

В.И.Кулаков, Л.Е.Мурашко



ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

“Медицина”

В.И.Кулаков, Л.Е.Мурашко

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ



Москва
"Медицина"
2002

УДК 618.396
ББК 57.16
К 88

Кулаков В.И., Мурашко Л.Е.

К 88 Преждевременные роды.— М.: Медицина, 2002.— 176 с.
ISBN 5-225-04133-7

Представлены новые данные, касающиеся диагностики и ведения самопроизвольных преждевременных родов, угрожающих преждевременных родов и преждевременных родов при разрыве амниона. Приведенные сведения помогают выявить признаки, подтверждающие диагноз преждевременных родов на сроке 28—37 нед беременности, а также сопутствующие факторы и заболевания, определить состояние плода, провести дополнительные методы исследования, включая УЗИ, после чего приступить к лекарственной терапии. Использование токолитических препаратов нередко позволяет отсрочить роды на значительное время и улучшить прогноз для ребенка. В специальном разделе освещены патологии плода и новорожденного, приведены результаты наблюдений недоношенных детей с малым гестационным возрастом и низкой массой тела. Указаны методы обследования женщин с привычным поздним невынашиванием беременности в анамнезе.

Для акушеров, гинекологов, неонатологов, врачей общей практики.

ББК 57.16

V.I. Kulakov, L.Ye. Murashko

Premature delivery.— Moscow: Meditsina Publishers, 2002.
ISBN 5-225-04133-7

Presents new data on the diagnosis and management of spontaneous premature delivery, threatened premature delivery, and dry labor. These data will help the physician detect the signs which confirm the diagnosis of premature delivery at weeks 28-37 of gestation and evaluate concomitant factors and diseases, fetal state, carry out accessory investigations, including ultrasonic examination, and start drug therapy. Treatment with tocolytic drugs often helps essentially delay the delivery and improve the prognosis for the newborn.

A special section is devoted to fetal and neonatal diseases. Results of observations of premature infants with low gestation age and weight are presented. Methods for examination of women with a history of recurrent spontaneous abortions at late terms are listed.

Addressed to obstetricians, gynecologists, neonatologists, and general practitioners.

ISBN 5-225-04133-7

© В.И.Кулаков, Л.Е.Мурашко, 2002

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.



**Boehringer
Ingelheim**

**Книга опубликована при спонсорской поддержке
компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ»**

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Клинико-статистический анализ самопроизвольных преждевременных родов	6
Глава 2. Патогенез, клиника, тактика ведения преждевременных родов	26
2.1. Патогенез преждевременных родов	26
2.2. Механизмы регуляции родовой деятельности при своевременных и преждевременных родах	31
2.3. Участие щелевых контактов в регуляции родовой деятельности	35
2.4. Гормональная регуляция проницаемости щелевых контактов в миометрии	37
2.5. Диагностика и методы оценки сократительной деятельности матки при преждевременных родах	40
2.6. Клиническая характеристика начавшихся преждевременных родов (проспективная группа)	42
2.7. Клиническое течение преждевременных родов и показатели сократительной деятельности матки	45
Глава 3. Тактика ведения быстрых преждевременных родов	54
Глава 4. Влияние преждевременных родов на плод и диагностика его состояния при преждевременных родах	60
4.1. Респираторный дистресс-синдром	62
4.2. Кесарево сечение	65
4.3. Клиническая характеристика новорожденных и КТГ плодов во время преждевременных родов	69
Глава 5. Морфофункциональные особенности плаценты при преждевременных родах	80
Глава 6. Биохимические изменения при преждевременных родах	87
6.1. Методика биохимических исследований	90
Глава 7. Клиника, ведение преждевременных родов, осложненных разрывом амниона	109
Глава 8. Тактика ведения угрожающих преждевременных родов	120
8.1. Клиническое течение беременности и исход родов для матери и плода у женщин с угрожающими преждевременными родами	123
8.2. Биохимические показатели при угрожающих преждевременных родах	128
8.3. Результаты исследования биохимических показателей и прогестерона у женщин с угрожающими преждевременными родами	130
Глава 9. Результаты наблюдений недоношенных детей с малым гестационным возрастом и малой массой тела	145
Глава 10. Обследование женщин с привычным поздним невынашиванием беременности в анамнезе	152
Заключение	164
Список литературы	168

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	— адrenокортикотропный гормон
БР	— базальный ритм
ГБО	— гипербарическая оксигенация
КОС	— кислотно-основное состояние
КТГ	— кардиотокограмма
ОРП	— общие рецепторы прогестерона
ОРЭ	— общие рецепторы эстрогена
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ППИ	— плацентарно-плодовый индекс
ППНБ	— привычное позднее невынашивание беременности
ПР	— преждевременные роды
РП	— рецепторы прогестерона
РЭ	— рецепторы эстрогенов
СДМ	— сократительная деятельность матки
СДР	— синдром дыхательных расстройств
СМС	— сила маточных сокращений
СР	— своевременные роды
СРЭ	— суммарные рецепторы эстрогенов
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЦРП	— цитоплазматические рецепторы прогестерона
ЦРЭ	— цитоплазматические рецепторы эстрогенов
ЧЭНС	— чрескожная электронейростимуляция
ЭДТА	— этилендиаминтетрауксусная кислота
ЯРП	— ядерные рецепторы прогестерона
ЯРЭ	— ядерные рецепторы эстрогенов

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды — это роды, которые произошли до 37-й недели беременности, считая от первого дня последней менструации, при этом масса тела новорожденного не превышает 2500 г, длина тела до 48 см. Преждевременные роды встречаются более чем в 5 % рождений (4—12 %, по данным различных авторов).

Проблема преждевременных родов занимает одно из ведущих мест в современном акушерстве, так как определяет уровень перинатальной заболеваемости и смертности. По рекомендации ВОЗ учет перинатальной смертности осуществляется с 22-й недели беременности при массе плода 500 г и более.

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. Перинатальная смертность недоношенных новорожденных в 33 раза выше по сравнению с этим показателем у доношенных.

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

Причины возникновения преждевременных родов тесно связаны с демографическими, медико-биологическими и клиническими факторами, которые необходимо учитывать при изучении данной патологии.

Несмотря на многообразие этиологических факторов преждевременных родов, некоторые авторы указывают на значительное число преждевременных родов «неясной этиологии» (17—58 %).

КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Нами проведен ретроспективный анализ течения 1000 самопроизвольных преждевременных родов в период с 01.01.85 г. по 23.09.85 г. в специализированном по преждевременным родам родильном доме Москвы. Из 1000 родов в 73 наблюдениях беременность была многоплодной (71 двойня, 2 тройни). Таким образом, нами учтен анализ исходов родов для 1075 плодов и новорожденных. При этом все женщины были разделены на 3 группы в зависимости от срока гестации. Учитывая, что в настоящее время большое внимание уделяется проблеме выхаживания детей с малой массой тела при рождении, учет перинатальной смертности осуществляется при массе плода 500 г и более, в связи с чем в I группу мы отнесли пациенток, беременность у которых прерывалась в сроки 22—27 нед. Женщины с прерыванием беременности в сроки 28—32 нед составили II группу, III группу — со сроком 33—36 нед. В контрольную группу вошли 100 беременных, поступивших на роды при сроке беременности 38—40 нед, у которых данная беременность протекала без угрозы прерывания.

Для более глубокого анализа факторов риска перинатальной смертности все женщины каждой группы были разделены на 2 подгруппы: подгруппу А составили женщины, дети которых погибли в перинатальном периоде, а подгруппу В — матери новорожденных, переживших перинатальный период.

Нами установлено, что наиболее часто (55,3 %) преждевременные роды наступали в 33—36 нед беременности; в срок 28—32 нед такие случаи составили 39 %, тогда как в срок 22—27 нед прерывание беременности отмечено только в 5,7 % случаев.

У первородящих женщин преждевременные роды встречались чаще, чем у повторнородящих (55,3 и 44,7 % соответственно), при этом среди первородящих женщин 32,2 % составили первобеременные и 23,1 % — повторнобеременные. В контрольной группе первобеременных было 42,7 %, повторнобеременных первородящих — 22,7 %, повторнородящих — 34,5 %.

Таким образом, каждая третья женщина с преждевременными родами была первобеременной. Интересно отметить, что повторнородящих в группе женщин, у которых беременность прерывалась в срок до 28 нед, было больше, чем среди пациенток, у которых прерывание беременности произошло в более поздние сроки — 33—36 нед: так, в первой группе повторнородящих было 54,4 %, во второй — 47,2 % и в третьей — 42 %.

Возраст женщин колебался от 16 до 40 лет и в среднем составлял 25,6 года у женщин с преждевременными родами и 24,2 года — у женщин контрольной группы. Статистически достоверное различие выявлено в группе первобеременных, где почти каждая пятая женщина с преждевременными родами была моложе 20 лет (19,3 %), тогда как в контрольной группе таких женщин было только 4,3 % ($p < 0,02$; табл. 1.1).

Таблица 1.1

**Возраст женщин с преждевременными родами
в зависимости от исхода родов для плода**

Возраст	Подгруппа			
	А		Б	
	абс. число	%	абс. число	%
До 20	31	13,9*	38	4,9
21—25	70	31,4	343	44,2
26—30	67	30,0	216	27,8
31—35	35	15,7	102	13,1
36 и более	20	8,9	78	10,0
Всего...	223	100	777	100

* $p < 0,05$.

Данные литературы относительно влияния возраста матери на возникновение преждевременных родов разноречивы. Одни авторы считают, что у женщин моложе 20 лет и старше 35 лет имеется повышенный риск недонашивания беременности. По мнению других авторов, корреляционная зависимость между возрастом матери и продолжительностью беременности отсутствует.

При распределении женщин по возрасту в зависимости от исхода родов для плода видно, что среди женщин с перинатальными потерями почти в 3 раза чаще встречались женщины в возрасте до 20 лет, что обязательно должно учитываться при формировании групп риска.

При изучении социальных факторов у женщин с преждевременными родами было установлено, что почти у каждой шестой женщины (15,6 %) брак не был зарегистрирован — это приблизительно в 4 раза чаще, чем у женщин, рожавших в срок (4,5 %; $p < 0,01$), и согласуется с мнением других авторов.

Риск преждевременных родов у подростков, судя по работам английских ученых, в большей степени связан с социальными и поведенческими привычками, нежели биологическими факторами [Zuckerman H., 1984]. Что же касается женщин после 35 лет, то неясно, чем вызван увеличивающийся риск — возрастом или заболеваниями, приводящими к осложнениям беременности и ятрогенным преждевременным родам [Lehman, Chism, 1987].

Анализируя данные о менструальной функции женщин изучаемых групп, мы не выявили значительных различий; так, средний возраст менархе у женщин с недонашиванием составил 13,28 и при своевременных родах — 13,15 года, альгодисменорея встречалась у 26,7 % женщин с недонашиванием, тогда как в контрольной группе — у 1,7 %. Этот факт представляется нам интересным, так как у женщин с альгодисменореей вырабатывается повышенное количество эндогенных простагландинов, которые вызывают повышенную сократительную активность миометрия. По-видимому, у женщин с серьезными нарушениями становления менструальной функции беременность прерывается в более ранние сроки — в I триместре; аналогичные данные приводят и другие авторы. При изучении анамнеза обращает на себя внимание высокая частота инфекционно-аллергических заболеваний, особенно хронического тонзиллита, у женщин с недонашиванием. Среди них это заболевание отмечено в 40,6 % случаев, что превышает показатели в контрольной группе в 2 раза (21,1 %). Другие авторы также указывают на важную роль инфекционно-аллергических заболеваний.

Анализ исхода предыдущих беременностей у женщин с преждевременными родами показал, что акушерский анамнез у них отягощен больше, чем в контрольной группе. Если число женщин, имевших в анамнезе от одной до трех беременностей, в группе с преждевременными родами и своевременно родивших достоверно не различалось, то в группе обследованных с 4 беременностями в анамнезе и более преждевременно родивших было значительно больше (18,2 %), чем женщин, родивших своевременно (7,2 %; $p < 0,01$). Таким образом, по мере увеличения числа беременностей возникает риск развития преждевременных родов.

Как показал анализ исхода предшествующих беременностей, у каждой второй женщины (47,5 %) с преждевременными родами в анамнезе было выявлено искусственное прерывание беременности, тогда как у женщин, родивших своевременно,

этот показатель значительно ниже (31,8 %; $p < 0,001$). При этом среди женщин с преждевременными родами искусственный аборт при первой беременности был произведен у каждой пятой пациентки (19,9 %), в то время как при своевременных родах — у каждой десятой (11,8 %; $p < 0,05$).

Кроме того, по нашим данным, у каждой пятой женщины (21,3 %) с преждевременными родами в анамнезе были самопроизвольные выкидыши в различные сроки беременности, а у 11,8 % — преждевременные роды. Таким образом, риск недонашивания беременности повышается с увеличением числа беременностей в анамнезе, особенно при сочетании искусственного аборта и преждевременных родов. Влияние искусственного аборта на частоту преждевременных родов расценивается различными авторами по-разному. Так, одни авторы считают, что наличие одного неосложненного аборта в анамнезе статистически не влияет на частоту преждевременного прерывания беременности в III триместре. В то же время исследования других авторов свидетельствуют о возрастании возможности возникновения преждевременных родов у женщин с искусственными абортами в анамнезе.

Интересно отметить, что отягощенный акушерский анамнез в связи с перинатальной смертностью мы обнаружили у 49,6 % женщин с летальным исходом для плода и у 66,9 % женщин с благоприятным исходом родов. В то же время среди женщин с неблагоприятным исходом родов для плода было много первобеременных, что, по-видимому, говорит о недостаточном их наблюдении в женской консультации и нерациональном ведении первых родов (табл. 1.2).

Экстрагенитальная патология встречалась у 38,2 % женщин с преждевременными родами и у 27 % женщин, родивших в срок ($p < 0,05$). Следует отметить, что наиболее частой патологией (10,1 %) был пиелонефрит, который выявлялся почти в

Таблица 1.2

Экстрагенитальная патология у женщин с преждевременными родами (в процентах)

Соматические заболевания	Подгруппа	
	А	Б
Хронический тонзиллит	10,3	8,2
Заболевания почек	14,8	10,0
» органов дыхания	4,4	10,0
» желудочно-кишечного тракта	4,0	5,1
» сердечно-сосудистой системы	12,0	11,3
Всего...	45,5	44,4

5 раз чаще, чем у женщин, родивших своевременно (1,8 %; $p < 0,01$). Гипертоническая болезнь и вегетососудистая дистония наблюдались примерно одинаково как в группе женщин с преждевременными родами (7,7 %), так и своевременно родивших (5,4 %). Тем не менее разницы в количестве экстрагенитальной патологии среди женщин с перинатальными потерями и благополучно родивших не установлено (табл. 1.3).

Таблица 1.3

Перенесенные гинекологические заболевания

Нозологическая форма	Группа женщин			Всего (n=1000), %	Контроль (n=100), %
	I (n=57), %	II (n=390), %	III (n=553), %		
Хроническое воспаление придатков	15,8	15,1	11,9	13,4	10,0
Эрозия шейки матки	17,5	24,1	23,3	23,3	15,5
Кольпит	5,3	4,6	4,9	4,8	3,6
Эндометрит	7,0	2,6	3,1	3,1	1,8
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
Операции на яичниках	3,5	2,3	1,6	2,0	0,9
Дисфункция яичников	8,8	5,1	6,1	6,7	2,7
Всего...	66,7	64,1	59,5	62,5	42,6

Примечание. Группы женщин в зависимости от сроков прерывания беременности: I группа — 22—27 нед; II группа — 28—32 нед; III группа — 33—36 нед.

Частота гинекологических заболеваний у пациенток с преждевременными родами составила 62,5 %, что достоверно выше, чем среди женщин, родивших своевременно (42,6 %; $p < 0,02$).

Как видно из табл. 1,3, в структуре гинекологических заболеваний у 44,6 % женщин с преждевременными родами были в анамнезе воспалительные заболевания (аднексит, эрозия шейки матки, эндометрит, кольпит). Многие авторы указывают на важную роль генитальной инфекции в этиологии преждевременных родов. Особая роль при этом принадлежит хламидийной и микоплазменной инфекции.

Среди факторов прерывания беременности значимое место занимают осложнения и заболевания, перенесенные в процессе данной беременности. В структуре осложнений преобладает (31,5 %) угроза прерывания беременности до 28 нед, при этом почти каждая четвертая женщина была госпитализирована в стационар. В I группе это осложнение встречалось почти у каждой второй пациентки (42 %). Угроза прерывания беременности в срок 28—36 нед встречалась у 63 % беременных женщин; на важность этого момента обратили внимание и другие авторы.

Истмико-цервикальная недостаточность выявлена у 3,8 % обследованных женщин II и III групп, а в I группе данная патология наблюдалась у 10,5 % пациенток, что скорее всего связано с травмой шейки матки, возникающей после искусственного аборта, и может быть причиной недонашивания. Искусственный аборт влечет за собой повреждение рецепторного аппарата эндометрия, истмико-цервикальную недостаточность, возникновение воспалительных заболеваний. Однако истмико-цервикальная недостаточность как причина недонашивания, по нашему мнению, в большей мере характерна для прерывания беременности до 28 нед.

По мнению западных специалистов, биопсия шейки матки вызывает риск преждевременных родов [Heffner et al., 1993]. Недавние исследования показали, что преждевременные роды у женщин после лазерной биопсии шейки матки составили 38 % по сравнению с 6 % в обычных случаях [Hagen, Skjeldestad, 1993].

Почти каждая третья пациентка (27,2 %) с преждевременными родами перенесла во время беременности острое респираторное заболевание или другие вирусные инфекции, которые чаще встречались в I и во II триместрах беременности. На роль вирусной инфекции при преждевременных родах указывали и другие авторы.

Такие осложнения течения родов, как тазовое предлежание (11,5 %), многоплодие (7,3 %), неправильное положение плода (3,3 %), чаще развивались у женщин с преждевременными родами по сравнению с женщинами, родившими в срок. В I группе тазовое предлежание было у 31,4 % женщин, во II — у 14,1 % и в III — у 7,8 % беременных; многоплодие — соответственно у 17,6; 9,1; 5,1 % (табл. 1.4).

Таким образом, многоплодная беременность и тазовое предлежание были почти у каждой второй женщины с прерыванием беременности в сроки 22—27 нед. С увеличением срока беременности частота данных осложнений достоверно снижалась ($p < 0,001$). Интересно отметить, что в случаях смерти новорожденных в неонатальном периоде процент неправильных предлежаний (тазовое, косое, поперечное) был в 5 раз выше, чем среди выживших новорожденных. Многоплодная

**Зависимость перинатальных потерь от характера
предлежания плода при преждевременных родах**

Характер предлежаний	Подгруппа				Итого	
	А		Б		абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%		
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

беременность у женщин с летальным исходом для плода встречалась более чем в 2 раза чаще, чем среди новорожденных с благоприятным исходом родов (12,5 и 5,8 % соответственно). Именно поэтому многоплодную беременность нередко относят к фактору риска возникновения преждевременных родов, перинатальных осложнений и смертности. Механизм развязывания сократительной деятельности перерастянутой матки при этом связан с перераздражением рецепторов матки. Высокая смертность новорожденных, погибших в неонатальном периоде при преждевременных родах в тазовом предлежании, возможно, связана с несовершенством ангиоархитектоники мозга маловесных детей, повышающим опасность внутрижелудочковых и других внутрочерепных кровоизлияний, что согласуется с данными других авторов. Таким образом, предлежание плода и многоплодная беременность являются важными факторами, определяющими исход преждевременных родов.

Спектр маточных нарушений, связанных с нарушением абсорбции, выявлен V.C. Buttram, W.E. Gibbons (1979), A. Golan и др. (1989) в 0,5—5 % беременностей. В исследованиях, проведенных этими же авторами, среди 627 беременных у 286 из них случаи преждевременных родов составили 22 %.

В отдельных работах отмечено увеличение маточной активности в течение 24—48 ч перед преждевременными родами [Bell R., 1983; Kats M. et al., 1986]. Исследование женщин, у которых наложен круговой шов при цервикальной недостаточности во время текущей беременности, показало, что имело место постепенное, а затем резкое (в течение 24 ч) возрастание маточной активности [Robichaux A.J. et al., 1990].

Одним из важных факторов, определяющих исход родов для недоношенного ребенка, является характер родовой деятельности (табл. 1.5). При анализе длительного родового акта у женщин с преждевременными родами обращает на себя внимание тот

факт, что у каждой третьей женщины (36,4 %), родившей через естественные родовые пути, роды осложнились быстрым или стремительным их течением, у 23 женщин (2,3 %) роды протекали настолько быстро, что произошли вне родильного дома, что не противоречит данным других авторов.

Таблица 1.5

Характер и продолжительность преждевременных родов

Продолжительность родов, ч	Подгруппа		Итого
	А, абс. число	Б, абс. число	
Менее 6			
Первородящие	32	80	
Повторнородящие	36	94	
Всего...	68 (32,7 %)	174 (24,4 %)	242 (26,3 %)
6—12			
Первородящие	52	267	
Повторнородящие	66	137	
Всего...	118 (56,7 %)	404 (56,8 %)	522 (56,8 %)
12—16			
Первородящие	7	54	
Повторнородящие	10	67	
Всего...	17 (8,2 %)	121 (16 %)	138 (15,0 %)
Более 16			
Первородящие	2	5	
Повторнородящие	3	7	
Всего...	5 (2,4 %)	12 (2,4 %)	17 (1,8 %)
Итого...	208 (100 %)	711 (100 %)	919* (100 %)

*В 81 наблюдении информация о продолжительности родов отсутствовала.

Слабость родовой деятельности наблюдали только у 2,1 % преждевременно родивших женщин, что достоверно меньше, чем у женщин, родивших в срок. Другие авторы приводят более высокий процент слабости родовой деятельности (до 25 %), что, скорее всего, объясняется тем, что в их исследованиях не проводили отдельного анализа самопроизвольных и индуцированных преждевременных родов.

Средняя продолжительность преждевременных родов составила 7,5 ч у первородящих и 5,6 ч у повторнородящих, что до-

стоверно меньше, чем при своевременных родах (соответственно 10,2 ч, $p < 0,001$; 7,3 ч, $p < 0,05$). Полученные нами данные о длительности течения преждевременных родов отличаются от показателей других авторов, приводивших более продолжительное даже по сравнению со своевременными родами время их течения; вероятно, это связано с тем, что в их исследовании были и индуцированные преждевременные роды, при которых нейрогуморальные и нейроэндокринные механизмы регуляции родовых сил еще не подготовлены.

Вызывает интерес зависимость исхода преждевременных родов от их длительности (см. табл. 1.5): каждый третий новорожденный с летальным исходом (32,7 %) родился при быстрых или стремительных родах, тогда как в группе выживших новорожденных — каждый четвертый (24,5 %). По-видимому, характер родов является одним из ведущих факторов, определяющих исход родов для недоношенного ребенка. Высокая перинатальная смертность при преждевременных, особенно быстрых преждевременных, родах заставляет обратить внимание на способ родоразрешения при этой патологии. Так, одни авторы считают необходимым абдоминальное родоразрешение при преждевременных родах, другие, не получив хороших результатов при кесаревом сечении, полагают, что родоразрешение возможно через естественные родовые пути; по мнению третьих, кесарево сечение показано только при тазовом предлежании и при массе плода менее 1500 г.

Важным фактором, определяющим исход родов для плода, является отслойка нормально расположенной плаценты. У женщин с неблагоприятным исходом родов для плода эта патология встречалась чаще, чем в группе выживших новорожденных (24 и 14 % соответственно; $p < 0,05$). Течение послеродового и раннего послеродового периодов у женщин с преждевременными родами в 2,5 раза чаще осложнялось нарушением процессов прикрепления и отделения плаценты. Гипотоническое кровотечение наблюдалось у 2,4 % преждевременно родивших женщин (табл. 1.6). Число оперативных вмешательств (ручное обследование стенок послеродовой матки) было произведено у 18,4 % женщин с преждевременными родами против 9,1 % — при своевременных родах ($p < 0,02$).

Операция кесарева сечения была произведена у 5,6 % женщин. Среди женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в 29,3 % случаев было выполнено абдоминальное родоразрешение, а 70,7 % женщин родили через естественные родовые пути (табл. 1.7).

Как показали проведенные исследования, перинатальные потери после оперативного родоразрешения и при родах через естественные родовые пути примерно одинаковые (21,6 %). Возможно, это связано с тем, что кесарево сечение часто производилось по жизненным показаниям со стороны матери.

Таблица 1.6

**Частота осложнений в родах у женщин
с прерыванием беременности в сроки 22—36 нед**

Вид осложнений	Группа женщин						Всего (n=977)		Контроль (n=110)	
	I (n=51)		II (n=376)		III (n=550)		абс. число	%	абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%				
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	7,2
Преждевременная отслойка нормально расположенной 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	17,5	50	13,3	38	6,9	97	9,9	6	5,5
Гипотоническое кровотечение	3	5,9	9	2,4	11	2,0	23	2,4	—	—
Хориоамнионит	6	11,8	46	12,2	36	6,6	88	9,0	—	—

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

Таблица 1.7

**Показания к операции кесарева сечения
при преждевременных родах с учетом исхода родов для плода**

Показания	Подгруппа	
	А	Б
Преждевременная отслойка плаценты	3	14
Предлежание плаценты	5	17
Кесарево сечение с началом родовой деятельности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом	1	10

Показания	Подгруппа	
	А	Б
Несостоятельность рубца на матке	4	2
Угроза разрыва матки	—	2
Косое положение плода	—	6
Узкий таз	—	2
Выпадение петель пуповины	—	1
Слабость родовой деятельности	—	1
Всего...	13	45

Анализ исхода родов для женщин с преждевременным прерыванием беременности показал, что перинатальная смертность определяется сроком гестации и массой тела плода. Чем меньше срок гестации и масса тела плода, тем выше перинатальная смертность (табл. 1.8).

Таблица 1.8

Перинатальная смертность в зависимости от массы тела плода и новорожденного (на 1000 родившихся в данной весовой группе)

Масса тела при рождении, г	Родились				Умерли в течение 0—7 сут		Перинатальная смертность, ‰
	живыми		мертвыми		абс. число	‰	
	абс. число	‰	абс. число	‰			
До 999	50	735	18	264,7	40	588,2	854,94
1000—1499	153	854	26	145,2	64	385,0	502,8
1500—1999	322	967	11	33,0	40	120,1	153,15
2000—2499	353	983	6	12,0	15	41,8	58,49
2500 и более	136	1000	—	—	3	22,05	22,05
Всего...	1014	943,2	61	56,7	162	150,7	207,4

Из табл. 1.8 видно, что перинатальная смертность составила для всей группы 207,4 ‰, однако если не учитывать плоды до 999,0 г, то перинатальная смертность составит 163,2 ‰.

В сроке гестации 28—36 нед мертвыми родилось 43 новорожденных (43 ‰). В 37 случаях причиной мертворождения, по данным патологоанатомического вскрытия, явились асфиксия в анте- и интранатальном периодах, связанная с нарушением маточно-плацентарного кровообращения; патология

пуловины, врожденные аномалии развития плода — в 4 случаях; отечная форма гемолитической болезни, родовая травма (по 1 наблюдению). При этом наибольшее число мертворождений было в сроке гестации 29—33 нед (табл. 1.9).

Таблица 1.9

Структура мертворождаемости в зависимости от массы тела при рождении (в процентах к общему числу плодов)

Причина смерти	Масса тела при рождении, г			Всего мертворожденных
	1000—1499	1500—1999	2000—2499	
Асфиксия	64,9	24,3	10,8	37
Врожденные аномалии	50,0	25,0	25,0	4
Отечная форма гемолитической болезни	—	1,0	—	1
Родовая травма	—	—	1,0	1
Процент к общему числу	60,4	25,6	13,9	43

В раннем неонатальном периоде из общего числа родившихся в сроке 22—27 нед погибло 39 плодов (600 ‰), в сроке 28—32 нед — 96 (224,2 ‰) и в сроке 33—36 нед — 27 новорожденных (46,4 ‰). В табл. 1.10 рассмотрены причины ранней неонатальной смертности в зависимости от массы тела плода при рождении.

Одной из основных причин ранней неонатальной смертности недоношенных новорожденных является кровоизлияние в желудочки головного мозга (см. табл. 1.10), причем наиболее часто это осложнение встречается у новорожденных с массой тела менее 1500 г (69 %). Синдром дыхательных расстройств более выражен у новорожденных с массой тела менее 2000 (84,2 %).

Интересная закономерность выявлена нами среди новорожденных, погибших в раннем неонатальном периоде: мальчиков оказалось в 2 раза больше, чем девочек (70,7 и 29,3 % соответственно). Однако подобные закономерности не отмечены в группе новорожденных, родившихся мертвыми (44,3 % мальчиков и 55,7 % девочек).

Таким образом, как показал анализ патологических процессов, явившихся непосредственной причиной мертворождения недоношенных новорожденных, асфиксия — наиболее часто встречающееся явление, связанное, по-видимому, с большим процентом осложнений во время беременности: токсикозами,

**Структура ранней неонатальной смертности
в зависимости от массы тела плода при рождении
(в % к общему числу новорожденных)**

Причина смерти	Масса тела плода при рождении, г					Итого	
	менее 1000	1000—1499	1500—1999	2000—2499	2500 и более	абс. число	% к общему числу
Кровоизлияние в желудочки головного мозга	1,7	69,0	22,4	5,2	1,7	57	46,7
Синдром дыхательных расстройств	—	36,8	47,4	15,8	—	19	15,5
Пневмония	—	29,4	41,2	23,5	5,9	17	13,9
Родовая травма	—	50,0	40,0	10,0	—	10	8,2
Асфиксия	—	28,6	28,6	42,8	—	7	5,7
Синдром массивной аспирации	—	40,0	20,0	20,0	20,0	5	4,1
Врожденные anomalies	—	25,0	75,0	—	—	4	3,2
Внутриутробная инфекция	—	66,7	33,3	—	—	2	2,4

инфекциями, угрозой прерывания беременности, преждевременной отслойкой плаценты, кровотечением. Высокая значимость асфиксии как причины мертворождения недоношенных новорожденных признается рядом авторов и согласуется с нашими представлениями. Кроме того, ретроспективное исследование показало, что кровоизлияния в желудочки головного мозга явились причиной смерти в раннем неонатальном периоде почти у каждого второго новорожденного (41,7 %). При этом у 53 (91,3 %) из 58 умерших по этой причине масса тела была менее 1500 г; вероятно, кровоизлияние в желудочки головного мозга у них следует объяснить незрелостью сосудов головного мозга.

Важное значение для патогенеза нарушения мозгового кровообращения имеют особенности развития структуры сосудов мозга недоношенных плодов и новорожденных, прежде всего наличие субэпидимального зародышевого слоя, расположенного главным образом над головой и телом хвостатого ядра, которое прогрессивно истончается после 30-й недели и почти полностью исчезает к 36-й неделе беременности. Эта область является источником 80 % всех внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных детей. При этом у половины всех детей, родившихся до 32-й недели беременности и умерших от различных причин, при посмертном обследовании обнаружи-

вают разные степени кровоизлияний в области зародышевого слоя или внутри желудочков его. У детей, родившихся после 36-й недели беременности, частота таких кровоизлияний резко снижается.

Представленный ретроспективный анализ не является популяционным исследованием, а проведен на примере пациенток специализированного родильного дома. Тем не менее исследование показало, что факторы риска преждевременных родов сопоставимы с факторами риска, полученными в исследовании, выполненном на популяционном уровне.

Итак, ретроспективный анализ 1000 преждевременных родов показал, что в сроки 33—36 нед беременности преждевременные роды встречаются почти в 1,5 раза чаще, чем в сроки 28—32 нед беременности (55,3 и 39 % соответственно). При этом каждая 3-я роженица была первобеременной, что должно учитываться при формировании групп риска. По данным других авторов, каждая 2-я роженица с преждевременными родами являлась первобеременной. Среди повторнородящих наибольший процент (54,4 %) составляют женщины с прерыванием беременности в сроки 28 нед.

Анализ возраста обследованных женщин свидетельствовал о том, что каждая 5-я первобеременная с преждевременными родами была моложе 20 лет, тогда как процент женщин в возрасте 35 лет и старше в группах преждевременно и своевременно родивших достоверно не различались.

Данные литературы относительно влияния возраста матери на возникновение преждевременных родов разноречивы. Так, одни авторы считают, что у женщин моложе 20 лет и старше 35 лет имеется повышенный риск недонашивания беременности. По мнению других авторов, корреляционная зависимость между возрастом матери и продолжительностью беременности отсутствует.

Риск возникновения преждевременных родов, по нашим наблюдениям, выше у незамужних женщин, что согласуется с мнением некоторых авторов. В нашем исследовании каждая 6-я роженица (15,6 %) была не замужем, что в 3 раза чаще по сравнению с женщинами, родившими в срок (4,5 %).

Различий в становлении менструальной функции и оценке инфекционного индекса мы не обнаружили. По-видимому, у женщин с серьезными нарушениями становления менструальной функции, высоким инфекционным индексом, особенно в критические периоды становления организма, беременность, как правило, прерывается в ранние сроки — в I триместре.

Риск недонашивания беременности повышается с увеличением числа беременностей в анамнезе. Сочетание искусственного аборта и преждевременных родов является наиболее достоверным фактором наступления преждевременных родов.

Влияние искусственного аборта на частоту преждевременных родов расценивается различными авторами по-разному. Так, наличие одного неосложненного аборта в анамнезе статистически не влияет на частоту преждевременного прерывания беременности в III триместре.

По полученным нами данным, существует прямая зависимость преждевременных родов от искусственного прерывания беременности в анамнезе, что, по-видимому, связано с осложнениями, возникающими после аборта. В нашем исследовании у каждой второй женщины с преждевременными родами (47,5 %) в анамнезе имелись указания на искусственное прерывание беременности, тогда как у своевременно родивших этот показатель достоверно ниже (31,8 %).

Среди факторов риска преждевременных родов важная роль принадлежит воспалительным заболеваниям половых органов. В структуре гинекологических заболеваний у 44,6 % женщин с преждевременными родами в анамнезе имелись воспалительные заболевания (аднексит, эрозия шейки матки, эндометрит). Многие авторы указывают на важную роль генитальной инфекции в этиологии преждевременных родов, особая роль при этом принадлежит хламидийной и микоплазменной инфекции.

Среди экстрагенитальной патологии на первом месте находятся инфекции мочевыводящих путей, причем, по нашим наблюдениям, они почти в 6 раз чаще встречаются при преждевременных родах, чем при своевременных, что согласуется с мнением других авторов.

В анамнезе женщин с преждевременными родами отмечена высокая частота инфекционно-аллергических заболеваний в детском и зрелом возрасте. Среди этих заболеваний особое место занимает хронический тонзиллит с частыми обострениями. Им страдали 40,6 % женщин, тогда как у женщин контрольной группы хронический тонзиллит встречался в 2 раза реже. Другие авторы также указывают на важную роль инфекционно-аллергических заболеваний.

Влияния иной экстрагенитальной патологии на развитие преждевременных родов нами не выявлено. По-видимому, это обусловлено тем, что беременные с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы и другой тяжелой экстрагенитальной патологией лечились и рожали в специализированных стационарах.

Среди факторов риска возникновения преждевременных родов большое значение имеют осложнения и заболевания в течении данной беременности. Так, в нашем исследовании у каждой 3-й беременной была угроза прерывания, и почти у каждой 2-й женщины это осложнение встречалось при прерывании беременности до 27 нед. Кроме того, частым осложнением в родах было дородовое излитие околоплодных вод. При

преждевременных родах оно встречалось в 51,4 %, при своевременных — в 25 % случаев.

Наступление преждевременных родов нередко связано с инфекционными заболеваниями, перенесенными во время беременности. Так, в наших исследованиях каждая 3-я женщина перенесла во время беременности острое респираторное заболевание, обострение хронического тонзиллита или другие вирусные инфекции. На роль вирусной инфекции в возникновении преждевременных родов указывают и другие авторы.

Травма шейки матки, возникающая после искусственного аборта, может быть причиной недонашивания, так как искусственный аборт нередко влечет за собой повреждение рецепторного аппарата эндометрия, истмико-цервикальную недостаточность, возникновение воспалительных заболеваний. Однако истмико-цервикальная недостаточность как причина недонашивания, по нашему мнению, в большей мере характерна для прерывания беременности до 28 нед.

На основе ретроспективного исследования 1000 историй преждевременных родов установлено, что перинатальная смертность недоношенных составляет 163,2 ‰. В наших наблюдениях перинатальная смертность находилась в прямой зависимости от срока гестации и массы тела новорожденного, что согласуется с данными литературы.

Многоплодие часто встречалось среди женщин с преждевременными родами (7,3 %) и было одним из факторов, повышающих перинатальную смертность. Так, 12,5 % недоношенных новорожденных, погибших в перинатальном периоде, родились от многоплодной беременности. Среди выживших новорожденных многоплодие составило 5,8 %. Именно поэтому ряд авторов относят многоплодную беременность к фактору риска возникновения преждевременных родов, перинатальных осложнений и смертности. Механизм развязывания сократительной деятельности матки при этом связан с перераздражением рецепторов матки.

Что касается выживания недоношенных новорожденных, то наиболее неблагоприятный прогноз отмечен при преждевременных родах в тазовом предлежании (11,5 %), что, возможно, связано с несовершенством ангиоархитектоники мозга маловесных детей, повышающим опасность внутрижелудочковых и других внутрочерепных кровоизлияний. В наших наблюдениях тазовое предлежание, неправильное положение плода (косое, поперечное) отмечались в 5 раз чаще среди перинатально погибших плодов и новорожденных по сравнению с выжившими.

Одним из важных факторов, определяющих исход родов для недоношенного плода, является характер родовой деятельности. В наших исследованиях быстрое или стремительное течение родов выявлено у каждой 3-й роженицы, что не противо-

речит данным других авторов. Однако некоторые исследователи указывают на меньший процент этой патологии при преждевременных родах. Кроме того, каждый 3-й новорожденный, погибший в перинатальном периоде (32,7 %), родился при быстрых или стремительных родах, что достоверно больше по отношению к группе рожениц, дети которых пережили перинатальный период.

Высокая перинатальная смертность при преждевременных родах, особенно быстрых, заставляет обратить внимание на способ родоразрешения при этой патологии. Высказывается мнение о целесообразности проведения абдоминального родоразрешения при преждевременных родах, другие авторы, не получив хороших результатов при кесаревом сечении, считают, что родоразрешение возможно через естественные родовые пути. Существует третье мнение, согласно которому кесарево сечение показано только при тазовом предлежании и при массе тела плода меньше 1500 г.

В наших исследованиях перинатальная смертность при родоразрешении через естественные родовые пути и при абдоминальном родоразрешении была одинаковой (20,6 и 21,6 % соответственно). Но при этом у большинства женщин, у которых выполнено кесарево сечение и дети которых погибли в перинатальном периоде, операция была проведена по экстренным показаниям со стороны матери (отслойка плаценты, кровотечение и т.д.).

По нашему мнению, метод родоразрешения при недоношенной беременности зависит от срока гестации, вида предлежания, причин, вызывающих преждевременные роды, и возможностей неонатальной службы медицинского учреждения. Важными моментами являются также сохранение здоровья матери и состояние ее генеративной функции в будущем.

Как указывалось выше, у каждой 3-й женщины в нашем исследовании были быстрые роды, тогда как слабость родовых сил в ретроспективном исследовании встретилась у 2,1 % рожениц. Другие авторы приводят более высокий процент слабости родовых сил (25 %); по-видимому, это объясняется тем, что в их исследованиях не проводился отдельный анализ самопроизвольных и индуцированных преждевременных родов.

Как показал ретроспективный анализ 1000 историй родов, течение преждевременных родов короче, чем своевременных. Так, у первородящих средняя продолжительность родов составила 7,5 ч, у повторнородящих — 5,6 ч, в то время как при своевременных родах — соответственно 10,2 ($p < 0,01$) и 7,2 ($p < 0,05$) ч.

Наши данные, свидетельствующие о длительности течения преждевременных родов, отличаются от показателей других

авторов, приводивших более продолжительное даже по сравнению со своевременными родами время их течения, что связано, скорее всего, с тем, что в этой группе были и индуцированные преждевременные роды, при которых нейрогуморальные и нейроэндокринные механизмы регуляции родовых сил еще не подготовлены к этому.

В проведенном нами исследовании при преждевременных родах чаще, чем при своевременных, отмечались такие осложнения, как родовое излитие вод (51,4 и 25 % соответственно), преждевременная отслойка плаценты (23,9 %). По данным некоторых авторов, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты более чем в половине случаев предшествовала развитию родовой деятельности. Следует отметить, что у рожениц с перинатальными потерями преждевременная отслойка плаценты наблюдалась чаще.

При ретроспективном анализе патологических процессов, явившихся непосредственной причиной мертворождения недоношенных новорожденных, выявлено, что асфиксия — наиболее часто встречающееся явление, связанное, по-видимому, с большим процентом осложнений во время беременности: токсикозов, инфекций, угрозы прерывания беременности, преждевременной отслойки плаценты, кровотечения. Высокая значимость асфиксии как причины мертворождения недоношенных новорожденных признается рядом авторов и согласуется с нашими представлениями. Кроме того, ретроспективное исследование показало, что кровоизлияние в желудочки головного мозга явилось причиной смерти в раннем неонатальном периоде почти у каждого второго новорожденного (41,7 %). При этом из 58 умерших по этой причине 53 (91,3 %) имели массу тела менее 1500 г; скорее всего, кровоизлияние в желудочки головного мозга у них следует объяснить незрелостью сосудистой системы мозга.

Важное значение для патогенеза нарушений мозгового кровообращения имеют особенности развития структуры сосудов мозга недоношенных плодов и новорожденных, прежде всего это наличие субэпидермального зародышевого слоя, расположенного главным образом над головой и телом хвостатого ядра, который прогрессивно истончается после 30-й недели и почти полностью исчезает к 36-й неделе беременности. Эта область является источником 80 % всех внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. При этом у половины всех детей, родившихся до 32-й недели беременности и умерших от различных причин, при посмертном исследовании были обнаружены разные степени кровоизлияний в области зародышевого слоя или внутри его желудочков. У детей, родившихся после 36-й недели беременности, частота таких кровоизлияний резко снижалась.

В последние годы вопросы диагностики, лечения преждевременных родов, а также некоторые механизмы развязывания родовой деятельности широко обсуждаются в литературе. Благодаря применению современных радиоиммунологических методов, прогрессу в изучении эндокринологии фетоплацентарного комплекса, фармакотерапии достигнуты определенные успехи в профилактике преждевременных родов. Однако новые методы, применяемые для сохранения беременности, не снизили частоты преждевременных родов, а по данным некоторых авторов, частота недонашивания возрастает. До сих пор нет единого взгляда на тактику ведения преждевременных родов, а в области патогенеза таких родов больше вопросов, чем ответов. В проспективном исследовании мы и попытались ответить на эти вопросы.

Таким образом, факторами риска преждевременных родов являются как социально-демографические — неустроенность в семейной жизни, низкий социальный уровень, молодой возраст (до 20 лет), так и медицинские — состояние здоровья женщины: высокая частота инфекционно-аллергических заболеваний (в частности, хронического тонзиллита), особенности ее репродуктивной системы — наличие искусственного прерывания беременности, в том числе в сочетании с преждевременными родами в анамнезе, наличие истмико-цервикальной недостаточности, инфекции мочевыводящих путей, воспалительные заболевания половых органов. Наличие почти у каждой 3-й женщины в анамнезе альгодисменореи также является предрасполагающим фактором недонашивания беременности, так как известно, что при этом повышается содержание ПГФ₂ в эндометрии. Кроме того, к факторам, предрасполагающим к преждевременным родам, относятся и заболевания, приобретенные в течение данной беременности, — острые респираторные, вирусные, а также обострения хронического тонзиллита. Однако эти факторы не прогнозируют исход преждевременных родов для плода.

Факторами риска перинатальной заболеваемости и смертности при преждевременных родах являются срок гестации, особенности течения преждевременных родов, а также неправильное положение или предлежание плода, отслойка нормально или низко расположенной плаценты, быстрые или стремительные роды, которые в 5—13 раз увеличивают риск перинатальной смертности по сравнению с неосложненным течением преждевременных родов в головном предлежании. Если первые два фактора в процессе преждевременных родов устранить трудно, то нет критериев быстрых и стремительных преждевременных родов к настоящему времени, не изучены особенности сократительной деятельности матки и пути их коррекции при этом виде патологии.

В связи со сказанным необходимо изыскание путей решения проблемы недонашивания беременности. Во-первых, это разработка адекватного способа ведения преждевременных родов; во-вторых, — активизация мер, направленных на сохранение беременности, и в-третьих — дальнейшее усовершенствование и широкое применение интенсивной терапии недоношенных, что требует создания специализированных учреждений с соответствующим оснащением и высококвалифицированными кадрами.

Очевидно, что перспективность как первого, так и второго пути зависит от создания новых, эффективных средств по профилактике и лечению преждевременных родов, направленных на предотвращение или подавление сократительной деятельности матки, что в свою очередь требует глубокого понимания механизмов ее развития.

ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Вопрос о причинах начала родовой деятельности представляет собой одну из древнейших загадок. Еще в VI в. до н.э. Гиппократ пытался предложить чисто философский подход к решению этой проблемы: «Когда плод становится большим и мать не может больше в достаточной мере снабжать его питанием и дыханием, он становится беспокойным, пробирается сквозь мембраны и устремляется во внешний мир, свободный от всех связей».

2.1. Патогенез преждевременных родов

В последние годы получены данные, подтверждающие роль плода в возникновении родов. Экспериментальные исследования на животных показали, что решающим звеном в инициации родоразрешения является увеличение продукции кортизола надпочечниками плода. В исследовании на овцах после удаления у плода гипофиза или надпочечников отмечено продление беременности, а введение плоду кортизола и кортикотропного гормона в поздние сроки беременности вызывает родоразрешение.

Многие исследователи пытаются найти доказательства увеличения секреции глюкокортикоидов плодом человека и их связи с началом родов, однако результаты этих исследований менее убедительны, чем экспериментальные данные. По мнению других авторов, эта патология не удлиняет сроков беременности.

С одной стороны, при исследовании содержания кортизола в смешанной крови пуповины отмечено, что концентрация его более высокая при нормальных самопроизвольных родах, чем после планового кесарева сечения или родов с родовозбуждением. С другой стороны, не было опубликовано сообщений о значительных различиях в уровне кортизола в пупочной артерии среди пациенток, которым выполняли кесарево сечение в срок, но без родовой деятельности, и теми женщинами,

которые рожали обычным путем после спонтанного начала родов. Более того, отсутствие различий в уровне кортизола в пупочной вене между двумя группами женщин — с интактными плодами и с анэнцефалами — говорит о том, что кортикоиды пупочной вены по происхождению являются в основном материнскими. Кроме того, эти же авторы отмечают, что концентрация кортизола в плазме крови матери значительно выше у пациенток при спонтанных родах, чем при кесаревом сечении. На основании этих данных делают вывод, что более высокий уровень кортизола в смешанной крови пуповины, отмеченный другими исследователями, у пациенток со спонтанными родами в сравнении с индуцированными родами или элективным кесаревым сечением является результатом перехода кортизола матери к плоду. Кроме того, введение беременным глюкокортикоидов не вызывает преждевременных родов, хотя при перенашивании беременности отмечается их стимулирующий эффект. Вместе с тем в последнее время получены данные о том, что преждевременные роды связаны с преждевременным созреванием мозга плода и, следовательно, с возможной преждевременной активацией надпочечников.

