами происходит при нарушении обработки и несвоевременной смене контуров аппаратов ИВЛ, использовании многоразовых катетеров для аспирации из трахеобронхиального дерева и недостаточной санитарной обработке рук персонала. Частота развития пневмоний при проведении ИВЛ, так называемых вен-

тилятор-ассоциированных пневмоний, находится в прямой корреляционной зависимости от соблюдения санитарно-эпидемиологического режима.

Этот фактор играет важную роль и при развитии госпитальных пневмоний в отделениях патологии новорожденных и выхаживания недоношенных детей, где отсутствуют инвазивные процедуры, ведущие к вентилятор-ассоциированным пневмониям и катетер-ассоциированным инфекциям.

Лечение госпитальных пневмоний принципиально не отличается от лечения врожденных пневмоний.

Учитывая, что этиология нозокомиальной инфекции вариабельна, антибактериальная терапия должна базироваться на данных микробиологического мониторинга конкретного отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Только выделение этиологически значимого возбудителя и определение его чувствительности к антибактериальным препаратам позволяют проводить целенаправленное лечение.

### **Некротически-язвенный энтероколит**

Некротически-язвенный энтероколит у новорожденных — полиэтиологическое заболевание, при котором в ответ на стресс в результате ишемии стенки незрелого кишечника происходит повреждение его слизистой оболочки.

В неонатальном периоде это заболевание встречается у 2% новорожденных, 80% из которых приходится на недоношенных детей (Гомелла Т.Л., Каннигам М.Д., 1995).

По клинико-экспериментальным данным, в основе патогенеза некротического энтероколита при гипоксии и родовом стрессе лежит централизация кровообращения со спазмом вплоть до полного прекращения кровотока в мезентериальных, почечных и периферических сосудах. В условиях затянувшейся гипоксии спазм переходит в парез с кровостоазами и кровоизлияниями, являющимися причиной прогрессирующего некроза кишечной стенки. Низкая резистентность капилляров к гипоксии у новорожденных детей способствует их более частому повреждению.

Существует еще целый ряд факторов риска возникновения некротически-язвенного энтероколита:

- тромбоэмболия и вазоспазм, связанные с катетеризацией почечных сосудов, причем стойкий спазм портальных сосудов приводит к нарушению мезентериального кровообращения;
- полицитемия, характеризующаяся повышенной вязкостью крови, приводит к уменьшению кровотока в кишечнике;
- артериальная гипотензия; сопровождается снижением кровотока в кишечнике.

Осложняющим, а иногда и разрешающим фактором в течении некротически-язвенного энтероколита является инфицирование грамотрицательными микробами: *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Salmonella*. Имеются также указания на роль анаэробной инфекции *Clostridium prefringens* и энтеровирусов в генезе развития заболевания.

Чрезмерное антигенное раздражение, исходящее из кишечника, приводит к перестройке иммунной системы на аутореакции. В пользу аутоиммунной природы заболевания свидетельствует его волнообразное течение с обострениями и перфорацией кишечника на фоне вирусной и бактериальной инфекции.

Еще в середине 70-х годов прошлого столетия Е.Ч. Новикова и соавт. обратили внимание на то, что некротически-язвенный энтероколит в 30% случаев осложняет течение стафилококкового сепсиса у недоношенных детей.

При стафилококковой инфекции под воздействием токсинов развиваются резкие сосудистые расстройства: спазм, сменяющийся парезом капилляров. Кровоизлияния, нарушения проницаемости кишечной стенки приводят к трофическим изменениям в эпителиальном слое и его некрозу.

Клиническое течение некротически-язвенного энтероколита имеет определенную стадийность. Однако необходимо отметить, что проявляется она на фоне общего тяжелого состояния, связанного с перенесенной гипоксией и асфиксией, дыхательными нарушениями, недоношенностью и другими проблемами неонатального периода.

При *первой, продормальной, стадии* наблюдаются увеличение объема желудочного аспирата, вздутие живота, срыгивания. На рентгенограмме брюшной полости пневматоз кишечника не выявляется, но могут определяться признаки динамической кишечной непроходимости.

*Вторая стадия, или стадия клинических проявлений.* Этот период болезни характеризуется симптомами дистонии и дискинезии желудочно-кишечного тракта, спазмом сфинктеров, частыми срыгиваниями с примесью желчи, потерей массы тела. Появляются вздутие живота, болезненность его при пальпации, диспепсический стул. На рентгенограмме органов брюшной полости — неравномерность газонаполнения различных отделов желудочно-кишечного тракта, парез желудка, чередование участков паретичных кишечных петель со спазмированными (затемненными), а также субмукозный пневматоз кишечных стенок, указывающий на зону максимального поражения.

*Третья стадия — предперфоративная.* Состояние прогрессивно ухудшается, нарастают симптомы токсикоза и эксикоза. Появляются рвота кишечным содержимым и желчью, резкое вздутие, напряжение и болезненность живота. Перистальтика кишечника вялая, прослушивается слабо. Стул отсутствует, газы не отходят. Присоединяется геморрагический кишечный синдром: выделение алой крови из прямой кишки и рвота «кофейной гущей». Рентгенологически: в результате гидроперитонеума нарастает степень затемнения брюшной полости, наружные контуры кишечника петель теряют четкость очертаний, в зоне максимального поражения кишечника отмечается локальное затемнение брюшной полости. На фоне усиления пневматоза кишечной стенки появляется «газ в портальной системе печени».