Таким образом, эта очень привлекательная идея о ведущей роли надпочечников и гипофиза плода в развязывании родовой деятельности требует дальнейшего изучения.

Важная роль в инициации родовой деятельности, по мнению многих авторов, принадлежит изменению баланса между эстрогенами и прогестероном в пользу образования эстрогенов, уменьшению эффективности воздействия прогестерона. Однако другие исследователи не обнаружили изменений в уровне стероидных гормонов перед началом родовой деятельности ни при преждевременных, ни при своевременных родах. В противоположность общему убеждению отдельные авторы при увеличении уровня эстрогенов в крови не наблюдали повышения сократительной активности матки, тогда как острое падение уровня эстрогенов в крови связывают с заметным увеличением генерирования спонтанной маточной активности.

Если изменение в балансе между эстрогенами и прогестероном может играть роль в инициации родов у человека, то эти изменения должны быть обоснованы их влиянием на клеточном уровне. Существует несколько способов локальной элиминации прогестерона: уменьшение образования прогестерона, увеличение его метаболизма, уменьшение числа рецепторов прогестерона или образование белка, связывающего прогестерон, что делает данный стероид неактивным. При современном уровне методических подходов уточнить степень участия различных гормональных факторов, способствующих сокращению и расслаблению миометрия, а также выяснить их относительную важность в ходе беременности трудно, по-

сколькx уровень гормонов в периферической плазме не всегда коррелирует с их концентрацией в ткани-мишени.

Матка, являясь органом-мишенью для эстрогенов и прогестерона, содержит рецепторы этих гормонов, опосредующих их действие. Рецепторы усиливают ответную реакцию через взаимодействие с небольшой частью клетки, облегчают активацию функций по всей клетке, обеспечивают тканевую селективность. Интересно отметить способность эстрогенов увеличивать продукцию как рецепторов эстрогенов, так и рецепторов прогестерона, тогда как прогестерон снижает синтез не только рецепторов эстрогенов, но и своих собственных. Эта взаимная стимуляция и подавление рецепторов эстрогенов и прогестерона позволяют объяснить, почему эстроген-прогестероновые соотношения являются более важной детерминантой биологического ответа, чем абсолютные концентрации этих гормонов. Число рецепторов на клеточной мембране не является постоянным — оно изменяется в ответ на действие антагониста (гормона), специфического для данного рецептора или других гормонов. Следовательно, реакция клетки зависит не только от дозы гормона, но и от чувствительности ткани, которая в свою очередь является пропорциональной числу рецепторов на клеточной мембране. Дальнейшее изучение рецепторов покажет их важную роль для пусковых механизмов родов.

По мнению некоторых ученых, окситоцин также участвует в инициации родов. Концентрация окситоцина в плазме крови повышается последовательно с увеличением срока беременности, тем не менее перед родами заметного увеличения его концентрации не отмечено.

Данное наблюдение позволило высказать предположение, что окситоцин материнского происхождения вряд ли участвует в инициации родов. В течение первых двух триместров беременности матка остается невосприимчивой к окситоцину и только в III триместре, когда количество рецепторов окситоцина увеличивается в ответ на более высокие концентрации циркулирующих эстрогенов, введение окситоцина увеличивает сократительную активность миометрия. Отдельные авторы отмечают, что во время беременности число рецепторов окситоцина увеличивается в 100—200 раз, при этом особенно важно то, что их уровень в конце беременности возрастает, достигая максимума в самом начале родов, что сопровождается увеличением чувствительности матки к окситоцину.

Поскольку матка становится чувствительной к окситоцину на поздних сроках беременности, даже небольшое увеличение локальной плацентарной концентрации окситоцина может быть достаточным для инициации каскада событий, которые приводят к родам. Плод сам по себе может начать этот процесс, выделяя окситоцин или вазопрессин из своего нейрогипофиза. Существует мнение других авторов, что окситоцин в

поздние сроки беременности обладает двояким действием, оказывая прямое влияние на миометрий, увеличивая его сократительную активность, и косвенное — за счет стимуляции биосинтеза простагландина в децидуальной ткани. Последнее наблюдение указывает на определенную роль простагландинов в механизме, который «отвечает» за начало родов.

Альтернативным средством увеличения биосинтеза простагландинов к сроку родов является образование стимуляторов биосинтеза простагландинов. В амниотической жидкости беременной женщины содержится целый ряд веществ, которые увеличивают биосинтез простагландинов *in vitro*, причем концентрация этих веществ в амниотической жидкости увеличивается к сроку родов. Из амниотической жидкости беременной женщины выделены тромбоцитактивирующий фактор и 1,25-дегидрооксивитамин D₃. Оба эти вещества стимулируют образование ПГЕ₂ *in vitro*. Кроме того, к моменту родов в амниотическую жидкость могут выделяться и другие вещества плодного происхождения, стимулирующие биосинтез простагландинов, и, таким образом, инициировать события, которые завершаются родами. Так, плодная моча, один из компонентов амниотической жидкости, содержит устойчивый к повышенной температуре белок, стимулирующий образование ПГЕ₂. Данные стимуляторы биосинтеза простагландинов могут действовать либо самостоятельно, либо одновременно с другими веществами, увеличивая образование простагландинов маткой.

Увеличенный синтез простагландинов к моменту родов может быть прямым результатом уменьшения ингибиторов синтеза простагландинов или увеличения концентрации стимуляторов биосинтеза простагландинов. Эндогенные ингибиторы синтеза простагландинов были выявлены у разных видов животных. Выделено вещество, ингибирующее активность простагландинов и в человеческой амниотической жидкости, полученной в раннем сроке беременности. Перед началом родов отмечалось падение концентрации этого вещества, которое резко усиливалось во время родов. Такой ингибитор может подавлять локальное образование простагландинов в амнионе и децидуальном слое и, таким образом, поддерживать матку в расслабленном состоянии на всем протяжении беременности. Уменьшение активности данного ингибирующего компонента может способствовать увеличению образования простагландинов и как следствие — повышать активность миометрия. Некоторые авторы отметили значительное уменьшение ингибиторов синтеза простагландинов в плазме крови беременных в III триместре, считают, что это уменьшение не связано с родами. Тем не менее увеличение активности ингибиторов синтеза простагландинов в поздней стадии беременности может влиять на возможное участие простагландинов в

развитии преждевременных родов, на что указывает более высокий уровень метаболита ПГФ_{2α}, обнаруженного в плазме крови женщин с преждевременными родами. Другие авторы не нашли разницы в уровнях ПГФ_{2α}, ПГЕ₂ при преждевременных и своевременных родах. Успешное применение ингибиторов простагландинсинтетазы для предотвращения преждевременных родов дает основание думать о важной роли простагландинов в патогенезе преждевременных родов.

Ряд исследователей связывают начало преждевременных родов с нарушением обмена других биологически активных веществ. В клинических и экспериментальных исследованиях установлено, что угроза прерывания беременности сопровождается увеличением содержания в крови серотонина и гистамина.

Выводилось предположение о возможной роли пролактина в патогенезе преждевременных родов. Указывалось также, что измерение уровня пролактина могло бы дать ключ к решению проблемы развития преждевременных родов. Кроме того, был обнаружен тот факт, что образование пролактина человеческим хорионом может привести к подавлению им активности миометрия либо прямо, либо косвенно — через ингибирование синтеза простагландинов в отпадающей оболочке матки и амнионе, как это происходило у овец и коз. Однако ряд авторов, изучая динамику уровня пролактина в циркулирующей крови женщин, родивших в срок и преждевременно, не нашли различий между этими двумя группами ни в уровнях пролактина, ни в направлении указанных изменений.

В литературе имеется мало сообщений, касающихся изучения механизма преждевременных родов. Однако в некоторых из них речь идет о тех же механизмах, что и при нормальных своевременных родах. Трудность разрешения этой проблемы заключается в том, что механизмы инициации и регуляции нормальной родовой деятельности также не до конца раскрыты. Тем не менее большинство авторов считают необходимым участие окситоцина и простагландинов в патогенезе как преждевременных, так и своевременных родов. Простагландины и окситоцин принимают активное участие в процессах сокращения миометрия. Одним из важнейших регуляторов сократительной функции гладкой мускулатуры матки являются циклические нуклеотиды цАМФ и цГМФ. Являясь универсальным регулятором внутриклеточного метаболизма, циклические нуклеотиды опосредуют действие большинства биогенных стимуляторов, участвующих в регуляции сократительной деятельности матки. Было высказано предположение, что сокращение и расслабление гладкой мышцы зависит от внутриклеточной концентрации цАМФ и цГМФ, при этом цАМФ увеличивает релаксацию миометрия посредством двух регуляторных путей:

цАМФ ингибирует активность киназы легких цепей миозина; цАМФ усиливает накопление Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом, что приводит к уменьшению концентрации свободного Ca^{2+} , необходимого для сокращения.

Уровень цАМФ определяется активностью двух ферментных систем: аденилатциклазы, катализирующей его синтез, и фосфодиэстеразы, вызывающей его деградацию. Катехоламины стимулируют аденилатциклазу, взаимодействуя с адренорецепторами, и вызывают увеличение цАМФ в миометрии. Было установлено, что уровень цАМФ в миометрии в динамике беременности нарастает и к концу беременности при отсутствии родовой деятельности повышается в 3 раза, тогда как при слабости родовой деятельности не отмечается значительного повышения цАМФ. На возможную роль аденилатциклазы в регуляции функционального состояния децидуальной оболочки и обеспечении благополучного исхода беременности указывают другие авторы. Аденилатциклаза, по их мнению, стимулируется ПГЕ₁ и ПГЕ₂, в то время как ПГФ_{2α} и ПГФ₂ не изменяли активности фермента.

Повышение уровня цАМФ в плазме крови у женщин при терапии угрожающих преждевременных родов обнаружено в ряде исследований. Согласно их данным, применение дибутирилового аналога цАМФ у животных и человека также оказывало токолитическое действие. Литературные данные свидетельствуют о значении цАМФ в регуляции процесса сокращения и расслабления мышцы матки. Однако сообщения о динамике цАМФ при начавшихся преждевременных родах весьма противоречивы.

Таким образом, механизмы прерывания беременности сложны, его регуляторные механизмы, несмотря на достигнутые успехи в развитии современного акушерства, изучены недостаточно.

Вопрос о механизме преждевременных родов, является ли он идентичным своевременным родам, до сих пор дискутируется. Это обстоятельство требует дальнейшего изучения всех компонентов, участвующих в механизме родов.

2.2. Механизмы регуляции родовой деятельности при своевременных и преждевременных родах

Роды — физиологический процесс изгнания плода из матки после достижения плодом жизнеспособности. Своевременными (или срочными) считаются роды на 38—42-й неделе беременности, преждевременными — роды до 37 нед беременности, роды после 42-й недели — запоздалые.

Во время родов функции различных отделов репродуктивной системы должны быть направлены на обеспечение изгнания плода без нарушения перфузии в плаценте и кровообращения плода. Главная роль при этом отводится матке.

Роды определяются:

- высвобождением утеротонических веществ, таких как простагландины и окситоцин;
- высокой способностью миометрия воспринимать их стимулы;
- состоянием шейки матки.

Роды возникают, когда сокращения различных отделов матки становятся сильными, более частыми и синхронными. Координация этих сокращений представляется необходимой для нормального прогрессирования родового процесса, а отсутствие сократительной активности во время беременности необходимо для адекватного питания развивающегося плода. Сокращения матки зависят от подлежащей электрической активности. Установлено, что частота, продолжительность и величина сокращений матки зависят от частоты воздействия разряда потенциала действия, продолжительности разряда потенциалов действия в пределах каждой мышечной клетки и от общего количества клеток со спонтанной и синхронизированной активностью. Следовательно, распространение потенциалов из области водителя ритма или из областей, находящихся под воздействием стимулирующих агентов, к соседним или отдаленным клеткам имеет фундаментальное значение в процессах, регулирующих возбудимость и сократимость. Наблюдения свидетельствуют о том, что «gap junction» — щелевые контакты — возникают между клетками миометрия в начале родов и по мере их прогрессирования являются основным важным прорывом в нашем понимании механизмов, регулирующих этот процесс.

Образование, функционирование и разрушение щелевых контактов регулируются физиологическими механизмами, и любое патологическое состояние или фармакологическое воздействие может нарушить их нормальное развитие и способность влиять на роды и родоразрешение. Последовательность сокращения и расслабления миометрия является результатом циклической деполяризации и реполяризации мембран мышечных клеток. Спонтанные электрические разряды в продольных мышечных пучках матки состоят из перемежающихся пикообразных потенциалов действия. В противоположность этому разряды в циркулярных мышечных пучках небеременной матки, в ранние сроки и в середине беременности состоят из единичных платообразных потенциалов действия (за пиком идет медленная длительная деполяризация), которые затем

сменяются повторяющимися пикообразными потенциалами действия, образующими плато, амплитуда которого к родам постепенно снижается и во время родов представляет собой пикообразные вспышки.

Сократительная активность гладкой мускулатуры матки инициируется повышением внутриклеточного содержания свободных ионов кальция. Источники ионов кальция могут быть внеклеточными (поступление в клетку ионов по электрохимическому градиенту в ответ на изменение проницаемости мембраны), внутриклеточными (депо ионов кальция) или комбинированными (оба пути). Напротив, снижение внутриклеточного уровня свободных ионов кальция (в результате оттока во внеклеточное пространство или поглощения внутриклеточными депо) прекращает сокращения. В миометрии внутриклеточный поток ионов кальция (через потенциалзависимые трансмембранные каналы) во время потенциалов действия инициирует сокращения.

Таким образом, очевидно, что механизм, посредством которого эта активность распространяется между гладкомышечными клетками, и факторы, регулирующие этот процесс во время беременности и родов, являются важными в понимании того, как поддерживается беременность и инициируются роды.

Миометральные клетки сходны с гладкомышечными сосудистыми клетками по таким признакам, как структурная организация и регуляция цикла сокращения — расслабление внутриклеточным Ca^{2+} . Два типа мышечных клеток похожи друг на друга также относительно малым количеством саркоплазматического ретикулума и пузырьков сарколеммы с секвестрируемым Ca^{2+} . Следовательно, оба типа мышечных клеток более зависимы от внеклеточного кальция, чем скелетная мускулатура и даже сердечная мышца. Сходные механизмы включаются при транспорте Ca^{2+} через клеточную мембрану сосудистых и миометральных клеток; они состоят из Ca^{2+} -зависимых каналов, АТФ-зависимого Ca^{2+} -насоса, Na^+ — Ca^{2+} -обменного механизма и рецепторно-контролируемых Ca^{2+} -ворот. В противоположность сосудистым гладкомышечным клеткам миометрия имеют скудную иннервацию, которая в дальнейшем уменьшается во время беременности. Более того, некоторые авторы полагают, что иннервация матки не имеет значения для регуляции активности миометрия в процессе родов, так как воздействия, препятствующие передаче нервных импульсов, не оказывают влияния на исход родов. Кроме того, в миометрии не выявлено специальной проводящей системы, аналогичной волокнам Пуркинье в сердечной мышце. И, наконец, воздействие факторов, стимулирующих сократительную активность матки, не может объяснить наличие синхронных сокращений во время родов. Исходя из этих доводов, можно предположить, что электрическая активность может распро-

страняться от клетки к клетке, регулируя механические изменения в отдельных мышечных клетках миомерия.

Щелевые контакты — «gap junction» — представляют собой межклеточные каналы, соединяющие клетку с соседними клетками и пропускающие неорганические ионы и мелкие молекулы. Они могут быть обнаружены между клетками в любой ткани и органе всех представителей царства животных. При электронной микроскопии их обнаруживают в областях тесного контакта клеток в виде зон двойных параллельных мембран с необычайно гладкими очертаниями, разделенных узким пространством с постоянной шириной — «щелью».

Щелевые контакты состоят из пор, соединяющих содержимое двух клеток. Поры образованы белками-коннексинами, которые охватывают плазматические мембраны, образуя канал. Каждый щелевой контакт может содержать от нескольких до нескольких тысяч каналов, и каждый канал состоит из шести белков-коннексинов, находящихся в одной клетке и симметрично соединенных с шестью белками-коннексинами соседней клетки. Основным компонентом щелевого контакта в миомерии является коннексин-43, имеющий молекулярную массу 43 000. Коннексин-43 был также выявлен в других тканях, включая сердечную мышцу, где он, по-видимому, требуется для синхронизации сердечных сокращений.

У всех изученных видов животных начало и развитие родовой деятельности при срочных и преждевременных родах неизменно связаны с наличием большого количества щелевых контактов между клетками миомерия. Более того, улучшение электрических и метаболических связей между гладкомышечными клетками матки связано с формированием соединений, что подтверждает гипотезу о том, что щелевые контакты позволяют миомерию во время родов функционировать как единый синцитий. Эти изменения в структурном и функциональном взаимодействии весьма значительны, и, возможно, в наличии щелевых контактов и межклеточных взаимодействий заключается биофизическая основа синхронных и эффективных сокращений матки во время родов.

В настоящее время установлено, что щелевые контакты занимают большую площадь плазматических мембран гладкомышечных клеток матки (0,1—0,4 %) только во время срочных или преждевременных родов. Это происходит при условии функциональной активности мышечного слоя во время беременности. Щелевые контакты полностью отсутствуют или присутствуют в минимальном количестве и имеют небольшие размеры в небеременной матке и после родов у животных. В беременной матке животных щелевые контакты начинают формироваться приблизительно за 1 день до начала родов. Щелевые контакты всегда присутствуют в большом количестве (1000 на клетку), имеют увеличенные размеры (250 нм) во

время нормального изгнания плода и исчезают в пределах 24 ч после родов. Механизм изменений связей в миометрии частично известен у крыс и кроликов. У свиней и овец отмечается более высокое количество щелевых контактов перед родами. Профиль щелевых контактов у женщин во время беременности и нормальных самопроизвольных родов неизвестен, однако установлено, что количество щелевых контактов в тканях матки у женщин, подвергшихся кесареву сечению в родах, существенно выше, чем у женщин, которым кесарево сечение было выполнено до начала родовой деятельности. Имеет значение и тот факт, что щелевые контакты неизменно присутствуют в миометрии животных во время преждевременных родов, вызванных искусственно или возникших из-за какой-либо патологии. Более того, если формирование щелевых контактов задерживается, беременность пролонгируется. Следовательно, щелевые контакты в миометрии являются динамическими и временными структурами, связанными с превращением матки в активный орган непосредственно перед родами. Поскольку не обнаружено исключений из этого феномена, можно с уверенностью говорить о том, что щелевые контакты необходимы для эффективной родовой деятельности.

Исследования, изучающие электрическую роль щелевых контактов между клетками миометрия, трудновыполнимы из-за малых размеров клеток и их комплексной структуры. Прямое измерение распространения электрических импульсов затруднено, поскольку вводимый ток быстро рассеивается во всех направлениях. Однако последующие непрямые исследования показали, что клетки миометрия лучше взаимодействуют на электрическом уровне во время срочных или преждевременных родов при повышенном количестве щелевых контактов. Более того, при уменьшении количества или блокировании щелевых контактов электрическая связь также снижается. Эти исследования подтверждают предположение о том, что щелевые контакты регулируют электрическую связь между клетками миометрия. При повышенном количестве щелевых контактов усиливаются электрические и метаболические связи в миометрии, что дает возможность матке синхронно сокращаться во время родов. Через щелевые контакты происходит и гормональная регуляция родового процесса.

2.3. Участие щелевых контактов в регуляции родовой деятельности

Исследования ряда авторов предполагают, что изменения уровней стероидных гормонов и простагландинов, предшествующие родовому процессу или сопровождающие его и расцениваемые как механизм регуляции родов, регулируют присут-

ствии щелевых контактов между клетками миометрии. Можно предположить, что изменения уровней стероидных гормонов в тканях и плазме крови, появляющиеся перед родами, посредством геномных механизмов активируют синтез щелевых контактов в миометрии. Свидетельством того, что прогестерон подавляет образование щелевых контактов, служат следующие наблюдения:

- уровень прогестерона у крыс и кроликов значительно снижается перед родами до того, как формируются щелевые контакты и начинается родовая деятельность. При введении извне гормона, поддерживающего высокий уровень прогестерона, щелевые контакты не развиваются и животные не вступают в роды;
- овариэктомия приводит к преждевременному снижению уровня прогестерона, появлению щелевых контактов и началу родовой деятельности. Введение прогестерона овариэктомизированному животному предотвращает развитие этих факторов;
- прогестерон подавляет эстрогениндуцированное развитие щелевых контактов у небеременных животных;
- антипрогестиновые препараты вызывают преждевременное развитие щелевых контактов, а агонисты прогестероновых рецепторов, имеющие высокое сродство к ним, предотвращают этот эффект;
- прогестерон подавляет формирование щелевых контактов, стимулированное эстрогенами, *in vitro*.

Эстрогены способствуют синтезу щелевых контактов в миометрии и других тканях-мишенях, имеющих рецепторы к стероидам. Тот факт, что эстрогены стимулируют образование щелевых контактов, подтверждают следующие наблюдения:

- уровень эстрогенов повышается перед родами, и введение эстрогенов беременным животным вызывает преждевременное появление щелевых контактов и развитие родовой деятельности;
- введение эстрогенов незрелым, зрелым и овариэктомизированным крысам стимулирует формирование щелевых контактов;
- эстрогены способствуют образованию щелевых контактов в тканях, культивированных *in vitro*;
- антиэстрогенные препараты (тамоксифен) не позволяют эстрогенам повышать содержание щелевых контактов.

Ингибиторы синтеза простагландинов (индометацин, меклофенамат) изменяют площадь, занимаемую щелевыми контактами в миометрии, что свидетельствует о том, что простагландины и/или лейкотриены также некоторым образом вовлечены в регуляцию щелевых контактов. Механизм, посредст-

вом которого метаболиты арахидоновой кислоты влияют на щелевые контакты, должен быть комплексным, так как при одних условиях подавление уровня простагландинов снижает содержание щелевых контактов, а при других — увеличивает их содержание.

2.4. Гормональная регуляция проницаемости щелевых контактов в миометрии

Изменения проницаемости щелевых контактов могут быть выявлены при изменении числа коннексинов в различных разновидностях клеток, например закрытие и расширение межклеточного канала по типу «все или ничего», приводящее либо к ослаблению, либо к усилению связей. Описаны изменения проницаемости контактов под действием гормонов или нейротрансмиттеров. Было обнаружено, что проницаемость щелевых контактов и, следовательно, функциональные связи в миометрии регулируются эндогенными механизмами. Ожидается, что усиление функциональных связей способствует повышению электрической и сократительной синхронности маточной стенки и приводит к более быстрому повышению внутриматочного давления и большей эффективности маточных сокращений. В то же время закрытие щелевых контактов снижает синхронность и приводит к неэффективным сокращениям и пролонгированию беременности. Исследования ряда авторов показали, что проницаемость щелевых контактов в рожавшем миометрии снижается при поступлении внутрь клетки ионов кальция, цАМФ и повышении рН. Повышенный уровень цАМФ, достигаемый введением дибутирил- или 8-бromo-цАМФ, снижал клеточную диффузию миометрия, имитируя подавление активности фосфодиэстеразы теофиллином или стимулирование аденилатциклазы форсколином. Тот факт, что цАМФ может играть важную роль в регуляции функциональных связей в миометрии, имеет значение в случаях с релаксином, простаглицлином (PG₁₂) и агонистами β₂-адренорецепторов, влияющими на сократительную деятельность матки и роды и оказывающими ингибирующее действие на миометрий посредством повышения внутриклеточного содержания цАМФ. Эти данные доказывают возможность существования специфических рецепторов и физиологических механизмов, опосредованных вторичными мессенджерами и контролирующими межклеточные взаимодействия в миометрии независимо от систем, регулирующих структурные связи.

ЦАМФ может играть роль в поддержании беременности в случаях преждевременного формирования щелевых контактов и/или у определенных видов животных и человека, у которых щелевые контакты присутствуют во время беременности в не-

большом количестве. Возможно, высокие уровни релаксина и простаглицлина, наблюдаемые до родов у беременных животных, повышают внутриклеточное содержание цАМФ и соответственно предотвращают синхронную активность в миометрии. Снижение уровня этих гормонов или их рецепторов, антагонистическое воздействие окситоцина или стимулирующих простаглицлинов могут способствовать открытию каналов щелевых контактов и развитию синцитиального режима.

Многие исследования показали, что изменения в образовании щелевых контактов являются важным фактором, регулирующим количество щелевых контактов в миометрии. Однако деструкция или деградация щелевых контактов также может играть значительную роль в регуляции их количества и размеров. Число щелевых контактов на поверхности мышечных клеток быстро снижается после родов.

Таким образом, наличие или деградация щелевых контактов играет важную роль в регуляции родового процесса. Нормальная координированная сократительная деятельность матки в родах характеризуется тем, что сила сокращения дна матки больше, чем нижележащих отделов («тройной нисходящий градиент»), а также синхронностью сокращений, расслаблением всех отделов матки и совпадением пиков — не одновременным, а попеременным сокращением различно расположенных мышечных пучков, наличием активного расслабления ткани миометрия, сохранением или небольшим повышением базального тонуса матки во время родов, безболезненностью или небольшой болезненностью схваток.

В последнее время появились данные о том, что в развитии родовой деятельности немаловажная роль принадлежит децидуальной ткани, в которой синтезируются простаглицлины, пролактин, возможно, и релаксин, хотя определенных доказательств синтеза релаксина децидуальными клетками женщины еще не представлено. В децидуальном слое имеются также рецепторы стероидных гормонов и окситоцина, а возможно, и других пептидных гормонов.

Предполагалось, что синтез простаглицлинов в децидуальной ткани запускается разрушением лизосом, но другие исследователи не обнаружили признаков лизосомальных нарушений в связи с началом родов. От какой бы причины ни зависел синтез простаглицлинов в децидуальной ткани, важно, что она близко прилегает к миометрию, позволяя диффундировать продуктам децидуальной секреции в миометральную ткань, не попадая в сосудистую систему. Именно поэтому количество простаглицлинов в матке может не соответствовать их концентрации в периферической крови.

И, наконец, состояние шейки матки играет важную роль как в развязывании родовой деятельности, так и в самих родах. Ткань шейки состоит в значительной степени из кол-

лагена. Во время родов содержание коллагена и гликопротеинов в шейке меньше, чем вне беременности; вследствие его набухания из-за увеличенного содержания воды фибриллы становятся короче и располагаются более свободно. Уменьшается ли количество коллагена в шейке матки в соответствии со сроком беременности — вопрос спорный, но растворимость коллагена определенно увеличивается, и, возможно, имеет место частичное его разрушение. Эстрогены, прогестерон, релаксин, простагландины, среди которых ПГЕ₂ обладает наибольшим действием на шейку матки, участвуют и контролируют изменения в шейке матки во время беременности, подготавливая ее к родам. Учитывая, что иннервация шейки матки более выражена, чем в теле матки, и при этом не происходит потери нервных окончаний во время беременности, т.е. сохраняется их функция, возникает вопрос, играет ли роль в инициации родов иннервация шейки матки. По этому вопросу имеются лишь единичные работы. Тем не менее было показано, что роды могут быть вызваны электростимуляцией шейки матки.

Отмечается также наличие воспалительных клеток при созревании и раскрытии шейки матки. В современных исследованиях внимание сфокусировано на различных цитокинах (Ип-1 и Ип-8), которые являются производными материнских клеток воспаления и функционируют как стимуляторы коллагеназы и инициаторы процесса раскрытия шейки матки. Тот факт, что простагландины амниотической жидкости и липооксигеназные продукты растут медленно после введения антипрогестинов, позволяет предположить, что задержка продукции эйкозаноидов плодными оболочками может также частично отвечать за недостаточное открытие шейки матки. В связи с этим Calder выдвинул предположение, что область внутреннего зева и прилежащих плодных оболочек может представлять критическую область для процесса раскрытия шейки матки, поскольку плодные оболочки способны передавать PGE₂ прилежащим тканям шейки матки.

Во время родов раскрытие шейки матки обусловлено действием следующих механизмом: давлением, оказываемым на шейку предлежащими водами либо головкой плода, которое возрастает при каждом сокращении; повышением внутриматочного давления в схватку, усилением продольной тракции, осуществляемой верхним сегментом матки, сила которой возрастает во время расслабления нижнего сегмента. Для достижения максимального раскрытия шейки матки сокращения всех слоев миометрия должны быть полностью скоординированы, а сокращения в момент пика схватки должны охватывать всю матку.

Таким образом, в процессе родов принимает активное участие весь родовой тракт женщины.

2.5. Диагностика и методы оценки сократительной деятельности матки при преждевременных родах

Одной из самых актуальных, но труднорешаемых проблем в ведении преждевременных родов является точное знание начала родов. Основная трудность диагностики заключается в том, что роды развиваются незаметно, маточная активность в течение беременности постоянно повышается с переходом от исходной фоновой к более регулярным и более сильным сокращениям. К клиническим признакам начинающихся преждевременных родов относятся жалобы женщин на схваткообразные боли внизу живота и пояснице, при этом схватки продолжаются не менее 40 с, возобновляются каждые 5 мин и сопровождаются сглаживанием и открытием шейки матки на 3 см и более иногда с подтеканием околоплодных вод.

Исследования сократительной деятельности матки проводились методами одно- и многоканальной гистерографии с использованием гистерографов с пневматическими системами и тензометрическими датчиками.

В настоящее время широкое применение находит кардиомониторный контроль, при котором проводят одномоментную регистрацию сократительной деятельности матки с помощью наружных ультразвуковых датчиков, расположенных на передней брюшной стенке женщины соответственно проекции дна, тела и нижнего сегмента матки, измерение внутриматочного давления с помощью специального катетера, а также регистрацию сердечной деятельности плода с помощью специального электрода, накладываемого на область наилучшего прослушивания сердцебиения или на головку плода. Кардиомониторное наблюдение в отличие от пальпаторного метода исследования позволяет определить степень координированности сокращений различных отделов матки, а также соответствие между нарастанием схваток и состоянием шейки матки. В настоящее время хорошо изучена сократительная деятельность матки при своевременных родах. Анализ СДМ необходим для понимания особенностей СДМ при преждевременных родах.

Как указывалось выше, физиологическое развитие процесса родов происходит при наличии «тройного нисходящего градиента» с доминантой сокращения в области дна. Волна сокращений начинается в области одного из трубных углов (водитель ритма) и распространяется с убывающей силой вниз, к нижнему сегменту и шейке матки. Скорость распространения сокращения матки составляет 2—5 см/с, и через 15—20 с сокращается вся матка. По-видимому, водитель ритма находится в месте, противоположном расположению плаценты, которая локализуется симметрично очагу возбуждения (доминанта родов) в коре головного мозга и овулировавшему яичнику, что

способствует физиологическому течению родов. Однако гистологически наличие водителя ритма в матке не подтверждено, хотя такой центр выявляют при проведении электрофизиологических исследований.

При клинической оценке течения родов обращают на себя внимание следующие факторы:

- сократительная активность матки;
- динамика раскрытия шейки матки;
- продвижение предлежащей части плода;
- состояние плода.

Сократительная деятельность матки при нормальном течении родов характеризуется следующими основными показателями: интенсивностью (силой) схватки, ее продолжительностью, интервалом между схватками, ритмичностью, частотой и во втором периоде родов — наличием потуг.

При нормальном течении родов интенсивность схваток варьирует от 2,66 до 6,65 кПа (от 20 до 50 мм рт.ст.). Частота схваток составляет одно сокращение за 2—5 мин. По данным других авторов, интенсивность схваток — от 50 до 80 мм рт.ст., третьи считают, что интенсивность схваток увеличивается по мере развития родов, колеблясь от 30 до 50 мм рт.ст. и увеличиваясь во время потуг до 90—100 мм рт.ст. По единогласному мнению большинства авторов, частота схваток составляет 4—5 за 10 мин. Продолжительность схватки в первом периоде родов по мере их прогрессирования возрастает от 60 до 100 с, во втором периоде она равна примерно 90 с; имеются сообщения о длительности схваток от 85,11 до 93,7 с.

В динамике первого периода родов возрастает маточная активность, оценка которой в единицах Монтевидео (ЕМ — средняя величина амплитуды сокращения матки × продолжительность схватки × на количество схваток за 10 мин) получила широкое распространение. Однако в единицах Монтевидео не отражены такие параметры, как длительность одиночных сокращений, или фаз, поэтому была введена александрийская единица (АЕ), являющаяся произведением единицы Монтевидео на длительность сокращения матки. В норме маточная активность по мере прогрессирования родов возрастает и в ЕМ колеблется от 150 до 250, или от 6311,5 до 11 219 АЕ при измерении интенсивности схваток в миллиметрах ртутного столба (мм рт.ст.): а при ее измерении в килопаскалях (кПа) эти значения равны 20—35 ЕМ и 840—1490 АЕ. Таким образом, качественный и количественный анализ токограмм хотя и позволяет судить о сократительной функции матки, однако его необходимо проводить в сочетании с клиническими данными и динамикой раскрытия шейки матки.

В первом периоде родов (период раскрытия) выделяют две фазы. Первая — латентная, начинающаяся с установления регу-

лярного ритма схваток и заканчивающаяся сглаживанием шейки матки и раскрытием маточного зева на 4 см. Длительность латентной фазы, по данным одних авторов, составляет у первородящих 8,6 ч и у повторнородящих — 5,3 ч, по данным других, — 6,5 и 5,0 ч соответственно. Вслед за латентной фазой наступает активная фаза родов, которая характеризуется быстрым открытием маточного зева. Средняя продолжительность этой фазы 3—4 ч, скорость раскрытия шейки матки — 1,5—2 см/ч.

Сократительная деятельность матки в процессе преждевременных родов, так же как и механизм преждевременных родов, в литературе представлена недостаточно. Однако некоторые авторы сообщают, что при преждевременных родах встречаются нарушения доминанты дна и «тройного нисходящего градиента», отсутствует нарастание частоты схваток и продолжительности сокращения матки. Есть сообщения о наличии частых схваток и при преждевременных родах. Кроме того, при преждевременных родах у каждой 3—4-й женщины наблюдается чрезмерно высокая активность матки. По сообщениям разных авторов, активная родовая деятельность приводит к быстрым или стремительным родам в 14,7—33 % случаев преждевременных родов, в то время как слабость родовой деятельности при преждевременных родах — в 1,6—2,5 % случаев.

Таким образом, критерии быстрых преждевременных родов, слабость и дискоординация родовой деятельности при них еще недостаточно изучены, в то время как именно эти нарушения занимают ведущее место среди причин, приводящих к перинатальным потерям, поэтому требуется более детальное изучение данного вопроса с целью разработки рациональных методов ведения преждевременных родов при указанной патологии.

2.6. Клиническая характеристика начавшихся преждевременных родов (проспективная группа)

Характеризуя группу женщин с начавшимися преждевременными родами (группа включала 236 рожениц), следует отметить, что у 198 беременных произошли преждевременные роды в сроке 28—36 нед беременности, а у 38 женщин роды были своевременными (контрольная группа).

Возраст женщин колебался от 19 до 36 лет и в среднем составил $25,6 \pm 0,4$ года у женщин с преждевременными родами и $24,2 \pm 0,8$ года — у женщин контрольной группы. Тем не менее число пациенток с преждевременными родами в возрасте до 19 лет было в 2 раза больше, чем в контрольной группе.

Анализируя социальное положение женщин с преждевременными родами, следует отметить, что среди женщин основной группы рабочих и служащих было почти поровну (45,6 и

43,6 %), учащихся — 6,7 %, домохозяйек — 4,02 %. Почти каждая 5-я женщина (19,1 %) состояла в повторном браке, у 14,5 % женщин брак был не зарегистрирован.

Инфекционные заболевания (особенно тонзиллит) в анамнезе женщин с преждевременными родами встречались в 3 раза чаще, чем в контрольной группе.

При анализе экстрагенитальной патологии у 5,3 % пациенток с преждевременными родами выявлены различные заболевания почек, причем наиболее часто — пиелонефрит. Гипертоническая болезнь и вегетососудистая дистония по гипертоническому типу отмечены у 8,3 % рожениц, патология желудочно-кишечного тракта — у 7,6 % пациенток.

Возраст менархе в основной группе составил 10—11 лет у 18 (9,09 %) пациенток, 12—14 лет — у 140 (75,2 %), 15 лет и старше — у 31 (15,6 %); в контрольной группе — соответственно у 3 (7,8 %), 30 (78,94 %) и 5 (13 %) обследованных. Средний возраст менархе составил 13,3 года у женщин основной группы и 13,1 года — контрольной. Таким образом, у каждой 6-й женщины обеих групп менархе было поздним. В основной группе у 78,25 % пациенток нарушений менструальной функции не выявлено, у 3,75 % — были указания на дисфункцию яичников в период становления менструальной функции, а у 21 (17 %) — на альгоменорею. В контрольной группе у всех женщин менструальная функция была нормальной.

Более половины женщин с преждевременными родами имели гинекологические заболевания в анамнезе, при этом у 42 (21,2 %) пациенток наблюдалось сочетание нескольких заболеваний (табл. 2.1).

Таблица 2.1

**Перенесенные гинекологические заболевания
у обследованных рожениц**

Нозологическая форма	Основная группа (n=198)		Контрольная группа (n=38)	
	абс. число	%	абс. число	%
Хроническое воспаление придатков	26	13,3	3	7,8
Эрозия шейки матки	20	20,1	3	7,8
Эндометрит	8	4,04	—	—
Кольпит	10	5,05	—	—
Миома матки	3	1,5	—	—
Пороки развития	4	2,02	—	—
Бесплодие в анамнезе	3	1,5	—	—
Дисфункция яичников	10	5,05	1	2,64

У женщин с начавшимися преждевременными родами преобладали воспалительные заболевания половых органов, составившие 42,5 % и, по-видимому, обусловленные предшествующими искусственными абортами или самопроизвольными выкидышами.

Из 198 женщин с преждевременными родами первородящих было 108 (54,5 %), повторнородящих — 90 (45,5 %) рожениц. Среди первородящих первая беременность отмечена у 47 женщин (43,5 %).

В контрольной группе были обследованы 19 первородящих и 10 повторнородящих женщин (табл. 2.2).

Т а б л и ц а 2.2

Исход предшествующей беременности у обследованных рожениц

Исход беременности	Основная группа (n=151)		Контрольная группа (n=29)	
	абс. число	%	абс. число	%
Своевременные роды	28	18,5	19	65,5
Преждевременные роды	16	10,6	—	—
Искусственный аборт	70	46,3	9	31,1
Самопроизвольный выкидыш	35	23,1	1	3,4
Неразвивающаяся беременность	2	1,3	—	—

П р и м е ч а н и е. Первобеременными были 47 женщин в основной и 9 — в контрольной группах.

Почти у половины женщин (46,3 %) настоящей беременности предшествовал искусственный аборт, а в 33,7 % случаев предшествующая беременность осложнилась или преждевременными родами, или самопроизвольным выкидышем, в то время как в контрольной группе только у 3,1 % женщин произошел самопроизвольный выкидыш и у 31 % — искусственный аборт.

Таким образом, более чем у $\frac{2}{3}$ повторнобеременных женщин основной группы выявлено искусственное или самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе, которое предшествовало данным родам.

Течение настоящей беременности протекало с угрозой прерывания у 52,5 % женщин основной группы (табл. 2.3), причем угроза прерывания в ранние сроки беременности встречалась чаще, чем в поздние; истмико-цервикальная недостаточность диагностирована у 6,1 % женщин основной группы; у 9,2 % женщин преждевременные роды осложнились прежде-

временной отслойкой плаценты. Явления раннего токсикоза обнаружены у 20,7 % женщин основной группы и у 10,5 % — контрольной, однако степень патологической симптоматики была в обеих группах незначительной.

Таблица 2.3

Исход течения настоящей беременности у рожениц с преждевременными родами

Осложнения	Основная группа (n=198)		Контрольная группа (n=38)	
	абс. число	%	абс. число	%
Угроза выкидыша	66	33,3	—	—
» преждевременных родов	38	19,2	—	—
Ранний токсикоз	41	20,7	4	10,5
Водянка беременных	18	9,0	—	—
Нефропатия	18	9,0	—	—

За период беременности 36,9 % женщин с преждевременными родами перенесли ОРВИ и другие инфекции, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен 8 %.

Таким образом, анализ анамнестических данных и результатов клинического обследования 198 женщин основной группы позволил выявить некоторые факты, предрасполагающие к недонашиванию беременности: возраст и отягощенный акушерский анамнез, воспалительные заболевания половых органов, предшествующие искусственные или самопроизвольные аборты, а также преждевременные роды.

2.7. Клиническое течение преждевременных родов и показатели сократительной деятельности матки

Для анализа сократительной деятельности матки (СДМ) и выявления особенностей клинического течения преждевременных родов, а также с учетом данных клинико-статистического исследования, согласно которому каждая 3-я женщина имела быстрые роды, мы условно разделили все роды в проспективном исследовании на две группы: группа I — преждевременные роды нормальной продолжительности; группа II — с быстрым или стремительным течением преждевременных родов.

Общая продолжительность родов у женщин II группы с быстрым течением преждевременных родов составила 4,01 ч, что

в 2 раза короче, чем у женщин с нормальной длительностью (1-я группа) преждевременных родов (8,24 ч; $p < 0,001$), и более чем в 2 раза короче, чем в контрольной группе (9,51; $p < 0,001$). В то же время общая продолжительность нормальных преждевременных родов (группа I) была достоверно меньше, чем своевременных родов ($p < 0,05$) в контрольной группе.

Длительность первого периода родов во II группе составила 3,8 ч, второго периода — 0,23 ч, в I группе — соответственно $7,91 \pm 0,3$ ч ($p < 0,01$) и 0,36 ч ($p < 0,01$). В контрольной группе длительность первого периода родов составила $9,2 \pm 0,4$ ч, второго периода — 0,57 ч.

Во II группу вошли 63 роженицы (31,8 %) с быстрым или стремительным течением родов, а в I группу — 130 рожениц (65,6 %) с нормальным течением преждевременных родов; кроме того, 5 рожениц (2,5 %) основной группы имели слабость родовых сил. Под наблюдением во II группе находились 20 рожениц со сроком беременности 28—32 нед и 43 — со сроком беременности 33—36 нед; среди них первородящие — 31 (49,2 %) женщина и повторнородящие — 32 (50,7 %). В I группе у 50 рожениц срок беременности составил 28—32 нед и у 80 — 33—36 нед, из них первородящих было 79 (60,7 %) и повторнородящих — 51 женщина (39,2 %).

При поступлении в родильный блок у 152 женщин наблюдалась регулярная родовая деятельность (начало первого периода или первый период родов) и у 46 женщин — начало родовой деятельности.

Анализ течения преждевременных родов показал, что наиболее серьезным осложнением преждевременных родов была преждевременная отслойка плаценты, которая во 2-й группе выявлена у каждой 5-й роженицы, что почти в 3 раза чаще, чем в 1-й группе (табл. 2.4).

Таблица 2.4

**Частота осложнений при преждевременных родах
в зависимости от длительности их течения**

Вид осложнений	Группа I		Группа II	
	абс. число	%	абс. число	%
Преждевременное излитие околоплодных вод	72	55,3	43	68,2
Преждевременная отслойка плаценты	11	8,5	14	22,2
Частичное плотное прикрепление плаценты	9	6,9	2	3,1
Задержка частей плаценты	14	10,7	2	3,1
Гипотоническое кровотечение	2	1,5	2	3,1

Преждевременное излитие вод чаще встречалось у рожениц II группы (68,2 %) по сравнению с роженицами I группы (55,3 %), при этом безводный промежуток более 12 ч отмечен у 14 рожениц (22,2 %) II и у 40 (30,7 %) — I группы.

У 2 женщин II группы отмечены нефропатия в родах и хориоамнионит; в I группе были примерно такие же показатели — 4 и 2 роженицы соответственно.

При анализе течения послеродового и раннего послеродового периодов выявлено, что в группе II частичное плотное приращение плаценты было у 2 женщин (3,1 %), гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде — у 9 (6,9 %) и 2 (1,5 %) родильниц группы I соответственно.

Общая кровопотеря в I и II группах составила соответственно 185,3 мл и 181,1 мл.

Для характеристики сократительной деятельности матки при преждевременных родах нами использованы параметры, общепринятые в мировой практике. С целью контроля за характером сократительной деятельности матки и сердечной деятельностью плода был использован кардиомонитор ВМТ-9141 (ГДР). Сократительная деятельность матки регистрировалась тензометрическим датчиком. Запись ультразвуковой кардиотахограммы обеспечивалась наружным ультразвуковым датчиком, действие которого основано на эффекте Доплера. Запись начинали с момента поступления роженицы в родильный блок и заканчивали в период врезывания головки плода. Датчики закрепляли на передней брюшной стенке: первый — в области проекции верхней трети тела матки, второй — в месте наилучшей слышимости сердцебиения плода. При сроке гестации более 34 нед с момента излития околоплодных вод контроль за сердечной деятельностью плода осуществляли с помощью прямого спирального электрода, фиксируемого на головке плода.

Запись кардиограммы производили на специальной диаграммной бумаге со скоростью движения 10 мм/мин. Одновременная графическая регистрация сократительной деятельности матки на световом табло монитора давала информацию о количестве схваток и суммарную сократительную деятельность матки за каждые 10 мин, выраженную в килопаскалях (кПа). Длительность регистрации — от 30 мин до 8 ч.

Для оценки сократительной деятельности матки полученные токограммы разделяли на 30-минутные интервалы и проводили качественную оценку гистерограмм, обращая внимание на характер маточного цикла — наличие дискоординированных сокращений. Качественные и количественные показатели в динамике раскрытия шейки матки составили от 2 до 4 и от 5 до 10 см. При количественном анализе изучали следующие показатели: интенсивность «чистой» схватки (кПа); частоту схваток за 10 мин; длительность пауз между схватками

(секунды); среднюю продолжительность схваток (секунды). Маточную активность выражали в александрийских единицах.

В течение родов различали латентную фазу — от начала регулярных схваток до открытия маточного зева до 4 см и активную фазу, характеризующуюся быстрым открытием маточного зева.

При анализе сократительной деятельности матки при преждевременных родах нормальной продолжительности были установлены некоторые различия показателей сократительной деятельности матки по сравнению со своевременными родами как у первородящих, так и повторнородящих женщин. Скорость раскрытия шейки матки у рожениц I группы составила 0,78 см/ч в латентную фазу и 3,5 см/ч — в активную фазу, что достоверно выше, чем при нормальном течении своевременных родов (см. табл. 2.7). В результате этого происходит укорочение длительности как латентной, так и активной фазы родов (5,85 и 2,16 ч соответственно).

Частота схваток за 10 мин в латентную фазу составила 4,02 у первородящих и 3,53 у повторнородящих и в активную фазу 4,1 и 4,01 соответственно, что по количеству схваток не превышало эти же показатели при своевременных родах. Однако необходимо отметить монотонность ритма сократительной активности матки, поскольку отсутствовало увеличение количества схваток в активной фазе родов (табл. 2.5; 2.6).

Длительность схваток при нормальном течении преждевременных родов для первородящих была 80,4 с и для повторнородящих — 82,4 с в латентную фазу, 76,7 и 81,5 с соответственно в активную фазу, т.е. меньше, чем в контрольной группе, при этом не было удлинения схваток в активную фазу родов.

Таблица 2.5

Показатели сократительной деятельности матки у женщин с нормальным течением преждевременных родов (первородящие)

Фаза родов	Частота схваток за 10 мин	Длительность схваток, с	Длительность пауз между схватками, с	Интенсивность «чистой» схватки, кПа	Маточная активность, АЕ
Группа I — преждевременные роды					
Латентная	4,02	80,4	98,04	3,46	1118,3
Активная	4,1	76,7	75,4	4,2	1320,7
Контрольная группа					
Латентная	4,05	84,2	63,18	3,4	1159,2
Активная	4,34	88,9	57,00	4,17	1594,0

Таблица 2.6

**Показатели сократительной деятельности матки
у женщин с нормальным течением преждевременных
родов (повторнородящие)**

Фаза родов	Частота схваток за 10 мин	Длительность схваток, с	Длительность пауз между схватками, с	Интенсивность «чистой» схватки, кПа	Маточная активность, АЕ
Группа I — преждевременные роды					
Латентная	3,053	82,4	97,5	3,6	1047,0
Активная	4,01	81,5	77,3	4,6	1503,0
Контрольная группа					
Латентная	3,08	87,89	68,1	3,5	1102,0
Активная	4,65	91,0	59,7	4,1	1819,0

Длительность пауз между схватками при нормальных преждевременных родах больше, чем при своевременных, и составляет 98,0 с для первородящих и 97,5 с для повторнородящих в латентную фазу, 77,3 и 75,4 с соответственно — в активную фазу.

Интенсивность «чистой» схватки при нормальном течении преждевременных родов составляет 3,46 и 3,6 кПа для перво- и повторнородящих соответственно в латентную фазу; 4,2 и 4,6 кПа — соответственно в активную фазу.

Маточная активность при этом оценена в 1118,3 и 1047,0 АЕ для перво- и повторнородящих соответственно в латентную фазу; 1320,0 и 1503,0 АЕ соответственно — в активную фазу.

Таким образом, преждевременные роды нормальной продолжительности характеризуются увеличением скорости раскрытия шейки матки, укорочением латентной и активной фаз родов, монотонностью ритма сократительной деятельности матки, отсутствием увеличения количества схваток и удлинения их в активной фазе, а также некоторым снижением маточной активности в сравнении с контрольной группой. При этом средняя продолжительность родов с нормальным их течением составила 8,24 ч, что достоверно короче, чем в контрольной группе, — 9,51 ч ($p < 0,05$). Параметры сократительной активности матки при преждевременных родах с нормальным их течением почти не отличались от аналогичных показателей при своевременных родах, однако продолжительность их достоверно короче. Это можно объяснить тем, что при преждевременных родах скорость раскрытия шейки матки больше, чем при своевременных, возможно, потому, что у этих женщин чаще встречается не всегда выявленная истми-

ко-цервикальная недостаточность и масса плода меньше, что не требует такой высокой активности и интенсивности схваток для его рождения.

В связи с тем что наибольшее число осложнений при преждевременных родах связано с быстрым или стремительным их течением, нами рассмотрены параметры сократительной деятельности матки при этом виде патологии во 2-й группе. Быстрыми считали роды, продолжавшиеся до 4 ч у повторнородящих и до 6 ч у первородящих (о тактике ведения быстрых преждевременных родов пойдет речь в главе 3). Клинические признаки быстрых преждевременных родов — частые, болезненные, продолжительные схватки. Как видно из табл. 2.7, скорость раскрытия шейки матки в латентную фазу быстрых родов в 2 раза выше, чем при нормальном их течении, и составляет 1,66 см/ч; в активную фазу она также выше и составляет 3,92 см/ч. За этим следует укорочение длительности как латентной, так и активной фазы в 2 раза по сравнению с нормальным течением преждевременных родов (2,73 и 1,19 ч соответственно), тем более в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2.7

**Скорость раскрытия шейки матки у женщин
с преждевременными родами**

Группа женщин	Скорость раскрытия шейки матки, см/ч	
	латентная фаза	активная фаза
II (быстрое течение ПР)	1,66	3,92
I (нормальное течение ПР)	0,78	3,5
Контрольная (своевременные роды)	0,66	2,47

Сократительная активность матки во II группе при быстром течении преждевременных родов значительно выше, чем при нормальном их течении. При быстром течении преждевременных родов отмечается возрастание частоты схваток, которая превышает критический уровень 5 схваток за 10 мин (табл. 2.8; 2.9).

Нередко частота схваток за 10 мин достигает опасного для плода уровня — 6—8 схваток. При частых схватках происходит неполное расслабление матки, а в ряде случаев его не бывает вовсе. Средняя продолжительность пауз между схватками при быстром течении преждевременных родов в 2 раза меньше, чем при нормальном их течении, как в латентную, так и в активную фазу родов в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2.8

Показатели сократительной деятельности матки у женщин с быстрым течением преждевременных родов (первородящие)

Фаза родов	Частота схваток за 10 мин	Длительность схваток, с	Длительность пауз между схватками, с	Интенсивность «чистой» схватки, кПа	Маточная активность, АЕ
Группа I — преждевременные роды					
Латентная	5,08	83,3	37,0	5,33	2256,2
Активная	5,36	75,6	42,5	5,89	2389,0
Контрольная группа					
Латентная	4,05	84,2	63,18	3,4	1159,2
Активная	4,34	88,9	57,0	4,17	1608,9

Таблица 2.9

Показатели сократительной деятельности матки у женщин с быстрым течением преждевременных родов (повторнородящие)

Фаза родов	Частота схваток за 10 мин	Длительность схваток, с	Длительность пауз между схватками, с	Интенсивность «чистой» схватки, кПа	Маточная активность, АЕ
Группа I — преждевременные роды					
Латентная	5,05	85,5	40,0	5,05	2180,5
Активная	5,2	78,3	45,0	5,98	2434,8
Контрольная группа					
Латентная	3,8	87,89	68,1	3,5	1168,9
Активная	4,65	91,0	59,7	4,3	1819,5

Интенсивность схваток по фазам родов при быстром течении преждевременных родов увеличивалась незначительно и составляла 5,33 кПа в латентную фазу и 5,89 кПа в активную фазу родов у первородящих и 5,05 и 5,98 кПа соответственно у повторнородящих. Однако интенсивность схваток при сравнении с нормальным течением преждевременных родов была значительно выше как в латентную, так и в активную фазу родов.

Маточная активность при быстрых преждевременных родах в латентной фазе составила 2575,1 и в активной фазе 2242,5 АЕ у первородящих; 2180,5 и 2434,8 АЕ соответственно у повторнородящих, почти в 2 раза превышая таковую при нормальном течении преждевременных родов.

Учитывая, что тенденции к изменениям сократительной деятельности матки при преждевременных родах у перво- и повторнородящих женщин были однонаправлены, мы для большей наглядности объединили их в одну таблицу (табл. 2.10). Таким образом, преждевременные роды даже с нормальным их течением отличаются от своевременных родов увеличением скорости раскрытия шейки матки, укорочением латентной и активной фаз родов, монотонностью ритма сократительной деятельности матки, отсутствием увеличения числа схваток и удлинения их в активной фазе, уменьшением средней продолжительности родов, а также некоторым снижением маточной активности и интенсивности схваток.

Таблица 2.10

Показатели сократительной деятельности матки у женщин с преждевременными родами

Фаза родов	Частота схваток за 10 мин	Длительность схваток, с	Длительность пауз между схватками, с	Интенсивность «чистой» схватки, кПа	Маточная активность, АЕ
Группа II (преждевременные роды, быстрые)					
Латентная	5,06	84,4	38,5	5,19	2216,4
Активная	5,3	76,9	43,7	5,9	2404,6
Группа I (преждевременные роды с нормальной длительностью)					
Латентная	3,38	80,1	97,7	3,5	1065,3
Активная	4,05	77,1	76,3	4,4	1373,9

Для быстрого течения преждевременных родов характерны: быстрая скорость раскрытия шейки матки, уменьшение длительности латентной и активной фаз, увеличение частоты схваток за 10 мин от 5 и более, уменьшение интервала между схватками, увеличение маточной активности почти в 2 раза, а также увеличение интенсивности схваток как в сравнении с нормальным течением преждевременных родов, так и с контрольной группой. При этом средняя продолжительность быстрых преждевременных родов была 4,01 ч, что в 2 раза короче, чем в контрольной группе и в группе с нормальным течением преждевременных родов.

Одним из наиболее серьезных осложнений преждевременных родов явились быстрые роды, частота которых в проспективном исследовании составила 31,8 %; нормальное течение преждевременных родов отмечено у 65,4 % и слабость родовых

сил — у 2,8 % женщин. Многие исследователи полагают, что большинство осложнений в родах со стороны как матери, так и плода чаще всего обусловлено нарушением сократительной деятельности матки. Продолжительность нормальных преждевременных родов достоверно короче, чем своевременных, что можно объяснить большей скоростью раскрытия шейки матки (возможно, потому что у этих женщин чаще встречается истмико-цервикальная недостаточность, не всегда распознанная), меньшей массой тела плода, не требующей высокой маточной активности и интенсивности схваток для его рождения.

Таким образом, становится понятным, почему страдают новорожденные при преждевременных родах вообще и при быстрых преждевременных родах в особенности. Перинатальная смертность при быстрых преждевременных родах составила 151 %. Кроме того, у 78 % выживших недоношенных новорожденных после быстрых преждевременных родов выявилось нарушение мозгового кровообращения гипоксически-травматического генеза, тогда как после нормального течения преждевременных родов эта патология обнаружена в 38,9 % случаев, т.е. развивалась в 2 раза реже.

Почему же возникают быстрые преждевременные роды? Как их вести, чтобы избежать высокую перинатальную заболеваемость и смертность? Мы попробуем ответить на эти вопросы в следующей главе.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЫСТРЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Учитывая множество осложнений как у матери, так и у новорожденного, связанных с быстрым течением преждевременных родов, мы использовали β -адреномиметики при ведении этих родов, при этом исходили из того, что при применении β -адреномиметиков для лечения угрозы прерывания беременности нами получен хороший результат. Токолитическая терапия проведена у 30 женщин с начавшимися преждевременными родами: у 7 (23,3 %) срок беременности составил 28—32 нед и у 23 женщин (76,7 %) — 33—35 нед, при этом число первородящих и повторнородящих рожениц было идентично. Показания к назначению β -миметика были определены на основе полученных данных, описанных в предыдущем разделе. Ими явились быстрые или стремительные роды, клиническими признаками которых были болезненные, продолжительные схватки. Сократительная деятельность матки при этом характеризовалась увеличением скорости раскрытия шейки матки, превышающей 0,8—1 см/ч в латентную фазу и 2,3—3 см/ч в активную фазу родов, частые схватки (5 и более за 10 мин), интенсивность схваток более 5,19 кПа в латентную фазу и 5,9 кПа в активную фазу родов и маточная активность 2216,4 и 2404,6 АЕ соответственно по фазам родов (190 и 250 в единицах Монтевидео соответственно). На основании разработанных нами критериев быстрых родов нами выработана тактика их ведения.

Методика применения партусистена. Партусистен применяли внутривенно капельно в зависимости от характера родовой деятельности. Для этого непосредственно перед употреблением содержимое одной ампулы (0,5 мг партусистена) растворяли в 250—300 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Для предварительной оценки реакции матки на введение препарата в течение первых 10 мин партусистен вводили со скоростью 0,8 мкг/мин (10 капель в 1 мин). При дискоординированной родовой деятельности эта доза была достаточной. При чрезмерно активной родовой деятельности, быстрых родах скорость введения партусистена

увеличивали до 1,2—3 мкг/мин — до 40 капель в 1 мин для подавления чрезмерно высокой активности матки. При этом снижение сократительной деятельности матки наступало в среднем через 10 мин. В дальнейшем при нормализации сократительной активности матки скорость введения партусистена снижали до 10—15 капель/мин и продолжали токолиз не менее 2—3 ч под постоянным контролем гистерографии, так как нередко после быстрой отмены препарата вновь возникали дискоординированные сокращения или гиперактивность матки. Токолиз прекращали при открытии шейки матки на 6—9 см за 30—40 мин до предполагаемых родов для профилактики кровотечения в третьем и раннем послеродовом периоде. В случае, если роды произошли на фоне применения токолитика, в последовом и раннем послеродовом периодах проводили профилактику кровотечения введением окситоцина внутривенно капельно 5 ед. в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Учитывая кардиоваскулярные эффекты β -адреномиметических препаратов, всем женщинам перед токолизом назначали изоптин или финоптин в дозе 40 мг и повторяли прием препарата каждые 3 ч.

С целью профилактики РДС-синдрома у плода в процессе родов вводили преднизолон по 30 мг внутримышечно каждые 3 ч 3 раза. Общая доза составляла 90 мг, профилактику РДС-синдрома проводили до 34 нед беременности. Кроме того, осуществляли профилактику внутриутробной гипоксии плода через каждые 3 ч, а при необходимости интервалы между введением сокращали до 2 ч.

Токолитическую терапию получили 30 женщин с начавшимися преждевременными родами. При анализе партограммы у всех женщин отмечено повышение скорости раскрытия шейки матки (табл. 3.1) до начала токолитической терапии.

После проведения терапии партусистеном скорость раскрытия шейки матки как в латентную, так и в активную фазу ро-

Таблица 3.1
Скорость раскрытия шейки матки у женщин с быстрыми родами до и на фоне лечения партусистеном

Группа женщин	Скорость раскрытия шейки матки, см/ч	
	латентная фаза	активная фаза
II (до лечения)	1,57	3,8
III (на фоне лечения)	0,57	1,8
I	0,78	3,51
Контрольная	0,66	2,47

дов уменьшилась по сравнению с исходным уровнем. При этом отмечено снижение темпа родов в 3 раза в латентную фазу и в 2 раза — в активную по сравнению с исходным уровнем (0,57, $p < 0,01$; 1,8 см/ч, $p < 0,001$). Интересно отметить, что после проведенного лечения скорость раскрытия шейки матки у женщин группы III была достоверно меньше, чем у женщин с нормальным течением преждевременных родов, для которых, как было показано выше, характерно ускорение раскрытия шейки матки. Длительность периода раскрытия в группе женщин, получавших лечение токолитиком, колебалась в зависимости от дозы и длительности введения партусистена, однако при этом наблюдался прогресс в течении родов, причем скорость раскрытия шейки матки в этой группе не отличалась от показателей в контрольной группе (см. табл. 3.1).

Кардиографическое изучение СДМ в процессе токолитической терапии показало, что у всех рожениц через 10 мин от начала введения препарата сократительная активность матки снижается. В табл. 3.2 представлена динамика показателей СДМ до и на фоне токолитической терапии в сравнении с показателями СДМ при нормальном течении преждевременных и своевременных родов. Учитывая, что группа с токолитической терапией состояла из 30 женщин с преждевременными родами, в таблице отражены объединенные данные, полученные у перво- и повторнородящих, тем более, как было показано выше, что динамика вышеперечисленных показателей СДМ у них однотипна.

Так, на фоне введения препарата снизилась частота схваток почти в 1,5 раза как в латентную, так и в активную фазу родов и не отличалась от таковой у женщин с нормальным течением

Таблица 3.2

Показатели СДМ при преждевременных родах и на фоне лечения

Группа женщин	Фаза родов	Показатели сократительной деятельности матки				
		частота схваток за 10 мин	длительность схваток, с	длительность пауз между схватками, с	интенсивность «чистой» схватки, кПа	маточная активность, АЕ
2 (до лечения)	1 — латентная	5,06	84,4	38,5	5,19	2216,4
	2 — активная	5,3	76,9	43,7	5,9	2404,6
3 (после лечения)	3 — латентная	3,2	85,4	96,2	3,46	945,5
	4 — активная	3,56	90,5	87,0	4,13	1330,6
1	5 — латентная	3,8	80,1	97,7	3,5	1065,3
	6 — активная	4,05	77,1	76,3	4,4	1373,0

преждевременных родов, хотя несколько превышала длительность пауз при сравнении с этим показателем в контрольной группе.

Продолжительность схваток на фоне проводимой терапии достоверно не менялась по сравнению с контрольной группой, однако отмечена тенденция к удлинению схваток в активной фазе, т.е. исчезновение монотонности.

Под влиянием токолитической терапии достоверно снизилась и интенсивность «чистой» схватки как в латентную, так и в активную фазу родов, в результате интенсивность «чистой» схватки была такой же, как в контрольной группе.

И, наконец, маточная активность снизилась вдвое по сравнению с исходными цифрами и стала соответствовать показателям у женщин с нормальным течением преждевременных родов и практически не отличались от величин контрольной группы.

В качестве иллюстрации приводим историю родов С.Л., 30 лет.

С.Л. поступила в родильное отделение с жалобами на сильные схваткообразные боли внизу живота. Срок беременности 31 нед. Наследственность неотягощена. Перенесенные заболевания: пневмония, хронический тонзиллит, грипп, ОРВИ; гинекологические заболевания отрицает. Менструации с 16 лет, установились сразу, по 3—4 дня, через 30 дней, умеренные, болезненные. Брак второй. Муж здоров. Первая беременность закончилась своевременными родами, вторая и третья — искусственными абортми, четвертая — настоящая. Во время данной беременности в срок 20 нед перенесла острое респираторное заболевание и в 26 нед — водянку беременных, лечилась амбулаторно.

При поступлении: наружные размеры таза 29—33—37—21 см, рост 176 см, масса тела 89,6 кг (прибавка за беременность 6 кг), Высота дна матки 31 см, окружность 99 см. Схватки частые, болезненные. При влагалищном осмотре: шейка сглажена, открытие 4—5 см, произведена амниотомия, излилось умеренное количество светлых вод, головка предлежит. На гистерограмме: частота схваток 5 за 10 мин, длительность схваток 84 с, амплитуда схватки 4,5 кПа, маточная активность 1890 АЕ.

Диагноз: беременность 31 нед. Начинающиеся преждевременные роды. Чрезмерно сильная родовая деятельность.

Начато внутривенное введение партусистена капельно в дозе 3,2 мкг/мин (40 капель в 1 мин). Очень быстро родовая деятельность затормозилась, схватки прекратились, и в последующем доза партусистена была снижена до 1,8—1,6 мкг/мин (10—20 капель в 1 мин).

На фоне введения партусистена на гистерограмме отмечено снижение сократительной деятельности матки по сравнению с исходным уровнем. Так, частота схваток снизилась до 3 за 10 мин, их длительность — 90 с, амплитуда — 4 кПа, маточная активность — 1080 АЕ. Роды прогрессировали. Введение партусистена продолжалось 3 ч. Осуществлена профилактика РДС преднизолоном внутримышечно. В родах произведена эпизиотомия, в конце периода изгнания внут-

ривенно введен метилэргометрин. Родился живой недоношенный мальчик с массой тела 1700 г, рост 41 см, с оценкой состояния по шкале Апгар: на 1-й минуте — 5 баллов, на 3-й минуте — 7 баллов. С учетом легкой степени асфиксии в вену пуповины введены: 10 % раствор глюкозы — 10 мл, кокарбоксилазы — 25 мг, назначено вдыхание чистого кислорода. На 10-е сутки мальчик переведен в детское отделение Клинической больницы № 13 с диагнозом: хроническая внутриутробная гипоксия, нарушение мозгового кровообращения I—II степени, пневмопатия, конъюгационная желтуха. На 33-й день жизни в удовлетворительном состоянии выписан домой. У родильницы послеродовой период протекал без осложнений.

Применение партусистена в данном случае способствовало более плавному течению родов, нормализации сократительной деятельности матки, что выразилось в уменьшении частоты схваток, снижении их интенсивности наряду с отсутствием уменьшения длительности схваток.

Повышение базального уровня частоты сердечных сокращений до 160 уд/мин с единичными акцелерациями можно объяснить реакцией плода на введение больших доз токолитика. В применяемых нами дозировках партусистен не оказывал отрицательного влияния на состояние внутриутробного плода и новорожденного. Из 30 рожениц с токолитической терапией у 11 (36,7 %) роды осложнились преждевременным излитием околоплодных вод, причем безводный промежуток был до 12 ч у 5 (16,6 %) рожениц, более 12 ч — у 6 (20 %). Преждевременная отслойка плаценты отмечена у 5 (16,6 %) и нефропатия в родах — у 1 (3,3 %) роженицы. Во втором периоде родов у 20 женщин произведена перинео- или эпизиотомия. Третий период родов осложнился в одном случае плотным прикреплением плаценты, в другом случае — дефектом плацентарной ткани и в третьем случае — гипотоническим кровотечением, которое после ручного обследования матки и массажа матки на кулаке прекратилось. Частота осложнений была ниже, чем в группе с нормальным течением преждевременных родов. Кровопотеря в третьем периоде родов — $206,5 \pm 20,8$ мл. Средняя продолжительность родов у женщин с применением токолиза партусистеном составила $9,7 \pm 0,6$ ч и не отличалась от длительности родов в контрольной группе (9,8 ч; $p > 0,05$) и в группе с нормальным течением преждевременных родов (8,8 ч; $p > 0,05$).

Длительность первого периода родов — 9,4 ч — не отличалась от таковой в контрольной и 1-й группах. Второй период продолжался 0,4 ч, т.е. был достоверно короче, чем в контрольной группе (0,57 ч; $p < 0,05$), но не отличался от длительности второго периода родов в 1-й группе (0,36 ч; $p > 0,05$).

Родилось 30 недоношенных детей с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 6,5. Оценка по шкале Апгар 6 баллов и меньше на 1-й минуте отмечена у 16 (51,6 %) новорожденных,

а на 5-й минуте — лишь у 4 (12,9 %). Эти данные значительно лучше аналогичных показателей в группе женщин с быстрыми родами, не получавших токолитическую терапию.

Из 30 детей выписаны домой на 7—8-е сутки трое, 25 детей переведены на второй этап выхаживания. Умерло двое детей (6,7 %): один на 5-е сутки от аспирационной пневмонии, а другой от дыхательной недостаточности (РДС). Этот показатель в 1,5 раза ниже по сравнению с аналогичным в группе женщин с быстрыми родами, которым не проводилась токолитическая терапия. Таким образом, по структуре перинатальной смертности эта группа отличалась от группы женщин с быстрыми родами, не получавших токолитической терапии: среди причин перинатальной смертности первое место занимала родовая травма.

С целью профилактики кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах всем роженицам в момент рождения головки проводили одномоментное внутривенное введение 1 мл метилэргометрина в 20 мл 40 % раствора глюкозы, а тем женщинам, у которых роды прошли на фоне токолитиков, дополнительно вводили окситоцин внутривенно капельно (5 ЕД на 300 мл изотонического раствора натрия хлорида).

Таким образом, внутривенное применение партусистена под контролем наружной токографии является эффективным средством профилактики и коррекции нарушений сократительной деятельности матки при преждевременных родах, что в свою очередь предотвращает травматизм недоношенного плода и тем самым приводит к снижению перинатальных потерь.

ВЛИЯНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ НА ПЛОД И ДИАГНОСТИКА ЕГО СОСТОЯНИЯ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Несмотря на многочисленность причин преждевременных родов, в их патогенезе постоянным и необходимым звеном является повышение сократительной активности матки. При сокращениях матки меняются условия существования плода, которые в первую очередь отражаются на его гемодинамике и прежде всего на давлении крови в маточно-плацентарных артериях, вследствие чего практически прекращается венозный отток из плаценты. Эти изменения кратковременны и в физиологических условиях не приводят к нарушению оксигенации организма плода, тогда как при преждевременных родах быстрое или стремительное их течение, встречающееся в 30 % всех родов, ведет к частым и длительным схваткам. Чаще всего это проявляется на фоне повышенного базального тонуса, что приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и страданию плода.

Основным патогенетическим фактором, нарушающим состояние плода при преждевременных родах, является острая или хроническая гипоксия либо асфиксия плода. Недоношенные дети значительно тяжелее переносят родовой стресс, чем доношенные, что связано с низким содержанием в их крови гемоглобина, недостаточной кислородной емкостью, малыми ресурсами гликогена и жира. Несовершенство ангиоархитектоники у маловесных детей повышает опасность внутрижелудочковых и других внутричерепных кровоизлияний. В этой связи вопрос своевременной и достоверной диагностики состояния плода в родах остается актуальным.

Кардиомониторный контроль является информативным не только для сократительной активности матки, но и для оценки состояния и функциональных резервов плода во время родов. В оценке состояния плода важную роль играют такие показатели, как базальный ритм частоты сердцебиений плода, амплитуда осцилляций, различные параметры variability ритма. Сопоставление данных интранатальной КТГ с параметрами кислотно-основного состояния пуповинной крови

(КОС) позволяет выявить наиболее значительные изменения в родах: брадикардию, патологические типы вариабельности базального ритма, регистрацию децелераций.

Определению КОС в системе мать — плод посвящены многочисленные работы. По КОС крови, активности ферментов крови, состоянию фосфорилирования, являющихся в определенной мере отражением обменных процессов, можно судить о характере метаболических изменений плода. В свою очередь особенности метаболизма плода являются одним из факторов, определяющих устойчивость плода к гипоксии.

Для внутриутробной жизни плода характерно накопление значительного количества кислых продуктов обмена, поэтому умеренно выраженный метаболический ацидоз крови плода — своеобразное условие его развития, но не патологическое явление. Благоприятный исход преждевременных родов в различные сроки гестации зависит от функционального состояния плода, его адаптационных возможностей, степени зрелости, количества энергетических и пластических продуктов обмена, накопленных в жизненно важных органах к началу родов, а также состояния компенсаторных реакций в системе мать — плацента — плод, обеспечивающих жизнедеятельность плода. Однако различные компенсаторные механизмы не могут в полной мере обеспечить организм плода адекватным количеством кислорода при длительной гипоксии, а у недоношенного плода резерв ниже, чем у рожденного в срок, в связи с чем патологический ацидоз в срок беременности 28—33 нед наблюдается чаще, чем при беременности 34—37 нед. При преждевременных родах угрожающая и начавшаяся гипоксия плода отмечается у каждой 5-й роженицы. Клиническими симптомами гипоксии плода служат брадикардия, монотонность ритма, аритмия. Длительность брадикардии расценивается как патологическое состояние плода.

Синдром дыхательных расстройств — одна из наиболее частых форм патологии у недоношенных детей: ее частота колеблется от 32 до 85 %, при этом заболеваемость составляет 18—30 % общего числа недоношенных, а летальность — 30 %. Среди причин смерти недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде важное место занимает родовая травма, встречающаяся у 15—36 % недоношенных детей с малой массой тела.

Важную роль в перинатальной смертности играет положение плода; так, перинатальные потери недоношенных детей, родившихся в тазовом предлежании, в 16 раз выше, чем в головном.

Одной из причин перинатальной смертности недоношенных новорожденных являются аномалии развития, не совместимые с жизнью, которые у недоношенных новорожденных встречаются в 2 раза чаще, чем у доношенных. Многочислен-

ные литературные сообщения указывают на зависимость состояния плода от изменений в плаценте, а именно — от состояния дистрофических и компенсаторных процессов. Большинство исследователей высказывают мнение, что снижение компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте оказывает существенное влияние на адаптационные возможности новорожденного в раннем неонатальном периоде. Кроме того, снижение компенсаторных сосудистых реакций в плаценте нередко способствует возникновению преждевременных родов.

Независимо от этиологического фактора недонашивания беременности при анализе морфологических исследований плаценты выявляется общая картина изменений: нарушение кровообращения, тканевой проницаемости, выраженные дистрофические инволютивные и пролиферативные процессы в плаценте.

Таким образом, важное место среди причин перинатальной смертности занимают гипоксия плода и асфиксия новорожденного, родовая травма, дыхательные нарушения и врожденные пороки развития. Интранатальное повреждение плода является основным фактором, определяющим исход родов при недоношенной беременности.

4.1. Респираторный дистресс-синдром

Это наиболее частое осложнение, возникающее в результате преждевременных родов и поражающее около 50 % всех новорожденных, появившихся на свет с гестационным возрастом до 34 нед. Согласно данным английских авторов, при этом погибают 1500 новорожденных в год [Roberton, 1982]. В исследовании, проведенном Bongiovanni и McPadden (1960), на примере 260 женщин, получавших глюкокортикоиды на протяжении всей беременности, наблюдалось 15 преждевременно рожденных детей, из них 8 — мертворожденные. Вместе с тем немало разного рода нарушений, в том числе соматических, возникает и у выживших детей.

Liggins (1969), наблюдая в конце 60-х годов за стимуляцией родов у овец, обнаружил, что при приеме кортикостероидов удалось оттянуть родоразрешение на более длительный срок, чем при приеме плацебо. Аналогичные исследования были проведены им позднее вместе с Howie (1971) у женщин с угрозой преждевременного родоразрешения. Применение кортикостероидов позволило снизить респираторный дистресс-синдром у новорожденных, появившихся на свет до 32 нед, и неонатальную смертность у тех, кто родился до 37 нед. 12 разного рода исследований были проведены ими у 3000 женщин. На-

пример, в первом из них авторы наблюдали значительное снижение случаев дистресс-синдрома, когда лечение начиналось более чем за 24 ч и менее чем за 7 дней до непосредственного родоразрешения. Случаи респираторного дистресс-синдрома были снижены, но процент снижения не выходил за рамки статистической погрешности.

Большинство обследованных новорожденных появилось на свет на гестационном сроке между 30-й и 34-й неделей. И хотя бытует мнение, что применение кортикостероидов малоэффективно при гестационном возрасте до 30 нед, тем не менее оно снижает риск развития респираторного дистресс-синдрома. Показательно и то, что последний редко развивается у детей, родившихся с гестационным возрастом 34 нед, — лишь в 29 случаях из 3000. При этом очевидная польза от приема кортикостероидов должна быть соотнесена с потенциальным риском как для самой матери, так и для плода. У матери увеличивается риск инфекционных заболеваний, у плода — соматических и легочных нарушений [Motoyama et al., 1971; Kotas et al., 1974]. Глиальная клеточная пролиферация, которая обычно наблюдается у плода в III триместре беременности, продолжается и в его ранней постнатальной жизни. Это сопровождается нарушениями в развитии головного мозга и нервной системы. При этом уменьшается также объем легких и общая масса тела плода.

При длительном приеме беременной кортикостероидов у ребенка впоследствии могут развиваться астма, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит. Walsh и Clark (1967), проведя наблюдения над детьми от 1 года до 6 лет, матери которых на протяжении всей беременности принимали глюкокортикоиды, не обнаружили в их развитии каких-либо отклонений. Корре (1979) у 17 из 25 обследованных им беременных женщин констатировали отставание в росте плода; тем не менее позже — в возрасте от 2 до 13 лет — их развитие уже соответствовало норме; исключение составил лишь один ребенок, который отставал в умственном развитии.

Fitzhardinge (1974) не выявил существенных различий в росте и развитии детей возраста 1 года, матери которых в течение беременности принимали либо кортикостероиды, либо плацебо. Были отмечены лишь отдельные незначительно измененные электроэнцефалографические показатели у детей, матери которых получали глюкокортикоиды в течение беременности. При этом дозы были подобраны так, чтобы предотвратить фиброплазию и снять возможный дистресс-синдром у новорожденных; дозы были в 5 раз выше, чем дозы бетаметазона, рекомендованного Howie и Liggins (1977) в антенатальный период. Эта разница в дозировке не позволяет прийти к единому выводу о значении данного препарата в антенатальном и неонатальном периодах.

Снижение показателей иммунной системы на фоне приема кортикостероидов может быть результатом повышенной чувствительности организма к инфекции, хотя достоверных сведений о влиянии кортикостероидной терапии на возрастание риска перинатальной инфекции не получено.

MacArthur и соавт. (1981, 1982) обследовали 318 детей, родившихся при преждевременных родах в период с октября 1969 г. по апрель 1972 г. Неврологическое и интеллектуальное развитие детей, матери которых во время беременности принимали кортикостероиды, оказалось выше, чем в контрольной группе.

Многим беременным, принимавшим кортикостероиды, при угрозе преждевременного родоразрешения проводят элективные (избирательные) роды:

- время их начала в отличие от спонтанных контролируется акушером, когда удается достичь введения максимально показанной концентрации кортикостероидов;
- кесарево сечение, несмотря на возрастающий при его применении риск дистресс-синдрома у новорожденного, является самым распространенным способом элективного родоразрешения;
- как правило, элективное родоразрешение протекает на более позднем сроке беременности, чем спонтанные преждевременные роды, что значительно снижает абсолютный риск респираторного дистресс-синдрома новорожденных;
- к элективному родоразрешению нередко прибегают при гипертонии, диабете. Даже при отсутствии соответствующего эффекта от приема кортикостероидов при преэклампсии промедление в начале его применения может привести к эклампсии.

Внутриутробное отставание в развитии, как и гипертония во время беременности, нередко указывают на необходимость проведения элективных преждевременных родов. Между отмеченными явлениями существует взаимосвязь. Плод, отстающий в развитии, при отсутствии гипертонии может стать зрелым. При этом потребуются «помощь» кортикостероидов. Правда, остается риск гипогликемии. По данным Parageorgiou (1979), она выявлена у 11 из 75 обследованных детей, матери которых во время беременности получали кортикостероидную терапию, однако это лишь единичное исследование и в силу неподкрепленности другими фактами представляется неубедительным.

Разработка методов ведения преждевременных родов, выбор места и способа родоразрешения являются важными для профилактики перинатальной заболеваемости и смертности.

Родоразрешение недоношенных и маловесных детей должно проводиться в специализированных центрах, оснащенных необходимым оборудованием, в которых может быть обеспечен интенсивный перинатальный уход. Выживаемость новорожденных, появившихся на свет с малым гестационным возрастом (до 32 нед) и массой тела, в таких центрах значительно выше [Harris, 1978; Bowes, 1981; Horwood, 1982; Saigal, 1982; Goldenberg, 1983; Scott, 1984; Paneth, 1987]. Она также может зависеть от правильно выбранного способа родоразрешения.

4.2. Кесарево сечение

Определение путей снижения материнской, перинатальной заболеваемости и смертности приобретает в настоящее время принципиальное значение. Поэтому при выборе метода родоразрешения учитывают его влияние на репродуктивную функцию женщины и полноценность потомства. Поскольку основными причинами смерти новорожденных, как уже было отмечено, являются асфиксия, низкая масса тела при рождении в связи с недоношенностью, внутриутробные инфекции или инфекции неонатального периода, родовая травма, количество которых особенно возрастает во время самопроизвольных родов при недоношенной беременности, заметное распространение получает, несмотря на существующие разногласия о его целесообразности, кесарево сечение.

Сторонники этого метода считают, что у недоношенных новорожденных «мягкий» череп и рождение через естественные родовые пути может причинить ему травму [Lao et al., 1993]. Исследования, недавно проведенные в Великобритании, где беременные имеют свободу выбора метода родоразрешения, показали, что 76 % рожениц с неосложненной беременностью предпочитают именно кесарево сечение [Johnson S.R. et al., 1986; Hall M., 1987; Mould T.A. et al., 1996]. Основным мотивом к расширению частоты планового кесарева сечения является опасность разрыва промежности нередко с повреждением сфинктера прямой кишки и возможными последующими осложнениями в виде диспареунии, опущения и выпадения матки, нарушения функции прямой кишки и мочеиспускания. Выбор данного метода традиционно соотносится также с большей выживаемостью младенцев, которая, возможно, связана еще и с квалифицированным неонатальным уходом [Dietl et al., 1991; Gravenhorst et al., 1993].

Тем не менее, по мнению исследователей из Канады, где частота кесаревых сечений при тазовом предлежании плода увеличилась за последние годы с 8 до 89 %, а при головном — от 5 до 14 %, применение этого метода родоразрешения не снижает частоту гипоксии, родовой травмы, энцефалопатии и

неонатальную смертность, поэтому при преждевременных родах в тазовом предлежании применение этого метода в срок беременности 29—36 нед не имеет преимуществ перед родоразрешением через естественные родовые пути. В то же время операция в срок до 29 нед беременности в большинстве случаев может быть оправданной, несмотря на то что риск развития респираторного дистресс-синдрома, возможно, выше у новорожденных, извлеченных при кесаревом сечении, чем при родоразрешении через естественные родовые пути. Вместе с тем повышение риска развития респираторного дистресс-синдрома зависит еще и от показаний к операции кесарева сечения: дородового кровотечения, сахарного диабета, патологии кардиотокограммы у плода, токсикоза беременных и т.п. Частота дистресс-синдрома снижается по мере роста массы плода: при массе 1000,0—1499,0 г она составляет 25 %, при массе 1500,0—1999,0 г — 14 %, 2000,0—2499,0 г — 7,1 %.

Любопытные данные получены в исследовании, проведенном в 1984—1989 гг. в Нидерландах на примере 147 беременных со сроком 26—31 нед [Treffers P.E. et al., 1999]. Процент выживаемости новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, по мнению авторов, отнюдь не оказался выше, чем среди детей, родившихся через естественные родовые пути. Как показали их наблюдения, выживаемость в большей степени зависела от массы тела плода и проведенного предродового лечения: токолитиками — до 28-й недели и кортикостероидами — с 28-й по 33-ю неделю для тех, кто готовился к родам через естественные родовые пути; токолитиками — вплоть до 33-й недели с периодическим (через каждые 14 дней) применением кортикостероидов у тех, кто готовился к оперативному вмешательству. В итоге у большей части новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, проводилась искусственная вентиляция легких (53 % против 34 %); у родившихся через естественные родовые пути были выявлены неонатальные инфекции (34 % против 20 %). Смертность от респираторных осложнений оказалась выше в группе новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения (11 % против 7 %), смертность от инфекций — выше в группе родившихся через естественные родовые пути (5 % против 2 %). Множественные врожденные пороки развития были выявлены у 1 % новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, и 5 %, родившихся через естественные родовые пути. Таким образом, метод родоразрешения, по мнению авторов исследования, еще не определяет устойчивую степень выживаемости преждевременно рожденных детей. При этом одна психологическая деталь все же заслуживает внимания: при возможности выбора метода родоразрешения, а оно было предоставлено далеко не каждой беременной (всего 36 %), 8 % из них в срок 26—28 нед предпочли роды через естественные родовые пути, 28 % в срок 29—

31 нед — оперативное вмешательство, что, безусловно, свидетельствует о растущей популярности данного метода.

По данным российских акушеров, частота кесарева сечения в последние десятилетия возросла примерно в 3 раза и в 1966 г. составила 11,06 %, в 1977 г. — 13,8 % и имеет тенденцию к неуклонному росту. В целом, согласно клиническим наблюдениям, частота таких операций превышает 30 %. При этом почти в половине случаев она проводится в плановом порядке, а у каждой пятой беременной — в связи с кровотечением, тазовым предлежанием или гипотрофией плода. Долгое время в России использовались так называемые абсолютные показания к операции, теперь ее проводят по относительным показаниям. Таковыми при недоношенной беременности могут быть: увеличение числа первородящих старше 30 лет и числа беременных с рубцом на матке после кесарева сечения; патология, угрожающая жизни матери, острая и хроническая гипоксия плода, не поддающаяся медикаментозной терапии, фетоплацентарная недостаточность, резко выраженная гипотрофия плода, тазовое предлежание плода с массой тела не менее 1500,0 г, тяжелые формы гестоза, многоплодная беременность при неправильном положении или тазовом предлежании одного из плодов, аномалии родовой деятельности и т.д.

Тем не менее изучение таких показаний характеризуется известной незаконченностью. Несмотря на то что проблеме родовой травмы придается фундаментальное значение и она достаточно изучена, индивидуальный риск самопроизвольных родов при недоношенной беременности нередко недооценивается.

Еще в антенатальном периоде у плода могут возникнуть внутричерепные кровоизлияния, причем их можно выявить благодаря современным методам, применяемым в акушерской практике: компьютерной томографии, ультразвуковому сканированию. Указанные кровоизлияния также могут быть результатом непосредственного воздействия родовых схваток на череп плода. Согласно данным Н. Кугрек, детская смертность в результате родовой травмы составляет 9,8 на 1000 новорожденных детей. При решении вопроса о кесаревом сечении у женщин с недоношенной беременностью следует учитывать влияние активной фазы родов и способ разрешения на частоту внутричерепных кровоизлияний. Их частота у недоношенных детей в первые 7 дней жизни остается примерно одинаковой при родоразрешении путем кесарева сечения как в начале, так и в середине первого периода родов, однако время их возникновения различается.

У недоношенных новорожденных, извлеченных кесаревым сечением, отмечен ряд особенностей в течении неонатального периода. А. Схојнаски на протяжении 5 лет проводил клиничес-

кий анализ 73 преждевременных родов при тазовом предлежании плода и сроках беременности 32—36 нед с массой тела новорожденных от 1501 до 2500 г. При этом у 21 беременной из 73 было выполнено кесарево сечение, и среди детей, извлеченных оперативным путем, погиб лишь 1 (4,7 %) новорожденный, а при родах через естественные родовые пути — 16 (30,8 %), причем состояние новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, было значительно лучше. Тяжелая и средняя степень асфиксии отмечена у 25 (48 %) новорожденных при спонтанных родах, и у 4 (19 %) родившихся при кесаревом сечении, что говорит о необходимости шире применять этот метод родоразрешения при преждевременных родах.

Кроме того, известная аксиома Е. В. Срагин (1916) «единожды проведенное кесарево сечение — всегда кесарево сечение» утрачивает свою правомерность. Так, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте, широко применяемое в последнее время, снижает риск разрыва матки по рубцу при последующих беременностях. Корпоральное же сечение, к которому прибегают при преждевременных родах в ножном предлежании или при поперечном положении плода, когда нижний маточный сегмент не сформирован, повышает риск разрыва матки по рубцу. Женщинам, имеющим в анамнезе корпоральное кесарево сечение, роды через естественные родовые пути уже противопоказаны. Кесарево сечение с продольным разрезом в области нижнего сегмента матки снижает риск разрыва матки при последующей беременности. По справедливому замечанию американского ученого В. L. Flamm (1995), важнее знать КАК сделать кесарево сечение, нежели КОГДА.

От способа родоразрешения зависят заболеваемость и смертность недоношенных детей, рожденных в тазовом предлежании с массой тела менее 1500 г. Причинами детской смертности при обоих методах родоразрешения могут быть внутричерепные кровоизлияния и крайняя незрелость плода. Тем не менее при благоприятном и щадящем оперативном родоразрешении постнатальная гибель детей снижается в 2 раза по сравнению с этим показателем при родах через естественные родовые пути, и новорожденные, извлеченные путем кесарева сечения, в целом имеют лучшие результаты клинико-лабораторных исследований, чем родившиеся естественным путем. При этом необходимо наличие неонатальной службы высокого уровня для выхаживания недоношенных детей.

Расширение показаний к кесареву сечению с целью уменьшения перинатальной смерти тем не менее имеет свои пределы, о чем сообщают В. И. Краснопольский, В. Е. Радзинский (1997), Р. А. Stevenson и др. (1993), W. Savage (1995), R. Erkkola (1977). Необоснованный рост числа кесаревых сечений, сопровождаемый снижением перинатальных потерь, чреват, по мнению названных авторов, серьезной угрозой для здоровья

женщины, особенно при недооценке противопоказаний к операции. Риск для жизни и здоровья при проведении подобной операции в 12 раз выше, чем при родах через естественные родовые пути. Правда, материнская смертность в большей степени зависит от факторов, приводящих к хирургическому вмешательству, чем от самой операции, и составляет 0,2 %. Несмотря на кажущуюся техническую простоту кесарева сечения, его, безусловно, следует относить к разряду сложных оперативных вмешательств с высокой частотой осложнений как во время операции, так и в послеоперационном периоде.

4.3. Клиническая характеристика новорожденных и КТГ плодов во время преждевременных родов

У 193 преждевременно родивших женщин родилось 197 детей (в 4 случаях двойни), из них 174 (90,15 %) в головном предлежании и 19 (9,8 %) — в тазовом предлежании. В зависимости от массы тела они распределялись следующим образом: от 1000 до 1500 г — 22 (12,6 %) ребенка, от 1501 до 2000 г — 65 (37,3 %), от 2001 до 2500 г — 62 (35,6 %), более 2501 г — 23 (13,2 %) ребенка.

Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте рождения составила 6 баллов и менее у 60,6 % детей во 2-й группе и у 51 % детей в 1-й группе (распределение детей по группам соответствовало распределению беременных по группам: 1-я группа — с нормальным течением преждевременных родов и 2-я группа — с быстрым течением преждевременных родов); на 5-й минуте после рождения доля новорожденных, находившихся в состоянии асфиксии тяжелой и средней степени, существенно снижалась, достигая соответственно 16,4 и 17,6 %. Большая часть новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии в 1-й группе по сравнению со 2-й группой, обусловлена тем, что в данной группе процент новорожденных, родившихся в сроки гестации 28—32 нед, был в 1,5 раза больше.

Всем новорожденным, родившимся в состоянии асфиксии, проведены реанимационные мероприятия: освобождение дыхательных путей от слизи, искусственная вентиляция легких, введение в вену пуповины 10 % раствора глюкозы — 10 мл, карбоксилазы — 25 мг, гидрокортизона — 0,1 мг.

В исследованиях не зарегистрировано ни одного случая интранатальной смерти. Из 174 новорожденных умерло 19 (10,9 %) в раннем неонатальном периоде. Среди 19 умерших детей 9 родились при быстром течении преждевременных родов, т.е. почти каждый второй ребенок, и 10 — при нормальном течении преждевременных родов. Патологоанатомическое исследование показало, что у 5 детей 2-й группы смерть

наступила в результате массивного внутрижелудочкового кровоизлияния; у 4 детей причиной смерти служили дыхательная недостаточность, обусловленная кровоизлиянием в ткань незрелых легких, и болезнь гиалиновых мембран.

В 1-й группе 8 детей погибли в результате дыхательной недостаточности, болезни гиалиновых мембран, один новорожденный погиб от асфиксии вследствие массивной аспирации околоплодными водами. У одного ребенка смерть наступила от врожденного порока развития (атрезия ануса, диафрагмальная грыжа, косолопость).

Таким образом, в группе женщин с быстрым течением преждевременных родов погиб каждый 7-й ребенок, что составило 142 %, при этом у 5 из 9 детей было массивное кровоизлияние в желудочки головного мозга. В группе детей с нормальным течением преждевременных родов смерть наступала почти в 1,6 раза реже и в основном была связана с синдромом респираторных расстройств (90 %).

Кроме того, у выживших недоношенных новорожденных, матери которых составляли 2-ю группу, в 78,3 % случаев был поставлен диагноз нарушения мозгового кровообращения II—III степени. Среди недоношенных новорожденных, матери которых относились к 1-й группе, нарушение мозгового кровообращения выявлено у 38,9 % детей, т.е. в 2 раза реже.

Явления пневмопатии, включающие общий отечный синдром и ателектаз легкого, обнаружены у 26 новорожденных во 2-й группе родильниц, признаки инфекции и внутриутробного сепсиса — у 2 и внутриутробной гипотрофии — у 5 новорожденных.

В 1-й группе пневмопатия отмечена у 68 % новорожденных. Внутриутробная гипотрофия выявлена при рождении у 9, а признаки инфекции и внутриутробного сепсиса — у 2 детей. 9 (5,23 %) новорожденных из этой группы были выписаны домой, остальные 85,5 % недоношенных новорожденных обеих групп были переведены на второй этап выхаживания. Среднее пребывание новорожденных на втором этапе составило 26,75 дня.