*Четвертая стадия — перфоративный перитонит.* Он характеризуется симптомами перитонеального шока, полиорганной недостаточностью, нарушением физико-химического гомеостаза, ДВС-синдромом.

Тактика ведения всех новорожденных с подозрением на некротически-язвенный энтероколит должна включать:

- отмену кормления для разгрузки желудочно-кишечного тракта;
- введение назогастрального зонда для прямого дренирования желудка;
- каждые 4 часа контроль за состоянием жизненно важных органов и окружности живота;
- тщательный контроль желудочных аспириатов и кала на наличие крови;
- динамическое рентгеновское исследование органов брюшной полости;
- парентеральное введение антибиотиков с учетом чувствительности микробной флоры.

При успешном лечении первой стадии некротически-язвенного энтероколита через три дня после улучшения клинического состояния возможны возобновление энтерального питания и отмена антибиотиков.

Лечение второй стадии болезни наряду с вышеперечисленными требованиями включает в себя также полное парентеральное питание, дополнительную оксигенацию, внутривенное введение иммуноглобулинов, по показаниям — введение антистафилококковой и антисинегнойной плазмы.

При нарастании процесса (третья стадия) к вышеуказанному может быть добавлена респираторная терапия (в зависимости от показателей газов крови и состояния пациента), поддержка артериального давления (восполнение объема циркулирующей крови коллоидными препаратами и использование инотропных средств).

При наличии симптомов, свидетельствующих о перфорации кишечника, необходимо хирургическое вмешательство.

### **Неонатальный менингит**

Неонатальный менингит — инфекционное поражение менингеальных оболочек и центральной нервной системы на первом месяце жизни. По этиологии менингиты разделяются на бактериальные, вирусные, грибковые и смешанные.

Термин «острый бактериальный менингит» является синонимом термина «гнойный менингит».

Заболеваемость гнойным менингитом у новорожденных составляет 0,1–0,5 на 1000 живорожденных. При этом до 80% всех заболеваний приходится на долю недоношенных детей. Летальность от гнойного менингита у новорожденных колеблется от 6,5 до 37,5%. Среди выживших у 21–50% имеются неврологические осложнения.

Инфицирование ребенка, приводящее к развитию менингита, может происходить анте-, интра- и постнатально.

Врожденные менингиты, или так называемые ранние менингиты, проявляются, как правило, в первые трое суток жизни.

Так называемые поздние неонатальные менингиты манифестируют с конца первой недели жизни и позднее, а по сути являются госпитальной инфекцией.

Ведущими этиологическими факторами при врожденном гнойном менингите являются *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитический стрептококк группы В) и *Esherichia coli*. Значительно реже встречается *Listeria monocytogenes*.

Предрасполагающие факторы для развития раннего гнойного менингита: недоношенность, незрелость, хроническая внутриутробная гипоксия, асфиксия в родах, длительный безводный промежуток (более 12 часов), лихорадка в родах, хориоамнионит, измененные амниотические воды, обострение хронических очагов инфекции или острое развитие инфекционного заболевания у матери перед родами.

Этиология поздних гнойных менингитов разнообразна и зависит от эпидемиологической ситуации в конкретных учреждениях. Чаще всего поздние неонатальные менингиты наблюдаются в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных, а также в отделениях выхаживания недоношенных детей.

Основными возбудителями являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Citrobacter*), реже — *Pseudomonas aeruginosa*, *Flavobacterium meningosepticum*. При длительном стоянии внутривенных катетеров возрастает риск развития менингитов, вызванных *Staphy-*

*lococcus aureus*, коагулазонегативными стафилококками (*Staphylococcus epidermidis*), *P. aeruginosa* и грибами рода *Candida*.

Практически все возбудители поздних неонатальных менингитов являются условно-патогенными микроорганизмами. В связи с этим становится понятным, что развитию менингитов в значительной мере способствуют не только иммуносупрессия у конкретного новорожденного, но и ятрогенные факторы (инвазивные методы лечения, нарушение санитарно-эпидемиологического режима).

Значительно реже поздние менингиты могут быть вызваны стрептококками, относящимися к серологическим группам А, D и Е, и *Streptococcus pneumoniae*.

Несмотря на полиэтиологичность гнойных неонатальных менингитов, морфологические изменения в центральной нервной системе идентичны. Они локализуются в основном в мягкой и паутинной оболочках (лептоменингит). Вовлечение в процесс твердой мозговой оболочки имеется лишь иногда, в виде небольших гнойных наложений и кровоизлияний. В той или иной степени воспаление распространяется также на корешки спинномозговых и черепно-мозговых нервов, на поверхностные отделы мозга вдоль периваскулярных пространств, а иногда и на эпендиму и сосудистые сплетения желудочков. В отдельных случаях в воспалительный процесс вовлекаются церебральные сосуды и периваскулярная мозговая паренхима, что может расцениваться как менингоэнцефалит.

Клиническая картина гнойного менингита складывается из общеинфекционных симптомов и неврологических нарушений.

В соматическом статусе на первое место в клинической картине выступает синдром инфекционного токсикоза, проявляющийся сероватым оттенком окраски кожных покровов на фоне бледности или «мраморности», желтухой, нарушением терморегуляции, тахикардией, нарушением ритма дыхания, парезом кишечника, срыгиванием или рвотой, гепато- и спленомегалией.