В контрольной группе родилось 38 новорожденных с оценкой состояния по шкале Апгар 8—10 баллов; выписаны домой на 7-е сутки.

Таким образом, даже при нормальном течении преждевременных родов у 39 % недоношенных новорожденных возникали нарушения мозгового кровообращения II—III степени; синдром респираторных расстройств при этом развился почти у 80 % новорожденных.

Но приведенные показатели значительно ухудшались при быстром течении преждевременных родов. Так, нарушение мозгового кровообращения новорожденных при этой патологии встречалось в 2 раза чаще (78,35 %), а смертность в этой

группе детей (142) была в 1,6 раза выше, чем при нормальном течении преждевременных родов (90 ‰). Одной из основных причин неонатальной смертности в этих случаях являлось внутрижелудочковое кровоизлияние, кроме того, почти у 90 % новорожденных этой группы диагностировали пневмопатии.

Женщины с преждевременными родами относятся к группе риска перинатальной патологии, так как даже при нормальной их длительности количество возникающих осложнений у новорожденных значительно превышает их число при своевременных родах, а при быстром течении преждевременных родов перинатальный исход более тяжелый, чем при преждевременных родах нормальной продолжительности.

В связи с вышеизложенным необходимо изыскание более эффективных методов ведения преждевременных родов, особенно у женщин с быстрым их течением.

Мониторный контроль за характером сердечной деятельности плода. При сроке беременности более 34 нед с момента излития околоплодных вод контроль за сердечной деятельностью плода осуществляли с помощью прямого спирального электрода, фиксируемого на головке плода.

Для характеристики состояния плода полученные кардиограммы были разделены на 30-минутные интервалы, в которых анализировали следующие показатели: частоту базального ритма (БР), характеристику его вариабельности, наличие акцелераций и децелераций с количественным и качественным их анализом. Изучение кардиограммы начинали с определения базального ритма — средней величины между мгновенными значениями частоты сердцебиений плода в промежутках между схватками без учета акцелераций и децелераций. Базальный ритм подсчитывали в интервалах от 2 до 10—15 мин.

Характеристику базального ритма дополняли оценкой его вариабельности, под которой понимали отклонения от среднего уровня базального ритма в виде осцилляций. Подсчет вариабельности по амплитуде и частоте проводили в течение каждой из 10 последующих минут. Амплитуду определяли по отклонениям от базального ритма, частоту — по количеству пересечений осцилляций «плавающей линии», т.е. линии, соединяющей середины амплитуд.

Показатели интранатальной КТГ и КОС пуповинной крови у недоношенных новорожденных. Вопрос своевременной и достоверной диагностики состояния плода в родах остается наиболее актуальным. В настоящее время общепризнано, что кардиомониторный контроль является ценным методом исследования, который дает достоверную информацию о состоянии и функциональных резервах плода во время родов. Сопоставление данных интранатальной КТГ с параметрами КОС пупо-

винной крови позволяет правильно оценить состояние новорожденного.

У 80 из 198 рожениц с преждевременными родами и у 20 рожениц со своевременными родами на протяжении всего родового акта регистрировали сердечную деятельность плода с помощью кардиотокографа. При анализе полученных кардиотокограмм рассчитывали следующие показатели: абсолютную величину БР, частоту выявления тахи- и брадикардии, частоту различных типов вариабельности БР, абсолютное количество акцелераций, децелераций и схваток за 10 мин, распределение децелераций по типам. Характеристика сердечной деятельности плода приведена в зависимости от фазы родов:

- 1 — латентная фаза;
- 2 — активная фаза и во время второго периода родов.

По исходу перинатального периода все роженицы были разделены на две подгруппы: первую подгруппу составили 11 рожениц со сроками беременности 28—35 нед, новорожденные которых родились в асфиксии тяжелой степени (состояние по шкале Апгар менее 3 баллов на 1-й минуте) и погибли в раннем неонатальном периоде; во вторую подгруппу включены роженицы со сроком беременности 28—35 нед (49 наблюдений), дети которых родились в асфиксии легкой и средней степени с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 4 балла и более и пережили перинатальный период; третью подгруппу (контрольную) составили 20 женщин со сроком беременности 39—40 нед, у которых дети родились с оценкой по шкале Апгар 8—10 баллов.

Динамика показателей КТГ в изучаемых подгруппах приводится в табл. 4.1. Базальный ритм в пределах нормы (120—160 уд/мин) отмечен в латентной фазе родов у 8 плодов первой подгруппы и у 38 — второй подгруппы; в активной фазе родов — соответственно у 7 и у 33; во втором периоде родов — у 5 и 29. Умеренная тахикардия (161—180 уд/мин) выявлена у 3 плодов в латентной и у 4 — в активной фазах родов, а во втором периоде родов — у 6 плодов первой подгруппы; во второй подгруппе умеренная тахикардия выявлена у 11 плодов в латентной фазе и у 16 — в активной фазе родов, а во втором периоде — у 20 плодов.

Таким образом, тахикардия встречалась чаще во втором периоде родов как в первой, так и во второй подгруппе, тем не менее у плодов первой подгруппы она встречалась чаще ($p < 0,05$).

Умеренная брадикардия (119—100 уд/мин) отмечена в активной фазе родов и во втором периоде у одного и трех плодов первой и второй подгрупп соответственно.

Как представлено в табл. 4.1, у рожениц первой подгруппы во втором периоде родов отмечено достоверное снижение

Таблица 4.1

Показатели КТГ у рожениц с преждевременными родами в зависимости от перинатального исхода

Параметры КТГ	I группа			II группа			III группа		
	первый период родов		второй период родов	первый период родов		второй период родов	первый период родов		второй период родов
	латентная фаза	активная фаза		латентная фаза	активная фаза		латентная фаза	активная фаза	
Базальный ритм, уд/мин	141,7	145,0	140,8	143,3	141,7	143,3	145,3	145,0	144,2
Амплитуда осцилляций	10,5	11,4	8,3	9,7	9,25	8,4	8,1	7,8	8,5
Частота осцилляций	6,75	6,42	5,75	6,0	5,7	4,9	5,67	6,3	5,33
Акцелерации за 30 мин:									
спорадические	4,33	6,0	3,5	5,83	5,1	6,0	5,67	4,83	5,0
периодические	2,83	2,83	2,7	2,83	3,83	4,1	1,33	2,7	4,5
Частота схваток за 10 мин	2,41	3,0	4,05	2,33	3,0	3,5	2,83	3,3	3,75

амплитуды осцилляций, сочетающееся с уменьшением количества спорадических акцелераций, свидетельствующих о начавшейся гипоксии плода. Отсутствие характерных изменений частоты осцилляций у плодов первой подгруппы свидетельствует, на наш взгляд, о малой информативности этого показателя.

У рожениц с благоприятным исходом родов такие изменения отсутствовали. При этом отмечено снижение частоты осцилляций ($p < 0,05$) и увеличение ($p < 0,05$) числа периодических акцелераций во втором периоде родов во второй подгруппе.

У плодов первой подгруппы преобладающим типом вариабельности БР (амплитуда осцилляций) был ундулирующий во всех исследованных интервалах, за исключением появления так называемого «немного» типа в одном наблюдении в активной фазе и сальтаторного ритма в активной фазе в 3 наблюдениях.

Сниженный тип частоты осцилляций (3—5 мин) отмечен у 2 плодов в первой подгруппе и у 10 — во второй подгруппе, обследованных в начале родового акта: у 3 — в первой подгруппе и у 12 — во второй подгруппе в активной фазе родов и у 6 и 11 со-

ответственно — в конце родов. Медленный тип (менее 3 осцилляций в 1 мин) выявлен у 5 плодов в первой подгруппе и у 9 — во второй подгруппе в начале и в конце родов, у 3 плодов в первой подгруппе и у 5 — во второй в активной фазе родов.

Количество децелераций на КТГ у рожениц первой подгруппы прогрессировало в динамике родового акта. В начале родов отмечался лишь Dip-1 в 3 наблюдениях в активной фазе первого периода родов, Dip-2 зарегистрированы у 4 плодов. Во втором периоде родов все типы децелераций были отмечены у 11 плодов первой подгруппы (Dip-1 — у 8, Dip-2 — у 3, Dip-3 — у 4, Dip-4 — у 4 плодов). Длительность интервала от момента появления Dip-4 на КТГ до момента рождения ребенка составила 12 мин в одном наблюдении и 16 мин в другом.

Таким образом, при преждевременных родах в группе рожениц, дети которых погибли в раннем неонатальном периоде, сердечная деятельность плода характеризовалась регистрацией БР преимущественно в пределах 120—160 уд/мин, появлением кратковременных периодов тахи- и брадикардии с преобладанием ундулирующего типа variability БР. Наименьшее количество спорадических акцелераций у плодов регистрировалось во втором периоде родов, в то время как число периодических акцелераций в динамике родов не менялось. В первой подгруппе периодические акцелерации в первом периоде родов отмечены в 48 % наблюдений и зависели от гестационного срока, так как в этой подгруппе возраст плодов в основном был менее 33 нед. У 18 % этих женщин роды осложнились преждевременным излитием околоплодных вод (рис. 4.1).

Чувствительность и специфичность периодических акцелераций по отношению к развитию variability децелераций в первой подгруппе соответственно составила 48 и 34 %. Прогностическая значимость периодических акцелераций при преждевременных родах у плодов рожениц второй подгруппы оказалась значительно выше, составив 82 %. Чувствительность и специфичность приблизительно оказались равными — 96 и 50 %.

Количество децелераций у рожениц первой подгруппы возрастало с началом родов по мере развития родовой деятельности. К концу родового акта число децелераций было больше в 3 раза, а тяжелых децелераций больше в 8 раз по сравнению с числом децелераций в латентную фазу первого периода родов. Существенное увеличение числа децелераций в группе рожениц с благоприятным исходом для новорожденного ($p < 0,05$) свидетельствует о большей зрелости вагусной регуляции сердечной деятельности плода при родах в эти сроки (рис. 4.2).

В каждом втором случае поздних децелераций на КТГ обследованных обнаружена преждевременная отслойка плаценты с клинической картиной наружного кровотечения. В $\frac{2}{3}$ на-

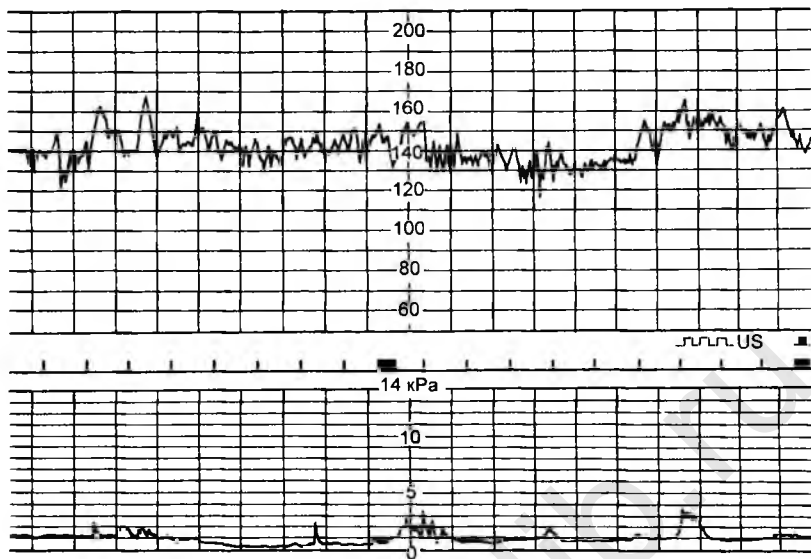


Рис. 4.1. Периодические акцелерации в первом периоде родов.

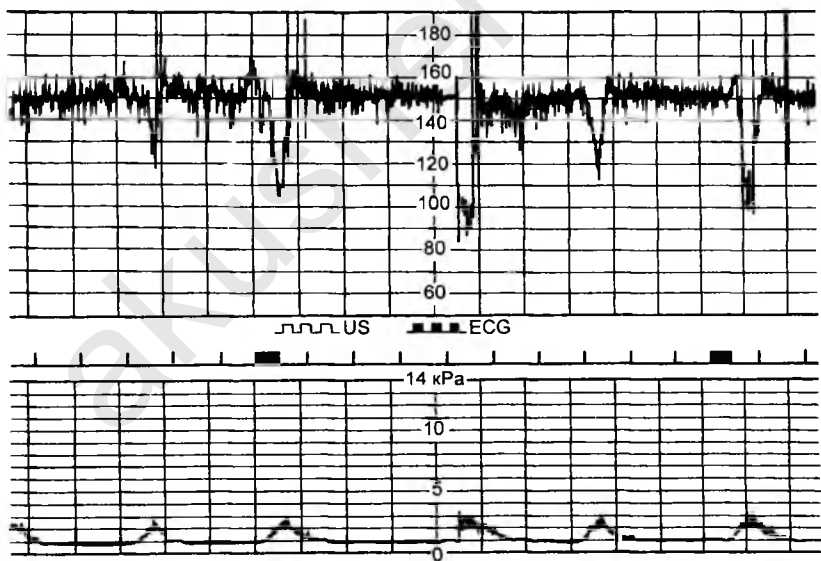


Рис. 4.2. Ранние децелерации при преждевременных родах.

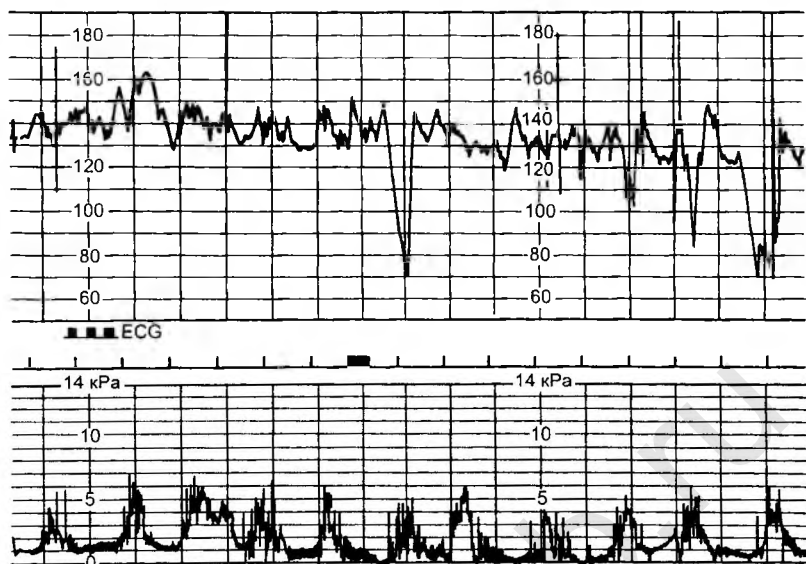


Рис. 4.3. Поздние децелерации.

блюдений с переменными децелерациями в обеих подгруппах отмечено обвитие пуповины вокруг шеи плода. Представляет интерес описание феноменов сердечной деятельности недоношенных новорожденных, родившихся в асфиксии. Общим для обеих подгрупп плодов было развитие во втором периоде родов тяжелых поздних и переменных децелераций, предшествовавших выраженной депрессии новорожденного. У рожениц первой подгруппы при преждевременных родах амплитуда поздних децелераций в среднем составила 55 уд/мин, длительность — 60 с, их частота по отношению к схваткам — 75 % (рис. 4.3). Соответствующие показатели для переменных децелераций были равны: 63 уд/мин, 75 с и 88 %. В $\frac{2}{3}$ случаев переменные децелерации появлялись еще в первом периоде родов.

У рожениц второй подгруппы интранатальной асфиксии предшествовали поздние децелерации с амплитудой 70 уд/мин, длительностью 74 с и частотой по отношению к схваткам 100 %. Соответствующие показатели для переменных децелераций составили: 65 уд/мин, 63 с и 100 % (рис. 4.4). В обеих подгруппах пропорция поздних и переменных децелераций была равна $\frac{1}{3}$.

Критерии оценки состояния плода в процессе родовой деятельности представлены в табл. 4.2. Как явствует из приведенных данных, среднее снижение базальной оценки КТГ соответственно составило в первой подгруппе 1,6 балла, во второй — 1,3 балла и в контрольной — 1,2 балла.

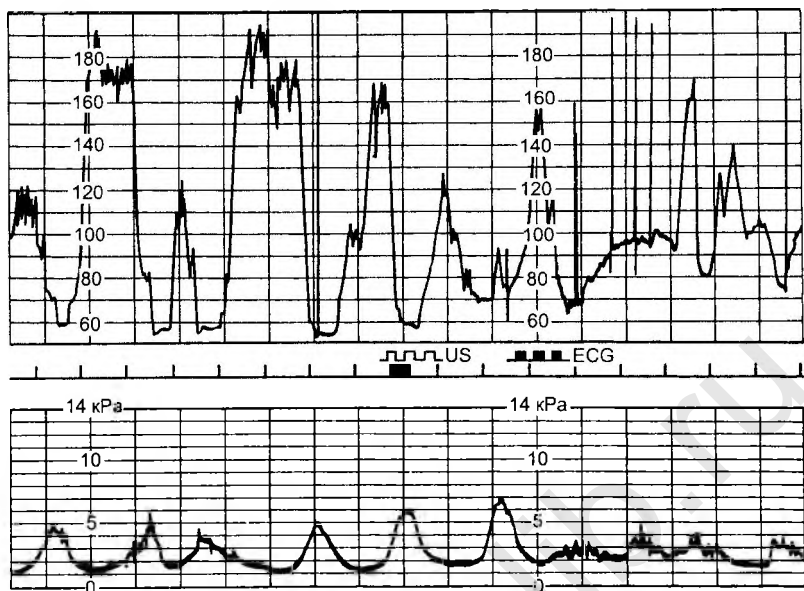


Рис. 4.4. Тяжелые переменные децелерации.

Принимая во внимание низкую чувствительность шкалы Кребса при недоношенной беременности, обусловленную недоучетом особенностей сердечной деятельности недоношенного плода, общепринятые нижние пределы акцелераций, которыми являются амплитуда 15 уд/мин и длительность 15 с, были снижены до 10 уд/мин и 10 с соответственно.

Учет «малых форм» акцелераций показал, что при рождении ребенка с оценкой состояния по шкале Апгар 5 баллов и менее число таких спорадических акцелераций составляет 4 и менее.

Таблица 4.2

Динамика оценки КТГ по шкале Кребса при преждевременных родах в зависимости от перинатального исхода

Группа	Оценка КТГ, баллы		
	первый период родов		второй период родов
	латентная фаза	активная фаза	
I	8,3	8,3	6,7
II	8,3	7,7	7,0
Контроль	9,5	9,1	8,3

При рождении плодов с оценкой состояния по шкале Апгар 6—7 баллов число спорадических акцелераций составляет 5 и более. Достоверность полученных данных позволяет учитывать малые формы акцелераций при преждевременных родах как более адекватные статусу незрелого плода, что дает возможность выявить признаки неблагополучия его интранатального состояния.

Определение КОС пуповинной крови также помогает выявить начальные признаки страдания новорожденного. В табл. 4.3 приведены показатели КОС крови, взятой из артерии и вены пуповины, в зависимости от состояния недоношенного плода при рождении. Обращает на себя внимание выраженный метаболический ацидоз у новорожденных с оценкой состояния по шкале Апгар при рождении 4 балла и менее.

Таблица 4.3

Параметры КОС и газового состава крови из артерии (А) и вены (В) пуповины у обследованных новорожденных

Обследованные группы	Параметры КОС и газового состава							
	рН		ВЕ		PCO ₂ , мм рт. ст.		PO ₂ , мм рт. ст.	
	А	В	А	В	А	В	А	В
Контроль	7,26	7,32	-8,9	-7,9	55,0	38,4	24,0	30,0
Недоношенные, погибшие в перинатальном периоде	6,96	7,24	-14,6	-9,2	50,3	37,2	34,4	30,7
Недоношенные, пережившие ранний неонатальный период	7,15	7,2	-4,3	-7,78	55,6	39,3	24,4	36,6

В то время как определение КОС констатирует факт рождения недоношенного новорожденного с той или иной степенью ацидотических сдвигов, значительно важнее прогнозирование неблагополучных изменений с целью соответствующей коррекции в процессе родоразрешения.

Нами был проанализирован показатель КОС в пуповинной крови с показателями КТГ в исследованных подгруппах.

Так, у плодов рожениц первой подгруппы обратная корреляционная зависимость между базальным ритмом в латентной фазе родов с рO₂ вены пуповины ($r=-0,721$) сильная. Базальный ритм в активной фазе родов имел обратную сильную корреляционную связь с гестационным сроком ($r=0,898$) и массой тела плода ($r=-0,768$).

Параметры КОС пуповинной крови находились в тесной положительной связи с базальным ритмом во втором периоде родов. Так, коэффициент корреляции pO_2 артерии составил $r=0,802$; с pO_2 вены пуповины — $r=-0,925$ и с рН вены пуповины — $r=0,724$.

Такая тесная связь базального ритма с параметрами КОС крови пуповины во втором периоде родов дает нам основание предположить, что в исходе родов для новорожденного второй период решающий. Это подтверждается тем, что оценка новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни и pO_2 вены пуповины находились в обратной корреляционной зависимости от частоты потуг во втором периоде родов ($r=-0,767$ и $-0,790$).

Аналогичные корреляционные связи у плодов рожениц с благоприятным исходом родов отсутствовали или имели менее тесную связь.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Преждевременные роды сопровождаются высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности, что заставляет искать эффективные методы их ведения, особенно быстрых преждевременных родов. В полученных нами данных проведена корреляционная связь между состоянием новорожденного и изменениями в плаценте.

Морфологический анализ плаценты. Для изучения морфофункциональных изменений было исследовано 116 плацент, из них у 96 женщин с преждевременными родами и у 20 женщин с родами в срок.

При этом сформированы 3 группы по исследованию плаценты:

- плаценты женщин с преждевременными родами в 28—36 нед, новорожденные которых погибли в перинатальном периоде (10 плацент);
- плаценты женщин с преждевременными родами в 28—37 нед, новорожденные которых пережили перинатальный период (86 плацент);
- плаценты женщин, родивших в срок (20 плацент).

В каждой второй плаценте при преждевременных родах в 32—36 нед беременности с последующей пренатальной смертностью обнаружены признаки расстройства кровообращения в материнской и плодовой частях, тромбы в створовых и терминальных ворсинах хориона, стазы в межворсинчатых пространствах и децидуальной оболочке. При макроскопическом исследовании толщина плаценты во всех сроках гестации равномерно снижалась от центра к периферии, оболочки плодного яйца имели блестящий белесо-серый цвет, форма в основном была округлой. Однако 9 из 96 плацент имели неправильную форму за счет неровных контуров и дополнительных долек. Кроме того, прикрепление пуповины в 14 случаях было краевое и в 2 случаях — оболочечное. В 25 наблюдениях белые инфаркты и очаги обызвествления единичные. По мере прогрессирования беременности размеры плаценты и масса плода

изменялись, что отображено в табл. 5.1, из которой видно, что с увеличением сроков беременности нарастают не только масса плода, но и размеры и масса плаценты. Корреляционная зависимость между массой новорожденного и массой плаценты ($r=0,82$) прямая. При определении плацентарно-плодового индекса (ППИ) установлено, что снижение этого показателя ниже 0,1 или увеличение его более 0,18 обычно сопровождается неполноценным кровообращением в маточно-плацентарных пространствах, в связи с уменьшением площади обменной поверхности между кровотоком матери и плода, что, как правило, отражается на обменных процессах у недоношенных плодов (ППИ $> 0,2$). В нашем исследовании ППИ уменьшился с увеличением срока беременности от 0,2 при сроке беременности 28—32 нед до 0,18 в 33—36 нед и был равен 0,13 в 37—40 нед беременности.

Таблица 5.1

Плодово-плацентарные параметры в зависимости от сроков гестации

Срок беременности, нед	Масса плода, г	Масса плаценты, г	Размер плаценты, см
28—32	1653	345	14,2×15,9
33—36	2100	381	16,7×16,9
37—40	3500	460	18,1×21,3

При исследовании плаценты после ее полной или частичной преждевременной отслойки зафиксированы обширные кровоизлияния в материнской части плаценты и диффузный некроз стромы створовых и концевых ворсин.

Почти в каждом втором случае с перинатальной смертностью выявлены дистрофические изменения в децидуальной оболочке, вакуолизация цитоплазмы, потеря тинкториальных свойств, обширные отложения петрификатов, которые наблюдали и в плодовой части.

Кроме того, в плацентах матерей, дети которых погибли в перинатальном периоде, наряду с дистрофическими изменениями и ворсинами с патологической незрелостью выявлены воспалительные явления в виде децидуита, плацентарного хориоамнионита.

Таким образом, интранатальная гипоксия плода, которую определяли кардиотокографическим исследованием, была подтверждена гистологией плаценты — наличием ворсин с преждевременным созреванием стромы и патологической незрелостью.

При морфологическом изучении плацент у женщин с благополучным исходом преждевременных родов в 28—36 нед беременности установлено, что терминальные ворсины чаще располагались неравномерно. В участках тесного их расположения межворсинчатые пространства представляли собой узкие щели. Децидуальная пластинка местами была отечной, местами с отложениями фибриноидных масс. В межворсинчатом пространстве часто находили скопление большого количества эритроцитов, фибриноида, особенно в сроки 28—32 нед беременности, а также при доношенной беременности. Кроме того, были видны терминальные ворсины, «замурованные» в фибриноид. В эпителии ворсин отложение извести в виде мелких глыбок в каждой третьей плаценте женщин с преждевременными родами и в каждой второй — женщин со своевременными родами.

Некоторые терминальные ворсины были лишены покровного эпителия или имели уплощенный синцитий. Синцитиальные «узелки» как дистрофического, так и пролиферативного типов зарегистрированы в плацентах при всех сроках прерывания беременности. Однако при сроке беременности 28—32 нед дистрофические узелки преобладали над пролиферативными, тогда как в 33—36 нед беременности, наоборот, преобладали пролиферативные узелки.

При светооптическом исследовании в стромах ворсин отложения фибриноида были в 26 из 70 плацент при преждевременных родах и во всех 20 плацентах при своевременных родах. В плацентах женщин со сроком беременности 28—32 нед чаще, чем при сроке 33—36 нед, преобладали эмбриональные или промежуточные незрелые ворсины, у которых строма имела сетчато-волоконистую структуру со стромальными каналами.

Помимо этого, нарастали склеротические процессы в виде коллагенизации всей стромы терминальных ворсин или только вокруг сосудов. При этом склероз стромы и сосудов чаще наблюдали в плацентах женщин в 28—32 нед и при доношенной беременности. Кроме того, при исследовании плаценты преждевременных родов в стромальных каналах ворсин обнаруживали клетки Кашенко—Гофбауэра, в то время как в плацентах при доношенной беременности их не было.

Среди изучаемых плацент были плаценты от первобеременных женщин, в которых выявлены выраженные морфофункциональные изменения, такие как дистрофические процессы (преждевременное созревание стромы, варианты патологической незрелости).

Интересно отметить, что в плацентах женщин, которым проводили терапию, направленную на сохранение беременности, зафиксирован комплекс адаптивных реакций в виде увеличения количества синцитиальных узелков пролифера-

тивного типа и синцитиокапиллярных мембран, несмотря на картину доношенной беременности.

Итак, в плацентах женщин с благоприятным исходом родов установлены повышенное количество синцитиальных узелков пролиферативного типа, компенсаторная гиперплазия капилляров в концевых ворсинах, множество субэпителиально расположенных капилляров в виде синусоидов с большим количеством терминальных ворсин.

Сопоставление особенностей течения раннего неонатального периода с данными морфологического исследования выявило, что более благоприятное течение было в тех случаях, когда компенсаторно-приспособительные процессы преобладали над дистрофическими.

При тяжелом течении неонатального периода и летальном исходе для плода отмечено преобладание дистрофических изменений в плацентах с обширными очагами воспаления и инфарктов. При морфологическом исследовании только у 3 женщин были зафиксированы участки ткани с круглоклеточной и лейкоцитарной инфильтрацией, у 8 — участки ткани с дистрофическими изменениями и у 69 — неизменная децидуальная ткань.

Таким образом, при преждевременных родах наблюдают незрелость структур плаценты, которая отличается от физиологической незрелости, соответствующей сроку беременности. Наряду с нарушениями созревания плаценты при преждевременных родах в плацентах выявлены выраженные дистрофические изменения и циркуляторные расстройства, что свидетельствует о развитии плацентарной недостаточности.

Проведенный анализ состояния недоношенных детей по их физическим параметрам при рождении, подтвержденный данными кардиотокограмм, кислотно-основного соотношения пуповинной крови, говорит о гипоксическом состоянии плода и новорожденного при преждевременных родах. Однако возникает вопрос: страдание плода начинается в родах или предшествует им?

Для того чтобы ответить на этот вопрос, мы исследовали 100 плацент, из которых 80 были после преждевременных родов и 20 — после своевременных. На значение морфологических исследований плаценты в комплексе мероприятий по антенатальной охране плода указывали и другие авторы. При этом нами установлено, что для преждевременных родов с последующей ранней неонатальной гибелью плодов характерны инволютивно-дистрофические процессы, а для преждевременных с благоприятным исходом — изменения дистрофического и циркуляторного характера, незрелость структуры плаценты, которая отличается от физиологической незрелости соответствующего срока беременности, т.е. в этих плацентах выражены процессы старения. Интересно отметить, что в плацентах жен-

щин, доносивших беременность, но которым проводили терапию, направленную на сохранение беременности, зарегистрирован комплекс адаптивных реакций в виде увеличения количества синцитиальных узелков пролиферативного типа и синцитиокапиллярных мембран.

Кроме того, при преждевременных родах у первобеременных женщин также были обнаружены изменения в плаценте, которые характеризовались процессами преждевременного старения. Сопоставляя эти данные с анамнезом и заболеваемостью женщин во время данной беременности, следует отметить, что либо у них был отягощенный гинекологический анамнез, либо они перенесли во время данной беременности ОРВИ или другую вирусную инфекцию.

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 патологии беременности.

Таким образом, преждевременные роды сопровождаются наличием у плода гипоксии разной степени выраженности, что и подтверждают данные морфофункционального исследования плацент, данные КТГ, уровень КОС в пуповинной крови. Гипоксия плода формируется в процессе беременности у женщин групп риска, создавая патологическую взаимозависимость, когда гипоксия плода служит одним из триггеров преждевременных родов, а особенности их течения усугубляют гипоксию плода.

Основной задачей изучения интранатальной КТГ у обследованных рожениц явилось выявление особенностей сердечной деятельности плода, позволяющих провести патогенетически обоснованную диагностику состояния недоношенного плода в процессе родовой деятельности. Вместе с тем оценка интранатальной КТГ при преждевременных родах представляет собой сложную проблему. С одной стороны, это связано с разнообразностью этиологии преждевременных родов, а с другой, — с попытками оценить полученные интегральные показатели по критериям, выработанным для доношенных плодов без учета недоношенности, незрелости. Сложность патофизиологии кардиальных рефлексов при незрелости, хронической и острой гипоксии плода обусловлена неоднозначной трактовкой наблюдаемых явлений. Важно отметить, что не все признаки КТГ у недоношенных плодов имеют место в родах в антенатальном периоде. Хотя многочисленные данные литературы указывают, что для недоношенного плода характерна тахикардия, при анализе КТГ в начале родов нами не выявлено существенных изменений базального ритма как у плодов с благоприятным исходом родов, так и у плодов, погибших в перинатальном периоде по сравнению

с контрольной группой. Если у здоровых доношенных плодов в родах обычно происходит небольшое снижение базального ритма, то у недоношенных плодов с благоприятным исходом в перинатальном периоде этот показатель остается стабильным, а у недоношенных плодов, погибших в перинатальном периоде, — достоверно повышается. Это позволяет сделать вывод, что тахикардия интранатально у недоношенных плодов является следствием гипоксических сдвигов и менее связана со степенью незрелости. Это положение подтверждают важные особенности variability сердечного ритма. Известно, что возрастание амплитуды осцилляций — эволюционно более древняя реакция сердечной деятельности плода на гипоксию. У зрелого плода это проявляется формированием салтаторного ритма. Возникновение децелераций, являющихся характерной особенностью плода человека, сопровождается возрастанием variability в период уменьшения и восстановления сердечного ритма. По нашим наблюдениям, в контрольной группе амплитуда осцилляций в динамике родов существенно не изменилась. У рожениц с благоприятным исходом преждевременных родов в перинатальном периоде выявлены аналогичные изменения, а при преждевременных родах с последующей гибелью новорожденных в перинатальном периоде — амплитуда осцилляций достоверно снижена. Снижение variability сердечного ритма у недоношенных плодов по мере усиления гипоксических влияний — вторая важная особенность КТГ, не связанная достоверно со степенью незрелости плода. Частое сочетание тахикардии и сниженной variability сердечного ритма может свидетельствовать о едином патогенезе, обусловленном прогрессирующей гипоксией.

При детальном изучении сердечной деятельности плода у рожениц, дети которых пережили перинатальный период, наши результаты, по данным интегральной КТГ, свидетельствуют о том, что базальный ритм находится преимущественно в пределах 120—160 ударов в 1 мин, причем умеренная тахикардия проявляется в начале родового акта чаще, чем к концу его, тогда как умеренная брадикардия, наоборот, чаще бывает в конце родов, что говорит об адекватных изменениях в состоянии плода.

Variability базального ритма определяется активностью автономной нервной системы плода, преимущественно парасимпатическим тонусом. Известно, что физиологическими считается ундулирующий тип амплитуды базального ритма и быстрый тип частоты. Полученные нами данные показали, что преобладающим типом variability по амплитуде является ундулирующий, а так называемый быстрый тип частоты осцилляций был зарегистрирован всего в 4 из 10 наблюдений, а средний тип — в 5.

Большинство исследователей считают появление периодических акцелераций компенсаторным ответом сердечной деятельности плода на легкую гипоксию во время схваток или предшествующим типичных переменных децелераций. В наших наблюдениях мы зафиксировали 2 формы периодических акцелераций — правильную и переменную. Преобладала правильная форма, которая возникала в ответ на схватку. Переменная форма в первом периоде родов в большинстве случаев служила предшествующим переменных децелераций. Количество обеих форм было наибольшим в начале второго периода родов, что согласуется с данными Т.Б.Малановой.

Особый интерес представляли данные о детях, рожденных в асфиксии тяжелой степени (оценка состояния по шкале Апгар ниже 3 баллов). На КТГ в первом периоде родов выявлены различные типы децелераций, а во втором их число удваивалось. Оценка КТГ в первом периоде родов была пограничной со снижением до патологического уровня во втором периоде. Эти данные согласуются с данными других исследований и подтверждают информативность оценки выявления тяжелых децелераций.

Как показали результаты наших исследований, отдельные параметры КТГ имеют различную информативность.

Динамика оценок по шкале Krebs у изученных групп в процессе родовой деятельности свидетельствовала о выраженном снижении балльной оценки во втором периоде родов в группе рожениц с перинатальной смертностью недоношенных новорожденных. В то же время установлено, что наличие «малых форм» спорадических акцелераций в начале родов является прогностическим признаком в плане рождения недоношенного новорожденного без асфиксии. Эти факты подтверждают наличие резервных возможностей недоношенных плодов в начале и середине родов, истощающихся во втором периоде родов и приводящих к гипоксическим и ацидотическим сдвигам, сопровождающимся неблагоприятными показателями КОС и оценок состояния по шкале Апгар.

Таким образом, решающим в исходе родов для недоношенного плода является второй период. По мнению J.G.Klebe, в течение второго периода родов головка плода подвергается компрессии, в результате чего нарушается мозговое кровообращение.

Воздействие факторов интранатального периода, оказывая существенное влияние на такой важный функциональный параметр, как сердечная деятельность, находит свое отражение и в метаболических сдвигах.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Биохимические изменения в системе мать — плацента — плод при гипоксии плода в эксперименте указывают на заинтересованность метаболических процессов углеводного обмена, тканевого дыхания и анаэробного гликолиза. На первом этапе, как проявление компенсаторных реакций, кислородная недостаточность способствует активизации многих систем организма, происходит активизация ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах, что ведет к усилению тканевого дыхания и энергообразования в печени плода, а также процессов гликолиза. В организме плода, находящегося в условиях гипоксии, процессы анаэробного гликолиза, являясь основными, способствуют меньшему повреждению тканей плода при недостатке кислорода и служат аварийной компенсаторно-приспособительной реакцией организма плода.

Развивающийся плод и организм матери представляют единую биологическую систему. В настоящее время большое значение в патогенезе многих заболеваний новорожденных придают структурным и функциональным нарушениям клеточных мембран. В значительной степени эти нарушения определяются изменениями свободно-радикальных реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) в системе мать — плацента — плод.

Повышение интенсивности ПОЛ у рожениц и их плодов I и II групп, по-видимому, является одним из патогенетических механизмов, приводящих к перинатальной гибели.

Продукты ПОЛ — высокотоксичные вещества, способные приводить к нарушению функции клеточных мембран и даже к их разрушению. Исследования, проведенные в эксперименте, показали, что в тканях легких, мозга, печени плодов крыс в состоянии гипоксии отчетливо определяется активизация процессов ПОЛ и снижается уровень общих липидов и белка по сравнению с таковым в норме.

S. Sinha и соавт. отмечают более низкую частоту внутрижелудочковых кровоизлияний у детей, родившихся в сроке беременности 32 нед и менее при назначении им витамина Е в те-

чение первых 3 дней жизни. По мнению авторов, витамин Е утилизирует продукты реакций свободнорадикального окисления, образующиеся во время ишемического повреждения субэпидимальной области, и тем самым уменьшает повреждение тканей и протяженность околожелудочковых кровоизлияний.

Корреляционные взаимосвязи, выявленные у женщин с поздними выкидышами, свидетельствуют о том, что метаболические изменения в системе мать — плацента — плод сопровождаются повышением интенсивности процессов ПОЛ, наиболее выраженным в тканях плодных оболочек и плаценты. Эти изменения имеют сильную корреляционную связь ($r=0,7$ до $+1,0$) с процессами анаэробного гликолиза.

Мы попытались установить степень зависимости патологических изменений в системе мать — плацента — плод и исхода родов в перинатальном периоде с учетом срока прерывания беременности.

Так, у рожениц с преждевременными родами в сроки 28—32 нед, у которых дети пережили перинатальный период (III группа), повышена активность ферментов аэробного и анаэробного гликолиза в системе мать — плацента — плод.

У рожениц с преждевременными родами в сроки 33—37 нед с благоприятным исходом родов активность ферментов не отличалась от контрольной группы. Это, возможно, объясняется тем, что среди рожениц этой группы было больше наблюдений со сроком гестации 35 нед и более.

Существует мнение о преимущественном использовании плодом анаэробного гликолиза при насыщенности крови кислородом ниже 50 %. При этом принципиально меняется способ получения энергии, в результате чего АТФ вырабатывается в 19 раз меньше.

Многочисленные данные литературы указывают на зависимость состояния плода от изменений в плаценте, в частности от состояния инволютивно-дистрофических и компенсаторно-приспособительных процессов.

Морфологический анализ плацент в нашем исследовании показал, что при преждевременных родах с последующим летальным исходом для плода все показатели морфометрии снижены, а плацентарно-плодовый индекс повышен, что свидетельствует о наличии выраженной плацентарной недостаточности.

В наших исследованиях в плаценте женщин, дети которых пережили перинатальный период и имели нормальные физические данные, соответствующие гестационному возрасту, преобладали компенсаторно-приспособительные процессы, характеризующиеся большим количеством гиперплазированных субэпителиальных сосудов пролиферативного типа и не измененных терминальных ворсин.

При анализе течения раннего неонатального периода у недоношенных детей, в плаценте матерей которых наблюдали

воспалительные изменения, было выявлено внутриутробное инфицирование.

Рост плаценты прекращается к 37 нед беременности, но при плацентарной недостаточности процесс роста заканчивается намного раньше, и плацента не может обеспечить потребности растущего плода, в связи с чем наступает задержка его развития.

Морфологическая картина терминальных ворсин в плацентах при преждевременных родах с гибелью новорожденного близка к состоянию плацент в 38—40 нед беременности. Это служит морфологическим доказательством того положения, что при преждевременных родах в плацентах налицо явление раннего старения.

Таким образом, проведенные исследования морфологии и морфометрии плаценты показали, что интенсивные и распространенные дистрофические изменения с присоединением воспалительных явлений в плацентарной ткани приводили к тому, что недоношенные рождались в асфиксии, и ранний неонатальный период протекал с осложнениями. На фоне перенесенных женщиной воспалительных заболеваний половых органов, осложнений во время беременности развивалась плацентарная недостаточность, которая способствовала увеличению перинатальной заболеваемости и смертности.

Сопоставление результатов комплексного исследования позволило расширить представление о функциональном состоянии системы мать — плацента — плод при преждевременных родах с благоприятным и неблагоприятным исходом для плода, а выявленные сдвиги биохимических параметров — о патогенезе интранатального страдания недоношенного плода, а также выделить критические этапы состояния плода на КТГ в динамике преждевременных родов и их корреляционную связь с параметрами КОС пуповинной крови.

С помощью комплекса современных методов исследования выявлены наиболее диагностически и прогностически значимые показатели на интранатальной КТГ.

Общепризнано, что преобладающая часть перинатальной заболеваемости и смертности обусловлена ошибками ведения преждевременных родов. Пока не будет полного понимания механизма развязывания преждевременных родов, терапия будет ограничена только симптоматическими мерами, в частности коррекцией маточных сокращений.

В связи с этим для уточнения патогенеза преждевременных родов у 40 женщин с преждевременными родами и 38 женщин со своевременными родами (контрольная группа) мы исследовали содержание Ca^{2+} , стероидных гормонов (эстрадиола, прогестерона, кортизола), пролактина в крови, а также содержание циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ), простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ и рецепторов половых гормонов (эстрогенов и прогестерона) в децидуальной ткани.

6.1. Методика биохимических исследований

Материал для биохимических исследований; кровь из локтевой вены, смешанная пуповинная кровь, эндометрий, децидуальная ткань, плацента.

Заборы крови у рожениц проводили дважды: в первом периоде родов, при открытии шейки матки на 2—4 см, и во втором периоде — в момент потуг. Цуг брали сразу после родов у 80 родильниц, т.е. после отделения последа из париетальной децидуа (подтверждено УЗИ).

Определение эстрадиола, прогестерона и кортизола в плазме крови. Содержание эстрадиола, прогестерона и кортизола определяли радиоиммунологическим методом, модифицированным в лаборатории эндокринологии Центра. Метод позволяет достоверно установить высокие концентрации гормонов, характерные для беременности. Уровень эстрадиола, прогестерона и кортизола выражали в наномолях на 1 л (нмоль/л).

Определение пролактина крови радиоиммунологическим методом с применением техники «двойных антител» (В.М.Афанасьева и соавт.). Концентрацию его выражали в миллимеждународных единицах на 1 л (мМЕ/л).

Определение цАМФ. Кровь для определения цАМФ брали в пробирку, содержащую 1—2 капли гепарина и 0,5 % раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), рН 7,5—8,0, из расчета 0,02 мл раствора на 1 мл крови, для ингибирования фермента фосфодиэстеразы смешивали и центрифугировали в течение 15 мин при 4000 об/мин при 4 °С. Плазму обрабатывали по методу Torvey и соавт. Для этого в пробирку, содержащую 1 мл плазмы, добавляли 2,0 мл этанола, смешивали и оставляли на 5 мин при комнатной температуре, затем центрифугировали при 4000 об/мин в течение 20 мин. Отделяли надосадочную жидкость (супернатант) и преципитат, растворяли в 1 мл смеси этанола с водой (2:1), вновь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 20 мин. Полученный супернатант комбинировали с первой порцией и хранили при температуре -20 °С.

Для определения цАМФ был применен радиоиммунологический метод конкурентного связывания с помощью наборов фирмы «Amersham» (Англия). Радиоактивность проб измеряли на жидкостно-сцинтилляционном счетчике («Mark-2»). Точность метода оценивали, определяя циклические нуклеотиды в стандартных пробах. Определение проводили в ЦОЛИПК.

Определение кальция в сыворотке крови. Содержание кальция в сыворотке крови оценивали с помощью наборов химических реактивов для определения кальция в биологическом материале фирмы «Плехен ВМО» (Чехословакия). Концентрацию кальция выражали в миллимолях на 1 л (ммоль/л).

Определение КОС пуповинной крови. Показатели КОС пуповинной крови у плода определяли микрометодом Аструп, при помощи аппарата фирмы «Radiometr» (Копенгаген), при этом определяли истинную рН пуповинной крови, избыток основания (ВЕ), парциальное давление кислорода (pO_2). Анализ этих параметров сопоставляли с оценкой состояния недоношенных детей по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни и с данными КТГ. Определение проводили в лаборатории биохимии нашего Центра.

Определение цАМФ в эндометрии женщин, страдающих привычным поздним невынашиванием беременности, и в децидуальной ткани родильниц. Децидуальную ткань получали цуг-соскобом сразу после родов; извлеченную при соскобе ткань промывали в изотоническом растворе натрия хлорида, подсушивали на фильтровальной бумаге и немедленно замораживали в жидком азоте. Содержание цАМФ определяли методом конкурентного связывания с белком (A.G.Gilman) с помощью наборов фирмы «Amersham». Результаты выражали в пикомолях на 1 мг белка (пмоль/мг белка). Определение проводили в ИЭ и ХГ РАМН.

Определение ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием беременности в децидуальной ткани родильниц. Методика забора ткани та же, что описана выше для исследования цАМФ.

ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} определяли радиоиммунологическим методом после экстракции и разделения их на колонках с кремниевой кислотой (В. V. Jaffe и соавт.). Для определения ПГЕ₂ использовали наборы, выпускаемые Институтом изотопов Венгерской Академии наук, а для определения ПГФ_{2α} — антисыворотку, поставляемую Институтом Пастера (Франция) и ³H-ПГЕ₂ фирмы «Amersham». Результаты выражены в нанограммах на 1 мг белка (нг/мг белка). Определение проводили в ИЭ и ХГ РАМН.

Определение содержания рецепторов половых гормонов в эндометрии женщин, страдающих привычным поздним невынашиванием, и в децидуальной ткани родильниц. Методика забора ткани та же, что описана выше. В ткани, извлеченной при соскобе, определяли содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в цитозоле и в ядрах по ранее описанному методу М.К. Асрибекова. Выражали в фентомолях на 1 мг ДНК при количестве мест связывания на клетку. Определение проводили в ИЭ и ХГ РАМН.

Морфологическое исследование соскобов эндометрия и децидуальной ткани. Ткань брали по той же методике, окраску срезов производили гематоксилином и эозином по Ван-Гизону и ШИК-методом.

Методика морфологического исследования плаценты. Для анализа связи морфологических изменений плаценты с состо-

янием плода при преждевременных родах исследовано 96 плацент сразу после родов. Макроскопически изучали особенности последа, в том числе прикрепление, длину пуповины, размеры плаценты, толщину ее в центре и на периферии, макроскопически измененные участки плаценты.

Через всю толщину вырезали кусочки плаценты (от 4 до 6) из центральных и периферических ее отделов, которые фиксировали в 10 % нейтральном формалине и после гистологической обработки заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону. Определение проводили в лаборатории морфологии Центра.

Биохимические показатели в конце беременности при преждевременных и своевременных родах. У рожениц забор крови проводили дважды: в первом периоде родов — при открытии шейки матки до 4—5 см (до применения каких-либо медикаментозных средств) и во втором периоде родов — в момент потуг.

После рождения плода брали смешанную кровь из пуповины. Всю кровь центрифугировали в течение 15 мин, после чего отделяли плазму для последующего гормонального и биохимического исследований. У 80 рожениц цуг-соскоб брали из париетальной децидуа (расположение плаценты подтверждало УЗИ).

В контрольную группу вошли 38 здоровых женщин, из которых у 24 роды были нормальными своевременными, а у 14 — беременность закончилась кесаревым сечением, у 10 женщин кесарево сечение было произведено до начала родовой деятельности и у 4 — в процессе родов. Эта группа была необходима для контроля содержания рецепторов, ПГФ_{2α} и ПГЕ₂ в децидуальной ткани, взятых у этих женщин во время операции. Показаниями к операции явились рубец на матке у 4 беременных, общеравномерно суженный таз в сочетании с тазовым предлежанием — у 2; лицевое предлежание — у 1; высокая степень миопии (>8D) — у 1; дородовое излитие вод в сочетании с отягощенным акушерским анамнезом и возрастом старше 30 лет — у 3 беременных (у всех троих отсутствовала родовая деятельность). Кесарево сечение с началом регулярной родовой деятельности было выполнено по поводу общеравномерно суженного таза у 2 беременных и по поводу дородового излития вод и первичной слабости родовых сил — у 1 беременной.

Динамика уровня эстрадиола, прогестерона, кортизола и пролактина представлена в табл. 6.1. Как видно из представленных данных, достоверного изменения уровня эстрадиола в крови по периодам родов нами не отмечено, тогда как концентрация прогестерона несколько снизилась во II периоде родов ($p < 0,05$). Изменений в содержании пролактина по пери-

Таблица 6.1

**Динамика содержания стероидных гормонов
и пролактина в плазме крови во время родов**

Гормон	Беременность 38—40 нед	Период родов	
		I	II
Эстрадиол	73,9	61	74
Прогестерон	484,8	532,6	403
Пролактин	5249,5	4030,9	4030,9
Кортизол	1475,2	2399,7	3311

Примечание. Содержание эстрадиола, прогестерона, кортизола в наномолях на 1 л; пролактин в миллимеждународных единицах на 1 л.

одам родов нами также не отмечено. Уровень кортизола достоверно повышался, увеличиваясь в 1,6 раза в I периоде родов ($p < 0,05$) и более чем в 2 раза во II периоде ($p < 0,05$).

Содержание цАМФ и простагландинов у женщин контрольной группы представлено в табл. 6.2. При доношенной беременности концентрация цАМФ в децидуальной ткани до начала родовой деятельности составляла 70,35 пмоль/мг белка, тогда как после своевременных родов оно уменьшалось более чем в 3 раза ($p < 0,05$); обратную картину мы наблюдаем в содержании простагландинов в децидуальной ткани: уровень как ПГЕ₂, так и ПГФ_{2α} увеличился более чем в 3 раза при нормальных самопроизвольных родах ($p < 0,05$).

Интересно отметить, что у 3 женщин, у которых кесарево сечение произведено с началом родовой деятельности, содержание цАМФ снижено в 2 раза, тогда как уровень простагландинов резко возрос (табл. 6.3).

Таблица 6.2

**Содержание цАМФ и простагландинов в децидуальной ткани
женщин в 38—40 нед беременности (после кесарева сечения
и нормальных родов)**

Группа женщин	цАМФ, пмоль/мг белка	ПГЕ ₂ , нг/мг белка	ПГФ _{2α} , нг/мг белка	Число женщин
Беременность 38—40 нед без родовой деятельности, кесарево сечение	70,35	0,09	0,06	10
Самопроизвольные роды в 38—40 нед	19,23	0,28	0,31	12

Таблица 6.3

Содержание цАМФ и простагландинов в децидуальной ткани беременных со сроком 38—40 нед без родовой деятельности (кесарево сечение) и с началом родовой деятельности (кесарево сечение)

Группа женщин	цАМФ, пмоль/мг белка	ПГЕ ₂ , нг/мг белка	ПГФ _{2α} , нг/мг белка	Число женщин
Беременность 38—40 нед без родовой деятельности, кесарево сечение	70,35	0,09	0,06	10
Беременность 38—40 нед с началом родовой деятельности, кесарево сечение	33,05	0,24	0,23	3

Следует отметить, что эти женщины были в самом начале родовой деятельности, так как при влагалищном исследовании, произведенном перед кесаревым сечением, шейка матки была сохранена (ее длина 2—3 см). Это позволяет связать начало родовой деятельности с повышением содержания простагландинов и снижением содержания цАМФ.

Интересные данные были получены при обследовании 3 женщин из 24, имевших переносившую беременность (41 нед), в связи с чем им проводили амниотомию с последующим родовозбуждением и родостимуляцией окситоцином. Однако это не привело к повышению уровня эндогенных простагландинов в децидуальной ткани (табл. 6.4).

Таблица 6.4

Содержание цАМФ, ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} у женщин с переносившей беременность в 41 нед

Пациентка	цАМФ, пмоль/мг белка	ПГЕ ₂ , нг/мг белка	ПГФ _{2α} , нг/мг белка
К-ва	62,8	0,05	0,08
С-ская	17,47	0,04	0,11
Ф-н	19,5	0,03	0,04
Н-ская	33,25	0,04	0,07

Тем не менее у этих женщин произошли роды, и этот факт свидетельствует о том, что искусственное родовозбуждение или родостимуляция окситоцином не вызывает увеличения содержания эндогенных простагландинов. Возможно, у этих женщин роды происходят за счет введенного окситоцина.

Таким образом, уровень цАМФ к концу беременности в децидуальной ткани был в 2 раза ниже, чем при сроке беременности 32—36 нед (70,35 и 156,7 пмоль/мг белка соответственно). Кроме того, с началом родовой деятельности отмечено последующее уменьшение цАМФ еще в 2 раза, а при нормальной родовой деятельности это уменьшение больше чем в 3 раза (17,87 пмоль/мг белка), что говорит о важной роли изменения уровня цАМФ в развязывании родовой деятельности.

Уровень простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ в децидуальной ткани при беременности 39—40 нед был низким и статистически не отличался от уровня в сроки беременности 32—36 нед, т.е. без родовой деятельности содержание простагландинов остается низким, и только с началом родовой деятельности отмечено резкое повышение (в 3 раза); в родах же содержание простагландинов возрастает еще больше. Таким образом, уровень простагландинов повышается с началом родовой деятельности, что свидетельствует о важной роли простагландинов в регуляции сократительной деятельности матки.

В табл. 6.5 отражена динамика содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в децидуальной ткани при беременности 38—40 нед (кесарево сечение) и нормальных родах.

Таблица 6.5

Содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в децидуальной ткани женщин при сроке беременности 38—40 нед и при нормальных самопроизвольных родах (фентомоль/1 мг белка)

Срок беременности	Рецепторы эстрогенов				Рецепторы прогестерона				ЦРЭ/ЦРП	ЯРЭ/ЯРП	ОРЭ/ОРП
	ЦРЭ	ЯРЭ	ОРЭ	ЦРЭ/ЯРЭ	ЦРП	ЯРП	ОРП	ЦРП/ЯРП			
38—40 нед, кесарево сечение (n=8)	467	283	755	2,0	442,2	537	979	0,79	1,29	0,52	0,55
38—40 нед, нормальные роды (n=10)	102	583	781	0,3	214	1458	1633	0,17	0,78	0,44	0,55

Данные таблицы подтверждают, что общее количество рецепторов обоих половых гормонов в конце беременности и в родах было одинаковым и составляло 755 и 781 (фентомолей на 1 мг белка) для рецепторов эстрогенов (соответственно по группам) и 979 и 1633 (фентомолей на 1 мг белка) для рецепторов прогестерона (соответственно по группам). Однако рас-

пределение рецепторов обоих гормонов между клеточными фракциями при доношенной беременности (38—40 нед) и после нормальных родов четко различалось. Количество рецепторов эстрогенов в цитозоле после нормальных родов достоверно снижалось по сравнению со значениями в конце беременности ($p < 0,05$), и количество цитоплазматических рецепторов прогестерона также имело ярко выраженную тенденцию к снижению. В то же время количество ядерных рецепторов обоих половых гормонов в родах достоверно возрастало по сравнению с концом беременности (см. табл. 6.5). Соответственно этим изменениям соотношение цитоплазматических и ядерных рецепторов каждого полового гормона при беременности 38—40 нед было достоверно выше, чем после нормальных родов.

Таким образом, установлено повышение содержания в децидуальной ткани ядерных рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона, причем повышение прогестероновых рецепторов более выраженное.

Прогестерон является «гормоном беременности» и, как принято считать, блокирует сократительную деятельность матки, поэтому следовало бы ожидать снижения его функции с началом родовой деятельности. Однако на основании полученных нами данных можно сделать вывод о том, что в процессе родов функция обоих половых гормонов не снижается.

Как видно из табл. 6.6, уровень эстрадиола и прогестерона в I периоде родов остается таким же, как и во время беременности, некоторое снижение (недостоверное) содержания этих половых гормонов отмечено только во II периоде родов. Концентрация кортизола достоверно возрастает уже в I периоде родов, а во II она увеличивается в 3 раза по сравнению с исходным уровнем. Скорее всего, это повышение концентрации кортизола обусловлено стрессом во время родов. Содержание пролактина в процессе родов практически не меняется.

Таблица 6.6
Показатели стероидных гормонов и пролактина при преждевременных родах (32—36 нед беременности)

Гормон	Беременность 32—36 нед	Период преждевременных родов	
		первый	второй
Эстрадиол	63,14	54,46	52,5
Прогестерон	407	356,4	337,6
Кортизол	1039	1807,9	3272,4
Пролактин	4772	4003	4036,9

Примечание. Содержание эстрадиола, прогестерона, кортизола, нмоль/л; пролактина, мМЕ/л.

Как видно из табл. 6.7, при беременности 32—36 нед (кесарево сечение) уровень цАМФ составил 156,7 пмоль/мг белка, а у женщин с преждевременными родами он был ниже почти в 2,5 раза, составляя 64 пмоль/мг белка, тогда как содержание простагландинов при преждевременных родах превышало в 10 раз их уровень по сравнению с беременностью тех же сроков.

Таблица 6.7

Содержание цАМФ, ПГЕ₂ и ПГF_{2α} в децидуальной ткани женщин при сроке беременности 32—36 нед и в процессе преждевременных родов в эти же сроки (кесарево сечение)

Группа женщин	цАМФ, пмоль/мг	ПГЕ ₂ , нг/мг	ПГЕ _{2α} , нг/мг
Беременность 32—36 нед (кесарево сечение)	156,7 (n=3)	0,043 (n=3)	0,03 (n=3)
Беременность 32—36 нед (преждевременные роды)	64 (n=160)	0,43 (n=13)	0,32 (n=12)

Выбор пациенток со сроком беременности 32—36 нед (кесарево сечение) для контроля цАМФ и простагландинов в децидуальной ткани был ограничен, во-первых, отсутствием расхождений в изучаемых параметрах, и, во-вторых, отсутствием сопутствующих заболеваний, влияющих на уровень цАМФ (нефропатия, гипертония и т.д.). В связи с этим, соблюдая эти условия, мы ограничились подбором всего лишь 3 беременных, отвечающих этим требованиям. Показаниями к кесареву сечению у них были следующие: пациентка Е., беременность 34—35 нед, головное предлежание, рубец на матке, начало I периода родов; при этом шейка матки у нее была длиной 2,5 см, цервикальный канал проходим для одного пальца, плодный пузырь цел. Пациентка Ш., беременность 33—34 нед, головное предлежание, преждевременная отслойка низко расположенной плаценты при неподготовленности родовых путей, шейка матки при этом длиной 2,5 см, наружный зев закрыт. Пациентка Д., беременность 32—33 нед, головное предлежание, рубец на матке, дородовое излитие околоплодных вод, неподготовленность родовых путей, шейка матки длиной 2 см, цервикальный канал проходим для одного пальца.

Таким образом, при преждевременных родах в сроке 32—36 нед резко снижается содержание цАМФ и повышается содержание простагландинов группы E₂ и F_{2α}, причем это повышение более значимо, чем при своевременных родах, чем, по-видимому, можно объяснить более быстрое течение преждевременных родов (табл. 6.8).

Таблица 6.8

**Индивидуальные показатели цАМФ
и простагландинов в децидуальной ткани женщин
при сроке беременности 32—36 нед
(кесарево сечение)**

Пациентка	цАМФ, пмоль/мг белка	ПГЕ ₂ , нг/мг белка	ПГФ _{2α} , нг/мг белка
Ш-ва	140,2	0,02	0,02
Д-кая	161,9	0,09	0,06
Е-ма	168	0,02	0,01
М	156,7	0,043	0,03

Подтверждением этому служат данные клинического обследования женщин как в ретроспективной, так и в проспективной группе. Примерно 30 % женщин с преждевременными родами страдают альгодисменореей. По данным литературы известно, что у этих женщин повышено содержание эндогенных простагландинов. Таким образом, можно предположить, что именно эти женщины и образуют группу риска по возникновению быстрых преждевременных родов.

Анализ данных табл. 6.9 показывает, что суммарное содержание в клетке эстрогенов при преждевременных родах было несколько ниже, чем при своевременных. При этом распределение рецепторов этого гормона в клеточных фракциях существенно различалось при преждевременных родах на 32—36-й неделе беременности и при своевременных (38—40 нед). При преждевременных родах содержание эстрогеновых рецепторов в цитозоле было выше, а в ядрах — ниже ($p < 0,05$). Аналогичные изменения были обнаружены и для прогестероновых рецепторов с той лишь разницей, что их содержание в цитозоле при преж-

Таблица 6.9

**Содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона
в децидуальной ткани при преждевременных родах
в сравнении с нормальными родами (фентомоль на 1 мг белка)**

Роды	Рецепторы эстрогенов			Рецепторы прогестерона				ЦРЭ/ ЦРП	ЯРЭ/ ЯРП	ОРЭ/ ОРП	
	ЦРЭ	ЯРЭ	ОРЭ	ЦРЭ/ ЯРЭ	ЦРП	ЯРП	ОРП				
Преждевременные (n=12)	354	311	584	1,26	213	761	847	0,3	1,55	1,43	1,07
Нормальные (n=10)	102	583	781	0,3	214	1458	1633	0,17	0,78	0,44	0,55

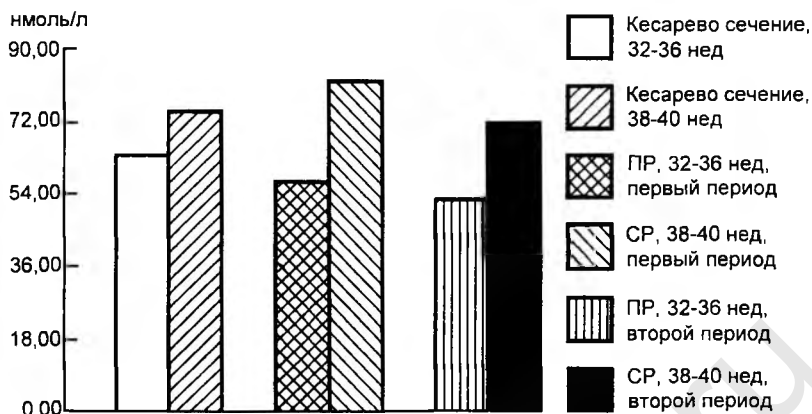


Рис. 6.1. Динамика содержания эстрадиола в плазме крови (нмоль/л) при преждевременных (ПР) и своевременных (СР) родах.

двух периодов родов при преждевременных и своевременных родах было одинаковым, а разница в ядерных рецепторах (пониженное количество при преждевременных родах) — более выражена.

Таким образом, динамика содержания в крови эстрадиола и прогестерона как при преждевременных, так и при своевременных родах идентична, т.е. незначительное снижение концентрации этих гормонов отмечено нами только ко второму периоду родов как своевременных, так и преждевременных (рис. 6.1; 6.2).

Уровень пролактина в крови практически не изменялся по периодам родов (рис. 6.3), тогда как концентрация кортизола в крови увеличивалась в 1,5 раза уже в первом периоде родов, а во втором периоде она увеличивалась более чем в 2 раза (рис. 6.4) как при своевременных, так и при преждевременных родах.

Динамика содержания цАМФ в децидуальной ткани также была одинаковой как при своевременных, так и при преждевременных родах (рис. 6.5), т.е. концентрация цАМФ в децидуальной ткани снижается вдвое и при преждевременных, и при своевременных родах.

Представляет огромный интерес изменение содержания $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ в децидуальной ткани (рис. 6.6). При беременности 32—36 нед и при беременности 38—40 нед концентрация $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ низкая, тогда как при преждевременных и своевременных родах уровень $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ повышается в 6—8 раз по сравнению с исходным.

Аналогичная динамика содержания простагландина E_2 в децидуальной ткани нами отмечена как при своевременных родах, так и при преждевременных (рис. 6.7), т.е. с появлени-

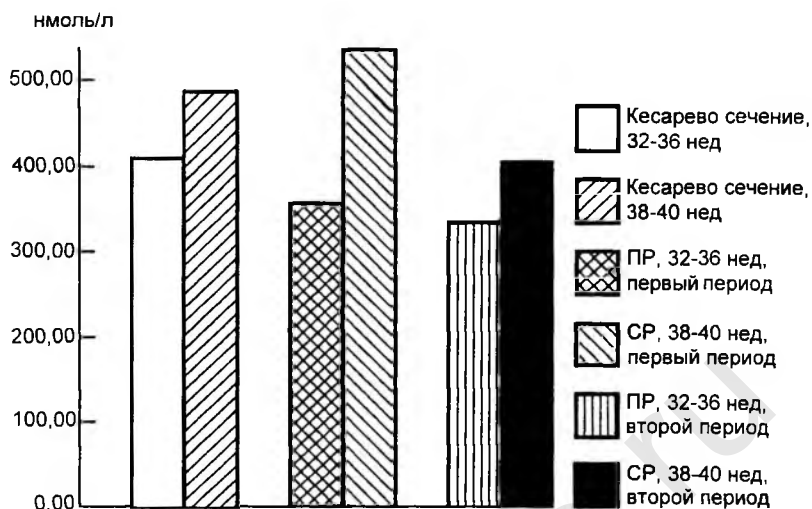


Рис. 6.2. Динамика содержания прогестерона в плазме крови (нмоль/л) при преждевременных (ПР) и своевременных (СР) родах.

ем родовой деятельности содержание ПГЕ₂ резко увеличивается. Полученные результаты указывают на то, что в патогенезе как преждевременных, так и своевременных родов важная роль принадлежит увеличению содержания простагландинов F_{2α} и E₂, которые из дуцидуальной ткани диффундируют в

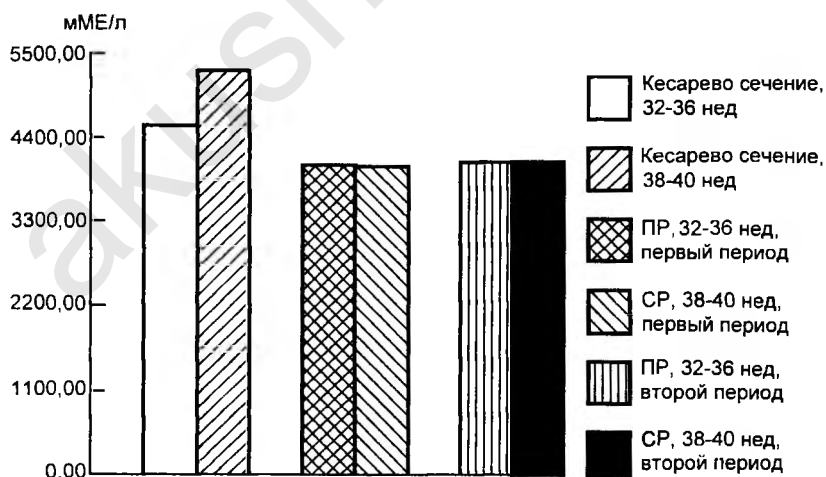


Рис. 6.3. Динамика содержания пролактина в плазме крови (мМЕ/л) при преждевременных (ПР) и своевременных (СР) родах.

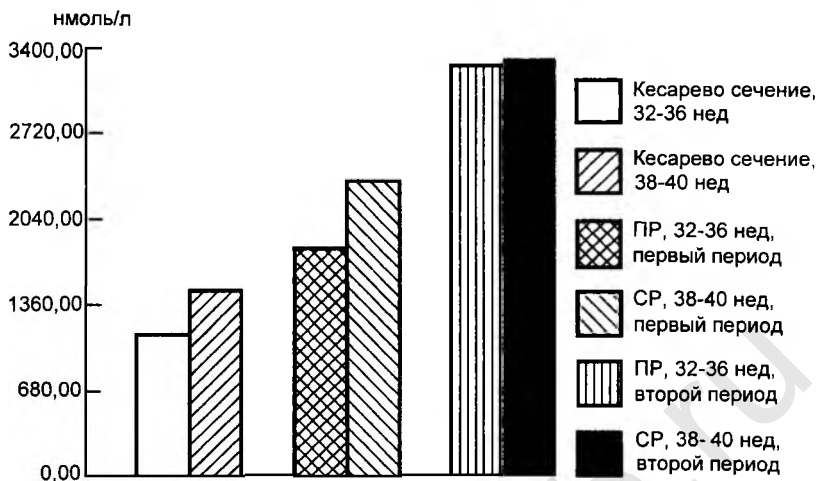


Рис. 6.4. Динамика содержания кортизола в плазме крови (нмоль/л) при преждевременных (ПР) и своевременных (СР) родах.

миометрий, вызывая его сокращения. Однако, как видно из рис. 6.6 и 6.7, повышение уровня простагландинов в децидуальной ткани беременных при преждевременных родах более выражено, что, по-видимому, является одной из причин более быстрого их течения.

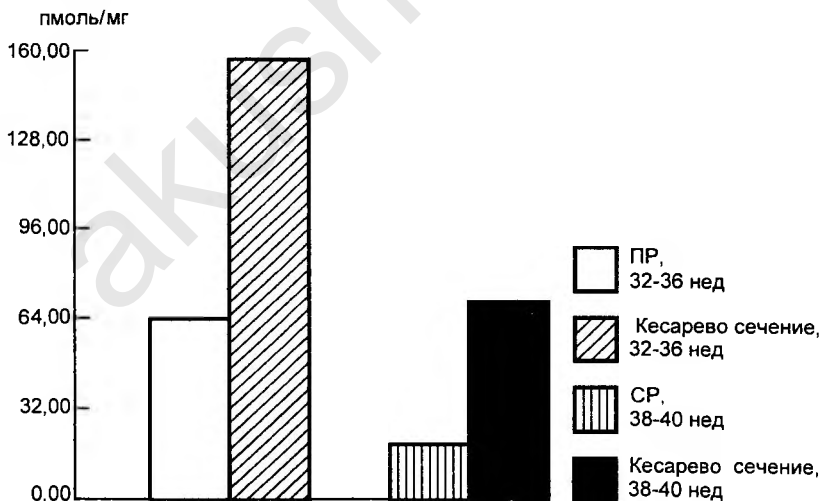


Рис. 6.5. Содержание циклического аденозинмонофосфата (пмоль/мг) при преждевременных (ПР) и своевременных (СР) родах.

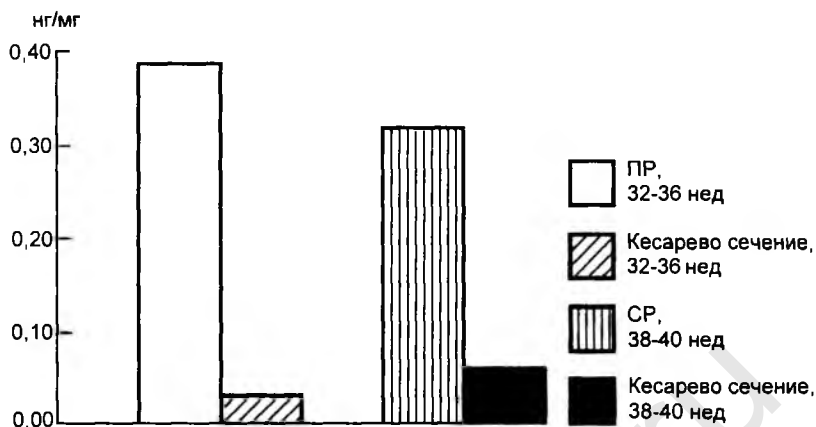


Рис. 6.6. Содержание простагландина $F_{2\alpha}$ (нг/мг) при преждевременных (ПР) и своевременных (СР) родах.

Что касается рецепторов половых гормонов, то при преждевременных родах, так же как и при своевременных, по-видимому, происходит переход рецепторов половых стероидов из цитоплазмы в ядро, а отношение рецепторов эстрогенов к рецепторам прогестерона меняется в сторону рецепторов эстрогенов. Механизм и регуляция преждевременных родов прин-



Рис. 6.7. Содержание простагландина E_2 (нг/мг) при преждевременных (ПР) и своевременных (СР) родах.

ципально не различаются от механизма регуляции своевременных родов.

При изучении параметров, участвующих в патогенезе преждевременных родов, нами установлено, что содержание прогестерона и эстрадиола в плазме крови достоверно не изменилось во время первого и второго периодов родов, так же как и при своевременных родах.

Известно, что у большинства млекопитающих прогестерон способствует поддержанию относительной пассивности матки во время беременности. Некоторые авторы полагают, что удаление прогестеронового блока необходимо для родоразрешения. Однако, по данным других авторов, концентрация прогестерона и эстрогенов в периферической крови у человека и обезьян перед своевременными и преждевременными родами не меняется. При определении содержания эстриола и прогестерона в слюне женщин до и во время своевременных родов концентрация этих стероидов также не изменялась. Таким образом, если нарушение баланса между эстрогенами и прогестероном и играет роль в инициации родов у человека, то это должно быть связано с различной эффективностью их действия на клеточном уровне. Подтверждением этого предположения является успешное применение для прерывания беременности антипрогестина РУ-486, блокирующего действие прогестерона на рецепторном уровне.

Анализ содержания ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} в децидуальной ткани при своевременных родах показал, что до начала родовой деятельности (кесарево сечение) уровень простагландинов очень низок, составляя 0,09 и 0,07 нг/мг белка соответственно для ПГЕ₂ и ПГФ_{2α}. В то же время у женщин, которым кесарево сечение было произведено с началом родовой деятельности, содержание простагландинов увеличивалось почти в 3 раза (0,24 и 0,23 нг/мг белка для ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} соответственно), а после своевременных родов — до 0,28 и 0,31 нг/мг белка. Большой интерес представляет тот факт, что у 3 женщин с перенесенной беременностью (41—42 нед), которым была проведена амниотомия с последующим родовозбуждением окситоцином, мы не выявили повышения содержания простагландинов в децидуальной ткани. Это позволяет предположить, что отсутствие у них родовой деятельности было связано с отсутствием повышения синтеза простагландинов.

Продукция простагландинов в матке при инициации родов увеличивается у всех изучавшихся видов млекопитающих. Более того, известно, что у женщин простагландины могут вызывать роды при любом сроке беременности, а ингибиторы их биосинтеза, напротив, ее пролонгируют. Эти данные наводят на мысль о ключевой роли простагландинов в инициации сократительной активности матки, поэтому изучение их биосин-

теза в матке может иметь важное значение для выяснения патогенеза преждевременных родов.

Известно, что в децидуальной ткани беременных содержание простагландинов в 10 раз ниже, чем в эндометрии вне беременности. По всей видимости, содержание простагландинов в децидуальной ткани в течение беременности остается на низком уровне благодаря действию какого-либо ингибирующего фактора. В настоящее время доказано присутствие в амниотической жидкости, полученной в ранние сроки беременности у коров, овец, макак резусов и беременных женщин, фактора, ингибирующего синтез простагландинов. Ингибирующая активность этого фактора уменьшалась перед началом родов, особенно резко снижаясь во время родов. Ингибирующий фактор может подавлять локальное образование простагландинов в амнионе и децидуальной ткани и таким образом препятствовать развитию сокращений матки во время всего срока беременности.

В то же время количество простагландинов при своевременных родах может возрасти под действием стимуляторов их биосинтеза. Установлено, что амниотическая жидкость содержит целый ряд веществ, стимулирующих биосинтез ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} и повышающих их концентрацию к моменту родов. К числу факторов, стимулирующих синтез простагландинов, относится окситоцин. В последнее время получены данные о том, что в миометрии и децидуальной ткани женщин содержание окситоциновых рецепторов в течение беременности возрастает и достигает максимума с началом родовой деятельности. Увеличение концентрации рецепторов снижает порог чувствительности тканей к окситоцину, и в конце беременности концентрация окситоцина в крови женщины оказывается достаточной для того, чтобы вызвать сокращения матки. Отсюда следует, что окситоцин может играть двойную роль в механизме родов: стимулировать сокращение миометрия самостоятельно через собственные рецепторы и повышать содержание простагландинов в децидуальной ткани. В описанном нами случае с перенесенной беременностью введение окситоцина не повышало уровень простагландинов, и это может свидетельствовать о том, что имело место нарушение регуляции их синтеза.

Таким образом, во время беременности синтез простагландинов подавляется до тех пор, пока плод не созреет.

При анализе литературных источников мы не нашли данных по содержанию цАМФ при родах. Между тем цАМФ и кальций регулируют сократительную активность через активацию протеинкиназ, катализирующих фосфорилирование специфических белков, участвующих в сокращении. В наших исследованиях было установлено, что с началом родовой деятельности (кесарево сечение с началом родовой деятельности)

уровень цАМФ в децидуальной ткани снижается в 2 раза, а во время нормально протекающих родов — в 3 раза.

Известно, что при внутривенном введении простагландина $F_{2\alpha}$ резко уменьшается содержание цАМФ в плазме крови. Не вызывает сомнения роль цАМФ в сохранении беременности, его содержание повышается при введении токолитиков. Изучая содержание цАМФ в децидуальной ткани при доношенной беременности и своевременных родах, мы установили, что при появлении родовой деятельности увеличивается содержание простагландинов на фоне резко сниженной концентрации цАМФ, таким образом способствуя дальнейшему развитию сократительной активности матки.

Изучение содержания в децидуальной ткани рецепторов эстрогенов и прогестерона при доношенной беременности и своевременных родах показало, что при родах в 38—40 нед уровень цитоплазматических рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона уменьшается, тогда как уровень ядерных рецепторов увеличивается (в 2 и 3 раза соответственно; $p < 0,05$). Следует отметить, что сходные изменения распределения рецепторов эстрогенов и прогестерона в субклеточных фракциях децидуальной ткани до и после родов наблюдали и другие авторы. Поскольку прогестерон является «гормоном беременности» и, как принято считать, блокирует сократительную деятельность матки, можно было бы предположить, что выполнение функции прогестерона в родах (повышение содержания ядерных рецепторов этого гормона) характерно лишь для децидуальной ткани, а в миометрии она должно снижаться.

Однако исследования японских ученых убедительно доказывают, что и в миометрии, как и в децидуальной ткани, количество ядерных рецепторов обоих половых гормонов при родах достоверно больше, чем при беременности 38—40 нед. Эти данные указывают на то, что и в миометрии в родах возрастают функции обоих половых гормонов.

Учитывая выявленные нами изменения в уровне цАМФ при своевременных родах, мы провели аналогичные исследования среди женщин с преждевременными родами. Анализ результатов показал, что при сроке беременности 32—36 нед (кесарево сечение) содержание цАМФ в 2 раза выше, чем при доношенной беременности (38—40 нед). Это свидетельствует о том, что в родах уровень цАМФ в децидуальной ткани снижается. Аналогичные наблюдения были проведены при самопроизвольных выкидышах на ранних сроках беременности. В децидуальной ткани, взятой после преждевременных родов, концентрация цАМФ уменьшается в 3 раза по сравнению с уровнем до родов. В сумме эти данные позволяют предположить, что для поддержания беременности необходим высокий уровень цАМФ.

Содержание ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} при своевременных родах без родовой деятельности остается на низком уровне (0,04 и 0,06 нг/мг белка соответственно), а при родовой деятельности их уровень возрастает в 8—10 раз, составляя 0,46 и 0,41 нг/мг белка соответственно, что достоверно выше, чем при своевременных родах (0,24 и 0,23 нг/мг белка соответственно, $p < 0,05$). По-видимому, именно такой высокой концентрацией простагландинов можно объяснить более быстрое течение преждевременных родов по сравнению со своевременными. На повышение содержания простагландинов групп E₂ и F_{2α} в плазме крови при преждевременных родах указывали и многие другие авторы. Кроме того, экспериментальные данные, полученные японскими учеными, показали, что у беременных кроликов в течение 4 ч после кастрации содержание рецепторов ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} повышалось. Это наблюдение наводит на мысль, что увеличение простагландиновых рецепторов и простагландинового синтеза играет важную роль в инициации маточных сокращений. Предполагая, что инфекция может быть причиной преждевременных родов, всем женщинам с преждевременными родами было проведено гистологическое исследование децидуальной ткани, и ни в одном случае не было выявлено воспалительных явлений. Присланный материал представлял собой обрывки децидуальной оболочки, местами с кровоизлияниями и дистрофическими изменениями.

При исследовании рецепторов половых стероидов в децидуальной ткани обнаружено, что суммарное содержание рецепторов эстрогенов при преждевременных родах было таким же, как при родах в срок. При этом распределение рецепторов этого гормона между субклеточными фракциями при преждевременных родах существенно отличалось от своевременных родов: в цитозоле их содержание было выше, а в ядре — ниже ($p < 0,05$). Суммарное содержание рецепторов прогестерона было ниже при преждевременных родах, чем при своевременных, но при этом содержание рецепторов прогестерона в цитозоле было одинаковым при преждевременных и своевременных родах, тогда как в ядре концентрация прогестероновых рецепторов была значительно ниже, чем при преждевременных.

Более того, при преждевременных родах соотношение рецепторов эстрогенов к рецепторам прогестерона в цитозоле и ядрах было достоверно выше в цитозоле, чем при нормальных родах и соотношение обоих рецепторов эстрогенов к общим рецепторам прогестерона имело выраженную тенденцию к повышению. Таким образом, хотя при преждевременных родах содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в децидуальной ткани одинаково изменялось в сторону уменьшения, особенно в ядрах, их соотношение менялось в пользу рецепторов эстрогенов.

Анализируя полученные нами данные, следует отметить, что содержание ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} в децидуальной ткани при доношенной беременности (0,09 и 0,07 нг/мг белка соответственно) не отличалось от такового при беременности 32—36 нед (0,04—0,06 нг/мг белка соответственно), т.е. перед родами нами не отмечено достоверного повышения уровня простагландинов. Более того, у женщин с перенесенной беременностью (42 нед), но без родовой деятельности концентрация простагландинов оставалась примерно на том же уровне (0,04 и 0,06 нг/мг белка), тогда как с началом родовой деятельности содержание ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} повышалось: после своевременных родов более чем в 3 раза, после преждевременных — в 7—10 раз. Следовательно, простагландины принимают активное участие в механизме сократительной деятельности матки, но не в инициации родов.

При изучении динамики содержания цАМФ при доношенной беременности нами был установлен уровень цАМФ 70,35 нмоль/мг белка, а при беременности 32—36 нед — 156,7 нмоль/мг белка, т.е. к концу беременности отмечалось некоторое снижение уровня цАМФ. Однако с началом родовой деятельности резко снижалась концентрация цАМФ: после своевременных родов более чем в 3 раза, а после преждевременных — более чем в 2 раза. Таким образом, заметное снижение содержания цАМФ в децидуальной ткани наступает с развитием родовой деятельности.

При изучении динамики концентрации стероидных гормонов при беременности и своевременных родах нами зафиксированы снижение уровня прогестерона во втором периоде родов и тенденция к увеличению содержания эстрадиола в первом периоде родов, однако эти изменения появились только в родах.

Достоверность изменений в концентрации пролактина нами не отмечена, тогда как уровень кортизола резко повышался как в первом, так и во втором периодах родов.

Динамика стероидных гормонов и пролактина при преждевременных родах была подобна своевременным родам: снижение прогестерона во втором периоде родов, повышение кортизола в первом и втором периодах родов и отсутствие изменений в концентрации пролактина по периодам родов.

Изменения в содержании рецепторов эстрогенов и прогестерона были однотипны, тогда как отношение рецепторов эстрогенов к рецепторам прогестерона как при своевременных, так и при преждевременных родах было выше в цитозоле и в отношении общих рецепторов эстрогенов к общим рецепторам прогестерона по сравнению с доношенной беременностью, что говорит о превалировании в родах все-таки эстрогеновой функции.

Таким образом, все перечисленные параметры важны в механизме родового акта, но ни один из них не является триггерным механизмом.

Скорее всего, основная роль в развязывании преждевременных родов принадлежит самому плоду. Косвенным доказательством этого постулата служит то, что все преждевременно родившиеся дети перенесли гипоксию или асфиксию разной степени выраженности, подтвержденную данными КОС и интранатальной токографии. Гипоксия плода была связана с изменениями в плаценте, которые возникли у женщин с отягощенным общим и акушерским анамнезом.

Гипоксия плода приводит к напряжению функции надпочечников, что в свою очередь способствует повышенному выбросу кортизола плодом, увеличению содержания его у матери, что в свою очередь вызывает повышение функции эстрогенов и снижение функции прогестерона, как установлено нами при исследовании рецепторов половых стероидов в децидуальной ткани. Увеличение уровня эстрогенов сопровождается повышением содержания ПГФ_{2α} и ПГЕ₂, которые активируют сокращение матки, чему также способствует снижение концентрации цАМФ.

Таким образом, скорее всего сам плод является триггером в развязывании преждевременных родов, а в механизме сократительной деятельности матки участвует целый комплекс гормонов, биологически активных веществ.

КЛИНИКА, ВЕДЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ РАЗРЫВОМ АМНИОНА

Околоплодные воды, играя важную роль в биомеханике родов, имеют большое физиологическое значение для их течения и состояния плода, поскольку создают условия для его свободного развития и движения, а также защищают растущий организм от неблагоприятных воздействий. Преждевременное излитие околоплодных вод, наблюдаемое, согласно данным различных исследователей, у 10 % беременных на сроке 24—34-й неделе, нарушая нормальное течение родов, приводит еще и к тому, что в безводном промежутке плод оказывается незащищенным от влияния неблагоприятных факторов внешней среды, в частности от инфекции. У пациентов с преждевременными родами при излитии околоплодных вод наиболее частыми возбудителями, по мнению зарубежных коллег, являются микопlasма, стрептококк, бактероид и гарднерелла. Причем те же самые микроорганизмы обнаруживают и в нижних отделах генитального тракта. Результаты сравнительного исследования амниотической жидкости и цервико-вагинальных мазков были положительными в 75 % случаев (97 женщин) [Carroll et al., 1995]. Инфекция, нередко предшествуя и сопутствуя токсикозу беременности, относится к числу факторов, способствующих преждевременному излитию околоплодных вод, и как следствие этого — недоношенность плода, асфиксия, родовая травма. В связи с этим влияние данной патологии на течение родов, состояние матери и новорожденного требует рассмотрения в отдельной главе.

Плодные оболочки представляют собой структурно-метаболическую ткань, которая играет важную роль во внутриутробном окружении, в процессе беременности и родов. Они состоят из амниотического эпителия, мембраны, соединительной ткани, хориона и децидуальной оболочки; соединительная же ткань — в основном из коллагена I и III типов, который обеспечивает силу мембраны. При увеличении риска излития околоплодных вод коллагеновое волокно окружают «бледные пятнышки». Исследования *in vitro* показали, что с увеличением срока плодные оболочки истончаются из-за апоптоза, и кон-

центрация коллагена снижается [Skinner et al., 1981; Easterling et al., 1993]. Микроскопические наблюдения плодной оболочки, проведенные сразу после родов, выявили ее структурную слабость, связанную, по-видимому, с разрывом амниона.

Плодные оболочки при преждевременном излитии околоплодных вод увеличивают коллагенолитическую активность, повышенную растворимость коллагена и его низкий синтез, особенно коллагена II типа.

Гистологическое исследование плацентарной ткани в период 18—40 нед беременности показало, что с увеличением ее срока исчезает трофобластовое наслоение и истончается мембрана. Этот процесс особенно очевиден в случае подтвержденного гистологией хориоамнионита. Микроорганизмы, присутствующие в нижних отделах генитального тракта, выделяют различные протеазы, которые могут непосредственно повредить плодные оболочки.

Разрыв амниона на фоне инфекции может быть обусловлен активизацией фибробластов и последовательным ростом коллагеновой активности. Кроме того, микроорганизмы создают дополнительный фактор для усиления этого процесса, что еще больше повреждает мембрану. В исследованиях *in vitro*, которые включают наблюдения над всеми микроорганизмами генитального тракта в резервуаре, содержащем хориоамниотические мембранные образования, установлено, что бактерии могут вызывать механическую слабость мембран [Sbarra et al., 1987; Schoonmaker et al., 1989].

Электронные микроскопические исследования свидетельствуют о том, что амнион не является механическим барьером для клеток при воспалении, и лейкоциты могут легко просачиваться в незараженную плодную оболочку через строму. Эти наблюдения также подтверждают, что отдельные бактерии: *E. coli*, стрептококки группы В — также могут проникать в незараженную плодную оболочку [Galask et al., 1984; Gyr et al., 1994]. Если же она защищена от действия микроорганизмов, активизация инфекции может наблюдаться только после излития околоплодных вод, и наоборот, если причиной последнего была инфекция, то выраженность хориоамнионита будет снижаться. Однако, несмотря на то что инфекция может быть причиной излития околоплодных вод, возможны случаи, когда клиническая картина хориоамнионита улучшалась спустя несколько дней после излития [Carroll et al., 1995].

Возникает неизбежный вопрос: как защитить реципиента от инфекции? Шеечная слизь ограждает внутреннюю поверхность вагины, внутреннюю часть шейки матки, внутриутробные плодные оболочки и состоит из гидрогеля. В дополнении к возможному действию шеечной слизи как механического барьера для проникновения микроорганизмов вагинальная слизь обладает и антибактериальной активностью. Она содержит

антибактериальные агенты, такие как лактоферрин и лизосомы. Их концентрация ниже у пациентов с возможными преждевременными родами. Кроме того, шеечная слизь содержит иммуноглобулины. И хотя слизь может служить барьером для диффузии больших молекул, исследования флюоресценции, определяющей коэффициент диффузии, показали, что IgG, IgM, IgA рассеиваются в шеечной слизи так же быстро, как в воде. Наличие IgA было обнаружено в субэпителиальном слое внутри и снаружи шейки матки [Kutter, Mesteccky, 1994]. Повидимому, у отдельных женщин имеет место местный иммунный ответ, хотя случаи системного иммунного ответа пока еще не получены.

Антибактериальная активность амниотической жидкости возрастает в ходе беременности, особенно после 28 нед, причем у одних женщин в отношении целого ряда микроорганизмов, у других — только какого-то одного [Bergman et al., 1972; Jankowski et al., 1977; Kalamaras et al., 1980; Honoken, Erikkola, 1987]. Отсюда следует, что женщины с низкой антибактериальной активностью амниотической жидкости более подвержены внутриутробной инфекции, но, обладая еще и иммуномодулирующей активностью, околоплодные воды могут сдерживать проникновение хламидий [Ismail et al., 1991]. Преинкубация полиморфных лейкоцитов в амниотическую жидкость ведет к снижению фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса. При этом недостаточность маркировки элементов или нутриентов амниона может ухудшить функцию иммунной системы. К примеру, продолжительная нехватка цинка, который участвует в метаболизме и стабилизирует функцию мембраны, может отрицательно повлиять на показатели иммунитета.

Мысль о том, что инфекция может быть причиной преждевременных родов, подтверждает тот факт, что антибиотиковая терапия пролонгирует интервал между разрывом амниона и родами, правда, иногда лишь на несколько дней. Выходит, что, даже если антибиотики и подавляют инфекцию, они не могут предотвратить цитокинез, который способствует активизации сократительной деятельности матки и родам.

Хориоамниотические плодные оболочки содержат субстраты и необходимые ферменты для синтеза и расщепления простагландинов и лейкотриенов, которые, возможно, служат медиаторами для поддержания сократительной деятельности матки. Однако, несмотря на улучшение, которое возможно в родовом процессе, наблюдают выраженный рост циклооксигеназных генов в амнионе и хорионе, а также увеличение синтеза и уровня простагландина в амниотической жидкости [Lopez-Bernal et al., 1987; Keirse, Turnbull, 1975]. Более того, введение экзогенных простагландинов повышает маточную активность, тогда как простагландиновые ингибиторы способ-

ствуют задержке родов [Zuckerman et al., 1974; Novy, Liggins, 1980; Okazaki et al., 1981]. Приближение родов нередко соотносят с ростом мембран и концентрацией лейкотриенов в амниотической жидкости, который прекращается после преждевременного родоразрешения [Romero et al., 1988; Walsh, 1989; Fernal et al., 1990]. Это открытие дает основание предположить, что развитие липооксигеназного метаболизма зависит от наличия урогенитального воспалительного процесса.

Такие цитокины, как интерлейкины 1, 6 и 8, вырабатываемые организмом как реакция на воспаление, могут стимулировать активность метаболизма липо- и циклооксигеназы, которые ведут к активации многих метаболических процессов, стимулирующих роды. Так, молекулярно-биологические исследования показали, что интерлейкин-1 (IL-1) стимулирует появление специфических рецепторов на амнионе, которые усиливают выработку циклооксигеназы II; специфический mRNA для энзимов был выявлен спустя 30 мин после стимуляции [Mitchel et al., 1993]. Поверхность амниона, как и всякая другая поверхность эпителия, отвечает за выработку одним цитокином другого.

Микробная инвазия амниотической жидкости и/или преждевременные роды ассоциируются с увеличением концентрации простагландинов, лейкотриенов и большого количества воспалительных медиаторов.

Carroll и соавт. (1995) измерили IL-1 β -концентрацию во внутриутробной и материнской плазме и амниотической жидкости при беременностях, осложненных преждевременными родами с разрывом амниона. У пациентов с положительным результатом внутриутробной крови и/или амниотической жидкости на наличие инфекции уровень плазмы и амниотической жидкости IL-1 β оказался выше, и интервал между разрывом амниона и собственно родами короче в неинфицированной группе. Тем не менее выраженных различий между внутриутробной плазмой IL-1 β и материнской плазмой или амниотической жидкостью IL-1 β , количеством внутриутробных лейкоцитов или интервалом между разрывом амниона и собственно родами не зафиксировано.

Отсутствие существенной связи между концентрацией IL-1 β в плазме плода и амниотической жидкости и интервалом между разрывом амниона и непосредственно родами противоречит гипотезе о прямой причинной связи между инфекцией, цитокинами, простагландинами и родами. Так или иначе, отсутствие статистической связи между концентрацией цитокинов и временем родов в сравнительном изучении не отрицает роли цитокинов в провоцировании родов.