В неврологическом статусе изменения весьма вариабельны. У одних новорожденных на ранних стадиях заболевания отмечаются признаки угнетения центральной нервной системы: вя-

лость, нарушения уровня бодрствования, адинамия, гипорефлексия, мышечная гипотония. У других доминируют неврологические нарушения в виде возбуждения, двигательного беспокойства, болезненного или пронзительного крика, гиперестезии, тремора подбородка или конечностей.

Нарушения со стороны черепно-мозговых нервов могут проявляться в виде крупноразмашистого нистагма, плавающих движений глазных яблок, сходящегося и расходящегося косоглазия, симптома «заходящего солнца».

Такие признаки менингита, как выбухание и напряжение большого родничка, ригидность затылочных мышц, не всегда рано и отчетливо выявляются у новорожденных, особенно недоношенных.

Отсутствие четкой патогномичной клиники менингита в неонатальном периоде может быть обусловлено рядом факторов:

- применением по различным причинам антибиотиков с рождения;
- искусственной вентиляцией легких с использованием седативных и миорелаксирующих препаратов;
- перинатальными поражениями мозга;
- клиническими проявлениями инфекционного процесса, не связанного с центральной нервной системой;
- глубокой недоношенностью и незрелостью.

Важным звеном в патогенезе менингита является нарушение мозгового кровообращения и ликвородинамики. Это приводит к отеку мозга, который манифестирует нарастающей внутричерепной гипертензией. На ранних стадиях отека мозга регистрируется двусторонний спонтанный рефлекс Бабинского, который носит длительный тонический характер. Системное артериальное давление увеличивается по мере прогрессирования отека мозга, нарастают одышка и тахикардия. Новорожденные принимают позу с запрокинутой назад головой, экстензией ног, полуфлексией или резко выраженной флексией рук. Крик монотонный с эпизодами пронзительного, иногда переходящий в стон. В большинстве случаев при этом определяются выбухание

большого родничка, его пульсация, иногда — быстрое расхождение черепных швов.

При выраженном отеке мозга возможна дислокация его стволовых отделов с последующим вклиниванием их в большое затылочное отверстие, развитием вторичных стволовых симптомов: нарушение ритма и глубины дыхания, приступы апноэ, падение системного артериального давления, нарушения ритма сердца, кома.

Нередко развитию отека мозга сопутствует или предшествует судорожный синдром. Для глубоконедоношенных детей характерны тонические судороги. У доношенных новорожденных, как правило, судороги вначале носят клонический характер, а по мере прогрессирования отека мозга трансформируются в тонические. Отек мозга может захватить ядра и сами черепно-мозговые нервы, что клинически может проявиться нарушением функции глазодвигательных нервов, лицевого, тройничного и подъязычного нервов.

Поскольку в клинической картине менингитов у новорожденных нет патогномичных симптомов, то решающая роль в диагностике принадлежит исследованию ликвора.

Показаниями к люмбальной пункции являются неясной этиологии судороги, гипертермия, кома, а также ригидность затылочных мышц, гиперестезия, быстро нарастающая внутричерепная гипертензия.

Лабораторный анализ ликвора при подозрении на гнойный менингит включает подсчет количества и определение морфологии клеток, определение концентрации глюкозы и белка, бактериоскопию фиксированной капли спинномозговой жидкости, окрашенной по Граму, посев с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам.

При гнойном менингите количество клеток в ликворе более  $35$  в  $1 \text{ мм}^3$ , нейтрофилы составляют более  $60\%$ , белок превышает  $1,70$  г/л, а уровень глюкозы составляет менее  $40\%$  от содержания ее в крови.

Большое значение в диагностике гнойного менингита имеет микробиологическое исследование ликвора, включающее бак-

териоскопию мазка, выделение возбудителя и серологическое определение антигенов в ликворе.

Ведущая роль в лечении неонатальных гнойных менингитов принадлежит антибактериальной терапии, которую необходимо назначать не только в случае подтверждения диагноза, но также в тех случаях, когда менингит нельзя полностью исключить.

При назначении антибиотиков необходимо соблюдать ряд правил.

Как и всем новорожденным с тяжелой инфекцией, нередко находящимся в критическом состоянии, антибиотики следует вводить внутривенно. При этом кратность их введения зависит от эффективности почечной функции.

Антибиотики при гнойном менингите назначаются в максимально допустимых для новорожденного дозах. Недостаточная концентрация антибиотиков в сыворотке крови может привести к снижению проникновения их через гематоэнцефалический барьер и хронизации процесса. Дозировку антибиотиков целесообразно снижать в течение первых 3–5 дней лечения даже после явного клинико-лабораторного улучшения.

Эффективность антибактериальной терапии оценивают по клиническим данным, результатам микроскопии и посевам ликвора в динамике. В случае отсутствия эффекта через 48–72 часа от начала лечения необходима смена антибактериальной терапии.

При лечении венитрикулитов или поздно диагностированных менингитов один из антибиотиков целесообразно вводить интравентрикулярно. К разрешенным для интравентрикулярного введения относятся гентамицин в дозе 1–5 мг/кг и ванкомицин (4–5 мг/кг). В то же время пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы не разрешаются для интравентрикулярного введения в силу их способности спровоцировать судорожный синдром.