Так, при изучении беременных обезьян им вводили стрептококк со 130-го дня беременности [Gravett et al., 1994]. Спустя 10–20 ч увеличилась концентрация амниотической жид-

кости и постепенно возрос уровень интерлейкинов 6 и 1, а еще через 6 ч — уровень цитокинов и концентрация простагландинов E и F. Наконец, спустя 30 ч возросла маточная активность. Итак, пик концентрации простагландинов в амниотической жидкости у обезьян с ятрогенной инфекцией оказался в 7 раз выше, чем у тех, у кого не было выявлено инфекции.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что внутриутробная инфекция нередко является причиной, а не следствием разрыва амниона. В 10 % беременностей с преждевременными родами и незараженной плодной оболочкой и в 40 % — с преждевременными родами на фоне разрыва амниона, положительные тесты на инфекции, содержащиеся в амниотической жидкости, подтверждаются аналогичными результатами мазков из нижних отделов генитального тракта. Наиболее распространенными последствиями внутриутробной инфекции являются преждевременные роды и неонатальный сепсис. Диагностику последнего проводят, исследуя кровь или цереброспинальную жидкость. Второе особенно необходимо, поскольку положительный результат его исследования на инфекции регистрируют у 15 % новорожденных из числа тех, у которых результат анализа крови был отрицательным [Visser, Hall, 1980]. Можно проанализировать и состав мочи, однако перечисленные выше исследования более важны для обнаружения приобретенных, а не врожденных случаев заболевания сепсисом, особенно если они проведены в течение первых 72 ч после рождения.

Риск неонатального сепсиса возрастает в 10 раз при преждевременных родах с разрывом амниона и еще в 4 раза — у женщин с положительным результатом амниотической жидкости на наличие инфекции.

Наиболее распространенными микроорганизмами, вызывающими неонатальный сепсис, по общему мнению зарубежных ученых, являются *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* [Siegel, McCracken, 1981; Ohlsson, Vearncombe, 1987; Day et al., 1992; Thompson et al., 1992]. Причем неонатальный сепсис, по-видимому, приобретается в основном не во время родов, а развивается в матке женщины с преждевременными родами при разрыве амниона. При этом неонатальный сепсис в результате беременности с положительным результатом амниотической жидкости на наличие инфекции выше, чем при отрицательном, несмотря на то что колонизация патогенными бактериями нижних отделов генитального тракта та же, что и при разрыве амниона и при беременности, протекающей без осложнений. Тем не менее вирулентность бактерий у пациентов с разрывом амниона выше, поэтому не исключено, что возможно заражение во время родов.

Следует также отметить, что неонатальный сепсис неизбежно сопровождается нейтропенией, лейкопенией и тромбоцитопенией. Инфекция также способствует увеличению уровня эритроцитов и концентрации С-реактивного белка и продуктов иммунного комплемента, такого как CD-3. В связи с этим антибиотиковая терапия неизбежна, поскольку она позволяет пролонгировать латентный период, который обычно продолжается от 24 ч до 10 дней. Кроме того, оно предотвращает неонатальный сепсис и повышает уровень кортикостероидов. Тем не менее лечение антибиотиками рекомендуется проводить по результатам серии тестов, поскольку наличие привычных для инфекции показателей (тахикардия, лейкоцитоз, повышение температуры тела, изменение уровня С-реактивного протеина) еще не служит достаточным основанием для постановки соответствующего диагноза. К примеру, микоплазма в отличие от прочих бактериальных инфекций почти не дает клинических симптомов. При этом именно она вызывает неонатальную пневмонию и менингит, а уреоплазма, протекающая почти также бессимптомно, — поражение центральной нервной системы и нижних отделов респираторного тракта у ребенка.

Внутриутробная инфекция, выявленная в нижних отделах генитального тракта, как было отмечено выше, способна спровоцировать преждевременные роды при разрыве амниона, поэтому и необходим контроль мазков из вагины и шейки матки. В уже упомянутом исследовании [Carroll et al., 1995] положительными, указывающими на наличие инфекции, оказались тесты как амниотической жидкости, так и мазков вагины и шейки матки. Тем самым подтверждена гипотеза о том, что причиной разрыва амниона могут быть микроорганизмы, которые присутствуют в нижнем отделе генитального тракта. Любопытно, что микоплазма была выявлена у 55 % пациенток с разрывом амниона; аэробные и анаэробные инфекции — у 23 % и стрептококк — у 7 %.

Дополнительным фактором, кроме инфекции, приводящим к преждевременным родам на фоне разрыва амниона, вероятно, может служить низкий уровень антимикробной устойчивости амниотической жидкости и амниотических мембран, а также степень патогенности других микроорганизмов. К их числу следует отнести внутриутробную бактериемию.

Изучение зависимости между положительным тестом амниотической жидкости на наличие инфекции и неонатальным сепсисом при беременности с разрывом амниона показало, что случаи сепсиса составили примерно 10 %. Возможно, эта цифра занижена, поскольку исследования проводились на беременных на сроке 27 нед, тогда как частота неонатального сепсиса напрямую зависит от срока беременности, ибо антибактериальные свойства амниотической жидкости менее выражены на ранних сроках беременности.

Однако очевидно то, что инфекция в амниотической жидкости заметно ухудшает внутриутробную перфузию и оксигенацию. В итоге происходят повышение потребления кислорода плода, тканевая гипоксия и слабая вентиляция головного мозга, который контролирует его биофизическую деятельность, что подтверждают мониторинг сердечной деятельности, биофизические показатели и результаты исследования аппаратом Допплера.

Кроме того, во время беременности при разрыве амниона, отягощенной внутриутробной инфекцией, неизбежно падает объем амниотической жидкости, которая при благоприятном течении беременности должна составлять приблизительно 250 мл в 20 нед и увеличиваться до 1000 мл в 36 нед. Это можно объяснить так: с уменьшением объема амниотической жидкости возрастает опасность развития внутриутробной инфекции. Тем не менее один лишь контроль объема амниотической жидкости еще не является достаточным признаком для диагностики внутриутробной инфекции.

Показатели же пупочной венозной крови существенно не отличаются от тех, что наблюдают при неосложненной беременности, при этом нет существенной разницы в том, является ли положительным тест на исследование амниотической жидкости и внутриутробной крови на наличие инфекции. А это доказывает, что при инфекции внутриутробная оксигенация не нарушается.

Итак, выяснив, что диагноз «внутриутробная инфекция» может быть поставлен только после исследования амниотической жидкости и внутриутробной крови на наличие инфекции, обратимся к вопросу о диагностике и лечении разрыва амниона.

Еще в 1927 г. исследователь Gold использовал лакмусовую бумагу для определения уровня рН вагинального секрета, а с 30-х годов вошел в обиход нитрозозаминовый тест, который более точно определяет уровень рН-изменений и применяют до сих пор. Последующие тесты включали микроскопические исследования вагинального секрета на наличие:

- зародышевого пушка [Volrt et al., 1966];
- внутриутробных жировых частичек, окруженных красителем суданом III;
- внутриутробных эпителиальных клеток, окрашенных в голубой цвет [Brozens, Gordon, 1965] и в ярко-розовый [Kushner et al., 1964];
- кристаллов высушенной амниотической жидкости, содержащих хлорид соды и протеин [Paalova, 1958; Volet, 1960].

Современные тесты включают антитела для определения уровня α -фетопротеина [Rochelson et al., 1987], внутриутробного фибронектина [Eriksen et al., 1992], либо инсулина как

фактора роста протеина-1 [Lockwood et al., 1994]. Несмотря на разнообразие методов диагностики состава амниотической жидкости, самым надежным и распространенным в мире пока остается нитрозоаминовый тест.

Следующий метод исследования — ультразвуковой — применяют для определения маловодия, различного рода аномалий у пациенток с разрывом амниона, расположения и степени зрелости плаценты, а также возможной массы тела ребенка в утробе матери. Прогнозирование последнего необходимо, чтобы знать, достаточен ли он для выживания плода.

Внутриутробную массу тела устанавливают, сочетая различные показатели, включающие измерение головы, туловища и конечностей. И хотя довольно сложно точно измерить перечисленные показатели у беременных с преждевременным разрывом амниона, тем не менее результаты отдельных наблюдений с помощью УЗИ, как правило, по достоверности не отличаются от тех, что проводят при неотягощенной беременности.

Эффективным методом обследования беременной с преждевременным разрывом амниона является влагалищное обследование с использованием стерильного зеркала, с помощью которого устанавливают степень раскрытия шейки матки, а взятый при этом шеечно-влагалищный мазок высеивают на наличие бактериальной флоры. Исследование же влагалища и шейки матки рукой, вероятно, следует исключить. И прежде всего потому, что из промежности и влагалища в шейку матки могут проникнуть микроорганизмы, способные увеличить риск внутриутробной инфекции, ускорить преждевременные роды и вызвать неонатальный сепсис.

Кроме того, пациенткам с истмико-цервикальной недостаточностью во II триместре беременности может быть наложен П-образный шов на шейку матки. Незначительный риск, связанный с тем, что инфекция, проникнув через него, может послужить очагом патологического процесса, другим осложнением при наложении шва может стать разрыв плодного пузыря. Однако если произошел высокий боковой разрыв плодного пузыря и продолжается излитие амниотической жидкости, то можно наложить круговой шов на шейку матки, и в цервикальный канал ввести «fibgin glue» (фибриновый гель). И тогда выделение амниотической жидкости прекращается, что стимулирует регенерацию хориона и амниона, а также их контакт с децидуальной оболочкой. При этом разрыв плодного пузыря не прогрессирует.

Чтобы снизить последствия, неизбежные при преждевременных родах с разрывом амниона (неонатальный сепсис, респираторный синдром), рекомендуется, кроме антибиотиков, о которых уже сказано выше, лечение стероидами. Они не только снижают воспалительный процесс, но и повышают

иммунный ответ. Однако следует иметь в виду, что их применение может усилить сократительную активность матки. Токोलитическая терапия, о целесообразности которой уже говорилось в предыдущем разделе, сочетаясь с отмеченными выше методами воздействия на течение преждевременных родов с разрывом амниона, снижает, а порой и предотвращает сократительную активность матки. Ее следует применять до 34 нед беременности с целью торможения родовой деятельности на 48—72 ч, затем ее отменяют и продолжают наблюдение. При возобновлении родовой деятельности ее больше не подавляют. Несмотря на указанные выше рекомендации, к выбору метода ведения преждевременных родов при разрыве амниона следует подходить дифференцированно.

Способ родоразрешения при преждевременном разрыве амниона зависит от срока беременности, а значит, зрелости плода; наличия или отсутствия признаков инфекции; готовности родовых путей и степени раскрытия шейки матки; состояния плода, его положения и предлежания; осложнений, связанных с беременностью, и признаков отслойки плаценты.

При сроке беременности 22—27 нед придерживаются выжидательной тактики; при активной тактике ведения преждевременных родов обычно родоразрешение проводят через естественные родовые пути, если нет экстренных показаний со стороны матери: кровотечение, эклампсия и т.п. При родоразрешении с разрывом амниона и недоношенной беременностью определяющими моментами также служат наличие или отсутствие хориоамнионита, частичный или полный разрыв плодных оболочек, а также отсутствие биологической готовности организма беременной к родам и морфофункциональная незрелость плода. Поэтому, если пролонгирование беременности невозможно, следует выбрать эффективный, физиологически безвредный для матери и плода метод родовозбуждения при преждевременных родах, осложненных разрывом амниона, направленный на подготовку материнского организма к родам.

Для создания гормонального фона обычно применяют раствор фолликулина, эстрадиола дипропината (20 000 ЕД), вводя их внутримышечно дважды в сутки в течение 2—3 дней. Используют также ПГФ_{2α} и ПГЕ₂, ламинарии, дилапан С. Если, несмотря на создание гормонального фона, родовая деятельность не развивается, то приступают к общепринятому методу родовозбуждения с сочетанным внутривенным введением окситоцина и простагландина, которые при «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейке матки способствуют более быстрому ее «созреванию». Однако в клинической практике преждевременный разрыв амниона нередко сопровождается анергией матки, длительным безводным промежутком, на фоне которого даже многочисленные попытки вызвать родовую деятель-

ность экзогенным введением простагландина не дают положительного эффекта.

Другим, возможно, более эффективным методом родостимуляции, по мнению В.И.Кулакова и Н.И.Соколовой, может служить один из вариантов рефлексотерапии — чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС) биологически активных зон, при которой воздействие на матку осуществляется через вегетативные и центральные отделы нервной системы. Исследования проводили на 47 беременных в возрасте от 17 до 37 лет, поступивших в родильное отделение с излитием околоплодных вод и с гестационным возрастом 28—36 нед, причем у 25,5 % из них данная беременность была первой. Настоящая беременность у 12,8 % пациенток из общего числа наблюдаемых протекала с различными осложнениями, среди которых основными были ранний и поздний токсикоз средней тяжести, угроза прерывания беременности, респираторная инфекция.

Прежде чем провести ЧЭНС, у пациенток с помощью УЗИ выявляли количество оставшихся околоплодных вод, срок гестации, локализацию плаценты и предлежащей части плода; при этом решающее значение придавали отсутствию или скудному количеству околоплодных вод и продолжительности безводного промежутка более 12 ч.

Эффективность рефлекторного родовозбуждения, которое осуществляли закреплением на коже надлобковой и крестцовой области двух свинцовых электродов, соединенных с источником тока (аппарат Дельта-101), оценивали на основании комплексных исследований: резистоцервикометрии, мониторингового контроля за сердечной деятельностью плода и сократительной функции матки (аппарат «ОТЕ Biomedica», Германия), определения концентрации катехоламинов в крови матери и плода. Для 11 пациенток оказалось достаточно 1 сеанса, для 8 — 2; для 4 — 3 сеансов с интервалом 6 ч.

Как показал анализ результатов родовозбуждения, ЧЭНС в 87,2 % наблюдений эффективна, в 12 % имел место частичный эффект: размягчение и укорочение шейки матки на фоне коротких и редких схваток, которые продолжались во время сеанса ЧЭНС. Кроме того, установлено, что процедура, проводимая в течение 2—5 ч, не оказывает отрицательного влияния на сердечную деятельность плода и способствует активизации сократительной функции матки. При этом зафиксировано еще и снижение болевых ощущений при родах, эффект которого оценивали по 10-балльной шкале Н.Н.Расстригина. Полное обезболивание имело место у 15 %, удовлетворительное — у 69,6 %, отсутствие эффекта — у 14,8 % наблюдаемых.

Результаты исследований также свидетельствуют о том, что при рефлекторном родовозбуждении продолжительность родов, особенно вторая фаза, у первородящих выше, чем в

контрольной группе, что также подтверждает нормализующее влияние ЧЭНС на сократительную активность матки.

С массой менее 1500,0 г родились в основной группе 14,8 %, в контрольной — 30 % детей; от 1500,0 до 2500,0 г — соответственно 73,5 и 50 %; больше 2500,0 г — 11,7 и 20 % детей. В раннем неонатальном периоде летальный исход был зарегистрирован у 11,2 % детей в основной и у 31,4 % детей в контрольной группе. Снижение частоты асфиксии у новорожденных и значительное (почти в 3 раза) сокращение ранней неонатальной смертности в основной группе свидетельствуют о безусловной эффективности рефлекторного метода родовозбуждения. Являясь физиологическим по своему механизму, он способствует индуцированию родовой деятельности, нормализуя сократительную активность матки, что благотворно отражается на состоянии матери и новорожденного.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Успешное ведение преждевременных родов во многом зависит от правильной диагностики. Предположения женщин о начале преждевременных родов субъективны и, по мнению O'Driscoll (1977), на 80 % ошибочны. Kraft и Keirse (1989), соотносившиеся в течение одного года жалобы женщин, связанные якобы с началом родоразрешения и реальной опасностью преждевременных родов, пришли к выводу, что 33 % женщин, сетовавших на маточные сокращения, были обследованы и спустя 48 ч покинули стационар, поскольку их опасения оказались напрасными.

Предпринимались неоднократные попытки постановки диагноза «угрожающие преждевременные роды», исходя из различных критериев: определения уровня гормонов [Tamby Raja, 1974]; особенностей дыхания плода [Castle и Turnbull, 1983]; метаболизма простагландина [Fuchs, 1982]; состояния шейки матки [Papiernick, 1986]; антенатального мониторинга маточной сократительной активности [Anderson, Turnbull, 1967]. На 40 % эти исследования подтверждали риск угрожающих преждевременных родов, после чего назначали соответствующее лечение.

Нами изучена клиническая характеристика женщин с угрожающими преждевременными родами (основная группа) и с нормальным течением беременности (контрольная группа — 20). Из 130 беременных основной группы с угрожающими преждевременными родами было 53 первобеременных и 77 повторнобеременных. Основная группа была разделена на две подгруппы: в первую вошли 70 беременных с угрозой прерывания беременности в сроки 29—31 нед, во вторую — 60 женщин с угрозой прерывания беременности в сроки 32—36 нед. Принимая во внимание аналогичность анамнестических данных: о перенесенных заболеваниях в детстве, менструальной и генеративной функции женщин I и II групп, мы не стали характеризовать их отдельно по подгруппам, а объединили вместе.

По возрасту женщины были распределены следующим образом (табл. 8.1). Как видно из таблицы, средний возраст жен-

Таблица 8.1

Возрастной состав обследованных женщин

Группа	Возраст, годы					Средний возраст
	до 20	20—25	26—30	31—35	36—40	
	Абсолютное число					
Основная	8	62	36	21	3	25,3
Контрольная	2	15	3	—	—	24,1

щин с преждевременными родами был несколько старше, чем в контрольной группе. Это можно объяснить тем, что в основной группе женщин с отягощенным анамнезом больше.

При анализе перенесенных инфекционных заболеваний в детском возрасте у большинства женщин обеих групп инфекционный индекс (2—4 балла) был примерно одинаковым (табл. 8.2).

Таблица 8.2

Инфекционный индекс наблюдаемых беременных женщин

Группа	Баллы					
	0—1		2—4		5 и более	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
С угрожающими преждевременными родами	24	18,5	76	58,4	18	13,8
Контрольная	8	40	6	30	6	30

Средний возраст менархе составил 13,6 года в основной группе и 13,35 — в контрольной группе с индивидуальными колебаниями от 11 до 16 лет. Интересно отметить, что среди женщин основной группы у 31 (24 %) была альгодисменорея, в контрольной — только у 3 женщин (15,5 %).

При анализе гинекологических заболеваний следует отметить, что более чем у половины женщин с угрожающими преждевременными родами были различные гинекологические заболевания, в том числе у 55 женщин (42,3 %) — воспалительные заболевания (табл. 8.3).

При анализе детородной функции обращает на себя внимание, что 53 женщины основной группы и 12 — контрольной были первобеременными. Почти половина женщин основной

Перенесенные гинекологические заболевания

Нозологическая форма	Группа женщин			
	с угрожающими ПР		контрольная	
	абс. число	%	абс. число	%
Хроническое воспаление придатков	13	10	1	5
Эрозия шейки матки	37	28,5	3	15
Кольпит	2	1,5	1	5
Эндометрит	5	3,8	—	—
Апоплексия яичника (гинекологические операции)	1	0,8	—	—
Бесплодие	6	4,6	—	—
Дисфункция яичников	6	4,6	—	—
Всего...	71	55,3	5	25

группы (44 %) имела в анамнезе самопроизвольное прерывание беременности и в 16,8 % случаев — преждевременные роды (табл. 8.4), в то время как в контрольной группе только у 1 женщины из 13 повторнобеременных был самопроизвольный аборт, 2 прервали беременность искусственным абортom и у 5 были своевременные роды.

Исход предшествовавшей беременности у женщин с угрожающими преждевременными родами

Исход беременности	Группа женщин			
	основная (n=77)		контрольная (n=8)	
	абс. число	%	абс. число	%
Своевременные роды	25	32,5	5	62,5
Преждевременные роды	13	16,8	—	—
Искусственный аборт	41	53,2	2	25,0
Самопроизвольный аборт	34	44,0	1	12,5
Неразвивающаяся беременность	3	3,8	—	—
Всего...	77*		8**	

Примечание. В таблицу не включены данные о *53 женщинах основной группы и **12 — контрольной, у которых настоящая беременность была первой.

Таким образом, анализируя анамнестические данные менструальной и генеративной функций, мы заключили, что у 42 % женщин с присутствующими в анамнезе угрожающими преждевременными родами были воспалительные заболевания половых органов, 44 % женщин имели самопроизвольные выкидыши, а 16,8 % — преждевременные роды. Все эти нарушения создавали предпосылки в дальнейшем для недонашивания беременности.

8.1. Клиническое течение беременности и исход родов для матери и плода у женщин с угрожающими преждевременными родами

Учитывая высокую перинатальную заболеваемость и смертность при преждевременных родах, нами проведено лечение угрожающих преждевременных родов с изучением тех же биохимических параметров у женщин в более ранней фазе преждевременных родов — при угрозе прерывания с целью уточнения биомеханизма развязывания родовой деятельности при преждевременных родах.

С этой целью нами обследовано 150 беременных, из них 130 с угрожающими преждевременными родами в сроки 28—36 нед беременности и 20 женщин с нормально протекающей беременностью и своевременными родами (контрольная группа).

Из 20 женщин контрольной группы 12 наблюдали в женской консультации с первого триместра, 8 — со второго триместра; 7 женщин перенесли острое респираторное заболевание без повышения температуры в первом и втором триместрах. Клинические анализы крови, мочи, АД в динамике беременности в норме. При бактериологическом исследовании содержимого влагалища у 16 женщин обнаружена вторая степень чистоты, у 4 — четвертая степень чистоты, по поводу чего проводили санацию влагалища; при исследовании крови на реакцию Вассермана у всех беременных был получен отрицательный результат.

У 19 женщин беременность завершилась своевременными родами, у 1 — роды запоздалые. Слабость родовой деятельности развилась у 1 женщины с преждевременным излитием околоплодных вод, послеродовой период которой осложнился эндометритом. Раннее излитие околоплодных вод наблюдали у 5 женщин, длительность безводного промежутка колебалась от 3 до 8 ч и отрицательного влияния на течение родового процесса и послеродового периода не оказала.

У 1 женщины ранний послеродовой период осложнился гипотоническим кровотечением, кровопотеря составила 700 мл и была полностью компенсирована.

Родилось живых 19 доношенных и 1 переношенный новорожденный. Средняя масса тела новорожденных составила 3343,5 г, средняя длина тела — 51,2 см. Перинатальных потерь не было. Все новорожденные и женщины выписаны в удовлетворительном состоянии на 5—7-е сутки, кроме 1 родильницы, послеродовый период у которой осложнился эндометритом.

В женской консультации наблюдали 96 женщин из 130 с угрожающими преждевременными родами с ранних сроков беременности, 34 женщины — с 12 нед беременности. Все женщины были соматически здоровы.

В течение данной беременности у 51 женщины зафиксированы острые респираторные заболевания в первом и втором триместрах. У 69 женщин был ранний токсикоз беременности. Из 130 женщин 57 были госпитализированы в стационар по поводу угрозы прерывания беременности в первом и втором триместрах, в связи с чем они получали комплексную терапию, направленную на сохранение беременности: покой, седативные и спазмолитические препараты, часть из них получала туринал или прогестерон.

У 32 женщин явления угрозы прерывания беременности возникли впервые в начале третьего триместра.

При поступлении в стационар все женщины указывали на схваткообразные боли в нижнем отделе живота и ноющую боль в пояснице. Температура тела, пульс и АД были в пределах нормы. При изучении морфологической картины крови и мочи в динамике лечения патологических изменений не обнаружено, реакция Вассермана у всех была отрицательной. При бактериологическом исследовании содержимого влагалища у 116 женщин обнаружена вторая степень чистоты влагалища и у 14 — четвертая степень чистоты, им проведена санация влагалища.

Для оценки состояния шейки матки у женщин с угрожающими преждевременными родами в сроки 28—36 нед использовали шкалу Burnill, модифицированную Е.А.Чернухой. При влагалищном исследовании учитывали следующие признаки: консистенцию шейки матки, ее длину, проходимость цервикального канала и расположение шейки по отношению к проводной оси таза. Каждый признак оценивали от 0 до 2 баллов. Суммарная оценка в баллах выражала степень зрелости шейки матки. При оценке 0—2 балла — шейка незрелая, 3—4 балла — недостаточно зрелая, 5—8 баллов — зрелая. Оценка состояния шейки матки у женщин с угрожающими преждевременными родами до лечения была необходима для выбора метода начальной терапии. Как видно из табл. 8.5, более чем у половины женщин (61,4 %) были отмечены изменения шейки матки, однако в 57,6 % случаев она была недостаточно зрелой и только у 3,8 % — зрелой.

Таблица 8.5

**Характеристика состояния шейки
матки у женщин с угрожающими
преждевременными родами**

Степень зрелости шейки матки, баллы	Число женщин	
	абс. число	%
0—2	50	38,5
3—4	75	57,6
5—8	5	3,8

Диагноз угрожающих преждевременных родов ставили на основании жалоб, клинических признаков (повышенная возбудимость матки при пальпации, изменения шейки матки) и данных наружного гистерографического исследования сократительной активности матки.

При поступлении в клинику всем женщинам проведено наружное гистерографическое исследование. Следует отметить, что у 58 беременных (44,6 %) угроза прерывания была выраженной и подтверждена наружной гистерографией. У таких женщин на гистерограмме были зарегистрированы схватки по 41,7 с с интервалом в 10—15 мин.

Амплитуда схваток составила 8—10 кПа. Лечение у этих женщин было начато с внутривенного введения токолитиков, 43 женщины получали партусистен, 33 — сальбупарт, остальные — токолитики рег ос. Методика токолиза была следующей: 5 мг сальбупарта или 0,5 мг партусистена разводили в 400 мл 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно, начиная с 5—8 капель, постепенно увеличивая дозу до прекращения сократительной активности матки. Средняя длительность введения колебалась от 6 до 12 ч. При положительном эффекте за 14—20 мин до окончания внутривенного введения препарата назначали прием партусистена или сальбупарта каждые 4 ч внутрь. Через 2—3 дня при стабилизации процесса дозу постепенно снижали. Поддерживающую терапию малыми дозами β -миметических препаратов проводили 30 дней.

С целью снятия кардиоваскулярных явлений назначали изоптин или финоптин 40 мг рег ос за 15—20 мин до приема токолитиков. Показания и противопоказания к токолитической терапии описаны в главе «Преждевременные роды».

Под влиянием токолитической терапии у 90 % женщин удалось снизить сократительную активность матки в 1-й же день лечения. Однако эффект был кратковременным, по мере прекращения действия препарата вновь повышалась сократительная функция матки. В связи с этим потребовалась более продолжительная токолитическая терапия.

Из табл. 8.6 видно, что подавляющее большинство женщин принимали β -адреномиметики в течение 10—15 дней. У 4 женщин, у которых на гистерограммах в связи с отсутствием повышения сократительной деятельности матки были снижены дозы токолитических препаратов на 3—4-й день лечения, произошли преждевременные роды на 8-й день пребывания в стационаре.

Таблица 8.6
**Продолжительность применения
 β -миметических препаратов**

Длительность терапии, дни	Число женщин	
	партусистен (абс. число)	сальбутарт (абс. число)
До 7	8	6
10—15	45	40
16—25	10	8
25—30	7	6
Всего...	70	60

Роды через естественные родовые пути в группе женщин, получавших лечение партусистеном, произошли у 66 (94,2 %). Четыре пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Показаниями к операции служили отягощенный акушерский анамнез, присоединение акушерской патологии в родах. У 1 женщины применены выходные щипцы в связи с начавшейся внутриутробной асфиксией плода.

В группе женщин с токолизом сальбутартом через естественные родовые пути роды произошли у 56 (93,2 %); 4 пациентки были родоразрешены операцией кесарева сечения, показания к операции были те же.

В группе женщин с токолизом партусистеном родилось живых 56 (80 %) доношенных и 14 (20 %) недоношенных; в группе женщин с токолизом сальбутартом 45 (75 %) живых доношенных и 15 (25 %) недоношенных новорожденных.

По весовым категориям новорожденные распределились следующим образом (табл. 8.7).

Состояние доношенных новорожденных при рождении соответствовало 7—10 баллам по шкале Апгар. Имел место 1 случай ранней неонатальной смерти у доношенного плода с множественными аномалиями развития в группе женщин, которых лечили партусистеном.

Распределение новорожденных по весовым категориям

Весовые категории, г	Число женщин			
	абс. число	%	абс. число	%
	партусистен		сальбупарт	
1600—2000	5	7,1	6	10,0
2001—2500	9	12,8	9	15,0
2501—3000	18	26,0	20	33,3
3001—3500	26	37,1	15	25,0
3501—4000	11	15,7	10	16,6
4001 и более	1	1,4	0	0
Всего...	70		60	

Исход родов при преждевременных родах был следующим: из 14 новорожденных, матери которых получали партусистен, 12 переведены в отделение патологии новорожденных (на второй этап выхаживания), 6 из них с диагнозом нарушение мозгового кровообращения I—II степени в сочетании с синдромом дыхательных расстройств; аспирационная пневмония у 3; конъюгационная желтуха у 1 новорожденного; 2 новорожденных были переведены из-за недоношенности II степени.

Из 15 новорожденных, матери которых получали сальбупарт, 12 переведены на второй этап выхаживания, из них 7 с синдромом дыхательных расстройств, 3 — с нарушением мозгового кровообращения в сочетании с аспирационной пневмонией и 2 — с недоношенностью II степени.

Всем новорожденным проводили комплексную патогенетическую терапию. Перинатальной и неонатальной смертности среди недоношенных новорожденных не было.

Таким образом, анализ течения беременности у женщин с угрожающими преждевременными родами показал, что у 70,1 % женщин настоящая беременность протекала с явлениями угрозы прерывания в первом и втором триместрах, по поводу чего проведена комплексная патогенетическая терапия, направленная на пролонгирование беременности: эффективность терапии β -миметиками составила 80 % для партусистена и 75 % для сальбупарта. Успех лечения зависел от исхода предыдущей беременности, течения настоящей беременности в первом и втором триместрах, от состояния шейки матки в начале лечения и от достаточности объема терапии.

8.2. Биохимические показатели при угрожающих преждевременных родах

Эффективность токолитического лечения оценивали по гистерографии и по результатам биохимических методов исследования: определение уровня цАМФ, Ca^{2+} , прогестерона в плазме крови до, на фоне и после лечения у 30 женщин с угрожающими преждевременными родами; 20 женщин с нормальным течением беременности составили группу контроля.

Содержание цАМФ, прогестерона и Ca^{2+} определяли в сроки 28—31, 32—36, 37—38, 39—40 нед беременности у каждой женщины.

У женщин контрольной группы (рис. 8.1) уровень цАМФ в плазме крови в 28—30 нед беременности составлял 15,79 нмоль/л; в 32—36 нед имелась тенденция к его повышению — 18,5 нмоль/л; в 37—38 нед он оставался почти таким же, как в 32—36 нед (17,6 нмоль/л), а к концу беременности отмечали статистически достоверное его снижение до 13,28 нмоль/л ($p < 0,05$).

Содержание прогестерона у них на 28—31 неделе составило 368 нмоль/л и далее имелась тенденция к повышению до 407 нмоль/л в 32—36 нед ($p < 0,01$), 452 нмоль/л — в 37—38 нед беременности и, наконец, в 39—40 нед — 601 нмоль/л (см. рис. 8.1).

Содержание эстрадиола на 28—31-й неделе беременности составляло $49,4 \pm 9,3$ нмоль/л, на 32—36-й неделе — 63,0 нмоль/л и, наконец, на 38—40-й неделе — возросло до 76,2 нмоль/л.

Содержание Ca^{2+} в сыворотке крови и коэффициент цАМФ/ Ca^{2+} у женщин с нормальным течением беременности в III триместре отражены в табл. 8.8.

Как видно из табл. 8.8, содержание Ca^{2+} в сыворотке крови практически не изменялось в третьем триместре беременности.

Таблица 8.8

Содержание Ca^{2+} в сыворотке крови и соотношение цАМФ/ Ca^{2+} в III триместре с нормальным течением беременности

Срок беременности, нед	Ca^{2+} , ммоль/л	цАМФ/ Ca^{2+}
28—31	1,97	10,34*
32—36	1,9	11,73*
37—38	2,09	9,33*
39—40	2,07	6,45**

*Различия достоверны, $p < 0,05$.

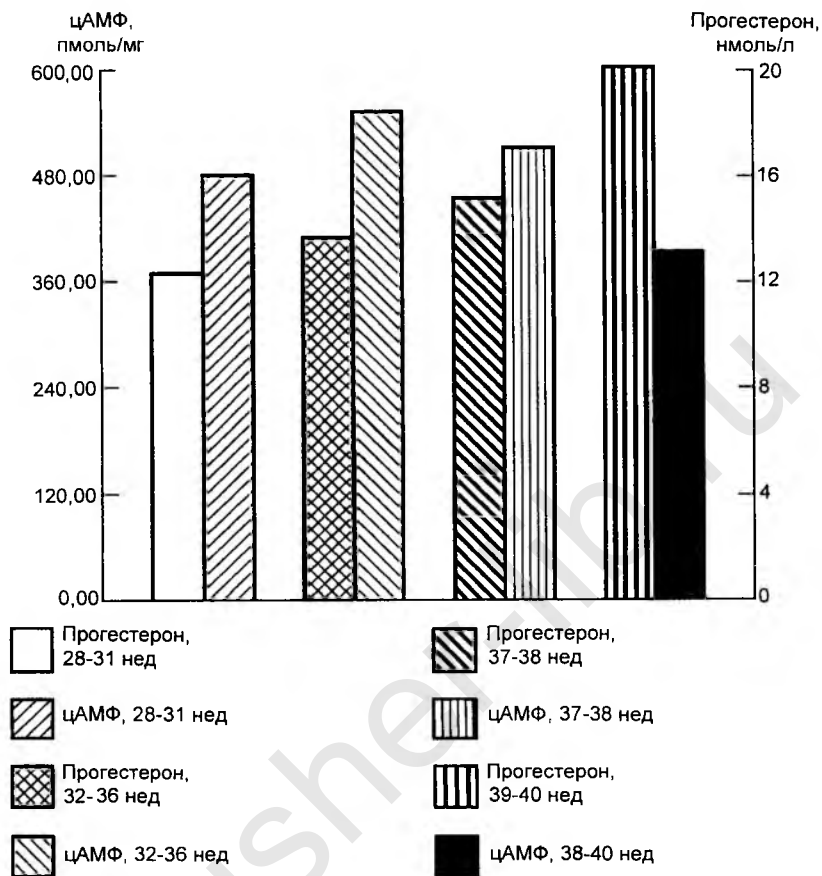


Рис. 8.1. Динамика содержания цАМФ (пмоль/мг) и прогестерона (нмоль/л) в плазме крови у женщин с нормальным течением беременности в III триместре.

Однако представляет интерес динамика соотношения цАМФ/ Ca^{2+} к концу беременности. Нами зафиксировано достоверное снижение этого коэффициента в сравнении с таковым в сроки 28—38 нед беременности.

Таким образом, уровень цАМФ, эстрадиола и прогестерона в плазме крови нарастает по мере прогрессирования беременности, тем самым обеспечивая ее нормальное течение. В то же время отмеченное нами достоверное снижение содержания цАМФ в плазме крови к концу беременности (39—40 нед), по-видимому, отражает те процессы в организме беременной, которые обеспечивают подготовку ее к процессу родов.

8.3. Результаты исследования биохимических показателей и прогестерона у женщин с угрожающими преждевременными родами

Учитывая полученные нами данные о важной роли цАМФ, эстрадиола, прогестерона и Ca^{2+} для прогрессирования беременности, большой интерес представляет динамика этих показателей при угрожающих преждевременных родах. На основании изменения цАМФ в плазме крови в зависимости от срока беременности у здоровых женщин с нормально протекающей беременностью все женщины с угрожающими преждевременными родами были разделены на 2 группы по срокам беременности:

- I группа — 28—31 нед;
- II группа — 32—36 нед.

Нами обнаружено, что у женщин с угрожающими преждевременными родами и до лечения уровень цАМФ в 1,5—2 раза был ниже, чем в контрольной группе, и составлял 10,33 нмоль/л у пациенток I группы и 9,63 нмоль/л (контроль 15,79 нмоль/л, $p < 0,0001$) и 18,59 нмоль/л у пациенток II группы. При этом снижение содержания цАМФ в плазме крови соответствовало повышению сократительной деятельности матки (рис. 8.2).

На фоне проводимой терапии уровень цАМФ в плазме крови достоверно повышался, восстановление нормального уровня цАМФ в плазме крови наблюдали с 10—15-го дня от начала лечения. В этот период необходимо было сохранить первоначальный объем терапии. Как видно из рис. 8.2, повышение уровня цАМФ соответствовало снижению силы маточных сокращений и исчезновению клинических признаков угрозы прерывания беременности.

Уровень эстрадиола и прогестерона в плазме крови у женщин с угрожающими преждевременными родами был несколько ниже, чем у женщин с нормальным течением беременности, однако это различие было недостоверным.

Содержание Ca^{2+} в плазме крови женщин с угрожающими преждевременными родами в сроки 28—31 нед достоверно ниже, чем в эти же сроки в контрольной группе (1,61 и 1,97 ммоль/л соответственно, $p < 0,01$), в 32—36 нед беременности уровень кальция у женщин с угрожающими преждевременными родами был ниже, чем в контрольной группе (1,74 и 1,9 ммоль/л соответственно), но это различие было недостоверно.

Однако большой интерес представляет определение коэффициента соотношения цАМФ/ Ca^{2+} . Как видно из табл. 8.9, отношение цАМФ/ Ca^{2+} у женщин с угрозой прерывания беременности оказалось достоверно ниже, чем в контрольной группе. После лечения коэффициент цАМФ/ Ca^{2+} достиг величин, характерных для его уровня у здоровых женщин.

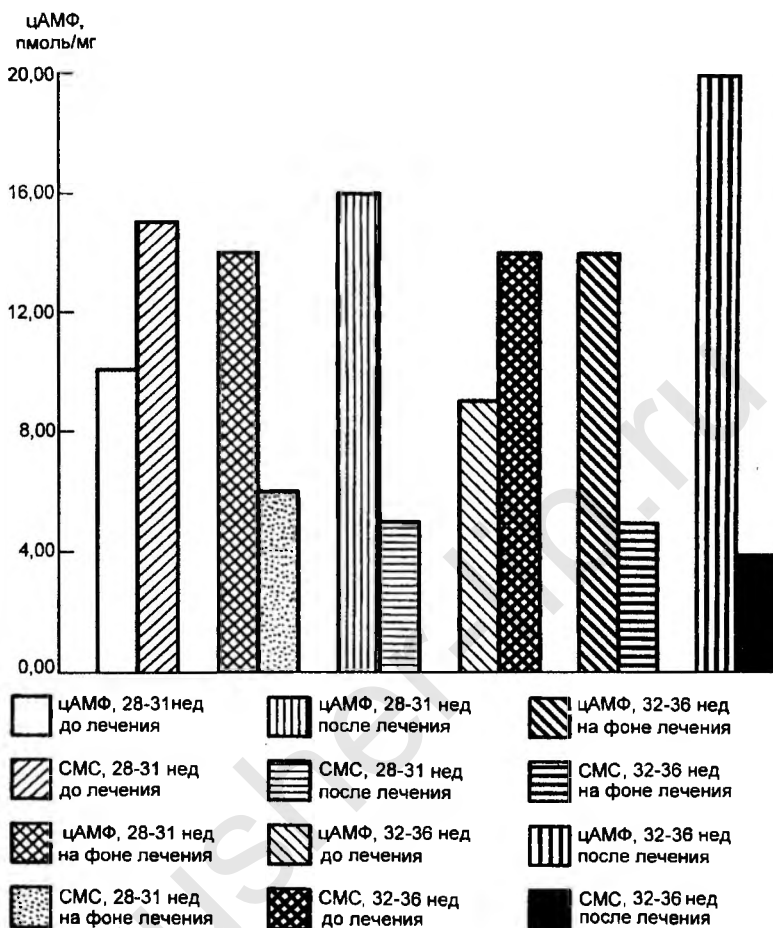


Рис. 8.2. Динамика содержания цАМФ (пмоль/мг) в плазме крови и силы маточных сокращений (СМС) у женщин I и II групп.

Таблица 8.9

Соотношение цАМФ/Са²⁺ в крови женщин с угрожающими преждевременными родами

Срок беременности, нед	Угрожающие преждевременные роды		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	
28—31	6,64	11,93	10,34
32—36	5,62	11,46	11,73

Результаты исследования свидетельствуют о том, что содержание эстрадиола и прогестерона у женщин с нормальным течением беременности повышалось в зависимости от пролонгирования беременности, однако снижения уровня этих стероидов перед родами нами не было зафиксировано. В то же время концентрация цАМФ повышалась до 38-й недели беременности, а к концу нормальной беременности уровень цАМФ достоверно снижался, тем самым способствуя развязыванию родовой деятельности, что подтверждает динамика отношения цАМФ/ Ca^{2+} . Коэффициент этого отношения также снижался к концу беременности, т.е. увеличивалась роль внутриклеточного кальция.

Повышение сократительной деятельности матки у женщин с угрожающими преждевременными родами соответствовало снижению уровня цАМФ в плазме крови в 1,5—2 раза по сравнению с контрольной группой. По мере исчезновения клинических симптомов угрозы прерывания беременности и снижения сократительной активности матки в результате лечения уровень цАМФ в плазме крови достоверно нарастал и после лечения достигал такого у беременных с нормальным течением беременности.

Подтверждением того, что уровень цАМФ в крови в процессе токолитической терапии повышался, являются наши экспериментальные исследования, проведенные на крысах.

Таким образом, наше предположение о важной роли цАМФ в патогенезе угрожающих преждевременных родов подтверждено.

Что касается стероидных гормонов, то уровень эстрадиола и прогестерона при угрожающих преждевременных родах не отличался от уровня в контрольной группе.

В обеспечении сократительной активности матки важная роль принадлежит внеклеточному кальцию. Нами не было выявлено корреляции между уровнем кальция в сыворотке крови и гестационным возрастом у женщин с нормальным течением беременности.

Снижение уровня кальция в сыворотке крови у женщин с угрожающими преждевременными родами, по-видимому, связано с накоплением его в самой клетке, что и обуславливало повышение сократительной активности матки.

Лечение угрожающих преждевременных родов. Коэффициент цАМФ/ Ca^{2+} у женщин с угрозой прерывания беременности до лечения был в 1,5—2 раза ниже, чем у женщин с нормальным течением беременности, а после лечения достигал величин, характерных для контрольной группы, что являлось результатом повышения в крови уровня цАМФ.

Таким образом, у женщин с угрожающими преждевременными родами нарушены регуляторные механизмы процессов сокращения и расслабления гладкой мускулатуры матки вследствие изменения взаимоотношений, направленных на сохранение беременности.

Определение содержания цАМФ в плазме крови у женщин с угрожающими преждевременными родами служит дополнительным тестом для диагностики угрозы прерывания и информативным методом оценки эффективности лечения.

В связи с этим комплексная патогенетическая терапия должна быть направлена на восстановление нарушенных биохимических процессов регуляции сократительной деятельности матки.

При этом совершенно очевидно, что лучший подход к лечению преждевременных родов — их предупреждение. Тем не менее ни одна методика, предложенная на сегодняшний день, не обеспечивает достоверной профилактики преждевременных родов. Когда все профилактические меры оказываются неэффективными, лечение преждевременных родов остается единственным выбором.

Показания и противопоказания к торможению родовой деятельности при преждевременных родах. Критерии ингибирования родовой деятельности:

- преждевременные роды;
- срок беременности, при котором лечение полезно для плода;
- отсутствие каких-либо акушерских и соматических противопоказаний к ингибированию родов или ингибиторам родовой деятельности.

Таким образом, при подборе лечения следует помнить, что оно должно быть относительно безопасным. Существует несколько методик для оптимизации возможности правильного диагноза преждевременных родов и положительного влияния на плод в результате терапии, ингибирующей родовую деятельность. Динамика раскрытия шейки матки, ее дилатация и положение с очень высокой степенью вероятности свидетельствуют в большинстве случаев об истинном диагнозе преждевременных родов. Сохранение беременности на продолжительный срок маловероятно с любым токолитиком, когда открытие шейки матки превышает 4 см.

Максимально увеличить пользу для плода при ингибирующей терапии лучше всего с учетом срока беременности. Наиболее высокая перинатальная смертность — до 32—34 нед беременности, поэтому в эти сроки необходима ингибирующая терапия. Мы считаем, что, если есть возможность и необходимость в такой терапии до 37 нед беременности, ее следует применять.

Противопоказания к ингибированию преждевременных родов:

- внутриутробная смерть плода;
- дистресс плода или аномалии развития, не совместимые с жизнью;

- хориоамнионит;
- значительная задержка внутриутробного развития плода;
- обильное кровотечение у матери;
- эклампсия и тяжелая преэклампсия.

На протяжении многих лет появлялись все новые и новые препараты, направленные на сокращение маточной активности. Их применяют до сих пор, но у каждого из них есть как свои преимущества, так и недостатки. Так, в 1970 г. в Западной Германии получил распространение препарат под названием «фенотерол», который был признан «лучшим β -миметиком в Европе» [Jung, 1982]. Вскоре появились препараты — антагонисты кальция, β -блокаторы [Trolp, 1980], сульфат магния [Spatling, 1981] и различные синтетические ингибиторы простагландина [Halle, Hengst, 1978]. Все эти препараты лишь дополняли фенотерол, который оказался неэффективнее плацебо. Уникального препарата, способного предотвратить преждевременные роды, пока не существует. При его создании должны быть прежде всего соотнесены польза и риск его применения как для матери, так и для плода.

Самыми расхожими препаратами, применяемыми для предотвращения преждевременных родов и снижения сократительной активности матки, в акушерской практике остаются β -миметики: изоксуприн, орциприналин, мезуприн, ритордин, фенотерол, сальбутамол, буфенин, гексопреналин, тербуталин, из них некоторые имеют еще и дополнительные наименования. К примеру, буфенин известен в медицинской литературе еще и как нилидрин, дилатол, арлидин, дигидрин и ролидрин.

Все перечисленные выше препараты относятся к группе адреномиметиков и, оказывая релаксирующее (токолитическое) действие, влияют на β -рецепторы как в матке, так и в других органах. Применяют их довольно широко. Более 40 % беременных в Бельгии и Нидерландах получают β -миметики с профилактической целью; 30 % — рекомендуют принимать данные препараты после наблюдавшегося у них непродолжительного периода маточной активности [Keirse, 1984]. Показаны β -миметики и при многоплодной беременности, как, впрочем, и при наложении цервикального П-образного шва вокруг шейки матки. Кроме того, их назначают при многоплодной беременности при возможной угрозе преждевременных родов.

Немало исследований посвящено сравнительному изучению различных β -миметиков [Richter, 1975, 1977; Ryden, 1977; Essed, 1978; Breart, 1979; Richter, Hinselmann, 1979; Karlson, 1980; Gummerus, 1983; Caritis, 1984; Beall, 1985; Kosasa, 1985]. Причем в них так и не проясняется принципиальная необходимость приема того или иного препарата. При их сравнительном изучении прежде всего учитывают снижение детской смертности, соотносимое с конкретным β -миметиком.

К сожалению, β -миметики оказывают побочные действия, вызывая у беременных головную боль, дрожание рук, нервозность, упадок сил. Тем не менее, довольно редко указывают на нежелательные последствия их применения для матери и плода. Недостатком подобных наблюдений является то, что проводят их, как правило, на небольшой группе беременных, поэтому и результаты их могут быть неточными, а препараты — не такими уж безопасными.

К числу нарушений, вызываемых у беременной применением β -миметиков, относят ишемию сердца [Dhainout, 1978; Ries, 1979; Eskes, 1980; Kubli, 1980; Kats, 1981; Robertson, 1981; Ying, Tejani, 1982; Benedetti, 1983; Michalak, 1983; Hendricks, 1986], другие кардиоваскулярные нарушения: тахикардию (не менее 100 ударов в мин) [Caritis, 1983], понижение диастолического давления, которое нередко сопровождается увеличением систолического давления [Bieniarz, 1974; Lipshitz, Baillie, 1976; Osler, 1979; Ross, 1983; Finley, 1984] и минутного сердечного выброса [Bieniarz, 1974; Finley, 1984]. Бета-миметики противопоказаны при миокардите, поэтому перед назначением препаратов этого ряда следует снять электрокардиограмму и лишь потом в зависимости от показаний назначить β -миметики.

Кроме того, все β -миметики влияют на углеводный метаболизм в организме беременной [Eskes, Essed, 1979; Grospietsch, Kuhn, 1984]. Уровень сахара поднимается, как правило, на 40 %; у женщин, страдающих диабетом, — еще выше, особенно если прием β -миметиков сочетается с одновременным введением кортикостероидов. Высказываются также предположения о том, что все β -миметики проникают через плаценту [Gander, 1980; Ingemarsson, 1981; Brazy, 1981; Van Lierde, Thompson, 1982], и стимуляция бета-рецепторов вызывает те же побочные действия у плода, что и у матери, и ребенок может родиться с гипергликемией и гиперинсулинизацией [Wiedinger, 1976; Epstein, 1979]. Отдельные нежелательные побочные эффекты, вызванные приемом β -миметиков, снимаются сочетанием их с антагонистами кальция или блокаторами рецепторов β -1. В целом, несмотря на то что назначение β -миметиков способствует пролонгированию беременности, их прием, по-видимому, небезопасен для плода.

Сульфат магния. Этот препарат давно известен своей способностью снижать активность маточных сокращений [Hall, 1959]. С 1969 г. его стали применять в США для пролонгирования беременности [Petrie, 1981]. Проводились сравнительные исследования действия сульфата магния с другими препаратами: этанолом [Steer, Petrie, 1977], ритордином [Tchilingirian, 1984] и т.д. Parsons (1987) выборочно исследовал 72 беременных, которые применяли либо тербуталин, либо сульфат магния. У последних наблюдали гипотермию. Ferguson (1984) условно поделил беременных на 2 группы: в первой пациентки

принимали одновременно и сульфат магния, и ритордин (46 %); во второй — только ритордин (6 %). Эффект от приема одновременно двух препаратов оказался сильнее, чем одного, но и побочных эффектов в первой группе оказалось больше. В целом недостатком подобного исследования является то, что комбинированная терапия не позволяет добиться «чистоты» эксперимента и выяснить, чем обусловлено увеличение числа побочных эффектов назначенных препаратов.

- *Механизм действия*

Механизм действия, с помощью которого сульфат магния ингибирует маточные сокращения, неясен. Вероятно, он может подавлять как спонтанные, так и индуцированные окситоцином сокращения матки [Kumag, 1963]. Возможно, что этот эффект вызывается снижением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} через Ca^{2+} -каналы.

- *Эффективность*

Сульфат магния ингибирует произвольные и окситоцин — индуцируемые схватки *in vivo* и *in vitro*. И он менее эффективен, если открытие шейки матки превышает 2 см. Анализ исследований, в которых сульфат магния сравнивают с плацебо или другими веществами, показал, что сульфат магния не лучше, чем плацебо, ингибирует преждевременные роды.

- *Безопасность*

Побочные эффекты обычно незначительны. Сосудорасширяющие свойства препарата могут вызывать ощущение «горячих щек», тошноту, рвоту, усиление сердцебиения и головную боль. Отек легких может возникнуть при лечении сульфатом магния, но риск развития этого осложнения — минимальный, если будут предприняты общие меры предосторожности, указанные для токолитиков.

- *Фармакология и дозы препарата*

Терапевтические концентрации от 5,5—7,5 мг/день. Загружающая доза 4—6 г, вслед за чем следуют инфузии 3—4 г/ч для поддержки этих концентраций.

Снижая сократительную активность матки, сульфат магния оказывает нежелательное побочное действие. В итоге новорожденные, матери которых во время беременности принимали сульфат магния, появляются на свет вялыми, у них слабый мышечный тонус, низкий уровень кальция в организме; эти симптомы обычно проходят у детей спустя 3—4 дня после рождения [Petrie, 1981]. Тем не менее по общему мнению специалистов, пользы от приема сульфата магния больше, чем вреда, и это может служить оправданием в тех случаях, когда его назначают.

Индометацин. Существует ряд препаратов, которые, обладая различными химико-фармакологическими свойствами, ингибируют синтез простагландина, индуцирующего роды. В их числе аспирин, индометацин, напроксен и др. В ряде исследований для пролонгации беременности к ним прибавляют еще и β -миметик. Как правило, из ингибиторов простагландина выбирают индометацин, из β -миметиков — ритордин. Так, Katz (1983) проводил свои наблюдения на 120 беременных, которые принимали ритордин до 35 нед беременности и 200 мг индометацина (4 раза в день с 6-часовым интервалом по 25 мг). Прием этих препаратов позволил не только пролонгировать беременность, но и заметно уменьшить число новорожденных с малой массой тела и случаев с респираторным дистресс-синдромом. И, что особенно важно, — снизить неонатальную смертность.

Механизм действия. Простагландины, играя важную роль на последнем этапе сокращения гладкой мускулатуры матки, вызывают созревание шейки матки, стимулируют маточные сокращения и увеличивают формирование «gap junction». Поскольку концентрация простагландинов в крови матери и амниотических водах повышается при преждевременных родах, было высказано предположение, что эти вещества имеют большое значение в иницировании родовой деятельности. Ингибированием продукции простагландинов можно приостановить сократительную деятельность матки.

Побочные эффекты. Наиболее серьезный эффект со стороны плода, ассоциирующийся с применением индометацина, — сужение ductus arteriosus и oligohydramnios. Сужение ductus arteriosus у плодов в преждевременных родах достигает 50 % после лечения индометацином. Это сужение временное и проходит после прекращения лечения. Сужение протока маловероятно до срока 37 нед и чаще встречается у более доношенных плодов. Ингибиторы простагландин-синтетазы также реверсируют подавляющее влияние простагландинов на антидиуретический гормон. Эти вещества уменьшают выделение мочи и объем амниотической жидкости. Все эти эффекты обратимы. Если индометацин используют менее чем в течение 48 ч, риск сужения ductus arteriosus и oligohydramnios — минимальный.

При продолжительном курсе в целях сохранения жизни плода необходимо удостовериться в функционировании ductus arteriosus и в нормальном количестве амниотической жидкости. Если продолжительность терапии превышала 48 ч и роды происходили в течение этих 48 ч лечения индометацином, то, согласно проведенным исследованиям, для этих недоношенных новорожденных повышен риск внутрижелудочковых кровоизлияний, некротического энтероколита и синдрома дыхательной недостаточности.

Любопытные сравнительные исследования проведены в 1995—1996 гг. канадскими учеными с применением индометацина и плацебо на 34 беременных в сроке 23—30 нед. На их взгляд, назначение индометацина способствовало пролонгированию беременности более чем на 48 ч у 81 % женщин, плацебо — у 56 %. Случай перинатальной смертности наблюдали при преждевременном родоразрешении в 24 нед в группе беременных, употреблявших индометацин. Исходя из этого единичного факта, который мог стать результатом совокупности ряда других, осложнивших течение данной беременности, исследователи делают вывод о том, что при преждевременном родоразрешении вряд ли целесообразно при наличии других токолитиков применять индометацин.

Фармакология и дозы препарата. Для преждевременных родов 50—150 мг индометацина как загружающая доза вводят per os или per rectum. Затем назначают дозы 25—50 мг через 4—6 ч. Время полураспада индометацина неизвестно, но препарат проникает через маточно-плацентарный барьер, и концентрация в крови плода такая же, как в крови матери, независимо от срока беременности.

Этанол. Первым «пропагандистом» этанола был Fuchs (1965), который проводил связанные с этим препаратом исследования с 1965 по 1984 г. И вплоть до 1980 г. этанол оставался единственным ингибитором родов, применявшимся в США [Barden, 1980]. Между тем, по мнению британца Lewis (1980), только 2 % акушеров на его родине применяли этот препарат в своей клинической практике. Более того, сейчас считают, что этанол отнюдь не оказывает прямого влияния на сокращение миометрия, а вызывает ингибирование окситоцина опосредованно, через нейрогипофиз [Fuchs, 1981]. Правда, прямое воздействие на миометрий также не исключается [Mantell, Liggins, 1970], тем не менее его считают незначительным [Fuchs, 1984].

Исследования Lauersen (1977) показали, что случаев преждевременного родоразрешения оказалось меньше в группе беременных, принимавших β -миметики, чем применявших этанол. Однако как у матери, так и у плода при приеме того и другого препарата наблюдали тахикардию и повышение систолического давления. Согласно наблюдениям Caritis (1982), предпочтение при выборе препарата-пролонгатора беременности стоит отдать этанолу, нежели β -миметикам. Тем не менее случаи гибели плода, неонатальной смертности, по мнению этих исследователей, были одинаковыми в обеих группах, но частота респираторного дистресс-синдрома — все-таки ниже в группе новорожденных, матери которых принимали β -миметики.

Проведены также сравнительные клинические исследования на примере сальбутамола (β -миметика) и этанола. По мнению Reynolds (1978), побочные эффекты от приема саль-

бутамола были зафиксированы у 29 %, этанола — у 74 % беременных; на взгляд Sims (1978), — у 52 %, применявших сальбутамол, и у 24 % — этанол; напротив, Spearing (1979) не заметил существенной разницы в состоянии беременных, принимавших сальбутамол или этанол.

К числу нежелательных действий этанола относят эмоциональную неустойчивость беременных, головную боль, депрессию, которая может довольно долго сохраняться и после беременности, тошноту, рвоту. К этому ряду Fuchs (1969) причисляет еще и пневмонию. Для профилактики и снятия побочных эффектов рекомендуется вместе с этанолом назначать противорвотные препараты.

Кроме того, не вызывает сомнений и то, что этанол проникает через плаценту к плоду [Wagner, 1970; Idanpaan-Heikkila, 1972]. Sisenwein (1983), исследовавший 25 детей, матери которых во время беременности принимали этанол, выявил у них «множественную патологию» и серьезные проблемы, связанные с формированием интеллекта. В связи с этим этанол вряд ли следует применять при угрозе преждевременных родов.

Прогестерон. Прогестероновые препараты широко применяют для пролонгирования беременности. Fuchs, Stakemann (1960) обследовали, по их словам, «около 150 женщин», но итоговые данные представили лишь на 126 из них. Все они получали прогестерон в виде масляных капсул, и доза при угрозе прерывания беременности составляла 200 мг в день на протяжении 3 сут, затем 150 мг в течение 2 последующих дней и 100 мг в течение недели или до полного исчезновения симптомов. При этом цифру детской смертности/выживаемости не указывают. Несмотря на то что это исследование имеет незаконченный характер, оно позволяет проследить так называемую клиническую историю применения этого препарата.

Более 25 лет назад было высказано предположение, что прогестерон в дозе 90 мг в течение каждого часа не снижал сократительную активность матки [Taubert, Haskins, 1963]. Тем не менее Егпу вместе с коллегами (1986) в госпитале Марсельезы в Париже лечил 57 женщин с угрозой преждевременных родов 4 капсулами прогестерона (по 100 мг каждая) в день. Частота маточных сокращений, по его наблюдениям, снизилась на 76 %. Остальным беременным, у которых частота сокращений матки не снизилась, он назначил ритордин. По его мнению, сочетание прогестерона с β -миметиком дает 100 % результат в снижении сократительной активности матки.

Блокаторы кальциевых каналов (ритордин, нифедипин). Блокаторы кальциевых каналов называют еще и антагонистами кальция, и к ним относят дилтиазем, фендилин, никардипин, нифедипин, нитрендипин, перхексиллин, прениламин, теродилин, верапамил и соединение D600. Подобно β -миметикам, многие из этих препаратов известны под другими назва-

ниями, например верапамил — как ипровератрил и под торговым знаком изоптин. Некоторые из перечисленных препаратов, такие как верапамил и нифедипин, долгое время применяли для лечения ИБС и артериальной гипертензии, в частности для лечения последней при беременности.

Впервые нифедипин стали использовать при угрозе преждевременных родов в 1972 г. [Mosler, Rosenboom, 1972] и он оказался неэффективным. Отчасти это могло быть связано с тем, что пациентам назначали низкие дозы препарата, и впоследствии его стали назначать вместе с β -миметиками лишь в качестве «кардиопротектора».

Read, Welby (1986), наблюдавшие 40 беременных, которые принимали либо нифедипин, либо ритордин, пришли к выводу, что «нифедипин для предотвращения преждевременных родов более эффективен, чем ритордин». Из побочных эффектов при применении последнего авторы отмечают жалобы беременных на психоэмоциональную неустойчивость, тошноту.

К сожалению, этих данных недостаточно, чтобы составить объективное мнение о препаратах.

Механизм действия. Эти вещества ингибируют сокращения миомерия главным образом за счет ингибирования Ca^{2+} через мембрану.

Эффективность. Эффективность блокаторов кальциевых каналов при угрожающих преждевременных родах недостаточно хорошо исследована. Контрольных наблюдений с плацебо не проводили.

Побочные эффекты. Нифедипин вызывает снижение АД и тахикардию, но они не так выражены, как при приеме ритордина. У животных нифедипин снижает кровяное давление и кровоснабжение матки (кровенной поток).

Фармакология и дозы препарата. Нифедипин выпускают в виде капсул по 10 мг или таблеток, которые могут быть проглочены или помещены под язык (после прокусывания капсулы). Концентрация препарата в плазме может быть определена в течение 6 мин, и при максимальной концентрации достигается через 30 мин. Период полураспада нифедипина в организме беременной приблизительно 81 мин. При угрожающих преждевременных родах начальная доза составляет 30—40 мг, затем, если схватки продолжаются, вторая доза может быть назначена через 30 мин. Поддерживающая терапия с нифедипином составляет 10—20 мг per os, каждые 4—6 ч.

Диазоксид. Это сильное антигипертензивное средство, которое способствует сокращению активности матки, поэтому его можно применять при угрозе преждевременных родов. По составу препарат близок к группе тиазидовых диуретиков, но при этом он не оказывает мочегонного действия и даже снижает мочеотделение [Caritis, 1979]. Будучи по своему действию подобным бета-миметикам, он вместе с тем обладает рядом

преимуществ и в отличие от них не вызывает ни кардиоваскулярных нарушений, ни гипергликемии. Adams, Wallach (1984), в течение 5 лет наблюдая за пациентками, принимавшими данный препарат, считают, что последние «остались довольны результатами». Тем не менее результаты не были преданы гласности и опубликованы.

«Надежным токолитиком» назвали его Adamson и Wallach, исследуя препарат в последующих работах на 118 беременных. При этом, как они отметили позже, у одной из женщин наблюдали частичное отделение плаценты и у нескольких новорожденных — гипергликемию.

Полученных данных недостаточно, чтобы широко использовать диазоксид для предотвращения преждевременных родов.

Антимикробные препараты. В последнее время нередко высказываются предположения, что причиной преждевременных родов могут стать микробы [McGregor, 1986]. На протяжении 7 дней пациентки со сроком беременности менее 34 нед принимали эритромицин и сульфат магния. Добавляя к традиционной токолитической терапии эритромицин, беременность пациенток пролонгировали. Тем не менее, чтобы составить более четкое представление о пользе и вреде подобного лечения, требуются дальнейшие исследования с этой области.

Релаксин. В 1955 г. Abramson, Reid опубликовали результаты первого эксперимента, проведенного на 5 беременных с применением релаксина для предотвращения преждевременных родов. У всех пациенток удалось снизить сократительную активность матки и пролонгировать беременность до 36 нед и более.

McCarthy (1957) обследовал 15 женщин, и у 8 из них удалось отсрочить родоразрешение более чем на неделю, у 4 — до тех пор (количество недель при этом не указывают), пока масса тела ребенка не достигла 2500,0 г. Печальный итог применения препарата — 5 перинатальных смертей.

Год спустя Decker (1958) сообщил о результатах своего наблюдения за беременными, которые принимали релаксин внутримышечно либо внутривенно в дозе от 20 до 1000 мг, соблюдая при этом строгий постельный режим. У 89 % беременных родоразрешение было преждевременным. Исследователь назвал свои наблюдения «неполными» и «неубедительными». Таковыми они и являются.

Антагонист окситоцина. Akerlund вместе с коллегами (1987) заявил о клиническом использовании антагониста окситоцина — 1-de-amino-2-d-Tyr-(OEt)-4-Thr-8-Orn-oxytocin, который снижает активность матки [Melin, 1986]. Наблюдения проводили на 13 женщинах, из которых 10 дополнительно получали β-миметики (7 из них тербуталин и 3 «профилактические» дозы ритордина). У 3 из них произошли преждевременные роды, у 10 — беременность продолжалась до 36 нед.

Fuchs и его коллеги (1982) установили, что при своевременных родах содержание рецепторов окситоцина в миометрии повышается, а значит, преждевременное родоразрешение напрямую зависит от концентрации рецепторов окситоцина в миометрии. Возможно, агенты, блокирующие эти рецепторы, как раз и вызывают преждевременные роды.

Выбор токолитиков. Ясно, что идеальный препарат для остановки родовой деятельности пока не найден или из-за побочных явлений, или из-за недостаточной эффективности. Выбор токолитика основан на сопоставлении риска и эффективности препарата. Поскольку для блокаторов кальциевых каналов сравнительных исследований с плацебо произведено не было, их не следует применять как препараты первого ряда. Ингибиторы простагландинсинтетазы, несомненно, ингибируют преждевременные роды, но влияние их на плод ограничивает их широкое использование. Их необходимо оставить как препараты резервного, второго ряда, и при их использовании следить за состоянием ductus arteriosus и объемом амниотической жидкости.

В клинической практике особенно часто рекомендуют β -миметики: партусистен, гинипрал, сальбутамол. Они выступают в качестве антагонистов рецепторов миометрия, снижают содержание внутриклеточного Са и вызывают незначительную релаксацию матки и обуславливают снижение содержания простагландина [Collins et al., 1993]. Блокаторы Са дигидропиридиновой группы, такие как нифедипин, уменьшают концентрацию Са и тем самым способствуют снижению сокращения миометрия. С учетом вышеизложенного, только сульфат магния и стимуляторы β -адренергических рецепторов доступны для клинического использования.

Сульфат магния обычно дает меньше побочных эффектов, чем стимуляторы β -адренергических рецепторов, но в то же время он менее эффективен в начавшихся родах и требует больше времени, чем ритордин для ингибиции сокращений.

Таким образом, в большинстве случаев мы предпочитаем стимуляторы β -адренергических рецепторов для достижения быстрой ингибиции родовой деятельности. Если диагноз преждевременных родов сомнителен, то многие предпочитают сульфат магния. С него и начинают лечение; если он неэффективен в максимальной дозе, его заменяют препаратом с иным механизмом действия.

Методика применения гинипрала. С целью предупреждения активности матки было исследовано большое количество препаратов, включая гестагены, анальгетики, седативные и наркотические препараты, спазмолитики, антагонисты кальция, ингибиторы синтеза простагландинов, магний и β -миметики. Высоким уровнем селективности (индекс 5:1) из числа последних обладает гинипрал (гексопреналина сульфат), выпускае-

мый фирмой «Никомед» (Австрия). Гинипрал обуславливает снижение побочных эффектов сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, метаболических нарушений в среднем на 50—60 % по сравнению с другими препаратами данной группы, в частности с партусистеном. Результаты исследований свидетельствуют о том, что гинипрал применяют даже при нефропатии I степени, и у 93 % пациенток он способствовал нормализации показателей центральной гемодинамики.

По данным экспериментальных исследований, гинипрал, являясь водорастворимым препаратом, не проникает через плаценту, а потому не оказывает прямого воздействия на β -адренорецепторы сердца плода, что выделяет его среди других препаратов этого ряда. Более того, он положительно влияет на маточно-плацентарный кровоток.

М.А.Репина и соавт., изучая эффективность токолитической активности гинипрала при лечении угрозы прерывания беременности, обследовали 39 женщин при сроке беременности от 22 до 35 нед: 14 (35,9 %) во втором триместре беременности и 25 (64,1 %) в третьем триместре.

С целью выяснения нарушений маточно-плацентарного кровотока в родах исследована 31 женщина. Во II группе обследованных беременных у 19 (61,3 %) роды начались в срок, у 11 (35,5 %) были преждевременные роды при сроке беременности 33,9 нед и чуть более (32—35 нед) и у 1 (3,2 %) женщины произошли запоздалые роды на 42-й неделе беременности.

Первородящие в I группе составили 64,1 %, во II — 61,3 %. Помимо угрозы невынашивания, основными осложнениями беременности были нетяжелый гестоз, анемия. Кроме того, 18 женщин из числа испытуемых перенесли во время беременности острые респираторные заболевания.

Показаниями к назначению гинипрала во всех случаях послужила угроза прерывания беременности, выразившаяся в болях различного характера внизу живота и в пояснице, и маточных сокращениях при кардиотокографическом исследовании, локальном сокращении мышц матки, выявленном по результатам УЗИ, признаках преждевременного созревания шейки матки.

До начала токолитической терапии 21 женщина из 39 I группы (53,84 %) получала сохраняющую терапию в виде спазмолитических, холинолитических препаратов, типа ношпы, метацина, а также сульфат магния без видимого клинического эффекта. В последующем в зависимости от степени выраженности угрозы 26 беременных (66 %) получали вначале инфузионную токолитическую терапию, затем перорально гинипрал, а другие 13 (33,3 %) женщин препарат принимали в таблетированной форме. Суточная доза при пероральном приеме колебалась от 1,5 до 3 мг.

Результаты исследования показали, что гинипрал в лечении угрозы прерывания беременности способствовал значительно-му уменьшению или купированию симптоматики и снижению сократительной активности миометрия, объективно оцениваемого по данным УЗИ и кардиотокографии. Уменьшая базальный тонус и сократительную активность миометрия, гинипрал улучшал маточно-плацентарный кровоток. Пролонгировать беременность удалось 39 женщинам (100 %), которые были выписаны из стационара с прогрессирующей беременностью. При этом при приеме препарата у женщин практически отсутствовали жалобы на сердцебиение, чувство стеснения в груди, одышку. Тахикардия составила 100—110 ударов в минуту, АД колебалось в пределах 120/80—130/80 мм рт.ст.

При лечении гинипралом дискоординации родовой деятельности и дистресса у плодов во время родов также достигнуты положительные результаты. Продолжительность родов в этой группе составила чуть более 11 ч, у повторнородящих — чуть более 8 ч.

Таким образом, применение β -адреномиметика гинипрала позволяет проводить лечение угрожающих преждевременных родов, гипоксии плода, дискоординации при родах без осложнений у матери, что снижает перинатальную заболеваемость и смертность.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЙ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С МАЛЫМ ГЕСТАЦИОННЫМ ВОЗРАСТОМ И МАЛОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Недоношенными считают детей, рожденных на сроке беременности менее 37 нед, с малой массой тела при рождении от 500 до 2499,0 г, физическими признаками незрелости и системными нарушениями. Внешне они значительно отличаются от доношенных: длина их тела составляет от 35 до 45—47 см, длина головки достигает $\frac{1}{3}$ длины тела, тогда как у доношенных $\frac{1}{4}$; нижние конечности короче, кожа красная, сухая, морщинистая, обильно покрыта сыровидной смазкой и зародышевыми волосками, ногти на пальцах рук и ног слабо развиты, не доходят до кончиков пальцев; ушные раковины мягкие и плотно прилипают к черепу; кости черепа также мягкие, подвижные, швы между костями черепа могут быть не закрыты. Новорожденных с малой массой, но физиологически зрелых, а также крупных детей, не достигших физиологической зрелости, не считают недоношенными.

Мировая консультативная организация по вопросам перинатологии, материнства и детской смертности (Бристоль) в 1972 г. рекомендовала считать недоношенными новорожденных на сроке менее 36 нед (менее 259 дней с начала менструального цикла). При 36-недельном гестационном возрасте и массе тела 2500,0 г выживаемость плода, по мнению бристольских ученых, вполне прогнозируема. Она также распространяется на новорожденных на сроке от 32 нед (масса тела 1500 г) до 36 нед (масса тела 2500 г). Разница в выживаемости 36-недельных и 32—36-недельных различается всего на 2—3 % [Elder M.G., Hendricks Ch.H., 1981]. Пограничным сроком, после которого возможно выживание плода, называют 28-недельный гестационный возраст. Кроме того, данными учеными описаны и случаи выживаемости детей с 26-недельным гестационным возрастом и массой тела 750 г.

Комитет новорожденных Американской академии педиатрии призывает считать недоношенными детей, родившихся по 37-ю неделю включительно (менее 266 дней со дня начала менструального цикла). И эта классификация не противоре-

чит ни российской, ни в целом мировой практике определения недоношенности плода и позволяет выработать сходную концепцию ведения неонатального и постнатального ухода.

В течение последних трех десятилетий частота рождения недоношенных детей остается стабильной, при этом прогноз для их выживания улучшился, и резко сократилась смертность новорожденных с массой тела 1500 г и меньше, что стало возможным благодаря качественному неонатальному уходу.

Так, в России число недоношенных, родившихся живыми, составило в 1994 г. 6,2 %. В США до полных 37 нед беременности рождается 9 % всех детей. Там преждевременное родоразрешение происходит у 7,2 % белых женщин, у 15,7 % чернокожих [Paneth, 1986]. В Западной Европе от 5 до 8 % всех родов преждевременные [Albernan, 1977; Bakketeig, Haffman, 1981; Ericson, 1984; Hall, 1985; Piekkala, 1986; Rumeau-Rouquette, 1986]. Аналогичные данные получены и в Австралии [Bruce, Stanley, 1985], причем случаи преждевременного родоразрешения возрастают с ростом гестационного возраста. В целом чуть менее $\frac{1}{4}$ всех случаев преждевременных родов приходится на срок менее 32 нед. Так, в 1983 г. в США 1,8 % новорожденных появилось на сроке до 32 нед (Национальный центр статистики здравоохранения, 1985), в 1970 г. в Великобритании — 1,2 % [Chamberlain, 1975], в Норвегии и Финляндии — 1,5 % [Hoffman, Bakketeig, 1984].

Любопытно, что клиническая картина состояния новорожденных на сроке 35—36 нед мало отличается от тех, кто родился на сроке полных 37 нед. Однако у преждевременно рожденных с массой тела менее 2500 г значительно выше риск неонатальной смертности. Частично этот срок обусловлен патологией развития плода во время беременности, но вместе с тем именно она увеличивает риск смертности у детей, родившихся с нормальной массой тела. Таким образом, масса тела и гестационный возраст — понятия, зависимые друг от друга.

Еще в 1947 г. американский ученый McVigney доложил о случае родившегося в срок ребенка, недоношенного по массе тела. Концепция внутриутробной недостаточности в созревании при малой массе тела новорожденных была предложена в начале 60-х годов. Соотношение между имевшей место фетальной патологией и фетальным ростом, предложенное Granwald в 1963 г., стали связывать с необходимостью продления срока беременности. Позднее Lubchenco развил теорию стандартов внутриутробного роста в соотношении с массой тела при рождении, длиной и окружностью головки к сроку беременности. Параллельно исследовали неврологические и физические критерии, необходимые для того, чтобы установить срок беременности, когда невозможно определить овуляцию из-за отсутствия или нарушения менструации.

Названные выше методики позволили классифицировать новорожденных на 3 категории:

- недоношенные с гестационным возрастом менее 37 нед, масса тела которых соответствует гестационному возрасту;
- недоношенные, маловесные для своего гестационного возраста;
- доношенные и переносные новорожденные, маловесные для своего гестационного возраста.

Выживаемость недоношенных находится в прямой зависимости от срока гестации и массы тела новорожденного, что согласуется с наблюдениями многих авторов [Сотникова К.А. и др., 1985; Савельева Г.М., Сичинава Л.Г., 1998; Buckell E.W., 1985; Wulf K.H., 1985; Morales W.J. et al., 1986]. По данным российских ученых, преждевременные роды в основном были у женщин молодого возраста (13,9 %) и первобеременных (32,7 %); подавляющее большинство из них имели в анамнезе ту или иную экстрагенитальную патологию, среди которой преобладали заболевания почек (10,3 %) и хронический тонзиллит (14,8 %). Осложнял течение беременности токсикоз второй половины беременности (16,1 %).

Зависимость состояния плода от изменений в плаценте, в частности от процессов инволютивно-дистрофических и компенсаторно-приспособительных при различной патологии матери, а также диагностики недоношенного плода с характером родовой деятельности описана авторами в главе 4 данной книги, хотя, разумеется, причин нарушения внутриутробного роста в действительности множество. Так, хромосомные нарушения и наследственные аномалии являются причинами от 5 до 10 % всех недоношенных; у 3 % зафиксировано ухудшение внутриутробного роста из-за вторичной наследственной инфекции, такой как краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирус и др. Кроме того, известно тератогенное и замедляющее рост действие алкоголя, принимаемого матерью. Токсический эффект на плод также оказывает радиация, вызывая снижение его роста.

Любопытно, что 27 из 1338 новорожденных (2 %), появившихся в Нидерландах в 1983 г. с массой тела менее 1500 г, имели гестационный возраст 37 нед и более. Подобное фетальное замедление роста в основном вызвано факторами, связанными с состоянием матери, внутриутробным и плацентарным развитием. У матерей с акушерскими осложнениями или хроническими заболеваниями, которые оказывают влияние на материнско-плацентарное кровообращение, рождаются 50 % недоношенных детей.

В целом преждевременное родоразрешение стало таким распространенным явлением, что понятие «недоношенный», которое прежде относили к новорожденным с массой тела менее

2500,0 г (Международная организация здравоохранения, 1950), а затем и к родившимся с гестационным возрастом менее 37 нед (Международная организация здравоохранения, 1961) заменили на «преждевременно рожденный» (Международная организация здравоохранения, 1969), так же как «глубоко недоношенный» — на «маловесный».

Причем термин «маловесный» нередко путают с «задержкой развития внутриутробного плода» (ЗРВП). Так, пожелав уточнить последний из них, Miller предложил в 1985 г. следующую классификацию ЗРВП: симметричный, асимметричный и смешанный тип. Первый, на его взгляд, характеризуется длинным скелетным ростом, второй — малой для его длины массой тела, уменьшенным размером головы, отсутствием подкожных жировых тканей и низкой мускулатурной массой, что, на взгляд ученого, связано со слабым снабжением плода питательными веществами. Симметричный и комбинированный типы так или иначе обусловлены генетическим поражением, наследственными аномалиями и инфекциями.

Маловесные для своего гестационного возраста дети, рожденные на сроке 36 нед и чуть более, погибают в 5 раз чаще, нежели отстающие во внутриутробном развитии. Последние, как правило, умирают от наследственных аномалий и инфекций. Ounsted, исследовав 538 преждевременно рожденных, пришел к выводу, что смертность маловесных с большими наследственными аномалиями в 22 раза выше, чем у тех, кто не имел их. Несмотря на то что только 6,9 % детей имели серьезные наследственные аномалии, тем не менее они составили 62 % от числа умерших в изученной группе. Новорожденные, отстающие во внутриутробном развитии, относимые к асимметричной группе, чаще умирают от фетоплацентарной недостаточности, которая указывает на серьезные медицинские проблемы у их матерей.

В исследовании 120 недоношенных детей с наследственными аномалиями Neiponen установил, что неонатальная смертность заметно выше у недоношенных, маловесных для своего гестационного возраста детей, чем у недоношенных, масса тела которых соответствует гестационному возрасту. Напротив, Starfield на примере 3000 годовалых детей, преждевременно рожденных с массой тела менее 2500 г, определил более низкую смертность у маловесных для своего гестационного возраста детей, чем у тех, у кого масса тела соответствовала их гестационному возрасту.

Так или иначе, в работах больше учитывали массу тела при рождении, чем гестационный возраст. Сравнивая выживаемость при массе тела от 500 до 750 г и гестационном возрасте более 28 нед, отмечают, что она возрастает при массе тела от 751 до 1000 г и гестационном возрасте 26 нед и более. Однако гестационный возраст не влияет на выживаемость, если масса

тела новорожденного менее 1000 г. Когда смертность констатируют без учета гестационного возраста, то ее показатели ниже у новорожденных, отстающих во внутриутробном развитии, гестационный возраст которых колеблется от 29 до 30 нед. Определяющим фактором для выживания является зрелость плода, нежели масса тела, но отставание во внутриутробном развитии должно соотноситься с гестационным возрастом.

Недостаточность питания для формирования мозга недоношенных детей, отстающих во внутриутробном развитии, связана с конкомитантным риском неврологического развития, и при отсутствии гидроцефалии окружность головки прямо и линейно соотносится с размером головного мозга.

Мозг человека проходит 2 периода клеточного роста: первый — неврологический митоз — заканчивается примерно к 20-й неделе беременности; второй начинается приблизительно с 25-й недели и продолжается до 2 лет жизни ребенка. Он включает нейронный рост клеток, миелинизацию, дендритическое разветвление, синаптическую связанность. Поэтому и течение, и время патологии роста могут быть важными в определении возможного исхода для новорожденного. Если происходит интенсивный рост головного мозга сразу после рождения у недоношенных детей с малым гестационным возрастом, возникает риск развития макроцефалии и интеллектуальных расстройств.

Гетерогенность недоношенных с малым гестационным возрастом затрудняет установление связи между степенью тяжести отстающих во внутриутробном развитии и их последующим физическим и интеллектуальным развитием. Очевидно, что у них будут наблюдаться двойственные поражения, связанные с недоношенностью с присущими ей перинатальными отклонениями и тяжелыми последствиями отставания во внутриутробном развитии. Случаи неврологических отклонений у недоношенных с малым гестационным возрастом в разных исследованиях варьируют от 3,5 до 3,9 %. Индекс развития также различен. Однако из-за больших различий в определении степени патологии результаты полученных данных неоднозначны.

Commeу и Fitzhardinge собрали данные о 71 ребенке двухлетнего возраста, родившихся маловесными с малым гестационным возрастом, принадлежащих к разным социально-экономическим слоям. Их средняя масса тела при рождении составила 1113 г, а средний гестационный возраст — 31,8 нед. У 21 % детей зафиксированы значительные неврологические последствия, включая гидроцефалию, церебральный паралич, эпилептические припадки. У многих из них к двухлетнему возрасту были отклонения, что, по-видимому, связано со слабым неврологическим развитием и недостаточным постнатальным уходом.

Наск и Fanaroff на протяжении 3 лет продолжали исследовать 182 маловесных детей с малым гестационным возрастом, родившихся в 1977—1978 гг. Их средняя масса тела при рождении составила от 1140 до 1200 г, а средний гестационный возраст — от 29 до 32 нед. К 8-месячному возрасту от 16 до 22 % из них в зависимости от срока, в который родились, имели нейросенсорные нарушения. К 20 мес у большинства из них уже наблюдали необратимые неврологические осложнения, включая спастическую диплегию, квадриплегию, гидроцефалию, которые связаны с незрелостью новорожденных и осложнениями в неонатальном периоде.

Fitzhardinge, в течение 2 лет исследовав группу из 149 недоношенных детей 1974 года рождения, установил, что риск различного рода патологий был высок среди детей с клиническими показателями внутричерепного кровоизлияния. Недоношенные с малым гестационным возрастом имели более выраженные неврологические дефекты. Другие постнатальные осложнения были одинаковыми, независимо от гестационного возраста.

Исследователи, сравнивающие состояние новорожденных по массе тела, но без учета гестационного возраста, фактически оценивали детей с различным уровнем физиологической и неврологической зрелости, на которую повлияли различные перинатальные и неонатальные осложнения. Чтобы избежать подобной ошибки, исследуемых новорожденных следует подбирать по сроку беременности, расе, полу, массе тела и году рождения.

Именно по этим признакам они были отобраны в проведенном A.J.Teberg и F.J.Walther (1988) исследовании, в котором учитывали массу тела и гестационный возраст. Предварительные данные, полученные спустя 12 мес, показали, что у 30 % недоношенных с малым гестационным возрастом и у 5 % отстававших во внутриутробном развитии к 1-му году жизни имела место нейромоторная патология.

Результаты наблюдения за ростом и интеллектуальным и/или неврологическим формированием новорожденных, отстающих во внутриутробном развитии, доказывают, что нарушения в любом периоде беременности влияют на формирование их центральной нервной системы. При этом многое зависит от пластичности головного мозга и от факторов, влияющих на него во время беременности. При этом чаще страдает плод мужского пола. Эти факторы могут объяснить многообразие исходов: ранний срок рождения, малую массу тела, отставание. Важную роль играет качественный уход за такими детьми до достижения ими потенциально нормального развития.

У детей с малым гестационным возрастом зафиксированы различные поведенческие особенности. У матерей возникают

проблемы с кормлением подобных младенцев, ведущие к материнской неудовлетворенности, а главное — к снижению поступления калорий в детский организм. Все это может повлиять на массу и длину тела ребенка и слабую эмоциональную связь «родитель—ребенок», весьма важную для формирования детских способностей.

У преждевременно рожденных детей нередко происходит спад в развитии на 2-м году жизни — именно тогда, когда у их здоровых сверстников развиваются речевые и понятийные навыки и они бывают особенно восприимчивы к обучению. Отставание в формировании подобных навыков может оказать серьезные последствия на их развитие и повлечь за собой отставание в школьном периоде. И если на 1-м году жизни неврологическое формирование подобных детей больше зависит от влияния генетических и внутриутробных факторов, то в 2 года важную роль начинает играть окружающая среда.

Вопрос о влиянии малого гестационного возраста на неонатальную смертность пока еще изучен недостаточно. По-видимому, неврологические проблемы связаны с перинатальными и постнатальными осложнениями и их устранением, но выживаемость зависит не только от медицинских, но и от социально-психических факторов. Пока еще трудно определить влияние малого гестационного возраста на качественный и количественный рост клеток и их функции. В ближайшем будущем изучение клеточного метаболизма позволит получить ответы на многие интересующие исследователей вопросы. Но поскольку перинатальное и неонатальное состояние больше связано со зрелостью плода, чем с его массой тела при рождении, все исследования должны проводиться также и с учетом гестационного возраста. Кроме того, требуются более точные методы для определения внутриутробного недоразвития.

И хотя квалифицированный акушерский и неонатальный уход может снизить уровень перинатального и неонатального риска, будущее недоношенных детей с малым гестационным возрастом во многом зависит от ухода за ними с двухлетнего возраста. Они особенно нуждаются в образовательном и социально-психологическом развитии.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ПОЗДНИМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

При лечении угрожающих преждевременных родов, несмотря на применение широкого спектра препаратов, добиться 100 % успеха пока никому не удается. Видимо, тщательное обследование женщин, страдающих привычным поздним невынашиванием беременности (ППНБ), поможет ближе подойти к патогенезу преждевременного прерывания беременности и разработать профилактические мероприятия.

Установить причину позднего невынашивания при общеклиническом исследовании не всегда удается, в связи с чем нами было проведено более глубокое обследование этих женщин. С этой целью изучали гормональный баланс в крови, а также содержание простагландинов, цАМФ и рецепторов половых гормонов в эндометрии вне беременности в пролиферативную (7—9-й день цикла) и секреторную фазы (24—26-й день менструального цикла). Для исследования эндометрия проводили цуг-соскоб на 7—9-й и 24—26-й день менструального цикла: в соскобе изучали рецепторы половых гормонов, простагландины группы E_2 и $F_{2\alpha}$, цАМФ. Показатели сравнивали с данными контрольной группы, состоящей из 20 женщин, которым проводили те же исследования в пролиферативной (7—9-й день цикла) и секреторной (24—26-й день цикла) фазах цикла перед введением внутриматочной спирали. О состоянии репродуктивной функции судили по данным анамнеза, общеклинического обследования, функциональной диагностики.

Нами обследовано 60 женщин, имевших в анамнезе 2 самопроизвольных выкидыша или более или преждевременные роды. Все женщины были в возрасте от 25 до 36 лет, возраст менархе колебался от 11 до 14 лет и в среднем составлял 12,7 года. Выраженных нарушений менструального цикла у них не было, однако у 28,3 % женщин менструации были болезненные (альгодисменорея). Количество предшествовавших родов и аборт в этих группах составило 1,3 и 1,26 соответственно. Ректальная температура была двухфазной с хорошо выраженной второй фазой.

Определение уровня стероидных гормонов в плазме показало, что в первую фазу (7—9-й дни цикла) концентрация эстрадиола была 186,7 пмоль/л, прогестерона — 2,41 нмоль/л, кортизола — 408,48 нмоль/л. В позднюю секреторную фазу содержание половых стероидов было следующим — эстрадиола 391 нмоль/л; прогестерона — 40,1 нмоль/л, кортизола — 391 нмоль/л. Уровень пролактина был одинаковым в исследуемые сроки и составил 290,2 мМЕ/л в первую фазу цикла и 288,0 мМЕ/л — во вторую.

Подтверждением циклических изменений эндометрия, свойственных нормальному менструальному циклу, явилась патоморфологическая картина, показывающая наличие фазы пролиферации и секреции у обследованной группы женщин. Рецепторы эстрогенов и прогестерона исследованы в двух субклеточных фракциях (в цитозоле и ядре), проведена суммация в клетке и проанализировано соотношение рецепторов эстрогенов и прогестерона (РЭ/РП) в разные фазы цикла.

Прежде всего следует отметить, что содержание рецепторов обоих половых гормонов менялось в течение менструального цикла и было значительно выше в пролиферативную фазу (7—9-й день цикла), чем в секреторную (24—26-й день цикла). При этом наиболее существенные изменения наблюдали в содержании рецепторов эстрогенов (табл. 10.1).

Таблица 10.1

Содержание рецепторов половых гормонов в эндометрии здоровых женщин и страдающих привычным невынашиванием поздних сроков в пролиферативной фазе цикла (в фентомолях на 1 мг ДНК)

Обследованные группы	Рецепторы эстрогенов				Рецепторы прогестерона				ЦРЭ/ЦРП	ЯРЭ/ЯРП	ОПЭ/ОРП
	ЦРЭ	ЯРЭ	ОРЭ	ЦРЭ/ЯРЭ	ЦРП	ЯРП	ОРП	ЦРП/ЯРП			
Здоровые женщины (n=6)	2605	232	2830	9,2	2185	165	2447	12,49	1,18	1,38	1,2
Страдающие ППРБ (n=13)	2481	458	2840	5,4*	2357	449**	2806	4,86***	1,42	1,31	1,34

* $p_{1-2} < 0,01$; ** $p_{1-2} < 0,001$; *** $p_{1-2} < 0,05$.

Содержание рецепторов эстрогенов в первую фазу цикла было близким к содержанию рецепторов прогестерона и несколько превышало его, что сказалось на соотношении РЭ/РП, которое было выше единицы в обеих клеточных фрак-

циях и клетке в целом (1,19 в цитозоле, 1,38 в ядрах и 1,2 — суммарное содержание в клетке). Эти цифры указывают на преобладание действия эстрогенов в данный срок пролиферативной фазы.

В секреторную фазу цикла значительно менялось содержание рецепторов обоих половых гормонов по сравнению с фазой пролиферации: резкое падение уровня рецепторов эстрогенов и прогестерона, с выраженным снижением количества эстрогеновых рецепторов более чем в 3 раза в каждой клеточной фракции и суммарно в клетке, уровень рецепторов прогестерона снижался не более чем в 1,5 раза. При этом соотношение РЭ/РП в клетке существенно изменялось по сравнению с первой фазой цикла и составило 0,64 ($p < 0,001$) в цитозоле, 1,2 ($p < 0,001$) в ядрах и 0,71 ($p < 0,001$) суммарно в клетке. Такое изменение соотношений указывает, что во вторую фазу цикла возрастает степень действия прогестерона.

Различие содержания рецепторов и их соотношение в клетке могут быть следствием изменения концентрации эстрогенов и прогестерона в плазме в исследуемые сроки менструального цикла. Так, содержание эстрогенов в плазме крови в первую фазу было равно 186,7 пмоль/л, а прогестерона — 2,41 нмоль/л и соотношение их уровней составило 0,07, хотя во вторую фазу цикла абсолютные значения концентрации обоих гормонов были выше, чем в первую (590 пмоль/л и 40,1 нмоль/л), их соотношение уменьшилось и составило 0,014, что указывает на возрастание функции прогестерона, который, как известно, ингибирует образование как собственных рецепторов, так и рецепторов эстрогенов. Результатом этих изменений является снижение содержания рецепторов половых гормонов в эндометрии на 23—24-й день цикла.

Определение простагландинов в эндометрии показало, что в обеих фазах менструального цикла в нем присутствуют ПГЕ₂ и ПГФ_{2α}. Данные табл. 10.2 свидетельствуют о том, что содержание ПГЕ₂ в эндометрии в пролиферативную и секреторную фазы цикла были одинаковым. В то же время содержание ПГФ_{2α} в секреторную фазу было в 3 раза выше, чем в пролиферативную. В результате этого изменения отношение ПГЕ₂/ПГФ_{2α} уменьшилось с 1,0 в пролиферативную фазу до 0,3 в секреторную фазу цикла.

Таким образом, в контрольную группу вошли здоровые, фертильные женщины, имеющие двухфазный цикл, подтвержденный не только ректальной температурой, но и динамикой изменений половых стероидов, а также гистологическими исследованиями эндометрия. При изучении рецептивных половых гормонов нами установлено, что количество РЭ и РП в эндометрии женщин в середине фолликулярной фазы достоверно выше, чем в середине лютеиновой фазы менструального цикла. Кроме того, уровень РЭ и РП в эндометрии зависит от

Таблица 10.2

Содержание ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} (в нанограммах на 1 мг белка) и цАМФ (в пикомолях на 1 мг белка) в эндометрии женщин в течение нормального менструального цикла

Показатель	Пролиферативная фаза (n=11)	Секреторная фаза (n=11)
ПГФ _{2α}	0,39	1,61
ПГЕ ₂	0,52	0,76
цАМФ	62,97	122,5

концентрации стероидных гормонов в плазме крови, при этом определяющим в этой зависимости является не абсолютное содержание гормонов, а величина их соотношений.

Относительно содержания цАМФ в эндометрии при нормальном менструальном цикле нами обнаружено, что его уровень в секреторную фазу цикла (24—26-й день цикла) в 2 раза выше, чем в пролиферативную (7—8-й день цикла). Содержание ПГФ_{2α} в эндометрии в секреторную фазу цикла в 3 раза выше, чем в пролиферативную, тогда как содержание ПГЕ₂ в эндометрии в секреторную и пролиферативную фазы цикла одинаково.

Уровень Ca²⁺ в плазме крови в течение менструального цикла оставался постоянным.

При обследовании женщин с ППНБ было установлено, что содержание половых гормонов в плазме крови распределилось следующим образом: в раннюю пролиферативную фазу концентрация эстрадиола составила 297 пмоль/л, прогестерона — 2,48 нмоль/л, кортизола — 382 нмоль/л, уровень пролактина — 315 мМЕ/л в первую фазу и 344 мМЕ/л — во вторую; в позднюю секреторную фазу концентрация эстрадиола 523 пмоль/л, прогестерона — 45 нмоль/л, кортизола — 435 нмоль/л.