Разумеется, что наиболее эффективным лечение менингита может быть только после получения результатов оценки антибиотикочувствительности возбудителя, поскольку рекомендовать универсальную схему эмпирической терапии не представляется возможным.

В комплексном лечении неонатальных гнойных менингитов важную роль играет поддерживающая терапия.

Инфузионная терапия проводится в соответствии с общими принципами поддерживающей и дезинтоксикационной терапии с учетом массы тела ребенка и его возраста.

Гепарин и его производные показаны при гиперкоагуляции, начальной фазе бактериального шока из расчета 100–200 ед/кг/сут внутривенно, суточную дозу нужно разделить на 4 приема.

При развитии врожденного гнойного менингита Н.Н. Володин и соавт. рекомендуют дексазон по 0,4 мг/кг (двукратно с интервалом в 12 часов) за 15–20 минут до введения антибиотиков в течение двух суток. В качестве альтернативного варианта дексазон назначают по 0,15 мг/кг (через каждые 6 часов) за 15–20 минут до введения антибиотика в течение четырех суток.

При быстром нарастании гипертензионно-гидроцефального синдрома, особенно при сочетании его с резистентными к терапии судорогами, клиническими признаками компрессии и дислокации ствола головного мозга, показано проведение дегидратации осмотическими диуретиками и салуретиками.

Маннитол назначают из расчета 10 мл 10-процентного раствора на кг/сут. Суточную дозу вводят в два приема в 5-процентном или 10-процентном растворе глюкозы внутривенно со скоростью от 3 до 10 мл/ч в зависимости от степени зрелости, постнатального возраста, артериального давления и частоты сердцебиений. На второй день лечения вновь в два приема повторяют введение маннитола. Завершается курс осмотической дегидратации внутривенным введением 10-процентного альбумина или нативной плазмы, идентичной группе крови ребенка.

Более эффективного снижения внутричерепного давления можно добиться предварительным введением лазикса из расчета 1–2 мг/кг/сут. До полной санации ликвора нецелесообразно использовать диакарб, триампур и верошпирон.

Для быстрого купирования судорожного синдрома используют 20-процентный раствор оксибутирата натрия (ГОМК) из рас-

чета от 200 до 800 мг/кг/сутки, реланиум из расчета 1–3 мг/кг. Для поддерживающей противосудорожной терапии новорожденным, получающим энтеральное питание, целесообразно назначать фенобарбитал из расчета 5–10 мг/кг/сут. В случаях, когда судороги оказываются резистентными к проводимой терапии, особенно при серийных тонических судорогах с выраженной гипертермией, показаны введение миорелаксантов и перевод ребенка на искусственную вентиляцию легких.

Важное место в комплексной терапии гнойных менингитов принадлежит иммуноглобулинам для внутривенного введения, как стандартным (иммуноглобулин нормальный человеческий, «ИМБИО»; интраглобин, октагам, сандоглобулин), так и иммуноглобулинам, обогащенным антителами классов IgM (пентаглобин). Последнему следует отдать предпочтение особенно при грамотрицательной этиологии менингита.

### **Неонатальный сепсис**

Сепсис — бактериальное инфекционное заболевание с ациклическим течением, наличием очага гнойного воспаления и/или бактериемии, системной воспалительной реакции организма и полиорганной недостаточности.

Неонатальным называют сепсис, возникший на первом месяце жизни, то есть в неонатальном периоде.

Выделяют ранний (врожденный) сепсис, при котором клинические симптомы появляются в первые три дня жизни, и поздний сепсис, который манифестирует с четвертого дня жизни и позднее.

Частота врожденного сепсиса составляет от 1 до 8% на 1000 живорожденных. Однако среди новорожденных пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии частота развития сепсиса достигает 14% (от 8,6% среди доношенных до 25% среди недоношенных детей). При этом речь, как правило, идет о позднем сепсисе, связанном преимущественно с внутрибольничной инфекцией.

Свыше 40 видов условно патогенных микроорганизмов могут быть возбудителями сепсиса новорожденных. Спектр наи-

более вероятных возбудителей определяется временем инфицирования (антенатально, интранатально, постнатально), условиями инфицирования (внебольничная или госпитальная инфекция) и локализацией входных ворот.

При антенатальном инфицировании наиболее вероятными возбудителями являются *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *Listeria monocytogenis*, при интранатальном инфицировании — *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, в постнатальном периоде — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *S. pyogenis* и др.

При локализации первичного очага в пупочной ранке вероятными возбудителями могут быть *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, в носовой полости и конъюнктиве — *S. pyogenis et viridans*, в мочевых путях — *Enterococcus spp.*, *E. coli* и другие микробы семейства *Enterobacteriaceae*, на коже — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, в кишечнике — *Enterobacteriaceae spp.* и *Enterococcus spp.*

При катетер-ассоциированном сепсисе наиболее вероятные возбудители *S. aureus et epidermidis*, а при вентилятор-ассоциированном сепсисе — *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus et epidermidis*, *Ps. aeruginosae*, *Acinetobacter spp.*

В последние годы отмечается увеличение значимости грамположительных условно патогенных микроорганизмов (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*) в развитии сепсиса у новорожденных.

В структуре грамотрицательных возбудителей сепсиса преобладают *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.* Как правило, эти микроорганизмы выступают в роли возбудителя сепсиса у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Основным пусковым моментом в патогенезе сепсиса является развитие первичного гнойного очага и поступление микроорганизмов в системный кровоток. Бактериемия и связанные с ней антигенемия и токсемия являются факторами, запускающими ряд каскадных защитных систем организма, в том числе системную воспалительную реакцию.

Запуск системного воспалительного каскада при сепсисе может осуществляться не только жизнеспособной бактериальной клеткой, но и ее фрагментами, так называемыми бактериальными модулинами. Последние обладают способностью активировать выброс цитокинов нейтрофилами, моноцитами или макрофагами. Большое значение имеет массивность бактериальной инфекции, то есть количество бактерий и/или бактериальных модулинов, воздействующих на фагоцитирующие клетки организма.

Суммарные эффекты, вызываемые провоспалительными медиаторами, формируют системную воспалительную реакцию или синдром системного воспалительного ответа (СВО).

В развитии СВО принято выделять три стадии. Первая — локальная продукция провоспалительных медиаторов-цитокинов в ответ на травму или инфекцию. Вторая стадия — выброс небольших количеств цитокинов в системный кровоток. Наконец, третья стадия — генерализация воспалительной реакции. Начальный период этой стадии — период гипервоспаления — характеризуется выбросом сверхвысоких концентраций медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, окиси азота в системный кровоток, что может сопровождаться развитием шока и ранним формированием синдрома полиорганной недостаточности. Следующий период — компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток — так называемый период «иммунного паралича».

Доминирование деструктивных эффектов цитокинов и других медиаторов воспаления приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, нарушению микроциркуляции, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Патологическая проницаемость слизистой оболочки кишечника сопровождается транслокацией бактерий и эндотоксинов в мезентеральные лимфатические сосуды, портальную систему, а затем в систему общей циркуляции, поддерживая тем самым генерализованный инфекционно-воспалительный процесс.

Полиорганный характер поражений — один из важных клинических признаков сепсиса. Обычно выделяют сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную, печеночную и надпочечную недостаточность, ДВС-синдром.

Главным органом-мишенью при сепсисе являются легкие. Основная причина дисфункции легких — повреждение эндотелия, как результат активации макрофагов и нейтрофилов, находящихся на поверхности эндотелия и высвобождающих целый спектр медиаторов воспаления. Это приводит к микроэмболизации капилляров, а активированные нейтрофилы мигрируют через сосудистый эндотелий в интерстиций. Вода, электролиты, альбумин также проходят в ткани, нарушая газообменную функцию легких. В условиях гипоксии при экспрессии цитокиновых рецепторов на поверхности клеток возрастает скорость реакций септического каскада.

В результате прогрессирующей дисфункции легких, печени, почек, надпочечников, кишечника появляются новые повреждающие факторы: промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочевины, креатинин, билирубин), медиаторы регуляторных систем (каликреин-кининовой, свертывающей и др.), продукты нарушения обмена (альдегиды, кетоны, спирты), вещества кишечного происхождения (индол, скатол).

Таким образом, развитие полиорганной недостаточности является процессом аутоагрессии, связанным с повреждением эндотелия собственными системами, первоначально направленными против инфекционного агента.

Для клинической картины сепсиса у новорожденных, независимо от его формы (септицемия или септикопиемия), характерно общее тяжелое состояние, нарушения терморегуляции (у доношенных чаще отмечается лихорадка, у недоношенных — прогрессирующая гипотермия), грязновато-серый оттенок окраски кожных покровов, быстро нарастающая желтуха, отечный синдром, склонность к спонтанной кровоточивости. Развивается дыхательная недостаточность, сердце страдает по типу токсической кардиомиопатии, печень и селезенка увеличива-

ются в размерах, наблюдается дисфункция желудочно-кишечного тракта.

Сепсис относится к ациклическим инфекционным заболеваниям и при отсутствии лечения или неадекватной терапии, как правило, заканчивается летальным исходом.

Развитие септического шока в дебюте заболевания может привести к молниеносному течению, для которого характерно катастрофическое нарастание тяжести состояния, полиорганной недостаточности и проявлений ДВС-синдрома. Летальный исход зачастую наступает в первые 3–5 дней болезни. Молниеносное течение наблюдается в 15% случаев неонатального сепсиса.

Формула крови при этом характеризуется преимущественной тенденцией к лейкопении, выраженным сдвигом формулы влево, высоким нейтрофильным индексом, абсолютной лимфопенией, тромбоцитопенией, анэозинофилией, тенденцией к моноцитозу.

При отсутствии септического шока в дебюте болезни или в тех случаях, когда его удалось купировать, имеет место острое течение заболевания, длительность которого составляет от 3 до 8 недель. Такой вариант течения наблюдается в 80% случаев неонатального сепсиса. При этом летальный исход может наступить через 3–4 недели. Причиной его является тяжелая полиорганная недостаточность, несовместимая с жизнью. При относительно благоприятном течении процесса длительность заболевания составляет 6–8 недель. Период острых проявлений длится около двух недель. Затем наступает репарационный период, для которого характерно угасание симптомов токсикоза, постепенное восстановление функциональной активности отдельных органов и систем, санация метастатических очагов.

Гематологическая картина в остром периоде сепсиса характеризуется выраженным лейкоцитозом, реже — нормальными показателями или лейкопенией, нейтрофильным сдвигом формулы влево, повышением нейтрофильного индекса. Могут отмечаться тромбоцитопения, эозинопения, лимфопения.