Сравнивая эти показатели с данными контрольной группы, можно сделать вывод, что уровень стероидных гормонов, кортизола и пролактина у женщин с привычным поздним невынашиванием беременности не отличался от такового у женщин с нормальным менструальным циклом. Отношение уровня эстрогенов к прогестерону в I фазу составило 0,007 (186 пмоль/л и 2,41 нмоль/л соответственно); во II фазу цикла, несмотря на увеличение абсолютных значений эстрогенов и прогестерона (523 пмоль/л и 45,0 нмоль/л), их соотношение уменьшилось почти в 10 раз, что также указывает на возрастающую роль прогестерона во II фазе цикла. Разница в отношении эстрогенов к прогестерону у женщин с привычным поздним невынашиванием беременности по сравнению с кон-

трольной группой объясняется увеличением абсолютного уровня эстрадиола в I фазе по сравнению с контрольной группой, однако эта разница была недостоверной.

Гистологическим исследованием было подтверждено наличие двухфазного цикла у этих женщин. Рецепторы эстрогенов и прогестерона были исследованы в цитозоле и ядрах, проведено суммирование их содержания в клетке и проанализировано РЭ/РП в разные фазы цикла.

Следует отметить, что содержание рецепторов обоих половых гормонов, так же как и в контрольной группе, измеряли в течение менструального цикла и оно было значительно выше в пролиферативную фазу (7—9-й день цикла), чем в секреторную (24—26-й день цикла).

В раннюю пролиферативную фазу цикла суммарное РЭ и РП в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием беременности не отличалось от показателей в контрольной группе. Вместе с тем количество ядерных рецепторов обоих половых гормонов в эндометрии женщин, страдающих привычным поздним невынашиванием беременности, было в 2 раза выше, чем у здоровых женщин (табл. 10.3).

Таблица 10.3

Содержание рецепторов половых гормонов в эндометрии здоровых женщин и с ППНБ в секреторной фазе и после лечения гипербарической оксигенации (в фентомолях на 1 мг ДНК)

Обследованные группы	Рецепторы эстрогенов				Рецепторы прогестерона				ЦРЭ/ЦРП	ЯРЭ/ЯРП	ОПЭ ¹ /ОРП
	ЦРЭ	ЯРЭ	ОРЭ ¹	ЦРЭ/ЯРЭ	ЦРП	ЯРП	ОРП ¹	ЦРП/ЯРП			
Контрольная (n=14)	648	150	792	5,62	1506	116	1611	10,6	0,53	1,31	0,57
Позднее невынашивание (n=16)	1075	350 ²	1462 ²	4,7	1450	388 ²	1949	3,71	0,82 ⁴	1,21	0,68
После лечения ГБО (n=8)	644	173	815	3,42	1538	154 ³	1640	9,14	0,39 ³	0,98	0,45 ⁴

¹Общие рецепторы — сумма цитоплазматических и ядерных рецепторов; ²p<0,05; ³p<0,01; ⁴p<0,001.

В позднюю секреторную фазу цикла изменение рецепции эстрогенов и прогестерона в эндометрии женщины с поздним привычным невынашиванием беременности было более выражено. Прежде всего, как и в раннюю пролиферативную фазу,

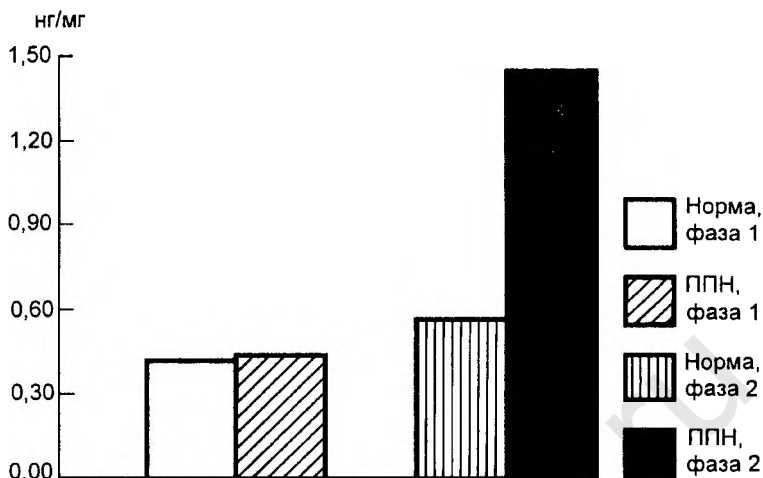


Рис. 10.1. Содержание простагландина E₂ (нг/мг) в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием (ППН) беременности и у здоровых фертильных женщин.

Фаза 1 — пролиферативная; фаза 2 — секреторная.

связывание обоих половых гормонов в ядре в 2 раза превышало показатели контрольной группы.

Помимо этого, в группе женщин с привычным поздним невынашиванием беременности в позднюю секреторную фазу цикла не наблюдали характерного для контрольной группы резкого снижения цитоплазматических рецепторов, т.е. содержание цитоплазматических рецепторов в группе с поздним привычным невынашиванием беременности снизилось в 2 раза, тогда как в контрольной группе более чем в 4 раза. Что касается содержания цитоплазматических рецепторов, то оно не отличалось от уровня у женщин контрольной группы (см. табл. 10.3).

Соотношение РЭ и РП в цитозоле у женщин с привычным поздним невынашиванием беременности было выше, чем у здоровых женщин, а в соотношении общих клеточных рецепторов и прогестерона имело выраженную тенденцию к повышению.

Определение ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием беременности показало, что их содержание в секреторную фазу цикла было значительно выше, чем у женщин контрольной группы, тогда как в пролиферативную фазу оно было одинаковым у женщин обеих групп ($p < 0,05$) (рис. 10.1, 10.2). Резкое увеличение содержания простагландинов в секреторную фазу в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием беременности позво-

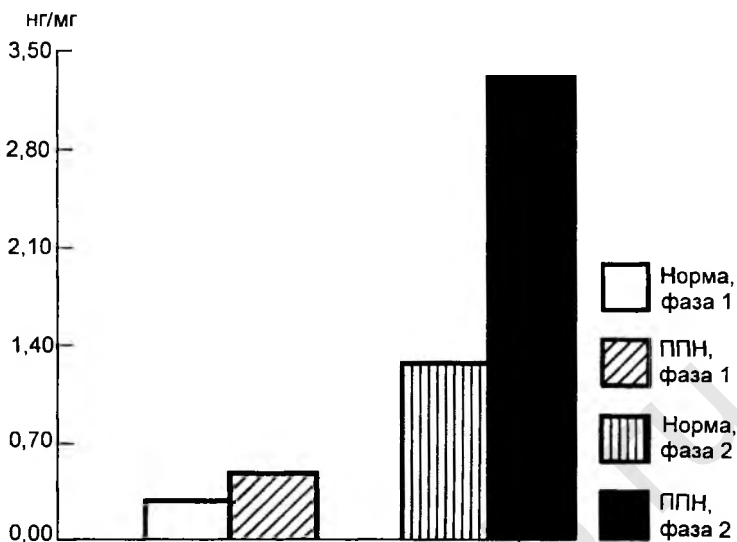


Рис. 10.2. Содержание простагландина F_{2α} (нг/мг) в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием (ППН) беременности и у здоровых фертильных женщин. Фаза 1 — пролиферативная; фаза 2 — секреторная.

ляет предположить, что у них нарушена регуляция синтеза простагландинов.

Содержание цАМФ в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием беременности в I фазу цикла было таким же, как и у женщин контрольной группы, однако в отличие от последних у них менее выражена разница между I и II фазами цикла. Содержание цАМФ в эндометрии женщин в норме и у женщин с привычным поздним невынашиванием беременности было таким же, как и у женщин контрольной группы, однако в отличие от последних у них менее выражена разница между I и II фазами цикла (рис. 10.3). Это различие можно объяснить тем, что содержание цАМФ в секреторную фазу цикла у женщин с привычным поздним невынашиванием беременности было ниже, чем у женщин контрольной группы, хотя это снижение не было статистически достоверным. Можно предположить, что у женщин с привычным поздним невынашиванием беременности в эндометрии имеются какие-либо нарушения аденилатциклазной системы, не позволяющее ей адекватно реагировать на возрастающую потребность цАМФ в процессе беременности.

Учитывая выраженные изменения в эндометрии женщин, страдающих привычным поздним невынашиванием беремен-

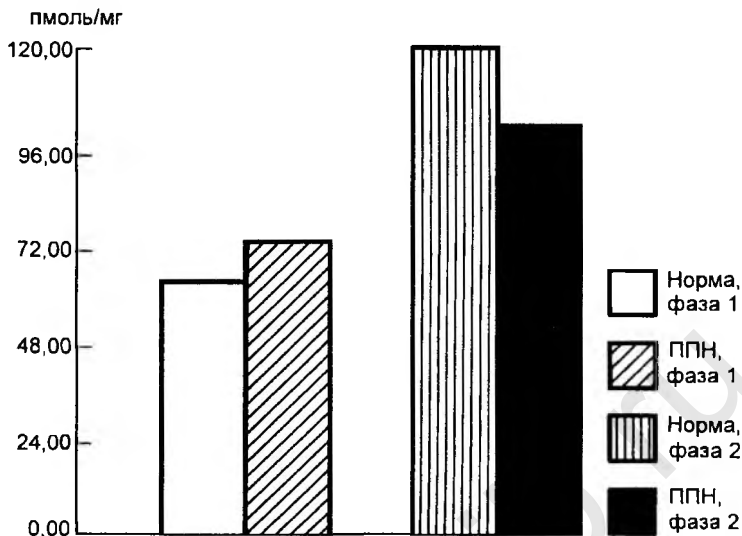


Рис. 10.3. Содержание цАМФ (пмоль/мг) в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием (ППН) беременности и у здоровых фертильных женщин. Фаза 1 — пролиферативная; фаза 2 — секреторная.

ности, у 7 женщин данной группы была проведена гипербарическая оксигенация (ГБО) в режиме 1,7—1,8 АТА, сатурация 40 л, 10 процедур; через сутки после ее окончания была исследована рецепция эстрогенов и прогестерона в цуг-соскобе, взятом на 24—26-й день менструального цикла. Исследование рецепции именно в этот период цикла обусловлено наиболее выраженными изменениями РЭ и РП в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием беременности (см. табл. 10.3). Следует подчеркнуть, что после ГБО в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием беременности наблюдали нормализацию рецепции по каждому из трех показателей:

- снижение связывания в ядрах обоих половых гормонов до уровня контрольной группы;
- снижение связывания эстрогенов во фракции цитозола до значений контрольной группы;
- нормализация соотношения РЭ и РП в цитозоле и клетке в целом.

Таким образом, при обследовании вне беременности у женщин с привычным поздним невынашиванием беременности не было выявлено каких-либо нарушений гормонального ста-

туса или морфологических изменений эндометрия. Однако нами обнаружены определенные биохимические сдвиги в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием беременности: в раннюю пролиферативную и позднюю секреторную фазы менструального цикла у них в 2 раза по сравнению со здоровыми женщинами увеличено содержание РЭ и РП в ядрах и, кроме того, в цитоплазме в позднюю секреторную фазу. После лечения ГБО у женщин с привычным поздним невынашиванием беременности зафиксирована полная нормализация рецепции эстрогенов и прогестерона в эндометрии, что позволяет предположить, что у них снижены процессы окислительного фосфорилирования и митохондриальной энергопродукции.

При определении содержания ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} и цАМФ в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием беременности установлено резкое увеличение содержания обоих простагландинов в секреторной фазе по сравнению с контрольной группой, тогда как в пролиферативной фазе оно было одинаковым в обеих группах (см. рис. 10.1; 10.2). Резкое увеличение содержания простагландинов в секреторную фазу в эндометрии позволяет думать, что у них нарушена регуляция синтеза простагландинов в эндометрии. Возможно, это генетически обусловлено, так как почти 30 % женщин с привычным невынашиванием имели альгоменорею, при которой отмечено увеличение содержания простагландинов в эндометрии. Это нарушение может проявиться в процессе беременности, и связанное с ним повышение синтеза простагландинов может быть одним из патогенетических факторов при привычном невынашивании.

Содержание цАМФ в эндометрии женщин с привычным поздним невынашиванием беременности в I фазу цикла было таким же, как у женщин контрольной группы, однако в отличие от последних у них менее выражена разница между I и II фазами цикла. Содержание цАМФ в секреторную фазу цикла у женщин с привычным поздним невынашиванием беременности было ниже, чем у женщин контрольной группы. Хотя это снижение достоверно, можно предположить, что у женщин с привычным поздним невынашиванием беременности в эндометрии имеются какие-то нарушения аденилатциклазной системы, не позволяющие адекватно реагировать на возрастающую потребность в цАМФ в процессе беременности.

Учитывая, что токолитическое действие β-адреномиметиков осуществляется в результате изменения уровня цАМФ и их применение не дает 100 % эффекта при лечении угрожающих преждевременных родов, необходимы новые препараты для лечения данной патологии. Производные цАМФ, по-видимому, могут оказывать утеродепримирующее действие при угрозе

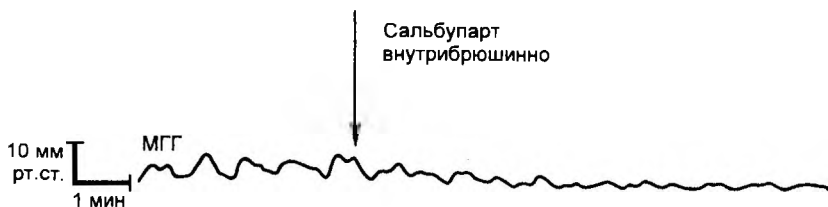


Рис. 10.4. Изменение сократительной деятельности матки беременной крысы (21-й день) под влиянием сальбутарта (0,14 мг/кг).

МГГ — механогистерограмма правого рога матки.

преждевременных родов, однако для их широкого использования в клинике требуется дальнейшее глубокое изучение. В этом плане экспериментальные исследования приобретают большое значение.

Программа экспериментальных исследований предусматривает практические и теоретические задачи и степень предварительной изученности производного цАМФ — дибутирил-цАМФ. Учитывая то, что в литературе практически отсутствуют сведения о влиянии дибутирил-цАМФ на развитие плода, задачей исследования явилось изучение не только функционального состояния материнского организма под влиянием различных доз препаратов, но и биохимических показателей крови, а также эмбриотропных и тератогенных свойств дибутирил-цАМФ при воздействии в плодовой период беременности.

В работе был использован комплекс физиологических, биохимических, макроанатомических и других методов оценки состояния материнского организма и плода.

Эксперименты проведены на 59 беспородных белых самках крыс, получено и обследовано 665 плодов. Животные были разделены на 3 группы. Крысам ежедневно с 16-го по 20-й день беременности (плодовый период) вводили внутривенно дибутирил-цАМФ в дозе 4,6 мг/кг (уровень терапевтической дозы, $1/100$ LD₅₀) — I группа; в дозе 46 мг/кг (в 10 раз выше терапевтической LD₅₀) — II группа; III группу составили контрольные крысы, получавшие в эквивалентном количестве дистиллированную воду.

Результаты обследования беременных самок крыс на 20-й день беременности свидетельствовали о том, что не было изменений в приросте массы тела, поведенческих реакциях, частоте сердечных сокращений в обеих подопытных группах по сравнению с контрольной (рис. 10.4).

Биохимическое исследование крови беременных крыс и их плодов показало, что концентрация глюкозы в крови плодов

**Результаты биохимических исследований крови
беременных крыс и их плодов после введения
дибутирил-цАМФ в плодный период беременности**

Дибутирил- цАМФ, мг/кг	Число живот- ных	Беременные крысы					Плоды крыс		
		АТФ, мг/100 мл	АДФ, мг/100 мл	АМФ, мг/100 мл	АТФ/АДФ+ АМФ	белок	глюкоза, ммоль/л	число плодов	глюкоза, ммоль/л
4,6	10	12,56	2,42	0,51	4,56	62,2	5,96	25	1,76
4,6	10	10,6	5,03	0,46	2,43	61,29	6,68	22	1,83
Контроль- ная группа	10	7,9	2,92	0,61	2,95	61,57	6,3	22	1,76

Примечание. $p < 0,05$.

значительно ниже, чем в крови матери на 21-й день беременности, как в подопытных, так и в контрольной группах (табл. 10.4).

Статистически достоверных отличий по изучаемым показателям у беременных самок обеих групп по сравнению с контролем не обнаружено. Однако зафиксированы тенденция к повышению по отношению к контролю концентрации АТФ в крови крыс, получавших дибутирил-цАМФ, концентрация АДФ во II группе и соотношение АТФ/АДФ+АМФ в I группе, что могло свидетельствовать об улучшении энергетического обеспечения организма под влиянием препарата.

Анализ микроэлементов сыворотки крови самок также не подтвердил статистически достоверных различий в подопытных и контрольной группах. Отмечалась лишь тенденция к снижению концентрации калия во II группе и соответственно повышение соотношения натрия/калий.

Относительная масса внутренних органов животных, получавших дибутирил-цАМФ, в обеих группах не отличалась от контроля.

Как показали результаты анализов эмбрионального материала крыс, на 21-й день беременности не было выявлено изменений у подопытных животных. При исследовании состояния внутренних органов плодов по методу Вильсона и оценки степени оксификации костного скелета у плодов животных, получавших дибутирил-цАМФ, не было обнаружено статистически достоверных отличий от плодов контрольной группы.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований влияния дибутирил-цАМФ на материнский организм, рост и развитие плода свидетельствовали о том, что препарат в дозе 4,6 мг/кг в течение плодного периода беременности не

оказывает отрицательного влияния на функциональное состояние материнского организма и не вызывает аномалий развития у плодов.

Учитывая, что дибутирил-цАМФ можно рассматривать в качестве потенциального гравидопротектора, дальнейшие экспериментальные исследования влияния этого препарата на сократительную деятельность матки и постнатальное развитие потомства представляются перспективными.

akusher-lib.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преждевременные роды являются одной из наиболее серьезных причин неонатальной заболеваемости и перинатальной смертности, а также последующих нарушений состояния ребенка, дальнейшее снижение которых и сохранение здоровья женщины по-прежнему остаются актуальными проблемами современного акушерства.

Основными факторами перинатальной заболеваемости и смертности при преждевременных родах служат тазовое предлежание плода, отслойка плаценты и быстрое течение преждевременных родов. При этих осложнениях в процессе родов перинатальная смертность в 5 раз выше, чем при неосложненном течении преждевременных родов. На долю недоношенных детей приходится 60—70 % ранней неонатальной смертности и 65—75 % — детской смертности, мертворождаемость при преждевременных родах фиксируют в 8—13 раз чаще, чем при своевременных родах.

Определение факторов риска преждевременных родов на примере пациенток специализированного родильного дома показало идентичность полученных данных с популяционными исследованиями. Наиболее значимыми факторами риска преждевременных родов являются социальные (неустроенность семейной жизни, низкий экономический и образовательный уровень, состояние вне брака), демографические (возраст менее 17 лет), окружающей среды (курение, употребление алкоголя, средств наркотического воздействия) и медицинские (состояние здоровья женщины, особенности репродуктивной системы, количество предшествующих преждевременных родов, а также осложненное течение беременности и заболевания в ее процессе).

Преждевременное начало родовой деятельности расценивают не как отдельное заболевание, а как исход различных осложнений беременности. Значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в акушерстве и гинекологии, почти не повлияли на показатели преждевременных родов. В настоящее время их риск отнюдь не снизился. С недоношенностью вследствие преждевременной родовой деятельности по-прежнему связано 20—30 % перинатальной смертности.

Программа профилактики преждевременных родов, по мнению авторов, включает определение женщин с риском преждевременных родов, предупреждение начальных симптомов, указывающих на преждевременные роды, включая состояние шейки матки и сократительную активность матки, неотложная помощь при симптомах преждевременных родов.

Тактика ведения преждевременных родов зависит от их стадии (угрожающие, начинающиеся, начавшиеся), а также от срока беременности, состояния матери и плода, плодного пузыря и раскрытия шейки матки, наличия родовой деятельности и ее выраженности.

Домашнее наблюдение за активностью матки свидетельствует о том, что женщины обычно ощущают только 15 % маточных сокращений, а сокращения, не воспринимаемые ими как сокращения, как раз и играют определенную роль в преждевременных родах и родоразрешении.

Сократительная деятельность матки при преждевременных родах отличается от таковой при своевременных по следующим параметрам: ускорению периода раскрытия шейки матки, укорочению латентной и активной фаз родов, монотонности ритма и уменьшением средней продолжительности родов.

Для быстрого течения преждевременных родов характерны еще большее ускорение раскрытия шейки матки до скорости 0,8—1,0 см/ч в латентную фазу и 3,0—3,8 см/ч в активную фазу родов; уменьшение длительности как латентной, так и активной фаз родов в 2 раза; увеличение количества схваток за 10 мин (от 2 и более), роста маточной активности почти в 2 раза, а также интенсивности схваток по сравнению с нормальным течением преждевременных родов и со своевременными родами.

Механизм регуляции преждевременных родов не имеет принципиальных отличий от своевременных, это подтверждаются гормональные исследования крови, а также однонаправленные изменения в децидуальной ткани ПГФ_{2α} и ПГЕ₂, цАМФ, рецепторов стероидных гормонов. Изменения в децидуе указанных биологически активных веществ указывают на важную роль децидуальной ткани в регуляции родовой деятельности. Увеличенное содержание ПГФ_{2α} и ПГЕ₂ в децидуальной ткани является одним из компонентов более быстрого течения родов.

При преждевременных и своевременных родах уменьшение концентрации прогестерона, некоторое увеличение содержания эстрадиола происходят лишь во втором периоде родов, тогда как уровень кортизола в первом периоде родов возрастает в 2 раза, а во втором — в 3 раза, что может быть реакцией на стресс в родах. Так, почти 30 % женщин с ПР страдали альгодисменореей; известно, что при этой патологии в эндометрии возрастает содержание простагландинов.

Формирование привычных преждевременных родов и поздних выкидышей, обусловленное особенностями состояния репродуктивной системы, сопровождается уменьшением содержания в эндометрии цАМФ во II фазу цикла, увеличением концентрации ПГЕ₂ и ПГФ_{2α}, а также изменением рецепции половых гормонов в пользу эстрогенов.

Выраженные морфофункциональные изменения в плаценте при преждевременных родах, данные интранатальной КТГ и КОС крови пуповины свидетельствуют о наличии хронической гипоксии и плацентарной недостаточности, а также о том, что страдание плода предшествовало началу преждевременных родов.

Определение содержания цАМФ в плазме крови у женщин с угрожающими преждевременными родами может служить дополнительным тестом диагностики угрозы прерывания беременности и более информативным методом оценки эффективности лечения по сравнению с наружным гистерографическим исследованием сократительной деятельности матки.

Нами проанализированы некоторые предложенные методики в плане уменьшения количества преждевременных родов, обобщен выбор фармакологических средств для ингибции преждевременных родов, когда профилактические меры оказались неэффективными. По разработанной нами схеме при коррекции сократительной деятельности матки в процессе быстрых преждевременных родов β-миметиками снижается интенсивность схваток и маточная активность. Использование β-миметиков в процессе быстрых преждевременных родов позволило снизить перинатальную смертность в 1,5 раза.

Прежде всего рекомендуется ингибирующая терапия, при этом следует помнить о сроке беременности. Перинатальная смертность снижается после 30 нед беременности, и прогноз еще более оптимистичен при гестационном возрасте плода 32—34 нед и массе тела более 2000 г.

Другой показатель, который следует учитывать при решении вопроса о риске или пользе — это открытие шейки матки и ее положение во время лечения. Лечение угрожающих преждевременных родов токолитиками высокоэффективно и позволяет пролонгировать беременность до сроков доношенной в 75—80 % случаев. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что токолитическая терапия партусистеном во время родов является эффективным методом для лечения острой гипоксии плода, коррекции нарушенной родовой деятельности и тем самым способствует снижению перинатальной заболеваемости и смертности. По сравнению с партусистеном гинепрал оказывает меньшее кардиоваскулярное и другие побочные действия. Однако сохранить беременность любым токолитиком на длительный срок маловероятно, когда открытие шейки матки превышает 4 см. Тем не менее идеальный пре-

парат для остановки родовой деятельности пока не найден, что связано с нежелательными побочными действиями или с недостаточной его эффективностью. При решении вопроса об использовании препаратов, ингибирующих родовую деятельность, следует быть уверенным в успешном лечении.

При определении срока и метода преждевременного родоразрешения учитывают множество факторов, в числе которых биологическая готовность организма к родам и морфофункциональная зрелость плода.

Оперативное родоразрешение показано при патологии, угрожающей жизни матери, острой и хронической гипоксии плода, не поддающейся медикаментозной терапии, фетоплацентарной недостаточности, тазовом предлежании плода с массой тела не менее 1500 г и аномалиях родовой деятельности. Выживаемость плода при этом во многом зависит от наличия неонатальной службы высокого уровня по выхаживанию детей.

akusher-lib.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абрамченко В.В.* Активное ведение родов. — СПб.: Специальная литература, 1996.
- Абрамченко В.В., Моисеева В.Н., Минин Н.Б.* Лечение дискоординации родовой деятельности β -адреномиметиком — алуpentом//Вестн. АМН СССР. — 1987. — № 1. — С. 51—55.
- Айламазян Э.К.* Акушерство. — СПб.: Специальная литература, 1997.
- Андреева Н.В., Толстых А.С.* Исходы родов при тазовых предлежаниях плода//Акуш. и гин. — 1979. — № 6. — С. 14—15.
- Бакшеев Н.С., Орлов Р.С.* Сократительная функция матки. — Киев: Здоровье, 1976.
- Вихляева Е.М., Хаджаева З.С.* Вопросы диагностики и лечения плацентарной недостаточности при задержке роста плода//Акуш. и гин. — 1984. — № 6. — С. 16—24.
- Голота В.Я., Маркин Л.Б., Радзинский В.Е.* Преждевременные роды.— Киев: Здоровье, 1986.
- Дуда И.В., Дуда В.И.* Клиническое акушерство. — Минск: Высшая школа, 1997.
- Калашишникова Е.П., Федорова М.В.* Недостаточность плаценты//Акуш. и гин. — 1979. — № 8. — С. 57—59.
- Кулаков В.И., Гурова А.И.* Торможение партусистеном преждевременно начавшейся родовой деятельности, побочные реакции//Проблемы донашивания беременности с использованием токолитических препаратов: Матер. симпозиума. — М., 1978. — С. 81—82.
- Лампэ Л.* Интенсивный родовой блок. — Будапешт: изд-во Академии наук Венгрии, 1979.
- Михайленко Е.Т., Курский М.Д., Чуб В.В.* Биохимия родового акта и его регуляция. — Киев: Здоровье, 1980.
- Мурашко Л.Е., Федоров Н.А.* Лечение угрожающих преждевременных родов партусистеном и сальбупартом//Вестн. АН СССР.— 1990.— № 5. — С. 26—29.
- Мурашко Л.Е., Карибаева Б.Ж.* Патогенетическое лечение беременных с угрожающими преждевременными родами//Акуш. и гин. — 1987. — № 10. — С. 30—34.
- Мурашко Л.Е.* Преждевременные роды (клиника, патогенез, тактика ведения): Дис. ... докт. мед. наук: М., 1992. — 286 с.
- Мурашко Л.Е., Гончарова В.Н., Морозова Н.С., Разина Л.* Содержание простагландинов и цАМФ в эндометрии женщин в нормальном менструальном цикле//Пробл. эндокрин.— 1987.— № 1.— С. 29—32.
- Мурашко Л.Е., Асрибекова М.К., Каримова С.К., Сидельникова В.М., Малышева Р.А.* Состояние рецепторного аппарата половых гормо-

- нов в эндометрии при привычном невынашивании поздних сроков//Пробл. эндокрин. — 1991. — № 1. — С. 23—29.
- Мурашко Л.Е., Расулова М.* Причины перинатальных потерь при преждевременных родах//Вопр. охр. мат.— 1988.— № 13.— С. 30—32.
- Пестрикова Т.Ю.* Преждевременные роды (патогенез, клиника, терапия): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1998. — 20 с.
- Савельева Г.М.* Реанимация и интенсивная терапия новорожденных. — М.: Медицина, 1981.
- Савицкий Г.А., Моряк М.Г.* Биомеханизм родовой схватки. — Кишинев, 1983.
- Фанченко Н.Д., Адамян Л.В., Минина Л.С., Хельмунд К.* Состояние эстроген- и прогестеронрецепторных систем эндометрия при доброкачественных опухолях матки и яичников//Акуш. и гин.— 1987.— № 7. — С. 26—28.
- Федорова М.В., Калашникова Е.П.* Плацента и ее роль при беременности. — М.: Медицина, 1986.
- Чернуха Е.А.* Родовой блок. — М.: Триада-Х, 1999.
- Andrews W.W., Tsao J., Goldenberg R.L. et al.* The proterm prediction study: failure of midtrimester cervical sialidase level elevation to predict subsequent spontaneous preterm birth//Am. J.Obstet. gynec. — 1999. — N 180, V. 5. — P. 1121—1126.
- Bakketeig L.S., Haffman H.J.* Epidemiology of preterm birth: Results from a longitudinal study of births in Norway. In: Preterm Labour. Elder MG, Hendricks CH (eds). — London: Butterworths, 1981. — P. 17—46.
- Bowes W.A.* A review of perinatal mortality in Colorado, 1971 to 1978, and its relationship to the regionalization of perinatal services//Am. J. Obstet. Gyn. — 1981. — V. 41. — P. 1045—1052.
- Caritis S., Toig G., Hedinger L., Ashmead G.* A double-blind study comparing ritodrine and terbutaline in the treatment of preterm labor//Am. J. Obstet. Gyn. — 1987 — V. 128. — P. 707.
- Carroll S.G., Sebire N.J., Nicolaides K.H.* Preterm Prelabour Amniorrhexis. — New York — London, 1995.
- Chwalisz K., Garfield R.E., Editors.* Basic Mechanisms Controlling Term and Preterm Birth. — Springer-Verlag, 1993.
- Collins P.L., Zink E.A.* Beta adrenergic receptor antagonist in human amnion//Obstet. Gynecol. — 1993. — N 168. — P. 143—151.
- Dietl J., Arnold H., Haas G. et al.* Delivery of very premature infants: does the caesarean section rate relate to mortality, morbidity, or long-term outcome?//Arch. Gynecol. Obstet. — 1991. — V. 249. — P. 191—200.
- Elder M.G., Hendricks C.H.* Preterm labor. — Butterworths, London, Boston, Sydney, Wellington, Durban, Toronto, 1981.
- Ericson A., Ericson M., Westerholm P., Zetterstrom R.* Pregnancy outcome and social indicators in Sweden//Acta Paediatr. Scand. — 1984. — V. 73. — P. 69—74.
- Eriksen N.L., Parisi V.M., Daust S.* Fetal fibronectin: A method for detecting the presence of amniotic fluid//Obstet. Gyn.— 1994.— V. 80.— P. 451—454.
- Fuchs A.R., Fuchs F., Husslein P. et al.* Oxytocin receptors in human uterus//Am. J. Obstet. Gyn. — 1984. — V. 150. — P. 734—741.

- Fuchs A.R., Behrens O., Helmer H. et al.* Oxytocin and vasopressin receptors in cow uterus. Proceedings of the 4th Inti Conference in Neurohypophysiology. — Copenhagen, July 2–5, 1989.
- Fuchs A.R., Helmer H., Chang S.M. et al.* Concentration of oxytocin receptors in the placenta and fetal membranes in cows during pregnancy and labour//*J. Reprod Fertil.* — 1992. — V. 96. — P. 777–783.
- Gilman A.G.* G proteins: Transducers of receptor generated signals//*Ann. Rev. Biochem.* — 1987. — V. 56. — P. 615–649.
- Goodwin T.M., Zograban A.* Oxytocin receptor antagonists//*Clin. Perinatol.* — 1998. — N 25. — Vol. 4. — P. 837–857.
- Guinn D.A., Goepfert A.R., Owen J., Wenstrom K.D., Haulth J.C.* Terbutaline pump maintenance therapy for prevention of preterm delivery: a double-blind trial//*Am. J. Obstet Gynec.* — 1999. — N 180. — June. — Vol. 6. — P. 1594–1595.
- Guinn D.A., Goldenberg R.L., Cliver S.P., Owen J.* Relationship of gestational age and cervical dilation to the timing of delivery//*J. Obstet. Gynec. Neonatal Nurs.* — 1999. — N 28. — Vol. 3. — P. 255–263.
- Haeusler M.C., Konstantiniuk P., Dorfer M., Weiss P.A.* Amniotic fluid insulin in gestational diabetes: safety and acceptance of amniocentesis//*Am. J. Obstet. Gynec.* — 1998. — N 179. — October. — Vol. 4. — P. 917–920.
- Hagberg B.* Epidemiological and preventive aspects of cerebral palsy and severe mental retardation in Sweden//*European J. Pediatrics:* 1979. — N 130. — P. 71–78.
- Hagen B., Skjeldestad F.E.* The outcome of pregnancy after CO₂ LASER conisation of the cervix//*Br. J. Obstet. Gynec.* — 1993. — V. 1000. — P. 717–720.
- Hall M.H.* Incidence and distribution of preterm labour. In: *Pre-term Labour and its Consequences.* Proceedings of the Thirteenth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Beard RW, Shrp F (eds). London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 5–13, 1985.
- Hartmann K., Thorp J.M., McDonald T.L., Savitz D.A., Granados J.L.* Cervical dimensions and risk of preterm birth: a prospective cohort study//*Paediatr. Perinat. Epidemiol.* — 1999. — N 13. — Vol. 2. — P. 205–217.
- Hammerman C., Glaser J., Kaplan M., Schimmel M.S., Ferber B., Fidelman A.I.* Indomethacin tocolysis increases postnatal patent ductus arteriosus severity//*Obstet. Gynec.* — 1998. — N 92. — Vol. 5. — P. 837–841.
- Hansen W.R., Keelan J.A., Skinner S.J., Mitchell M.D.* Key enzymes of prostaglandin biosynthesis and metabolism. Coordinate regulation of expression by cytokines in gestational tissues: a review//*Arch. Gen Psychiatry.* — 1999. — N 56. — Vol. 7. — P. 634–638.
- Heffner L.J., Sherman C.B., Speizer F.E., Weiss S.T.* Clinical and environmental predictors of preterm labour//*Obstet. Gynec.* — 1993. — V. 81. — P. 750–757.
- Hendrix N.W., Chauhan S.P., Magann E.F., Martin J.N., Morrison J.C., Devoe L.D.* Intrapartum amniotic fluid index: a poor predictor of abnormal fetal size//*Am. J. Prev. Med.* — 1998. — N 15. — October. — Vol. 3. — P. 220–227.
- Hill G.B.* Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora//*Ann Periodontol.* — 1998. — July 3. — N 1. — P. 222–232.

- Hoffman J.D., Ward K.* Genetic factors in preterm delivery//Epidemiology. — 1999. — N 10. — Vol. 2. — P. 148—152.
- Iams J.D., Johnson F.F., Creasy R.C.* Prevention of preterm birth//Clin. Obstet. Gynec. — 1988. — N 31. — P. 599—615.
- Jackson M., Dudley D.J.* Endocrine assays to predict preterm delivery//Clin. Perinatol. — 1998. — N 25. — Vol. 4. — P. 819—836.
- Jay D.* Preterm labour//Clin. Obstet. Gynec.— 1988.— N 3.— Vol. 31.— P. 519—669.
- Kimberlin D.F., Hauth J.C., Owen J., Bottoms S.F., Lams J.D., Vercer B.M.* Indicated versus spontaneous preterm delivery//Am. J. Obstet. Gynec.— 1999. — N 180. — Vol. 3. — P. 665—669.
- Kisilevsky B.S., Hauns S.M., Low J.A.* Maturation of body and breathing movements in 24—33 week-old fetuses threatening to deliver prematurely//Int. J. Gynaec. Obstet. — 1999. — N 64. — Vol. 3. — P. 233—237.
- Kniss D.A., Iams J.D.* Regulation of parturition update. Endocrine and paracrine effectors of term and reterm labor//Am. J. Perinatol. — 1998. — N 15. — Vol. 9. — P. 549—555.
- Kobayashi M., Akahane M., Minami K., Moro M., Ajisawa Y., Inoue Y., Kawarabayashi T.* Role of oxytocin in the initiation of term and preterm labor in rats//Am. J. Obstet. Gynec. — 1000. — N 180. — Vol. 3. — P. 581—586.
- Kramer W.B., Saade G.R., Belfort M., Dorman K., Mayes M., Moise K.J.* A randomized double-blind study comparing the fetal effects of sulindae to terbutaline during the management of preterm labor//Paediatr. Perinat. Epidemiol. — 1999. — N 13. — Vol. 1. — P. 114—125.
- Kurklund-Blomberg N.V., Cnattingius S.* Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery//Am. J. Obstet. Gynec. — 1998. — N 179. — October. — Vol. 4. — P. 1051—1055.
- Lam F., Elliott J., Jones J.S., Katz M.* Clinical issues surrounding the use of terbutaline sulfate for preterm labor//N.Engl.J.Med. — N 339. — November 12. — Vol. 20. — P. 1434—1439.
- Lameier L.N., Katz V.L.* Amnioinfusion: a review//Obstet. Gynec. surv. L. — 1993. — N 48. — Vol. 12. — P. 829—836.
- Lawrence S., Rosenfeld C.R.* Fetal pulmonary development and abnormalities of amniotic fluid volume//Sem Perinat. L. — 1986. — N 10. — P. 142—153.
- Licksmith G.J., Clark P., Duff P., Schultz G.S.* Amniotic fluid matrix metalloproteinase-9 levels in women with preterm labor and suspected intra-amniotic infection//Ceska Gynekol. — 1999. — N 64. — Vol. 1. — P. 10—19.
- Licksmith G.J.* Antibiotic therapy in preterm premature pulture of membrane//Clin. Obstet Gynec. — 1998. — N 41. — Vol. 4. — P. 849—863.
- Lockwood C.J., Kuczunski E.* Markers of risk of preterm delivery//Am. J. Epidemiol. — 1999. — N 149. — Vol. 10. — P. 908—915.
- Macones G.A., Segel S.Y., Stamilio D.M., Morgan M.A.* Predicting delivery within 48 hours in women treated with parenteral tocolysis//Obstet. Gynec. — 1999. — N 93. — Vol. 3. — P. 396—402.
- Majzoub J.B., McGregor J.A., Lockwood C.J.* A central theory of preterm and term labor//Am. J. Obstet. Gynec. — 1999. — N 180. — Vol. 1. — P. 226—231.

- Martius J.A., Steck T., Aehler M.K., Wulf K.H.* Risk factors associated with preterm and early preterm univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria//*Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.*— 1998.— N 80.— Vol. 2.— P. 159—160.
- Micamo H., Kawazoe K., Sato Y., Imai A., Tamaya Y.* Preterm labor and bacterial intraamniotic infection//*Am. J. Obstet. Gynec.* — 1998. — N 179. — December. — Vol. 6. — P. 1553—1558.
- Mijovic G.E., Zakar T., Angelova J., Olson D.M.* Prostaglandin endoperoxide H synthase mRNA expression in the human amnion and decidua during pregnancy and in the amnion at preterm labor//*Gynec. Endocrinol.* — 1998. — N 12. — Vol. 6. — P. 421—427.
- Niebil J.R., Blake D.A., White R.D.* The inhibition of premature labor with indomethacin//*Am. J. Obstet. Gynec.* — 1980. — N 137. — P. 1014—1019.
- Nondonfaz N., Thounsing H., Van Cauwenberge J.R., Fodart J.M.* Prevention of prematurity in the French community at the approach of the year 2000//*Gynec. Obstet. Invest.* — 1999. — N 48. — Vol. 1. — P. 29—32.
- Oei S.G., Oei S.K., Brolmann H.A.* Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor//*Obstet. Gynec.* — 1999. — N 93. — Vol. 1.— P. 156.
- Papageorgiou A.N., Desgranges M.F., Masson M. et al.* The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome. A controlled double blind study//*Pediatrics.* — 1979. — Vol. 63. — P. 73—79.
- Paul V.K., Gupta U., Singh M., Nag V.L.* Association of genital mycoplasma colonization with low birth weight//*Z.Geburtshilfe Neonatal.* — 1998. — N 202. — September. — Vol. 5. — P. 192—196.
- Robichaux A.G., Stedman C.M., Hamer C.* Uterine activity in patients with cervical cerclage//*Obstet. Gyn.* 1990. — Vol. 76. — P. 63—69.
- Rodrigues T., Barros H.* Risk factors for preterm labor//*Pediatr Rev.* — 1999. — N 20. — Vol. 2. — P. 57—63.
- Romero R., Mazor M.* Infection and preterm labor//*Clin. Obstet. Gynec.* — 1988. — Vol. 31. — 553 p.
- Saigal S., Rosenbaum R., Stoskopf B., Milner R.* Followup of infants 501—1500 g birthweight delivered to residents of a geographically defined region with perinatal intensive care facilities//*J. Pediatr.* — 1982. — Vol. 100. — P. 606—613.
- Savitz D.A., Dole N., Williams J., Thorp J.M., McDonald T., Carter A.S., Eucker B.* Determinants of participation in an epidemiological study of preterm delivery//*Paediatr. Perinat. Epidemiol.* — 1999. — N 13. — Vol. 1. — P. 58—64.
- Schorr S.J., Ascarelli M.N., Rust O.A., Ross E.L.* A comparative study of ketorolac (Toradol) and Magnesium sulfate for arrest of preterm labor//*Contracept. Fertil. Sex.* — 1998. — N 26. — Vol. 9. — P. 627—633.
- Sekiya T., Ishihara K., Yoshimatsu K., Fucami T.* Detection rate of the cervical gland area during pregnancy by transvaginal sonography in the assessment of cervical maturation//*Ultrasound Obstet. Gynec.* — 1998. — N 12. — Vol. 5. — P. 328—333.
- Setrey A., Keelan P., Murray D.* The molecular mechanism of term and preterm labour: recent Progress and clinical implications//*Clin. Obstet. Gynec.* — 1977. — N 3. — September. — Vol. 40. — P. 460—479.

- Shumway J., O'Campo P., Gielen A., Witter F.R.* Preterm labour, placental abruption, and premature of membranes in relation to maternal violence or verbal abuse//*Ryoikibetsu Shocogun Shirizu*. — 1999. — N 25. — Vol. 3. — P. 192—198.
- Simcheon M.J., Dulitzky M., Mashiach S., Friedman S.A., Schiff E.* Adjustment of magnesium sulfate infusion rate patients with preterm labor//*Am. J. Obstet. Gynec.* — 1998. — N 179. — October. — Vol. 4. — P. 994—998.
- Spearing G.* Alcohol, Indomethacin and Salbutamol//*Obstet. Gynec.* — 1979. — N 53. — P. 171—173.
- Towers C.V., Carr M.N., Padilla G., Asrat T.* Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin//*Am. J. Obstet. Gynec.* — 1998. — N 179. — October. — Vol. 4. — P. 879—883.
- Tuck S., Ment L.R.* A follow up study of very low birthweight infants receiving ventilatory support by face mask//*Developmental Medicine and Child Neurology*. — 1980. — N 22. — P. 633—641.
- Tuntiseranee P., Geater A.* The effect of heavy maternal workload on fetal growth retardation and preterm delivery//*Arch/Dis/Child. fetal, Neonatal Ed.* — 1998. — N 79. — Vol. 2. — P. 135—140.
- Walker E.M., Patel N.B.* Mortality and morbidity in infants born between 20 and 28 weeks gestation//*Br.J.Obstet. Gynec.* — 1987. — N 94. — P. 670—674.
- Wasser S.K.* Stress and reproductive failure//*Am. J. Obstet. Gynec.* — 1999. — N 180. — Vol. 1. — P. 264—266.
- Watson W.J., Stevens D., Welter S., Day D.* Observations on the sonographic measurement of cervical length and the risk of premature birth//*J. Matern fetal Med.* — 1999. — N 8. — Vol. 1. — P. 12—16.
- Weismiller D.G.* Preterm labor//*Z. Geburtshilfe Neonatal.* — 1998. — N 202. — Vol. 6. — P. 247—250.
- Wertz J.P., Frising M., Arendt J.* The treat of premature labor//*N. Engl. J. Med.* — 1998. — N 339. — December. — Vol. 25. — P. 1859—1860.
- Williams P.D., Bock M.G., Evance B.E., Freidenger R.M., Pettibone D.J.* Progress in the development of oxytocin antagonists for use in preterm labor//*Adv. Exp. Med. Biol.* — 1998, 1449. — P. 193—200.
- Wong J., Levine D.* Sonographic assessment of the cervix in pregnancy//*Semin Ultrasound CT MR.* — 1998. — August, 19. — P. 370—380.

Монография

**Владимир Иванович Кулаков,
Людмила Евгеньевна Мурашко**

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Зав. редакцией *Т.П. Осокина*
Художественный редактор *С.Л. Андреев*
Технический редактор *Н.А. Биркина*
Корректор *Т.И. Бучнева*

ЛР № 010215 от 29.04.97. Сдано в набор 07.03.2002. Подписано к печати 13.03.2002. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бумага офс. № 1. Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Усл.печ.л. 11,0. Усл.кр.-отт. 12,50. Уч.-изд.л. 11,05. Тираж 3000 экз. Заказ № 0203920.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина». 101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленных диапозитивов в ОАО «Ярославский полиграфкомбинат» 150049, Ярославль, ул. Свободы, 97.



ISBN 5-225-04133-7



9 785225 041335

ВНИМАНИЮ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В ОБЛАСТИ ГИНЕКОЛОГИИ

В издательстве «Медицина» готовится к выпуску учебник В.И.Кулакова, Л.В.Адамян «Гинекология» для слушателей системы последипломного образования.

В учебнике описаны гинекологические заболевания, патогенетические механизмы их развития, современные классификации, клинические варианты течения, в том числе неотложные состояния. Предложена дифференцированная тактика ведения женщин с болезнями половой сферы и функциональными расстройствами. Представлены методы диагностики, дана оценка их информативности, изложены принципы скрининга и динамического наблюдения за гинекологическими больными, методы лекарственной терапии, вспомогательные репродуктивные технологии, ход и методики операций с помощью разнообразных технических средств (инструментов, хирургических энергий, вспомогательных средств и шовных материалов) при эндоскопических (лапароскопических, гистероскопических), традиционных (чревосечение и влагалищных) и комбинированных операциях. Освещены возможные ближайшие и отдаленные осложнения хирургических вмешательств, способы их коррекции, принципы предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации больных.



Кулаков Владимир Иванович – академик РАМН, вице - президент РАМН, председатель Межведомственного совета РАМН по акушерству и гинекологии, председатель хирургического совета ВАК по хирургическим наукам, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии послевузовского профессионального образования Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, главный специалист Медицинского центра Управления делами Президента РФ, главный акушер - гинеколог МЗ РФ, лауреат двух государственных премий в области науки и техники, президент Национальной ассоциации гинекологов - эндоскопистов России, член различных зарубежных обществ акушерства и гинекологии, главный редактор журнала "Акушерство и гинекология". Автор 500 научных работ.



Мурашко Людмила Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения профилактики и лечения патологии беременных, президент Российской Ассоциации гестоза, главный редактор журнала "Проблемы беременности". Л.Е.Мурашко - автор более 200 научных работ в области акушерства и гинекологии, в том числе учебных пособий, методических рекомендаций.