Критериями для постановки диагноза «сепсис новорожденного» являются:

- инфекционный очаг и/или бактериемия;
- полиорганная недостаточность (не менее трех систем);
- системный воспалительный ответ организма (СВО).

Системный воспалительный ответ документируется при выявлении двух его признаков при условии, что один из них является гематологическим, либо не менее трех любых признаков СВО (табл. 80).

**Таблица 80.** Группы признаков системного воспалительного ответа

<b>Группы признаков</b>	<b>Показатели</b>
1-я группа – группа нарушения терморегуляции	t тела > 38 °С t тела < 36 °С
2-я группа – группа гемограммы	Лейкоцитоз Лейкопения Нейтрофилез Нейтروпения Увеличение п/я НИ 0,2 НИ 0,4 Токсическая зернистость нейтрофилов
3-я группа – группа признаков ДВС-синдрома	Тромбоцитопения и др. признаки ДВС-синдрома
4-я группа – группа метаболических нарушений	Глюкоза крови > 6,5 ммоль/л Глюкоза крови < 2 ммоль/л Мочевина > 8 ммоль/л в возрасте > 3 сут
5-я группа – группа признаков белков острой фазы	С-реактивный белок

*Этиотропная* терапия неонатального сепсиса включает местное воздействие, направленное на санацию первичного и метастатических очагов (включая хирургическое лечение), системную антибактериальную терапию, поддержание нормального биоценоза и коррекцию его нарушений.

Антибактериальная терапия является основным и неотложным направлением в лечении неонатального сепсиса. В начале лечения в подавляющем большинстве случаев антибактериальные лекарственные средства назначаются эмпирически, исходя из предположения о наиболее вероятном спектре возбудителей инфекции у конкретного больного.

В настоящее время не существует какого-либо универсального антимикробного лекарственного средства, их комбинаций или алгоритма терапии, которые можно было бы одинаково эффективно использовать у любого новорожденного с сепсисом. Выбор препарата в каждом конкретном случае определяется индивидуальными особенностями пациента, региональными данными о наиболее вероятных возбудителях сепсиса и об их чувствительности к антибиотикам.

Поскольку основными возбудителями врожденного сепсиса являются стрептококки группы В, листерии и кишечная палочка, то препаратом выбора считается ампициллин в сочетании с аминогликозидами (амикацин, гентамицин, нетилмицин). К альтернативным схемам лечения относятся цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в сочетании с аминогликозидами (амикацин, гентамицин, нетилмицин).

В тех случаях, когда сепсис развивается в конце первой — начале второй недели жизни, спектр его возбудителей становится более широким (стрептококки группы В, золотистый и эпидермальный стафилококк, клебсиелла, реже другие виды энтеробактерий), поэтому препаратами выбора являются цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефаперазон) в сочетании с аминогликозидами.

При неэффективности или непереносимости препаратов выбора в качестве альтернативы используют ванкомицин в сочетании с аминогликозидами или имипенем, также с аминогликозидами.

Если входными воротами сепсиса является пупочная ранка, то наиболее вероятные возбудители — золотистый и эпидермальный стафилококк, кишечная палочка или другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, а также их ассоциация со стафило-

кокками. Препаратами выбора являются комбинация «защищенного» пенициллина (амоксициллин клавуланат) с аминогликозидами или цефалоспоринов 2-го поколения (цефазолин, цефуроксим) с аминогликозидами.

К альтернативным лекарственным средствам относятся имипенем, цефалоспорин 3-го поколения и ванкомицин (при подозрении на метициллинрезистентные штаммы стафилококков и энтерококков), которые применяются в виде монотерапии или в сочетании с аминогликозидами.

При кожном сепсисе возбудителями в основном являются стафилококки и гемолитические стрептококки, реже грамотрицательные микроорганизмы *E. coli*, *Klebsiella spp.*, поэтому стартовыми могут быть пенициллины (ампициллин, амоксициллин) и цефалоспорины 2-го поколения в комбинации с аминогликозидами.

Вентилятор-ассоциированный легочный сепсис у новорожденных чаще обусловлен *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* В связи с этим начинать терапию целесообразно с «защищенных» пенициллинов (пиперациллин), уреидопенициллинов (тикарциллин клавуланат) или цефалоспоринов 3-го поколения в сочетании с аминогликозидами. Альтернативными лекарственными средствами являются карбапенемы в виде монотерапии или в сочетании с аминогликозидами. При высокой вероятности этиологической роли метициллинрезистентных штаммов стафилококков возможно применение рифампицина внутривенно 50–100 мг/кг/сут в два введения, не менее трех недель.

Если входными воротами являются слизистые оболочки желудочно-кишечного и мочевого тракта, возбудителями сепсиса являются, как правило, микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*. В этой связи препаратами выбора будут цефалоспорины 3-го поколения, карбоксипенициллины (карбенициллин) в виде монотерапии, а также в комплексе с аминогликозидами.

Основным возбудителем при катетер-ассоциированном сепсисе является *S. aureus* (зачастую метициллинрезистентные штаммы микроорганизма), поэтому препаратом выбора будет

ванкомицин, а альтернативным лекарственным средством — рифампицин.

При развитии септического шока лекарственным средством выбора является имипенем, который в случаях абдоминального хирургического сепсиса может сочетаться с метронидазолом (внутривенно 30 мг/кг/сут в 3 введения, не менее трех недель).

Учитывая продолжительность и интенсивность антибактериальной терапии, последнюю необходимо сочетать с «терапией сопровождения». К ней относится одновременное назначение пробиотиков (бифидумбактерин, бифиформ, линекс) и антимикотических средств (флуконазол внутрь 5–7,5 мг/кг/сут, не менее 3 недель). Большую роль в профилактике дисбактериоза играет проведение гигиенических мероприятий и вскармливание материнским молоком.

Патогенетическая терапия сепсиса включает:

- иммунокоррекцию;
- детоксикацию;
- коррекцию нарушений водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

При сепсисе, протекающем на фоне абсолютной нейтропении ( $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и при нейтрофильном индексе  $> 0,5$ , показано лечение рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Препарат нейпоген в дозе 10 мг/кг/сут в виде двух внутривенных инфузий в течение трех дней.

При лечении сепсиса наиболее целесообразно сочетание антибактериальной терапии с внутривенным введением препаратов иммуноглобулина. Введение последнего должно проводиться в максимально ранние сроки после постановки диагноза. Наиболее эффективными являются препараты иммуноглобулинов, содержащие IgG и IgM. Их применение более чем в 2 раза снижает летальность новорожденных от сепсиса.

Коррекция нарушений водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния описана выше при пневмониях, гнойном менингите и принципиально не отличается от таковой при сепсисе.

Если антибактериальная терапия успешна, ее длительность должна составлять не менее трех недель, за исключением аминогликозидов, курс которых не должен превышать 10 дней.

Эффективной считается антибактериальная терапия, при которой в течение 24–48 часов достигается стабилизация состояния больного или даже некоторое улучшение. Если же в течение 48 часов лечения отмечается нарастание тяжести состояния и полиорганной недостаточности, то такая терапия оценивается как неэффективная.

Следует подчеркнуть, что при сепсисе, вызванном грамотрицательной микрофлорой, эффективная антибактериальная терапия может быть причиной ухудшения состояния больного из-за повышения концентрации освобождающегося в результате гибели бактерий эндотоксина.

К антибиотикам, которые опасны в этом отношении, относятся аминопенициллины, хинолоны, цефотаксим, цефтазидим.

Основаниями для отмены антибактериальных препаратов являются:

- санация первичного и метастатических очагов;
- отсутствие новых метастатических очагов;
- исчезновение признаков СВО;
- стойкое увеличение массы тела;
- нормализация формулы периферической крови и числа тромбоцитов.

Полное восстановление функции органов и систем, исчезновение спленомегалии и анемии отмечается не ранее 4–6 недель от начала терапии сепсиса. Однако эти клинические проявления сами по себе не требуют антибактериальной терапии и нуждаются в проведении комплекса восстановительной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящей книге принципы и технологии лечения и выхаживания недоношенных детей в течение 20 лет разрабатывались в отделении реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных НЦ АГиП РАМН.

Их использование принесло заметные плоды, о чем свидетельствуют показатели ранней неонатальной смертности (*табл. 81*).

**Таблица 81.** Показатели ранней неонатальной смертности в НЦ АГиП РАМН (%)

Ранняя неонатальная смертность	Годы				
	1984	1992	1996	2002	2003
Общая	14,16	7,81	4,03	2,4	2,19
Среди доношенных	3,29	3,22	0,96	0	0,61
Среди недоношенных	182,35	63,7	48,95	22,1	16,5

Из таблицы следует, что за период с 1984 г. по настоящее время общие показатели ранней неонатальной смертности снизились в 6,5 раза. При этом среди доношенных детей — в 5,5 раза, а среди недоношенных — почти в 11,5 раза.

Возросла и выживаемость маловесных детей (*табл. 82*).

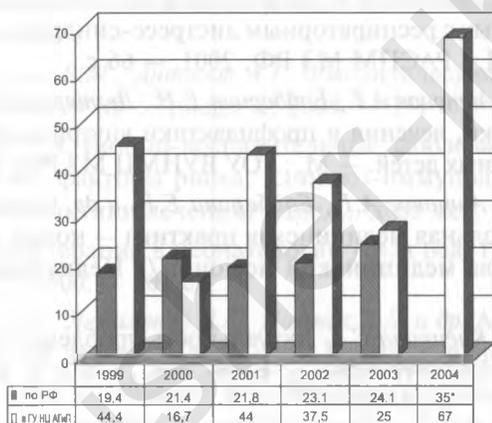
Из таблицы видно, что по сравнению с концом 80-х гг. прошлого столетия выживаемость детей с массой тела при рождении

**Таблица 82.** Выживаемость (в %) маловесных детей в зависимости от массы тела

Масса, г	1987–1988 гг.	1992–1996 гг.	1997–2001 гг.	2002–2004 гг.
Менее 1000	3,5	8,42	30,4	36
1000–1499	52	66,62	77,08	93,5
1500–1999	69,6	92,8	91	96,7
2000–2499	92,6	96,5	98,72	98,72

нии от 2000 до 2499 г увеличилась на 6,12% и практически ограничивается лишь непредотвратимыми потерями. Заметно (на 27,1%) увеличилась выживаемость в группе детей с массой тела при рождении от 1500 до 1999 г, достигнув 96,7%.

В группе пациентов с массой тела от 1000 до 1499 г выживаемость возросла на 41,5%, достигнув 93,5%. Хотя среди пациентов с экстремально низкой массой тела выживаемость по сравнению с концом 80-х гг. возросла в десять раз, тем не менее она остается довольно низкой. За последние три года — в среднем 36%. Эта проблема четко видна на диаграмме (рис. 43) выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела за последние 6 лет.



**Рис. 43.** Выживаемость новорожденных с экстремально низкой массой тела (в %)

\* Данные из отчетной формы № 32 МЗ РФ и социального развития по родильным домам.

На диаграмме видно, что пока нет стабильного результата по выхаживанию наиболее трудного контингента недоношенных детей. В связи с этим совершенно очевидно, что проблема выхаживания пациентов с экстремально низкой массой тела будет носить приоритетный характер. Учитывая значительное общее повышение выхаживания маловесных детей, особенно детей с очень низкой массой тела, большое внимание должно быть уделено вопросам реабилитации этого контингента пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ КО II ЧАСТИ

*Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Бубнова Н.И. и др.* Внутриутробная пневмония (критерии диагностики и стандарты лечения) : метод. рекомендации. — М., 1997. — 42 с.

*Барашнев Ю.И.* Перинатальная неврология. — М. : Триада-Х., 2001. — 638 с.

*Басаргина Е.Н.* Патогенетические основы лечения сердечной недостаточности у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2003. — Т. 48, № 1. — С. 38–43.

*Володин Н.Н., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. и др.* Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом : метод. рекомендации. — М. : РАСПМ МЗ РФ, 2001. — 66 с.

*Володин Н.Н., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. и др.* Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. — М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 100 с.

*Володин Н.Н., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. и др.* Сепсис новорожденных и доказательная медицинская практика — новый подход к повышению качества медицинской помощи // Педиатрия. — 2003. — № 5. — С. 56–59.

*Володин Н.Н., Касихина С.А.* Актуальность проблемы нозокомиальных инфекций в неонатологии // Вопр. гин., акуш. и перинатол. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 74–78.

*Володин Н.Н., Сидоренко С.В., Белобородова Н.В. и др.* Гнойные менингиты у новорожденных. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. — М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. — 34 с.

*Дементьева Г.М.* Пульмонологические проблемы в неонатологии // Пульмонология. — 2002. — № 12. — С. 6–12.

*Затикян Е.П.* Кардиология плода и новорожденного. — М. : Инфо-Медиа, 1996. — 184 с.

*Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В.* Сепсис у детей. — М. : Издатель Мокеев, 2001. — 368 с.

*Краснопольский В.И., Федорова М.В., Малиновская В.В. и др.* Прогностические критерии и алгоритм интерферонкорректирующей терапии при вирусных и бактериальных инфекциях у беременных и новорожденных: метод. рекомендации. — М., 2000. — 18 с.

*Красовская Т.В., Белобородова Н.В.* Хирургическая инфекция у новорожденных. — М. : Медицина, 1993. — 223 с.

*Кулаков В.И., Вихляева Е.П., Байбарина Е.Н. и др.* Перинатальный аудит при преждевременных родах. — М. ; Эдинбург : Водолей Publishers, 2005. — 223 с.

*Неонатология* / под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннигам. — М. : Медицина, 1995. — 636 с.

*Новикова Е.Ч., Полякова Г.П.* Инфекционная патология плода и новорожденного. — М. : Медицина, 1979. — 221 с.

*Острая почечная недостаточность у новорожденных. Стандарты диагностики и лечения* / под ред. А.Г. Антонова. — М. : Сфера, 2000. — 30 с.

*Руководство по неонатологии* / под ред. Г.В. Яцык. — М. : Гардарики, 2004. — 333 с.

*Сидельникова В.М., Антонов А.Г.* Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. — М. : Триада-Х, 2004. — 191 с.

*Самсыгина Г.А.* Гнойно-воспалительные заболевания новорожденных (этиология, факторы риска, клинико-иммунологические критерии диагноза и тактики лечения) : дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1986.

*Современная терапия в неонатологии* / под ред. Н.П. Шабалова. — М.: Медпресс, 2000. — 261 с.

*Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б. и др.* Асфиксия новорожденных. — 3-е изд. перераб. и доп. — М. : Медпресс-информ, 2003. — 357 с.

*Alpay F., Sarici S., Okutan V. et al.* High dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune hemolytic jaundice // *Acta Paediatr.* — 1999. — Vol. 88. — P. 216–219.

*Conde-Agudelo A., Diaz-Rosselo J.L., Belizan J.M.* Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants // *Cochrane Library.* — 2004. — Issue 4.

*Jobe A.H., Bancalari E.* Bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163, N 7. — P. 1723–1729.

*Myara M.* Early changes in cutaneous bilirubin and serum bilirubin isomers during intensive phototherapy of jaundiced neonates with blue and green light // *Biol. Neonate.* — 1997. — Vol. 71, N 2. — P. 75–82.

*Volpe J.J.* Neurology of the Newborn. — N.Y. : W.B. Saunders, 2001. — 912 p.

*Welliver R.C., Mc Laughlin S.* Unique epidemiology of nosocomial infections in a children's hospital // *Am. J. Dis. Child.* — 1994. — Vol. 138. — P. 131–135.